

**І.В. Баланюк**

## ВПЛИВ ДИСБІОЗУ ТОВСТОЇ КИШКИ НА ПАРАМЕТРИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Буковинський державний медичний університет

*При дослідженні у 76 хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД ступеня дисбіозу товстої кишки та параметрів клітинного імунітету встановлено, що середні значення CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів та імунорегуляторного індексу (IPI) знижені при всіх ступенях дисбіозу, але тільки при III-IV клінічній стадії недуги вони достовірно нижчі за норму (кількість CD4<sup>+</sup> клітин <570, IPI <1,0, p < 0,05).*

*Доведено безпосередній вплив дисбіозу на зазначені параметри клітинного імунітету: з його поглибленням при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, рівні CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у сироватці крові та IPI проявляють чітку тенденцію до зниження.*

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція/СНІД, дисбіоз товстої кишки, клітинний імунітет.

В основі імунодефіциту при ВІЛ-інфекції лежить прогресуюче зменшення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, що є результатом їх постійного руйнування та недостатнього поповнення їх кількості з клітин-попередників. Добре відомо, що зниження числа CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів при ВІЛ-інфекції підвищує ризик опортуністичних інфекцій, злоякісних новоутворень та інших захворювань, які віднесено до діагностичних критеріїв СНІДу [1, 2]. Зменшення кількості CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцитів є основним маркером ВІЛ-інфекції, критерієм прогресування недуги й оцінки ефективності терапії [3-5].

В останні роки накопичені відомості про те, що мікрофлора кишечнику виконує і регулює багато функцій, що підтримують гомеостаз макроорганізму [6]. Зміни мікрофлори супроводжуються порушеннями в стані імунної системи організму людини [7].

Тому метою роботи було порівняння дисбіотичних змін при ВІЛ-інфекції з основним параметром клітинного імунітету – кількістю CD4<sup>+</sup> клітин, а також з IPI, який є показником реактивності імунної системи.

### Пацієнти і методи

У 76 хворих на ВІЛ-інфекцію (18 перебували у I, 35 – у II, 14 – у III і 9 – у IV клінічній стадії недуги) зіставили ступінь дисбіозу товстої кишки та параметри клітинного імунітету.

Мікробіологічний пейзаж калу вивчали згідно з методичними рекомендаціями [8]. Здійснювали мікробіологічне дослідження фекалій з визначенням характеру і ступеня мікробної колонізації, тобто ідентифікували найбільш значущі групи мікроорганізмів [9].

Для дослідження імунного статусу у хворих здійснювали забір венозної крові з ліктьової вени натще в ранковий час. Кров збирали у вакуумну пробірку, що містить антикоагулянт КЗЕДТА (1,5+0,15 мг/мл крові) [10]. Параметри клітинного імунітету досліджували у лабораторії Тернопільського обласного комунального центру профілактики і боротьби зі СНІДом на проточному цитофлуориметрі «Beckman Coulter» (США).

У нормі кількість CD4<sup>+</sup> клітин становить від 570 до 1100 в мкл сироватки крові; CD8<sup>+</sup> клітин – від 450 до 850 в мкл сироватки крові, їх IPI (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) – від 1,0 до 1,7 [11].

### Результати досліджень та їх обговорення

Дослідження клітинного імунітету при різних клінічних стадіях ВІЛ-інфекції показало, що при I стадії недуги в 5 з 18 хворих (27,8 %) кількість CD4<sup>+</sup> клітин залишалася в межах норми, але у більшості вже була підвищена кількість CD8<sup>+</sup> клітин, коефіцієнт CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> виявився зниженим у 14 пацієнтів з 18 (77,8 %). Важливо, що глибокий дисбіоз товстої кишки (III-IV ступінь) не зареєстровано в жодної особи у цій клінічній стадії ВІЛ-інфекції.

