

СЛУЖБА
ИЗВЕСТИЯ

4
2000

МИТУС Н.В.

*Національний медичний університет, Київ
кафедра інфекційних хвороб, зав.кафедрою член-кор.АМН, професор Возіанова Ж.І.*

УДК 579.871.1

ПАЛИЧКА ГОФМАНА — САПРОФІТ ЧИ ПАТОГЕННИЙ МІКРОБ?

*ключові слова:
паличка Гофмана, недифтерійні коринебактерії,
патологія*

Здоров'я нації є показником цивілізованості держави і відображає до певної міри соціально-економічний стан суспільства. Забруднення довкілля призводить до порушення рівноваги в біосфері, що вже стало суттєвою проблемою, змінює крім макросвіту і мікросвіт. Зміни ці посилюють несприятливі тенденції у здоров'ї людини, сприяють розвитку більш тяжких форм перебігу захворювань, хронізації, збільшенню розповсюдженості ряду давно відомих хвороб та появи нових захворювань, зміні ставлення до відомих збудників.

Досьогодні ще не вщухла епідемія дифтерії в Україні, у деяких регіонах вона лише сягнула свого піку, завдавши значних збитків державі, але показник захворюваності все ж невпинно скорочується. Наслідки епідемії ще довгий час будуть у полі зору лікарів, тому що у зв'язку з нею сплили і порушені нові проблеми.

Однією з них стало часте виділення дифтероїдів (недифтерійних коринебактерій) з матеріалу від хворих при станах, що клінічно схожі на дифтерію. Прикладом цього може стати псевдодифтерійна паличка.

Псевдодифтерійна паличка була виділена Von Hoffman у 1888 році з ротоглотки людини і згодом названа на його честь [6]. Як патогенний мікроб її вперше описали у 1932 р. у хворого з ендокардитом [21].

Lipsky зі співавторами у 1982 р. вперше подали в науковій літературі клінічну та мікробіологічну характеристику інфекцій, що зумовлені недифтерійними коринебактеріями [17]. Після цього почала зростати кількість повідомлень про недифтерійні коринебактерії [10, 25] і про паличку Гофмана також як про патогени. Але досьогодні ще нема єдиного погляду на цю проблему, що потребує подальшого вивчення.

Паличка Гофмана належить до неліпофільних, неферментативних коринебактерій, колонії її 1-2 мм діаметром описують як трохи сухі утворення. Мікроорганізм не має органів руху, капсули [3], є уреазо- та нітратпозитивним, біохімічно та по 16S-генній послідовності гРНК схожий з *S.prorinquinum* [24, 27, 15], яка жодного разу не була описана як причина інфекції нижніх дихальних шляхів.

Зареєстрована стійка чутливість палички Гофмана до бета-лактамів, аміноглікозидів, ципрофлоксацину, рифампіцину, тетрацикліну, щодо кліндаміцину та еритроміцину — погляди неоднозначні [6, 24, 15, 19].

Псевдодифтерійна паличка часто описується як сапрофіт слизових оболонок носо- і ротоглотки, особливо у дітей [1], у зв'язку з чим можливу причетність її до розвитку запальних уражень носо- та ротоглотки заперечують Р. Hoerprich [11], G. Wilson et al., інші

ж вчені [13] радять привертати більше уваги до дифтероїдів, що здатні синтезувати дифтерієподібні та специфічні токсини, наприклад, *S. ulcerans*, *S. ovis*. Що стосується палички Гофмана, то спроможність синтезувати токсини не доведена, однак інші фактори патогенності, такі як гіалуронідаза, нейрамінідаза, здатність до інвазії та інші, поки що невідомі фактори, можуть обумовлювати патогенні властивості збудника. Тому зростаюча кількість повідомлень про дифтероїдні інфекції взагалі примушує з іншого боку глянути на природу цих мікроорганізмів.

Враховуючи сайти кріплення в організмі людини, паличка Гофмана переважно викликає респіраторні захворювання і рідше патологію іншої локалізації. Майже всі ізоляти з колекції CDC (США) отримані з проб, взятих з дихальних шляхів [12, 20]. Описані випадки розвитку пневмоній, обумовлених псевдодифтерійною паличкою [29], та іншої патології респіраторного тракту – ексудативного фарингіту [14], некротичного трахеїту [5], трахеобронхіту [6], обструктивного бронхіту, бронхоектатичної хвороби [26] на фоні хронічного ураження легень чи здорових, легеневих абсцесів у ВІЛ-інфікованих [4]. Паличка Гофмана також виділена з ексудатів від хворих з підозрою на дифтерію [28]. Подібна ситуація щодо виділення дифтероїда (на цей раз *Corynebacterium imitans*) від хворих з підозрою на дифтерію була опублікована також нещодавно [9].

