

СЛУЖБА
ИЗВЕШТАЈИ

1
2003

НЕДИФТЕРІЙНІ КОРИНЕБАКТЕРІЇ ПОТРЕБУЮТЬ УВАГИ

Н.В. МИТУС

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
кафедра інфекційних хвороб,*

зав. кафедрою акадємік АМН України Ж.І. Возіанова, м. Київ

Епідемія дифтерії в Україні, що прокотилася по всім її регіонам, завдавши значних збитків державі, ледь вщухла.

Починаючи з кінця 80-х років стрімко зростала кількість хворих на цю недугу, і найбільш значний ріст захворюваності на дифтерію зареєстрований у 1994 р. [1]. Цей показник невпинно скорочується з 1996 р. (незважаючи на це, робоча група ВООЗ з дифтерії навіть у 1999 р. відносила Україну до "проблемних" з дифтерії держав Європейського регіону), проте наслідки епідемії довгий час будуть у полі зору науковців, мікробіологів та лікарів, бо з'явилися і порушені нові проблеми — епідемія "дитячої" інфекції розвинулась серед дорослих, значно переважають хворі над носіями, заходи з екстреної та планової профілактики захворювання виявилися неможливими, виділення при типових ознаках дифтерії недифтерійних коринебактерій, тощо [2].

У зв'язку з розвитком епідемії цієї керованої інфекції [3, 4] знову привернув увагу вже призабутий рід мікроорганізмів — коринебактерій, котрий містить також недифтерійні види [5, 6]. Це здається дивним, бо про них, як можливих збудників дифтерії, говорилося ще у 20-30-ті роки ХХ століття, однак, з розвитком обов'язкових щеплень і різким скороченням рівня захворюваності на дифтерію, — було забуто. Навіть поодинокі нагадування про спричинювані ними захворювання звучали рідко і не привертати належної уваги.

Протягом тривалого часу інші, крім дифтерійної палички, коринебактерії вважалися сапрофітами, а виявлення їх в клінічному матеріалі від хворих пояснювали забрудненням. Про це було наголошено у 1966 р. на симпозиумі з актуальних питань дифтероїдних інфекцій, де, за твердженням авторів [7], на увагу заслуговували тільки *S.diphtheria* та *S.ulcerans*, а клінічне значення інших коринебактерій заперечувалося.

З кінця ХХ століття спостерігається значний ріст публікацій, присвячених коринєформним бактеріям, поза межами нашої держави [8]. Коринєбактерії, і дифтерійна зокрема, належать до рідкісних завдяки тому, що ген найважливішої ознаки патогенності (дифтерійного токсину) міститься у хромосомі коринєвірусів *tox+*, що можуть знаходитись у стані вільного вірусу, плазміди чи профагу [9]. Це спонукало науковців до вивчення таксономії коринєбактерій одночасно з коринєвірусами [10].

"Вид коринєбактерій" був створений штучно (з практичних міркувань) майже століття тому [9, 11]. Провідною ознакою цього "виду" була здатність до синтезу дифтерійного екзотоксину. Але ця кардинальна ознака пов'язана з геномом гене-

тично неоднорідних вірусів tox+ [12], коло хазяїв котрих дуже широке. Тому існування генетично єдиної таксономічної категорії "вид коринебактерій" було піддано сумніву [13], що тепер вже підтверджене завдяки науковим здобуткам сьогодення — є відомості більше ніж про 60 видів цього величезного роду.

Коринебактерії (коринформні бактерії) є гетерогенною групою мікроорганізмів, здатною до існування в мікробних біоценозах шкіри та слизових оболонок здорових людей, тварин, рослин. При подальшому вивченні роду коринебактерій було доведено, що багато інфекційно-запальних процесів різної локалізації є наслідком патогенної дії не стільки збудника дифтерії, скільки величезної групи маловивчених дотепер коринформних бактерій.

