



UDC 616-057.3:371.74

O'TKIR YUQUMLI DIAREYALI BOLALARDA OIV-INFESIYASIDAGI IMMUNTANQISLIK DARAJASIGA BOG'LIQ RAVISHDA ICHAK MIKROBIOSENOZI

Raxmatullaeva Sh.B., Muminova M.T.

Toshkent tibbiyot akademiyasi

✓ Rezyume

Tadqiqot davomida 18 yoshgacha bo'lgan 499 nafar bolalar 2 ta guruhga taqsimlanib o'rganildi: asosiy guruhni – o'tkir yuqumli diareya kuzatilgan 261 nafar OIV bilan zararlanganlar, nazorat guruhini – 238 nafar diareya kuzatilmagan OIV bilan zararlanganlar tashkil etdi.

O'tkir yuqumli diareya bilan kasallangan bolalarda ichak mikrobiosenozining chuqur buzilishlari OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning past va og'ir darajalariga nisbatan o'rtacha va yuqori darajalarida ishonarli ko'p hollarda qayd etildi ($R < 0,05$). Qiyosiy guruhlarda OIV-infeksiyadagi immuntanqislikning yuqori va og'ir darajalarida ichakning obligat va fakultativ mikrofloralaridagi o'zgarishlar ishonarli ko'p hollarda aniqlandi. Patogen bakteriyalardan Salmonella va Shigella aniqlanishi bo'yicha OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning darajalariga bog'liq ravishda qiyosiy guruhlarda ishonarli farqlar kuzatildi ($P < 0,05$), biroq Cambilobacter va Yersinia aniqlanishi bo'yicha esa aksincha farqlar qayd etilmadi.

Kalit so'zlar: OIV-infeksiyasi, bolalar, immuntanqislik, CD4+hujayralar, o'tkir yuqumli diareya, ichakning obligat, fakultativ, patogen mikroflorasi.

МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ, С ОСТРЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ДИАРЕЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУНОДЕФИЦИТА ПРИ ВИЧ- ИНФЕКЦИИ

Рахматуллаева Ш.Б., Муминова М.Т.

Ташкентская медицинская академияси

✓ Резюме

Обследованы 499 ВИЧ-инфицированные дети в возрасте 0-18: основную группу составили – 261 детей с острыми инфекционными диареями, контрольную группу – 238 детей без диареи. Диагноз был поставлен на основании клинических, вирусологических, иммунологических, бактериологических, серологических и статистических данных.

У детей с острыми инфекционными диареями глубокие нарушения микробиоценоза кишечника достоверно чаще регистрировалось при средней и высокой степени иммунодефицита при ВИЧ-инфекции по сравнению с низким и тяжелым степенями иммунодефицита ($P < 0,05$). Нарушение облигатной и факультативной микрофлоры кишечника в сравниваемых группах достоверные чаще отмечаются при высокой и тяжелой степени иммунодефицита. По выявлению патогенных бактерии Salmonella и Shigella между сравниваемыми группами в зависимости от степени иммунодефицита при ВИЧ-инфекции в сравниваемых группах отмечается достоверные различия ($P < 0,05$), при выявление Cambilobacter и Yersinia достоверных различий не выявлено.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, иммунодефицит, CD4+ клетки, острая инфекционная диарея, облигатная, факультативная, патогенная микрофлора кишечника.

INTESTINAL MICROBIOCENOSIS IN CHILDREN WITH ACUTE INFECTIOUS DIARRHEA DEPENDING ON THE DEGREE OF IMMUNODEFICIENCY IN HIV INFECTION

Raxmatullaeva Sh.B., Muminova M.T.

Tashkent Medical Academy

✓ Resume

499 HIV-infected children aged 0-18 were examined: the main group consisted of 261 children with acute infectious diarrhea, the control group consisted of 238 children without diarrhea. The diagnosis was made on the basis of clinical, virological, immunological, bacteriological, serological and statistical data.

