

**CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE
TOLERANCE TO BENZYL PENICILLIN**

O.A. Hladka, O.I. Motyka

SUMMARY. Sensitivity to benzylpenicillin of 47 strains of Corynebacterium diphtheriae isolated in Lviv region during 1986-2004 was tested by using a broth macrodilution method and disk diffusion method. All strains were susceptible to penicillin based on routine testing: the diameters of growth inhibition zones ranged from 20 to 30 mm, the values of minimal inhibiting concentrations (MIC) ranged from 0,035

to 0,5 mg/ml. Minimal bactericidal concentrations (MBC) ranged from 0,07 to 16,0 mg/ml. For twenty (42,6 + 7,3 %) from tested strains MBC/MIC ratio was > 32, indicating that these strains were tolerant to penicillin. Considerable difference in proportion of tolerant organisms within a biotype gravis and mitis or toxigenic and non-toxigenic isolates was not found. Approximately half (46,8 + 7,3 %) of C.diphtheriae strains have high values of MBC (> 4,0 mg/ml). The data of this study show that penicillin as an antibiotic of choice for treatment of C.diphtheriae infections must be use with caution.

© Малий В.П., Полукчи О.К., Волобуєва О.В., 2005
УДК 616.931-092.19-053.2-07:616.153

В.П. Малий, О.К. Полукчи, О.В. Волобуєва

**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ МІСЦЕВИХ ЗАХИСНИХ ФАКТОРІВ
У ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ**

Харківський інститут удосконалення лікарів

Вивчено стан місцевого імунітету у 141 хворого на дифтерію. Зміни з боку місцевого імунітету встановлено при всіх формах хвороби, але найбільшими вони були у хворих з тяжким перебігом. Автори вважають, що високі титри секреторного IgA в ротоглотковому секреті є захисними і перешкоджають подальшому поширенню патологічного процесу.

Впродовж останніх років ситуація із захворюваністю на дифтерію залишається складною [1-3]. Тяжкий перебіг, часті ускладнення, які виникають протягом недуги, роблять проблему дифтерії вельми актуальною.

Відомо, що патологічний процес розпочинається з колонізації збудником дифтерії верхніх дихальних шляхів [2, 4-6]. Саме на цьому етапі значну роль відіграє стан місцевих факторів захисту, які викликають бактеріоліз, зв'язування токсину бактерій. За їх недостатності патологічний процес набирає маніфестної форми або формується бактеріоносійство [7, 8]. Система місцевого імунітету є складним захисним механізмом, який є першим імунним бар'єром, що забезпечує захист організму від антигенного впливу. Одним з найважливіших показників стану місцевого імунітету є рівні імуноглобулінів у біологічних рідинах організму і зокрема в

ротоглотковому секреті. Їм належить провідна роль у забезпеченні функціональної повноцінності слизової оболонки органів, зокрема ротоглотки [7, 8]. Тому при дифтерії стан місцевого імунітету є важливим чинником припинення подальшого поширення патологічного процесу. Але в літературі цьому важливому питанню приділяється недостатня увага, досліджень стану місцевих захисних факторів практично немає, не вивчено їх зв'язок з тяжкістю хвороби. Пошуки відповіді на деякі з цих питань і зумовили мету роботи – вивчення деяких показників місцевих захисних факторів у хворих з різними формами дифтерії.

Матеріали і методи

У ротоглотковому секреті вивчали показники секреторного імуноглобуліну А (sIgA), імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G, комплементу, циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Дослідження виконували в динаміці, 1 раз на тиждень протягом всього терміну перебування в стаціонарі. Залежно від тяжкості дифтерії хворі (141 людина) були розподілені за наступними групами: 1-а – 64 з легкою, 2-а – 31 із середньотяжкою, 3-я – 46 з тяжкою формами; діагноз було підтверджено бактеріологічно. Групу порівняння (контрольну) склали 15 практично здорових осіб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих з легкою формою дифтерії (табл. 1) вже з перших днів недуги рівень sIgA значно підвищувався і був достовірно ($P < 0,05$) вище за норму. У цей період показники у хворих 2-ї та 3-ї груп були нижче, особливо в останній групі, причому при токсичних формах вони відрізнялися достовірно ($P < 0,05$) від таких у 1-й групі. З другого тижня рівень sIgA при легкій формі мав тенденцію до зниження, в той час як в інших групах відзначено подальше його зростання. Найбільшими ці показники були на третьому тижні недуги в 3-й групі і достовірно ($P < 0,05$) відрізнялись від значень при легкому та середньотяжкому перебігу хвороби. У подальшому в 3-й групі рівень sIgA ще залишався підвищеним.