Деякі дослідники [26] вивчали частоту виявлення палички Гофмана при різноманітних захворюваннях. І якщо ще нещодавно була з певністю доведена етіологічна роль псевдодифтерійної палички при виникненні патології в поодиноких випадках, то останні роки помітна тенденція до її росту.

Доведено, що псевдодифтерійна паличка спроможна викликати також ендокардити [21, 30], гнійні лімфаденіти [16], інфекцію сечових шляхів [23]. Переважно хвороба розвивається в імунокомпроментованих осіб, але засвідчені випадки патології і без ураження імунної системи [19, 22, 7, 8]. Наведені в літературі випадки виділення палички Гофмана з ран з дренажами, але там її розцінювали як вторинну флору.

Знаходження палички Гофмана внутрішньоклітинно у вигляді фагосоми чи у вигляді контакту лізосоми клітини з бактерією доводить її роль як патогенного мікроорганізма, бо, як відомо, сапрофіти не фагоцитують [19].

Вищенаведені дані пояснюють перш за все зростання зацікавленості до цієї проблеми, удосконалення методів лабораторної діагностики.

Наш матеріал за період епідемії дифтерії у Києві, починаючи з 1991 р., вказує на значну частоту виділення палички Гофмана в період з 1991 по 1994 рр., після чого помітна тенденція до спаду.

З урахуванням того, що сучасна дифтерія на Україні перебігала у вигляді патології з переважним ураженням проксимальних відділів дихальної системи, переважно ротоглотки, тому наявність дифтероїдів ми вивчали у мазках з носо- та ротоглотки у обстежуваних хворих з клінікою, схожою на дифтерію, у котрих діагноз дифтерії не мав бактеріологічного підтвердження в подальшому. Перелік їх невеликий: це паличка Гофмана чи *Corynebacterium (C.) pseudodiphtheriticum* (переважна кількість), а також рідше – *S. xerosis* та поодинокі випадки виявлення *S. fermentans*, *S. ulcerans*.

Наведені дані свідчать, що найчастіше ми мали справу з паличкою Гофмана, про переважне виділення якої серед інших недифтерійних корінебактерій з рото- та носоглотки вже повідомлялось [2]. Ці мікроорганізми і зараз ще вважаються представниками нормальної мікрофлори ротоглотки, тому її дисбіоз чи порушення в системі імунітету, перш за все місцевого, можуть призводити до виявлення патогенних ознак мікробів, що населяють ротоглотку.

Сезонності у виділенні палички Гофмана не помічено [3], проте ми спостерігали ріст її виділення в холодну пору року. Щодо статі, то ті ж дослідники вказують, що переважає вона серед чоловіків, наші спостереження цього не підтверджують.

Хочемо коротко навести дані з кількох історій хвороб, де була виділена паличка Гофмана.

Випадок 1. Хвора М., 29 років, направлена в клініку з діагнозом паратонзиллярний абсцес на 3 день хвороби. Захворіла гостро, з ознобом підвищилась до високих цифр температура, з'явилися болі в суглобах, горлі, відчуття чужерідного тіла при ковтанні.

Вдома хвора не лікувалась, від дифтерії не щеплена. При фарингоскопії помічено помірний тризм, щільні сіруваті нальоти на залишках мигдаликів (кілька років тому була тонзилектомія з приводу хронічного тонзиліту), задніх дужках, задній стінці глотки на тлі гіперемії з ціанозом тканин ротоглотки. Нальот спаяний з нижчерозташованими тканинами, при спробі його зняття – капілярна кровотеча. Враховуючи описані клінічні ознаки, у хворої констатована розповсюджена дифтерія ротоглотки (клінічно), введена сироватка, призначений макролідний антибіотик. В лабораторних дослідженнях звертають увагу негативні результати бактеріоскопії і бакпосівів триразово на ВЛ, але виявлений ріст палички Гофмана та *S.aureus*, *Enterococcus*, *Pr.vulgaris* у 4 ст.росту при помірному лейкоцитозі зі зсувом формули крові вліво та значно прискороною ШЗЕ, позитивний СРБ. В імунограмі – імунне запалення з аутоагресивними реакціями. На 10 день хвороби констатовано розвиток інфекційно-токсичного міокардиту. Лікування хворої привело до її одужання.