*In children with acute infectious diarrhea, profound disorders of the intestinal microbiocenosis were significantly more often recorded with moderate and high degrees of immunodeficiency in HIV infection compared with low and severe degrees of immunodeficiency ($P<0.05$). Violation of the obligate and facultative intestinal microflora in the compared groups is significantly more often observed with a high and severe degree of immunodeficiency. According to the detection of pathogenic bacteria *Salmonella* and *Shigella* between the compared groups, depending on the degree of immunodeficiency in HIV infection in the compared groups, there are significant differences ($P<0.05$), with the detection of *Cambilobacter* and *Yersinia*, no significant differences were found.*

Key words: HIV infection, children, immunodeficiency, CD4+ cells, acute infectious diarrhea, obligate, facultative, pathogenic intestinal microflora.

Dolzarbligi

Hozirgi kunda dunyoda muhim tibbiy-ijtimoiy muammolardan bo'lib OIV-infeksiyasi hisoblanadi. Opportunistik infeksiyalarning faollashuvi – OIV bilan zararlanganlar o'limining eng ko'p uchraydigan sabablaridan biridir. Diareya bilan antiretrovirus terapiyasiz OIV-infeksiyasi bo'lgan 40-80% bemorlar kasallanadilar. Ichak yuqumli kasalliklarining qo'zg'atuvchilari boshqa mikroorganizmlar bilan bir qatorda mazkur bemorlarda muhim o'rin egallaydi, hamda asosiy kasallikning kechishi va oqibati xususiyatlarini belgilaydi [1]. Kampilobakterioz OITSli bemorlarda ko'pincha bakteriemiya bilan birga kechadi, hamda ko'pgina hollarda kasalxonaga yotqizilishiga va bemor umrini qisqarishiga sabab bo'ladi [2]. Immun tizimi va ichak mikroflorasi o'rtasida uzviy bog'liqlik bor: ichak immun tizimi CD4+-limfositlarning parchalanishi va OIV replikasiyasi sodir bo'ladigan joy hisoblanadi [3]. Keyinchalik OIV-infeksiyalı bemorlarda nafaqat ichak kiprikchalarining atrofiyasi kuzatiladi, balki ichak limfoid to'qimasining hamkor, ya'ni peyer pilakchalari, mezenterial limfa tugunlari, epiteliy va bazal membranalarning limfositlarini o'z ichiga olgan shikastlanishi (gut-associated lymphoid tissue – GALT) kuzatiladi. GALT ichakdagi mikroorganizmlarni qon oqimiga tushishi himoya qiluvchi asosiy omil hisoblanadi [4, 7]. SHu bilan bir qatorda ichakdagi yaqqol disbiotik o'zgarishlar asosiy kasallik kechishini og'irlashtiradi, davolash samaradorligini pasaytiradi, shuningdek organizmda funksional va morfologik buzilishlarning patogenetik omili bo'lib xizmat qilishi mumkin [5, 6].

Tadqiqot maqsadi: O'tkir yuqumli diareyalar bilan kasallangan bolalarda OIV-infeksiyasidagi immuntanqislik darajasiga bog'liq ravishda ichak mikroflorasining holatini o'rganish.

Material va uslublar

Tadqiqot davomida 18 yoshgacha bo'lgan 499 nafar bolalar 2 ta guruhga taqsimlanib o'rganildi: asosiy guruhni – o'tkir yuqumli diareya kuzatilgan 261 nafar OIV bilan zararlanganlar, nazorat guruhini – 238 nafar diareya kuzatilmagan OIV bilan zararlanganlar tashkil etdi.