Термін "дифтероїди" зараз вже застарів, хоча ще інколи вживається. Частіше сьогодні використовуються назви "коринформні бактерії" (ряд авторів це заперечують, бо морфологічно деякі види коринебактерій не нагадують булаву, як дифтерійна паличка), або непатогенні коринебактерії (що також не відповідає дійсності для ряду видів, які вже описані як спроможні спричинювати патологічні стани), чи недифтерійні коринебактерії, що більшістю вважається значно вдалішим.

Ще й досі йдуть дискусії щодо можливості нетоксигенних коринебактерій дифтерії викликати дифтерію [14, 15], але при цьому все більше з'являється праць, де, за спостереженнями авторів, недифтерійні коринебактерії спричинюють дифтерієподібні захворювання чи інші форми патологічного процесу [15, 16]. Це спонукає до вивчення недифтерійних коринебактерій, бо, по-перше, значно зросла кількість пацієнтів з порушеннями системи імунітету, обстеження і лікування котрих, як ніколи, стали інвазивними та інтенсивними; по-друге, сьогодні патогенний потенціал коринформних бактерій ще повністю не досліджений, що ініціює пошук; по-третє, посилився інтерес до таксономії мікроорганізмів і коринебактерій зокрема, що тягне за собою необхідність рекласифікацій [16] та зміну уявлення про належність до певного роду (ряд мікроорганізмів вичленений з цього роду до інших).

Клінічна характеристика дифтерієподібних захворювань зарубіжними авторами подається рідше, ніж інших запальних уражень (бронхіти, пневмонії, абсцеси, остеомієліт, ендокардити, септицемія, тощо) [25-30], бо остання значна епідемія дифтерії розвинулась лише на теренах колишнього СРСР. А в нашій країні традиційно інші, крім дифтерійної палички, коринебактерії не вважались небезпечними і такими, що мають значення в епідемічному процесі. Разом з тим, відкрите півстоліття тому явище фагової конверсії [17], здатність до лізогенізації недифтерійних коринебактерій [9, 11], недосконалість використовуваних методів діагностики і визначення токсигенності зокрема [18], вплив багатьох супутніх чинників (від наявності заліза в середовищі росту до застосування антибіотикотерапії) [19], можливість одночасного перебування на слизових оболонках як збудника дифтерії (токсигенного і нетоксигенного), так і недифтерійних коринебактерій [20] надають суттєвого значення останнім в епідемічному процесі.

Спроможність викликати низку патологічних станів аж до септицемії в імунікомпетентної людини [15] стає можливою завдяки впливу інших чинників патогенності коринебактерій (сфінгомелінази D, нейрамінідази, гіалуронідази, адгезинів, гемолізинів, лізогенних властивостей, бактеріоцинів тощо) аж до наявності "ендотоксину" [21, 22]. Це свідчить про сукупний вплив всіх чинників патогенності мікроба, які доповнюють дію екзотоксину при його наявності за певних умов на чутливий організм. А через незначні морфологічні та біохімічні відмінності різних видів коринебактерій та дифтерійної палички, особливо з урахуванням недосконалості методів діагностики, відсутності можливості дослідити кожену колонію чи застосувати метод ПЛР на попередньому етапі дослідження, зусилля науковців часто зводяться нанівець. І складається ситуація, що в нашій країні недифтерійні коринебактерії не реєструються, а, значить, і не можуть обумовлювати патологічні стани.

Але ж у клініці нерідко виявляються хворі з типовими для дифтерії ураженнями ротоглотки (відомо, що в нашій країні переважала дифтерія верхніх дихальних

шляхів), що за твердженням експертів ВООЗ дає право ставити діагноз дифтерії навіть за відсутності висіву коринебактерії дифтерії. Думка про можливу етіологічну розшифровку цих станів спонукала повернутися до проблеми недифтерійних коринебактерій, тим паче, що більшість чинників патогенності у дифтерійної палички та дифтероїдів схожі.