При II стадії хвороби в абсолютної більшості пацієнтів була зменшена кількість CD4<sup>+</sup> клітин (31 з 35) і збільшена кількість CD8<sup>+</sup> (31 з 35 хворих – 88,6 %). Необхідно відзначити, що з поглибленням дисбіозу усе рідшими були нормальні показники кількості CD4<sup>+</sup> клітин та коефіцієнт CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (IPI).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

З наростанням імунодефіциту коефіцієнт CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (IPI) зменшується паралельно з кількістю CD4<sup>+</sup> клітин. Так, при III і IV стадіях ВІЛ-інфекції в усіх пацієнтів обидва зазначені показники були критично знижені.

При зіставленні параметрів клітинного імунітету і ступеня дисбіозу товстої кишки (табл. 1) перш

за все було встановлено, що у більшості ВІЛ-інфікованих був кишковий дисбіоз того чи іншого ступеня. Тільки у 6 з них змін нормобіоти не виявлено. Важливо, що 5 з них перебували у I-II і тільки 1 – у III клінічній стадії ВІЛ-інфекції. Щоправда, показники клітинного імунітету у частини з них ще не були знижені.

Таблиця 1

Параметри клітинного імунітету у хворих з дисбіозом товстої кишки різного ступеня

Ступінь дисбіозу	Імунологічні параметри											
	I стадія ВІЛ-інфекції (n=18)			II стадія ВІЛ-інфекції (n=35)			III стадія ВІЛ-інфекції (n=14)			IV стадія ВІЛ-інфекції (n=9)		
	Кількість хворих	Кількість CD4 <sup>+</sup> , кл./мм <sup>3</sup> (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 <sup>+</sup> , кл./мм <sup>3</sup> (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 <sup>+</sup> , кл./мм <sup>3</sup> (M±m)	IPI (M±m)	Кількість хворих	Кількість CD4 <sup>+</sup> , кл./мм <sup>3</sup> (M±m)	IPI (M±m)
0 (n=6)	3 (16,7 %)	808±87	0,91±0,15	2 (5,7 %)	422, 530	0,75-0,99	1 (7,1 %)	181	0,54	0	-	-
I (n=18)	11 (61,1 %)	544±75	0,94±0,12	5 (14,3 %)	383±73	0,75±0,11	1 (7,1 %)	109	0,51	1 (11,1 %)	94	0,43
II (n=23)	4 (22,2 %)	539±96	0,78±0,09	13 (37,1 %)	366±57	0,66±0,12	4 (28,6 %)	170±51	0,55±0,15	2 (22,2 %)	69, 93	0,36-0,53
III (n=18)	0	-	-	10 (28,6 %)	340±58	0,60±0,10	4 (28,6 %)	158±56	0,54±0,14	4 (44,5 %)	73±29	0,40±0,19
IV (n=11)	0	-	-	5 (14,3 %)	319±86	0,56±0,17	4 (28,6 %)	143±63	0,50±0,16	2 (22,2 %)	54, 78	0,28-0,42
Всього-хворих	18 (100 %)			35 (100 %)			14 (100 %)			9 (100 %)		
Середнє значення		637,0±88,4	0,91±0,13		377,0±69,8	0,68±0,14		165,5±56,3	0,58±0,15		81,4±23,4	0,40±0,17

При I-II ступені дисбіозу кількість CD4<sup>+</sup> клітин та IPI були критично знижені відповідно у 9 з 11 (81,8 %) та у 3 з 4 (75,0 %) хворих. Дисбіозу товстої кишки III-IV ступеня в жодного пацієнта у I клінічній стадії ВІЛ-інфекції не виявлено.

II стадія недуги характеризувалася зіставними змінами CD4<sup>+</sup> та IPI. Причому III-IV ступінь дисбіозу супроводжувався зниженням числа CD4<sup>+</sup><570 клітин в 1 мм<sup>3</sup> плазми крові та IPI відповідно у 9 з 10 (90,0 %) та всіх 5 (100,0 %) пацієнтів.

При III стадії ВІЛ-інфекції кожен ступінь дисбіозу неодмінно супроводжувався паралельним зниженням обох досліджуваних показників клітинного імунітету в усіх випадках.