Bolalar va kattalarda OIV hamkor immuntanqislikning JSST tasnifiga ko'ra immuntanqislikning 4 ta darajasi farqlandi. Asosiy guruhdagilarning 56 nafarida immuntanqislikning (21,5%) – past darajasi;

87 nafarida (33,3%) – o'rtacha; 81 nafarida (31,0%) – yuqori; hamda 37 nafarida (14,2%) – og'ir darajalari, nazorat guruhdagilarning 78 nafarida immuntanqislikning (32,8%) – past darajasi; 93 nafarida (39,1%) – o'rtacha; 48 nafarida (20,1%) – yuqori; hamda 19 nafarida (8,0%) – og'ir darajalari farqlandi.

Nazoratimizdagi bolalarda immunitet ko'rsatkichlarini tekshirish SD4+ limfositlarning mutloq va nisbiy miqdorlarini o'rganishga asoslandi. SD4+ limfositlarning mutloq va nisbiy miqdorlarini aniqlash MEM-241 sichqon monoklonal antitanachalaridan (odam CD4 antigeniga qarshi fikoeritrin monoklonal antitanachasi bilan bog'langan) va SD45 mAb PE-Dy647 preparati bilan liofilizatsiya qilingan (MEM-28, fikoeritrin va odam SD45-antigeniga qarshi Dy647 monoklonal antitanachasi bilan bog'langan) foydalangan holda oqim sitometriya usuli orqali amalga oshirildi. Tekshiruv «CD4% easy count kit-dry» (Germaniya proizvodstvo) standart namunasini qo'llangan holda Partec Flow Cytometry instrument (CyFlow®) analizatorida o'tkazildi.

CD4+ – OIV-infeksiyasining bosqichini (immunologik toifasi) aniqlash uchun; opportunistik infeksiyalarni davolashni boshlash yoki to'xtatish uchun ko'rsatmani aniqlash uchun; ART boshlash uchun ko'rsatmani aniqlash uchun; ARTga bo'lgan immunologik javobni (davolashda CD4 tiklanishi) nazorat qilish uchun o'tkaziladi.

Natijalar va tahlillar

Ichak mikrobiosenozidagi buzilishlar immuntanqislikning darajasiga bog'liq bo'lmagan holda asosiy guruhdagi bolalarning barchasida, nazorat guruhida esa past darajasida – 88,5%ida, o'rtacha – 95,7%ida, yuqori – 97,9%ida va og'ir darajasida barchasida aniqlandi. OIV bilan zararlangan o'tkir yuqumli diareyalı bolalardagi ichak mikrobiosenozining obligat mikroflorasidagi o'zgarishlarning tahlili shuni ko'rsatdiki, immuntanqislik rivojlanishi bilan qiyosiy guruhlarda *Bacteroides spp.*, $<10^{10}$ KHKB /g, *Bifidobacterium spp.* $<10^9$ KHKB/g, *E. coli lac+* $<10^7$ KHKB /g va *Bacillus spp.* $>10^4$ KHKB /g bo'lishi ortib bordi, biroq ko'rsatkichlar o'rtasida ishonarli farqlar aniqlanmadi ($R>0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhidagi bolalarga nisbatan past va o'rtacha darajadagi immuntanqislikda *Lactobacillus spp.* $<10^7$ KHKB/g bo'lishi 2,0 barobar, yuqori darajasida 1,5 barobar ko'p hollarda qayd etildi ($R<0,05$), og'ir darajasida ko'rsatkichlar o'rtasida ishonarli farqlar aniqlanmadi. Past va o'rtacha darajadagi immuntanqislikda *Peptostreptococcus spp.* $>10^4$ KHKB /g va *Peptococcus spp.* $>10^4$ KHKB/g bo'lishi asosiy guruhdagilarda nazorat guruhidagilarga nisbatan deyarli 1,6 barobar ko'p hollarda aniqlansada ($R<0,05$), yuqori va og'ir darajalardagi immuntanqislikda farqlar ishonarli bo'lmadi. Past, o'rtacha va yuqori darajalardagi immuntanqislikda *Eubacterium spp.* $>10^{10}$ KHKB/g bo'lishi o'rtasida ishonarli farq 3,4 barobarni, hamda og'ir darajadagi immuntanqislikda esa 2,4 barobarni tashkil etdi ($R<0,05$).

Asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhidagilarga nisbatan immuntanqislik darajasiga bog'liq ravishda shartli patogen mikroflorasi, ayniqsa *Proteobacteria* tipiga mansub *Enterobacter spp.* $>10^3$ KHKB/g, shuningdek *E. coli lac-* $>10^4$ KHKB/g uchrash ko'p hollarda aniqlangan bo'lsada, ko'rsatkichlari barcha guruhlarida bir-biriga yaqin ko'rsatkichlarga ega bo'ldi, shu sababli qiyosiy guruhlar o'rtasida ishonarli farq kuzatilmadi ($P>0,05$).

E. coli hly+ asosiy guruhda nazorat guruhiga nisbatan deyarli 2,5 barobar ko'p hollarda aniqlangan bo'lsada, immuntanqislikning past darajasida qiyosiy guruhlar o'rtasidagi ishonarli farq 2,5 barobarni, o'rtacha darajasida – 2,2 barobarni, yuqori darajasida – 1,9 barobarni va og'ir darajasida – 1,7 barobarni tashkil etdi (28,6%; 59,8%; 80,2%; 97,3% va 11,5%; 24,7%; 39,6%; 57,6% mos ravishda, $R<0,05$).

Klebsiella spp. $>10^3$ KHKB /g asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhiga 2,3 barobar ko'p hollarda qayd etildi. Asosiy guruhdagilarda past darajadagi immuntanqislikda *Klebsiella spp.* $>10^3$ KHKB /g bo'lishi nazorat guruhidagilarga nisbatan ishonarli 2,2 barobar, o'rta va yuqori darajalardagi immuntanqislikda 1,9 barobarni, hamda og'ir darajadagi immuntanqislikda 1,6 barobar ko'p hollarda qayd etildi ($R<0,05$).

Asosiy guruhdagilarda *Citrobacter* $>10^3$ KHKB/g bo'lishi nazorat guruhidagilarga nisbatan deyarli 2,5 barobar ko'p hollarda aniqlandi, immuntanqislikning darajasiga bog'liq ravishda qiyosiy guruhlarda *Citrobacter* $>10^3$ KHKB /g bo'lishi o'rtasida ishonarli farq past darajasida – 2,8 barobar, o'rtacha darajasida – 2,1 barobarni, yuqori darajasida – 1,9 barobarni, hamda og'ir darajasida 1,8 barobarni tashkil etdi ($R<0,05$).

Immuntanqislik darajasiga bog'liq ravishda tekshiruvdagi qiyosiy guruhlardagi bemorlarda *Staphylococcus spp.* $<10^4$ KHKB /g va *Enterococcus spp.* $<10^7$ KHKB /g uchrashi bo'yicha ishonarli farqlar aniqlanmadi ($P>0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda *Staphylococcus aureus* nazorat guruhidagilarga nisbatan ishonarli 1,9 barobar ko'p hollarda qayd etildi (52,8% va 26,9% hollarda mos ravishda, $P<0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda *Staphylococcus aureus* immuntanqislikning barcha darajalarida nazorat guruhidagilarga nisbatan deyarli ishonarli 1,7 barobar ko'p hollarda aniqlanganligi kuzatildi ($P<0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhiga nisbatan *Streptococcus spp.* $<10^4$ KHKB /g bo'lishi o'rtasida farq 1,5 barobarni tashkil etgan bo'lsa, immuntanqislikning darajalariga bog'liq ravishda qiyosiy guruhlar ko'rsatkichlari o'rtasida ishonarli farqlar aniqlanmadi ($P>0,05$).