Вивчення морфології мікроорганізму в нашому випадку може поставити лише додаткові питання, тому визначення токсигенності стало ключовим моментом. Відомості про лізогенізацію певних видів коринебактерій до цього спонукають, як і присутня в літературі інформація про наявність неактивних чи фрагментів генів, що відповідають за синтез екзотоксину у недифтерійних коринебактерій. За відсутності токсинутворення подальший пошук лаборантом закінчується, а вивчення біохімічного ланцюга проводиться на мінімально необхідному рівні. Вищезгадане не призводить до вивчення мікроорганізму до рівня виду, що веде до втрати інформації і нових знань.

За таких умов клініцист залишається наодинці зі своїм припущенням — найбільш вірогідний діагноз дифтерієподібного захворювання (за нашими спостереженнями протягом 10 років серед 54,2% хворих з окремо від дифтерійної палички виділеними недифтерійними коринебактеріями у 52,7% хворих клінічні ознаки захворювання імітували дифтерію, причому у 50% хворих реєструвалися розповсюджені або комбіновані форми за класифікацією дифтерії, де ми спостерігали на тлі помірно вираженої інтоксикації типові зміни на слизових оболонках: ціаноз, набряк, фібринозні нашарування, котрі виходили за межі мигдаликів та ураження різних анатомічних структур одночасно, що тягло за собою ранню госпіталізацію, на відміну від дифтерії) не має шансів на існування!? А це в свою чергу стає перепорою до вивчення і специфічного імунітету (визначення титрів антитіл до недифтерійних коринебактерій), і патогенних властивостей недифтерійних коринебактерій (серед обстежених з виявленими недифтерійними коринебактеріями у чверті спостерігався розвиток міокардиту та у 16,7% хворих — поліневриту), і, загалом, їхнього значення у патології людини, бо ж бактеріологічною лабораторією видається негативний результат бакпосіву.

Спалах захворювання, спричинений недифтерійними коринебактеріями, восени 2002 р. спостерігався на Івано-Франківщині, де були зареєстровані й летальні наслідки. Ці дослідження ще продовжуються, однак вже зараз зрозуміло, що настав час вивчати патогенний потенціал недифтерійних коринебактерій.

Таким чином, до сьогодні відсутня чітка позиція щодо спектру та частоти реєстрації недифтерійних коринебактерій у хворих з різноманітною патологією, насамперед з клінічними ознаками дифтерії, не визначена тактика ведення таких пацієнтів та спостереження в динаміці, лікування та його обсяг, диспансерне спостереження за реконвалесцентами, заходи в осередку.

Немає навіть єдиної думки у лікарської спільноти про назву цієї хвороби. Клінічні ознаки дифтерії дуже багатогранні, а тут щось надто схоже!

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dittmann S. The diphtheria situation in the New Independent States and the WHO/UNICEF strategy to control diphtheria // Consultation on diphtheria prevention and immunization programmes in NIS.—Berlin, 18-20 January 1995.
2. Эмироглу Н. Заболеваемость дифтерией в Европейском регионе ВОЗ. Рекомендации ВОЗ по контролю, лечению и профилактике дифтерии // Клини. микробиология и антимикроб. химиотерапия.— 2001.—№3.— Т.3.— С. 274-279.
3. Дифтерия зева у взрослых, госпитализированных по поводу ангины / Островский Н.Н., Кузнецов В.Ф., Кашин А.М., Головня Е.М., Белоусова Г.И., Гицель М.В./ Советская медицина.—1984.—№11.— С. 93-95.
4. Наркевич М.И., Онищенко Г.Г. Состояние инфекционной заболеваемости в СССР в 1990 г. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1991.—№12.—С. 20-21.
5. Особенности дифтерии в современных условиях / Пеннер Я.Д., Клейменова И.С., Тюрина В.П., Кравченко Т.Н., Гурьянова А.И. / Здравоохранение Кыргызстана.— 1992.— №3-4.—С. 24-26.