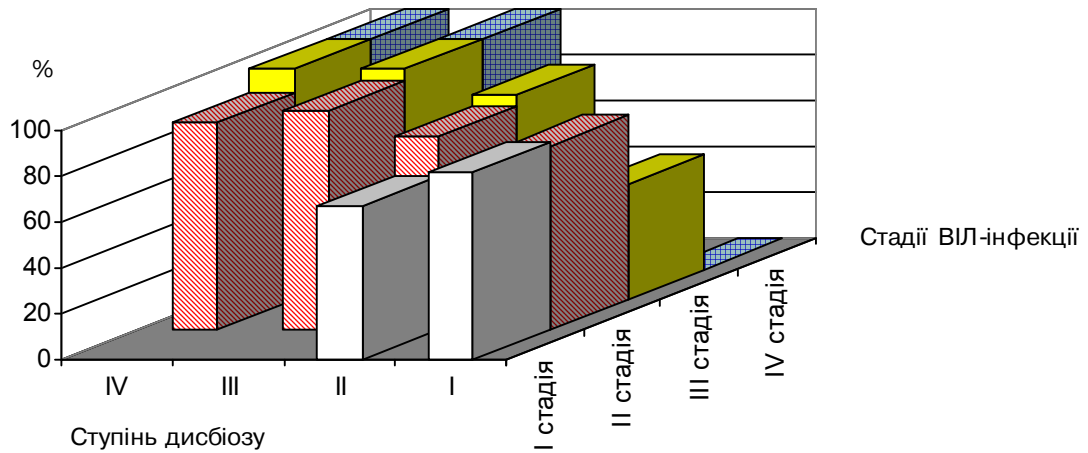
Так само в усіх хворих, які перебували у IV стадії ВІЛ-інфекції, кількість CD4<sup>+</sup> та рівень IPI були нижчі за норму при усіх ступенях дисбіозу. Попри невелику кількість пацієнтів у цій клінічній стадії, простежується тенденція до почастішання випадків

глибокого дисбіозу (III-IV ступені) у термінальній стадії ВІЛ-інфекції.

Отже, ступінь дисбіозу кишечника на даному етапі розвитку ВІЛ-інфекції певною мірою впливав на частоту зменшення CD4<sup>+</sup> клітин (мал. 1).

Для уточнення зв'язку біоценозу товстої кишки та імунітету зіставили виразність змін досліджуваних параметрів клітинного імунітету зі ступенем дисбіозу (табл. 1). Встановили, що при I клінічній стадії ВІЛ-інфекції кількість CD4<sup>+</sup> клітин становила (637,0±88,4), при II – (377,0±69,8), при III – (165,5±56,3) і при IV – (81,4±23,4) кл./мм<sup>3</sup>. Причому біоценоз товстої кишки накладав свій відбиток на рівень CD4<sup>+</sup> лімфоцитів. Так, з поглибленням ступеня дисбіозу, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, він проявляв чітку тенденцію до зниження: при I стадії недуги – від (808±87) до (539±96) кл./мм<sup>3</sup>, при II – від 530 до (319±86) кл./мм<sup>3</sup>, при III – від 181 до 109 кл./мм<sup>3</sup> і при IV – від 94 до 54 кл./мм<sup>3</sup>.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