Випадок 2. Хвора К., 47 років, була госпіталізована в клініку на 4 день хвороби з діагнозом “ набряк гортані та підозра на дифтерію”. В анамнезі часті пневмонії, хронічний бронхіт, контакт з хворим на ангіну напередодні хвороби. При огляді ротоглотки відмічено ціаноз, гіперемію та білуваті нальоти, що не знімалися (кровотеча), на гіпертрофованих мигдаликах, дужках та твердому піднебінні. До того ж були гіперемія та набряк в гортані та надгортаннику без нальотів, що зробило неможливим огляд голосових складок при непрямій ларингоскопії. Був установлений діагноз комбінованої дифтерії ротоглотки та гортані, круп І ст., хворій введена сироватка та призначений бета-лактамний антибіотик на фоні детоксикаційної терапії у відділенні інфекційної реанімації (ВІР). При лабораторному дослідженні посіви на дифтерію були негативними, але отриманий ріст палички Гофмана. У крові при незначному лейкоцитозі немає змін у формулі, також нормальна ШЗЕ. СРБ помірно підвищений. Наліоти в ротоглотці та набряк утримувались протягом 4 днів. На 7 день хвороби констатований інфекційно-токсичний міокардит, на 8 день – бульбарний синдром. На 10 день хвороби ще мав місце незначний набряк слизової оболонки, яскрава гіперемія з синюшним відтінком, але нальотів вже не було. З 14 дня хвороби намітилась позитивна динаміка хвороби. Знову ж таки захворювання закінчилося одужанням.

Загалом наведені випадки свідчать про можливість палички Гофмана бути причиною захворювань ротоглотки, що можуть нагадувати дифтерію, а отже свідчать про недостатню увагу до цієї категорії збудників, які сьогодні навіть не підлягають обов'язковій реєстрації. Налагодження сучасних експрес-методів діагностики дасть можливість встановлювати точний діагноз при першому огляді хворого, що покращить результати лікування та зменшить антигенне навантаження на організм, а отже і сенсibilізацію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Манина Ж.Н., Семенова О.Т., Федорова Л.Г., Розенберг В.Д., Олейник Г.Ф. Характеристика и антагонистическая активность носоглоточной микрофлоры у лиц с разной продолжительностью носительства коринебактерий дифтерии. ЖМЭИ, 1988, 6: 29 –31.
2. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія. Львів, 1996, с.16.
3. Ahmed K., Kawakami K., Watanabe K., H. Mitsushima, Nagatake T., Matsumoto K. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: a Respiratory Tract Pathogen. Clin. Inf. Dis., 1995; 20 : 41-6.
4. Andavolu R.N., Jagadha V., Lue Y., McLean T. Lung abscess involving *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* in a patient with AIDS related complex. N.Y.State J.Med., 1986; 86: 594-6.
5. Colt H.G., Morris J.F., Marston B.J., Sewel D.L. Necrotizing tracheitis caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: unique case and review. Rev.Infect.Dis., 1991; 13: 73-6.
6. Craig T.J., Maguire F.E., Wallace M.S. Tracheobronchitis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. South Med.J., 1991; 84: 504-506.
7. Donaghy M., Cohen J. Pulmonary infection with *Corynebacterium hofmannii* complicating systemic lupus erythematosus. J.Infect.Dis.,1983; 147: 962 .
8. Freeman J.M., H.J.Smith, H.G.Haines, A.G.Hellyar. Seven patients with respiratory infections due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. Pathology., 1994; 26: 311-314.
9. Funke G., Efstratiou A., Kuklinska D., Hutson R.A., A. De Zoyse, Engler K.H., Collins M.D. *Corynebacterium imitans* sp.nov. Isolated from Patients with Suspected Diphtheria. J.of Clin.Microbiol., 1997, 35, 8: 1978-83.