6. Ряпис Л.А., Беляков В.Д. Бактериальные виды и их структура // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1997.—№5.—С.110-114.
7. Tomlinson A.J. Human pathogenic coryneform bacteria: their differentiation and significance in Public Health today // J. Appl. Bacteriol.—1966, Apr.—V. 29.—P.131-137.
8. Infection caused by nondiphtheria corynebacteria / Lipsky B.A., Goldberger A.S., Tompkins L.S., Plorde J.J. / Rev. of Infect. Dis.—1982.—V.4, №6.—P.1220-1235.
9. Крылова М.Д. О виде *C.diphtheriae* // Журн. микробиол., эпидемиологии и иммунобиологии.—1977.—№11.—С. 97-106.
10. Nakao H., Popovich T. Development of a direct PSR assay for detection of the diphtheria toxin gene // J. Clin. Microbiol.—1997.—V. 35, №7.—P.1651-1655.
11. Крылова М.Д. Биологические, генетические, эпидемиологические аспекты дифтерии и нормальная микрофлора человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1985.—№3.—С. 37-45.
12. Ковган А.А., Жданов В.М. Токсигенные фаги *Corynebacterium diphtheriae* // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1986.—№12.—С. 104-112.
13. Clinical microbiology of coryneform bacteria / Funke G., von Graevenitz A., Clarridge III J.E., Bernard K. / Clin. Microbiol. Reviews.—1997.—V.10, №1.—P.125-159.
14. Печінка А.М. Чи може не турбувати виділення нетоксигенних коринебактерій при дифтерії та ангіні? // Питання діагностики та лікування.—К, 1995.—С.135-137.
15. Кочеровец В.И., Джалашев Я.Х. Коринебактерии группы JK и их чувствительность к антибактериальным препаратам // Антибиотики и химиотерапия.—1990.— №3.— т.35, С.47-50.
16. *Corynebacterium imitans* sp. nov. isolated from patients with suspected diphtheria/Funke G., Efstratiou A., Kuklinska D., Hutson R.A., de Zoysa A., Engler K.H., Collins M.D. / J. of Clin. Microbiol.—1997.—V. 35, №8.—P.1978-1983.
17. Freeman V.J. Studies on virulence of bacteriophage – infected strains of *Corynebacterium diphtheriae* // J. Bacteriology.—1951.—V. 61.—P. 675-688.
18. Глушкевич Т.Г., Деміховська О.В., Жеребко Н. Лабораторна діагностика дифтерії // Лаборатор. діагностика.—1998.—№4.—С. 25-29.
19. Бондаренко В.М. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1999.—№5.—С. 34-39.
20. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* // Wilson A.P.R., Matthews S., Bahl M., Efstratiou A., Cookson B.D. / 1992.— J. Clin. Pathol.—V. 45.—P. 1036-1037.
21. Тренин А.С. Гетерогенность дифтерийных коринебактерий // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.—1986.—№6.—С. 92-97.

УДК: 579.871.1

UDC: 579.871.1

Н.В. Митус

N.V. Mitus

Недифтерийные коринебактерии требуют внимания

Nondiphtheria *Corynebacteria* demand for attention

Недифтерийные коринебактерии появились как патогенные микроорганизмы после десятилетий неудач по их микробиологической классификации и определения клинического значения. Они вызывают заболевания у человека. Некоторые виды недифтерийных коринебактерий обуславливают хорошо распознаваемые клинические синдромы. Определённые виды инфицируют здоровых людей, другие – только иммунокомпromиссных. Несколько видов продуцируют токсины, в том числе дифтерийный, и другие факторы патогенности, общие с коринебактерией дифтерии, что требует их идентификации и изучения.

*The nondiphtheria *Corynebacteria* have emerged as important pathogens after decades of confusion about their microbiologic classification and clinical significance. They clearly cause disease in humans. Some nondiphtheria species of *Corynebacteria* produce recognizable clinical syndromes. Certain species infect healthy hosts, while others predominantly attack immunocompromised individuals. Several species produce toxins, including diphtheria-like, but other factors of pathogenicity, general with *Corynebacteria diphtheriae*, which demand their identification and investigation.*