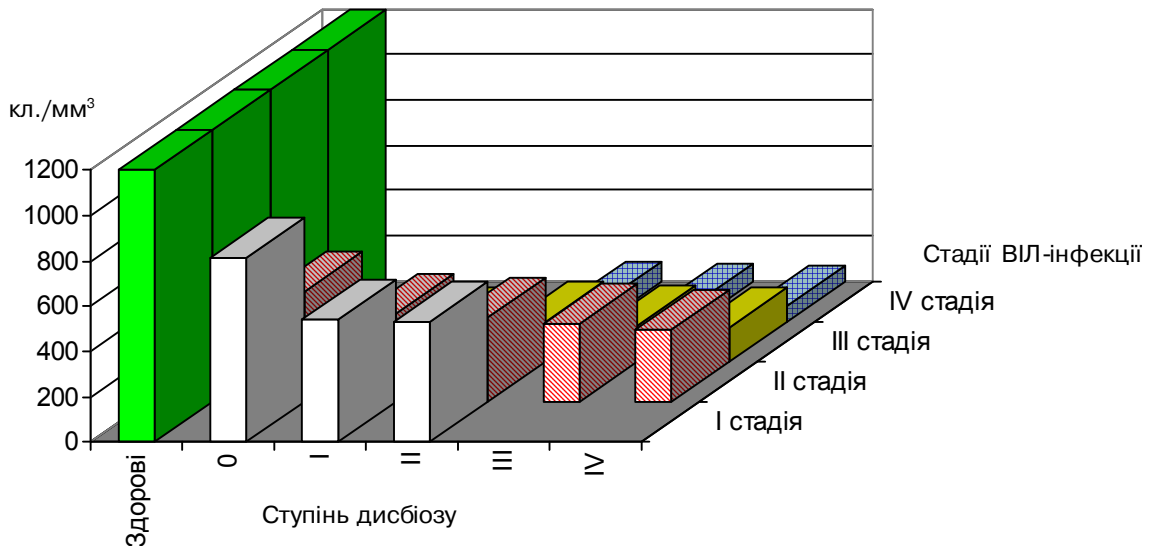
Мал. 1. Відсоток хворих на ВІЛ-інфекцію, в яких кількість CD4<sup>+</sup> знижена (<570 кл./мм<sup>3</sup>), при різному ступені дисбіозу товстої кишки.

Коефіцієнт CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> демонстрував подібну динаміку. Зокрема, він також проявляв тенденцію до зниження при наростанні глибини дисбіозу товстої кишки. Так, при I стадії ВІЛ-інфекції IPI коливався в межах (0,91±0,15)-(0,78±0,09), при II – 0,99-(0,56±0,17), при III – (0,55±0,15)-(0,50±0,16) і при IV – 0,43-0,28).

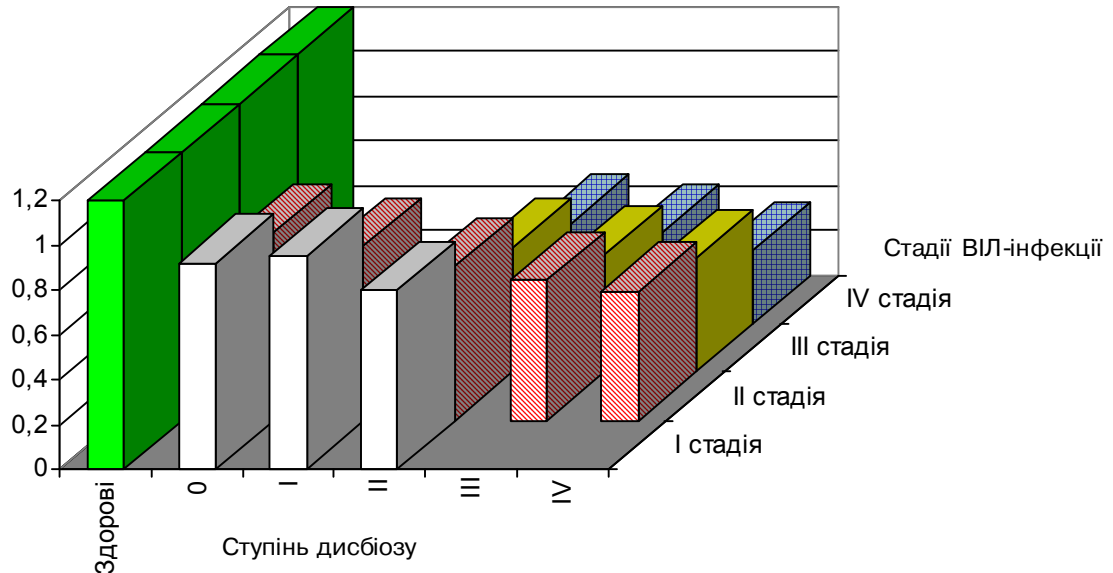
Отже, середні значення обох показників клітинного імунітету були знижені при всіх ступенях дисбіозу товстої кишки, але тільки при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції вони достовірно нижчі за норму (кількість CD4<sup>+</sup> клітин <570, IPI<1,0, P<0,05). Величини обох параметрів клітинного імунітету з поглибленням дисбіозу від 0 до IV ступеня демонструють чітку тенденцію до зниження (мал. 2, 3).