10. Greene K.A., Clark R.J., Zabramski J.M. Ventricular SCF Shunt Infections Associated with *Corynebacterium Jeikeium*: Report of Three Cases and Review. *Clin.Infect.Dis.*, 1993; 16: 139 – 141.
11. Hoepfich P.D. Diphtheria. In *Infectious diseases*. 1983, 300-307.
12. Hollis D.G., Weaver R.E. 1981. Gram-positive organisms: a guide to identification. Special Bacteriology Section, Centers for Disease Control, Atlanta, Ga.
13. Isaacs-Renton J.L., Boyko W.J., Chen R. and al. *Corynebacteria diphtheriae* Septicemia. *Am.J.Pathol.*, 1981; 75, 4: 631-4.
14. Izurieta H.S., Strebel P.M., Youngblood T., Hollis D.H., Popovic T. Exudative Pharyngitis Possibly Due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, a New Challenge in The Differential Diagnosis of Diphtheriae. 1997, 3, 1: 65-68.
15. Krech T., Hollis D.G. *Corynebacterium* and related organisms. In: Bellows A., Hausler W.J.Jr., Herrmann K.L., Isenberg H.D., Shadomy H. *Manual of clinical microbiology*. 5th ed. Washington, DS : American Society for Microbiology. 1991: 277 - 87.
16. LaRocco M., Robinson C., Robinson A. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* associated with suppurative lymphadenitis [letter]. *Eur.J.Clin.Microbiol.*, 1987, 6: 79.
17. Lipsky B.A., Goldberger A.C., Tompkins L.S., Plorde J.J. Infections caused by nondiphtheria corynebacteria. *Rew.Infect.Dis.*, 1982; 4: 1220 –35.
18. Lockwood B.M., Wilson J. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* isolations. *Clin.Micriobiol.News*, 1987; 9 : 5 –6.
19. Manzella J.P., Kellog J.A., Parsey K.S. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: a respiratory tract pathogen in adults. *Clin.Infect.Dis.*, 1995; 20: 37-40.
20. Matsumoto K. Bacteriological study of sputum. In: Nagaoka S., ed. *What can we learn with the analysis of sputum?* 1st ed. Tokyo: Life Science Publishing, 1989, 195-230.
21. Morris A., Guild I. Endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*: five case reports, review, and antibiotic susceptibilities of nine strains. *Rev.Infect.Dis.*, 1991; 13: 887- 92.
22. Miller R.A., Rompalo A., Coyle M.B. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* pneumonia in an immunologically intact host. *Diagn.Microbiol.Infect.Dis.*, 1986; 4: 165-71.
23. Nathan A.W., Turner D.R., Aubrey C. et al. *Corynebacterium hofmannii* infection after renal transplantation. *Clin.Nephrol.*, 1982, 17: 315-8.
24. Pascual C., Lawson P.A., Farrow J.A.E., Gimenez M.N., Collins M.D. Phylogenetic analysis of the genus *Corynebacterium* based on 16S rRNA gene sequences. *Int.J.Syst.Bacteriol.*, 1995; 45 : 724 - 728.
25. Porscher R.K., Goodman Z., Rabai B. Isolation of *Corynebacterium xerosis* from clinical specimens: infections and colonisations. *Am.J.Clin.Pathol.*, 1977; 68: 290 – 3.
26. Rikitomi N., Nagatake T., Matsumoto K., Watanabe K., Mbaki N. Lower respiratory tract infections due to non-diphtheria corynebacteria in 8 patients with underlying lung diseases. *Tohoku J. Exp.Med.*, 1987; 153: 313-25.
27. Ruimy R., Riegel P., Boiron P., Monteil H., Christen R. Phylogeny of the genus *Corynebacterium* deduced from analyses of small-subunit ribosomal DNA sequences. *Int.J.Syst.Bacteriol.*, 1995; 45 : 740 -746.
28. Santos M.R., Gandhi S., Vogler M., Hanna B.A., Holzman R.S. Suspected Diphtheria in an Uzbek National: Isolation of *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Resulted in a False-Positive Presumptive Diagnosis. *Clin.Inf.Dis.*, 1996; 22, 4: 735.
29. Williams E.A., Green J.D., Salazar S., Berk S.L. Pneumonia caused by *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *J.Tenn.Med.Assoc.*, 1991; 84: 223-4.
30. Wilson M.E., Shapiro D.S. Native valve endocarditis due to *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*. *Clin.Infect.Dis.*, 1992, 13: 887-92.

УДК 579.871.1

UDK 579.871.1

Митус Н.В.

Mitus N.V.

Палочка Гофмана — сапрофит или патогенный микроб?

Bacillus Hofmannii — saprophyte or pathogenic bacterium?

Псевдодифтерийная палочка нередко описывается как причина болезней у людини, не смотря на ее частое присутствие среди микрофлоры верхних дыхательных путей. Докладывается о двух случаях заболеваний, где клинически и лабораторно подозревалась дифтерия. В связи с возможностью спутать с дифтерийной палочкой, уточнение роли палочки Гофмана в патогенезе дифтериеподобных заболеваний у человека считается важным. Дан также обзор литературы.

*Corynebacterium Hofmannii has rarely reported to cause diseases in human, despite its common presence in the flora of the upper respiratory tract. Its reported about two cases which initially triggered clinical and laboratory suspicion of diphtheria. Because it is easily to confuse it with *Corynebacterium diphtheriae*, clarification on the role of *Bacillus Hofmannii* in the pathogenesis of diphtheria-like disease in otherwise healthy persons is of public health importance.*