Ichak mikrobiosenozida *Clostridium* $<10^5$ KHKB /g bo'lishi asosiy guruhdagi bolalarning 25,9%ida aniqlangan bo'lsa, nazorat guruhidagilarning atigi 7,6%idagina kuzatildi. *Clostridium* $<10^5$ KHKB /g bo'lishi immuntanqislikning past va yuqori darajalarida asosiy guruhdagilarda deryali ishonarli 2,5 barobar, o'rta va og'ir darajalarida – ishonarli 3 barobar ko'p hollarda qayd etildi (12,5%; 19,5%; 27,2%; 48,6% va 5,1%; 6,5%; 10,4%; 15,8%, $P<0,05$). *Proteus spp.* $>10^3$ KHKB/g bo'lishi asosiy guruhdagilarda nazorat guruhidagilarga nisbatan ishonarli 1,5 barobar ko'p hollarda kuzatilgan bo'lsa-da, immuntanqislik darajalari bo'yicha qiyosiy guruh ko'rsatkichlari o'rtasida ishonarli farqlar aniqlanmadi ($P>0,05$). Asosiy guruhdagilar bilan nazorat guruhidagilarda *Serratia spp.* $>10^3$ KHKB/g bo'lishi o'rtasida farq ishonarli 2,4 barobarni tashkil etdi, biroq OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning past va og'ir darajalarda qiyosiy guruh ko'rsatkichlari o'rtasida ishonarli farq 1,8 barobarga, o'rta darajada – 1,5 barobarga, yuqori darajada – 1,6 barobarga teng bo'ldi ($P<0,05$). *Propionibacterium spp.* asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhidagi bolalarga nisbatan ishonarli 1,7 barobar ko'p hollarda aniqlangan bo'lsa-da, OIV-infeksiyasining o'rta, yuqori va og'ir immuntanqislik darajalarida qiyosiy guruhlar o'rtasida farq ishonarli 1,5 barobarni tashkil etdi ($P<0,05$), past darajasida farqlar ishonarli bo'lmadi ($P>0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda immuntanqislik darajasiga bog'liq ravishda *Candida spp.* $>10^4$ KHKB /g ko'rsatkichlari nazorat guruhiga nisbatan ko'p hollarda aniqlangan bo'lsa, qiyosiy guruhlarda o'rtasida farqlar ishonarli bo'lmadi ($P>0,05$).

Salmonella enteritidis asosiy guruhdagi bolalarning 21,1%ida aniqlangan bo'lsa, nazorat guruhidagilarda ishonarli 4,6 barobar kam hollarda qayd etildi ($P<0,05$). Immuntanqislikning past darajasida *Salmonella enteritidis* aniqlanishi bo'yicha qiyosiy guruhlarda o'rtasidagi ishonarli farq 3,2 barobarni, o'rtacha darajasida – 3,4 barobarni, yuqori darajasida – 3,7 barobarni va og'ir darajasida – 4,4 barobarni tashkil etdi ($P<0,05$).

Shigella asosiy guruhdagi bolalarda nazorat guruhidagi bolalarga nisbatan ishonarli 2,4 barobar ko'p hollarda aniqlandi (18,4% va 7,6% hollarda mos ravishda, $P<0,05$). Asosiy guruhdagi bolalarda *S.sonnei* va *S.flexneri* nazorat guruhidagi bolalarga nisbatan OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning past va o'rtacha darajalarida 1,6 barobar, yuqori va og'ir darajalarida 1,8 barobar ko'p hollarda qayd etildi ($P<0,05$).

Campylobacter jejuni, *Campylobacter coli* va *Y.enterocolitica* asosiy guruhidagi bolalarda nazorat guruhidagi bolalarga nisbatan 1,6 barobar ko'p hollarda qayd etildi (6,1%; 3,8% va 2,7%; 1,7% hollarda mos ravishda $P<0,05$). Biroq OIV-infeksiyasining klinik bosqichida bog'liq ravishda qiyosiy guruhlarining ko'rsatkichlari o'rtasida ishonarli farqlar aniqlanmadi ($P>0,05$).