Таким чином, встановлено зв'язок між ступенем дисбіозу і виразністю імунологічних зрушень (кількісними параметрами клітинного імунітету): при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції з наростанням ступеня дисбіозу товстої кишки рівень CD4<sup>+</sup> клітин у сироватці крові та коефіцієнт CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (IPI) проявляють чітку тенденцію до зниження.

Відомо, що основна дія ВІЛ спрямована на одну із субпопуляцій Т-лімфоцитів, а саме – на CD4<sup>+</sup> Т-лімфоцити. Характерним для ВІЛ-інфекції є зростаюче виснаження субпопуляції CD4<sup>+</sup>, яке потрібно розглядати як прояв наростаючої деструкції імунної системи та її морфологічних структур [12].



Мал. 2. Порівняння кількості CD4<sup>+</sup> клітин у хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товстої кишки різного ступеня.



Мал. 3. IPI у хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товстої кишки різного ступеня.

За даними М. Lederman (2007) [13] і J. Brenchley (2007) [14], однією з причин цього є бактерійні продукти (пептидоглікан і бактерійний сегмент 16sДНК), рівень яких корелює зі ступенем імунної активності Т-клітин і рівнем CD4<sup>+</sup> лімфоцитів. Ймовірно, це може пояснити й виявлений нами факт впливу дисбіозу товстої кишки на виразність імунологічних зрушень.

З другого боку, значне зменшення CD4<sup>+</sup> Т-клітин при ВІЛ-інфекції підсилює процес мікробної транслокації. ВІЛ порушує цілісність слизової оболонки, тим самим створюючи умови для розвитку дисбіозу кишечника [14]. Це дає підставу вважати, що дисбіоз товстої кишки і параметри клітинного імунітету є взаємозалежними та взаємозумовленими явищами.

#### Висновки

1. У хворих на ВІЛ-інфекцію з дисбіозом товстої кишки середні значення CD4<sup>+</sup> лімфоцитів та IPI знижені при всіх ступенях дисбіозу товстої кишки, але тільки при III-IV клінічній стадії ВІЛ-інфекції вони достовірно нижчі за норму.

2. Дисбіоз безпосередньо впливає на зазначені параметри клітинного імунітету: з його поглибленням при усіх клінічних стадіях ВІЛ-інфекції, попри відсутність статистично достовірних відмінностей, рівні CD4<sup>+</sup> лімфоцитів у сироватці крові та IPI проявляють чітку тенденцію до зниження.

#### Література

1. Барлет Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Д. Барлет, Д. Галант. – ММНІV, 2007. – 557 с.
2. Патоморфологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Н.В. Матієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик, В.Н. Тищенко // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3 (69). – С. 15-23.
3. Stein D.S. CD4<sup>+</sup> lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease / D.S. Stein, J.A. Korvick, S.H. Vermund // J. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 165. – P. 352-363.
4. Plasma viral load and CD4<sup>+</sup> lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection / [J. Mellors, A. Munoz, J. Giorgi et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 126. – P. 946-954.
5. Chaplin J.W. HIV pathogenesis: gp120-antibody complexes bind CD4 and kill T4 cells – immunotoxin therapy should prevent the progression of HIV to AIDS / J.W. Chaplin // Med. Hypothes. – 2009. – Vol. 52. – P. 133-146.
6. Резолюція Всеросійської науково-практичної конференції «Дисбактеріозы и эубиотики» // Журн. микробиол., епидемиол. и иммунобиол. – 2006. – № 5. – С. 124-125.
7. Михайлова Н.Р. Микробный биоценоз кишечника у больных ВИЧ-инфекцией и способ его коррекции: автореф. ... дисс. канд. мед. наук / Н.Р. Михайлова. – Оренбург, 2008. – 23 с.
8. Микробиологическая диагностика дисбактериозов: Метод. рекомендации / [В.А. Знаменский, В.Н. Дегтяр, С.Н. Кузьминский и др.]. – Киев, 1986. – 27 с.
9. Грачёва Н.М. Применение бактериальных биологических препаратов в практике лечения больных кишечными инфекциями, диагностика и лечение дисбактериоза кишечника: Метод. реком. / Н.М. Грачёва, Г.И. Гончаров, А.А. Аваков. – М., 1986. – 23 с.
10. Nicholson J.K. Selection of CD4<sup>+</sup> lymphocytes as prognostic markers of HIV-infection / J.K. Nicholson, T.A. Green // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 126. – P. 946-954.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

11. Определение количества CD-4 Т-лимфоцитов у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), на проточном цитометре: Метод. рекомендации / Л.В. Серебровская, Ю.Р. Сидтыкова, Е.В. Буравцова, В.В. Покровский. – М., 2004. – 24 с.

12. Pantaleo G. The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection / G. Pantaleo // Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 328. – P. 327-333.

13. Lederman M. How HIV makes you sick: mechanisms of CD4 T-cell loss and recovery / M. Lederman // 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract MOPL102.

14. Brenchley J. Bacterial translocation and T-cell dysfunction in HIV / J. Brenchley // 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention (July 22-25, 2007). – Sydney, 2007. – Abstract TUSY402.

*immunity parameters, it is set that mean values of CD4<sup>+</sup> and immuno-regulatory index (IRI) are mionectic at all of dysbiosis degrees, but only at III-IV to the clinical stage of disease they for certain below than norm (amount of CD4<sup>+</sup> of mews <570, IRI<1,0, P<0,05).*

*Direct influence of dysbiosis is well-proven on the noted parameters of cellular immunity: with his deepening at all of the clinical stages of HIV-infection, without regard to absence statistically reliable differences, the levels of CD4<sup>+</sup> in the whey of blood and IRI show a distinct trend to the decline.*

**Key words:** HIV-infection/AIDS, dysbiosis of colon, cellular immunity.

### INFLUENCE OF COLON DYSBIOSIS ON CELLULAR IMMUNITY PARAMETERS IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

I.V. Balanyuk

*SUMMARY. Probing in 76 patients with HIV-infection/AIDS degree of colon dysbiosis and cellular*

Отримано 28.03.2013 р.

© Чикаренко З.О., 2013  
УДК 616.98-097:578.828.6-053.31

**З.О. Чикаренко**

## ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНУ КОРЕЦЕПТОРА CCR5 НА РИЗИК НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ВІЛ-1-ІНФЕКЦІЇ У ДІТЕЙ

Дніпропетровська державна медична академія

Вивчено вплив генетичних факторів (поліморфізму гаплотипів гену корецептора CCR5) на ризик несприятливого перебігу ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування. Спостерігали 298 дітей, які народилися від ВІЛ-позитивних матерів з 1998 по 2006 рр., серед яких 178 дітей були діагностовані як ВІЛ-інфіковані, у 56 з них у ході спостереження було діагностовано стадію СНІДу.

Найчастіше в когорті дослідження спостерігались алелі E та C; гетерозиготність по D-32 алелі виявлено у 15,4 % дітей. Ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції у дітей підвищувався в 4,2 рази за наявності у дитини гаплотипу E/G2

( $p=0,012$ ) порівняно з дітьми з відсутністю алелі E в гаплотипі гену CCR5. Наявність у дітей гаплотипу E/C зменшує ризик швидкого прогресування перинатальної ВІЛ-інфекції на 80 % ( $p=0,037$ ). За наявності гаплотипу E/F2 ризик швидкого прогресування ВІЛ-інфекції зменшується на 24 %, а за наявності гаплотипу E/E – збільшується на 74 %, але дані залежності не набувають статистичної достовірності.

Наявність у дітей гаплотипу E/C гену корецептора CCR5 позитивно впливає на ризик несприятливого перебігу перинатальної ВІЛ-інфекції; наявність гаплотипу E/G2 має протилежний ефект, що підкреслює необхідність визначення комбінації алелів у гап-