Xulosa

1. O'tkir yuqumli diareya bilan kasallangan bolalarda ichak mikrobiosenozining chuqur buzilishlari OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning past va og'ir darajalariga nisbatan o'rtacha va yuqori darajalarida ishonarli ko'p hollarda qayd etildi ($R<0,05$).

2. Qiyosiy guruhlarda OIV-infeksiyadagi immuntanqislikning yuqori va og'ir darajalarida ichakning obligat va fakultativ mikrofloralaridagi o'zgarishlar ishonarli ko'p hollarda aniqlandi.
3. Patogen bakteriyalardan *Salmonella* va *Shigella* aniqlanishi bo'yicha OIV-infeksiyasidagi immuntanqislikning darajalariga bog'liq ravishda qiyosiy guruhlarda ishonarli farqlar kuzatildi ($P<0,05$), biroq *Cambilobacter* va *Yersinia* aniqlanishi bo'yicha esa aksincha farqlar ishonarli qayd etilmadi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI:

1. Ashurova R. SH. Бактериальные и грибковые оппортунистические инфекции у ВИЧ-позитивных детей / Р. Ш. Ашурова, Н. М. Ходжаева, Н. С. Джураева, А.М.Салимов // Вестн. Академии медицинских наук Таджикистана.
2. Kolpakova N.V. Клинико-anamnesticheskie i immunologicheskie pokazateli u ВИЧ-инфицированных больных с астроэнтерологической патологией / Н.В. Колпакова, А.А. Курмангулов, А.А. Мельников, Н.А. Уварова, Ю.А. Петрова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2018. – № 1 (10). – С. 78–83.
3. Nigmatova L.M. Влияние уровня CD 4 – лимфоцитов на течение ВИЧ-инфекции / Л.М. Нигматова, А.А. Бийкузиева // Авиценна. – 2017. – № 7. – С. 36–39.
4. Back-Brito G.N. Staphylococcus spp., Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae oral isolates from Brazilian HIV-positive patients. Correlation with CD4 cell counts and viral load / G. N. Back-Brito, V. N. R. Ackhar, S.M. R. Querido, S.S. F. Santos, A.O. Jorge, S. Reis Ade, C.Y. Koga-Ito // Arch. Oral Viology. – 2011. – Vol. 56 (10). – P. 1041–1046.
5. Dillon S.M. The gut microbiome and HIV- pathogenesis: a two-way street / S.M. Dillon, D. N. Frank, C. C. Wilson // AIDS. – 2016. – Vol. 30. – P. 2737–2751.
6. Monaco C.L. Altered virome and bacterial microbiome in Human immunodeficiency virus-associated acquired immunodeficiency syndrome / C. L.Monaco, D. B. Gootenberg, G. Zhao, S. A. Handley, M. S. Ghebremichael, E. S. Lim, A. Lankowski, M. T. Baldridge, C. B. Wilen, M. Flagg, J. M. Norman, B. C. Keller, J. M. Luévano, D. Wang, Y. Boum, J. N. Martin, P. W. Hunt, D. R. Bangsberg, M. J. Siedner, D. S. Kwon, H. W. Virgin // Cell Host and Microbe. – 2016. – Vol. 19. – P. 311–322.
7. Serrano-Villar S. Gut bacteria metabolism impacts immune recovery in HIVinfected individuals / S. Serrano-Villar, D. Rojo, M. Martínez-Martínez, S. Deusch, J. F.Vázquez-Castellanos, R. Bargiela, T. Sainz, M. Vera, S. Moreno, V. Estrada, M. J.Gosalbes, A.Latorre, J. Seifert, C. Barbas, A. Moya, M. Ferrer // EBioMedicine. – 2016.– Vol. 8. – P. 203–216.

Qabul qilingan sana: 09.02.2022