Таблиця 1
Показники sIgA у хворих на дифтерію, ($M \pm m$) г/л

Строки обстеження, тижні	Групи хворих		
	1-а	2-а	3-я
1-й	1,79±0,20*	1,37±0,26	1,20±0,19**
2-й	1,58±0,20	1,57±0,43	1,61±0,34
3-й	1,43±0,17	1,59±0,27	2,62±0,51*, **, ***
4-й		1,48±0,41	1,81±0,39
5-й			1,75±0,35
Контроль	1,36±0,15		

Примітки (тут і далі): * – достовірність різниці відносно контролю; ** – відносно 1-ї групи; *** – між 2-ю та 3-ю групами.

Таблиця 2

Показники ЦІК у хворих на дифтерію, ($M \pm m$) од.

Строки обстеження, тижні	Групи хворих		
	1-а	2-а	3-я
1-й	45,4±7,1*	56,9±9,2*	21,5±7,2
2-й	12,9±3,7	18,1±6,6	96,7±2,2*, **, ***
3-й	12,9±5,1	15,3±3,9	98,5±13,7*, **, ***
4-й		13,1±4,4	35,0±8,1*
5-й			19,2±8,7
Контроль	13,8±4,1		

З перших днів дифтерії було встановлено підвищення утворення ЦІК в ротоглотковому секреті у всіх обстежених (табл. 2), причому найбільшими вони були у хворих із середнім ступенем тяжкості.

З другого тижня рівень ЦІК у 1-й і 2-й групах знижувався, в той час як у 3-й – різко зростав і продовжував зберігатись підвищеним ще й на четвертому тижні ($P < 0,001$). У подальшому відбувалося його поступове зниження.

Були виявлені зміни концентрації імуноглобулінів А, М, G в ротоглотковому секреті (табл. 3). Вони виявлялись вже в гострому періоді хвороби (з першого тижня). Це проявлялося зниженням показників IgA, IgM, IgG у хворих з легкою та середньотяжкою і, навпаки, підвищенням їх у хворих з тяжкою формою дифтерії. Найбільший рівень IgA, IgG встановлено на 2-му і 3-му тижнях недуги, у той час як рівень IgM знижувався. За

Таблиця 3

Показники імуноглобулінів А, М, G у хворих на дифтерію, ($M \pm m$) г/л

Строки обстеження, тижні	Групи хворих	Показники		
		IgA	IgM	IgG
1-й	1-а	0,10±0,01*	0,04±0,02*	0,66±0,20
	2-а	0,10±0,01*	0,15±0,03**	0,60±0,20
	3-я	0,49±0,18	0,58±0,14*, **	2,27±0,43*, **, ***
2-й	1-а	0,29±0,07	0,32±0,07	1,59±0,40
	2-а	0,41±0,09	0,30±0,08	2,00±0,40
	3-я	0,49±0,12	0,34±0,07	3,52±0,49*, **, ***
3-й	1-а	0,42±0,10	0,20±0,13	2,20±0,40*
	2-а	0,55±0,10*	0,21±0,09	2,30±0,45*
	3-я	0,89±0,20*, **	0,29±0,06	3,48±0,55*
4-й	1-а			
	2-а	0,30±0,12	0,23±0,06	1,70±0,50
	3-я	0,24±0,05	0,16±0,08	1,88±0,77
5-й	1-а			
	2-а			
	3-я	0,26±0,05	0,14±0,07	1,75±0,61
Контрольна група		0,23±0,06	0,21±0,03	1,05±0,20

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

весь час перебування у стаціонарі показники IgG при тяжкій формі дифтерії перебували на високому рівні. Вважаємо, що підвищення рівня Ig класів А, М, G є наслідком ексудації білків через пошкоджені токсинем судини та слизову оболонку ротоглотки. З метою перевірки цього припущення ми зіставили рівень загального білка у ротоглотковому секреті у хворих з різним ступенем тяжкості недуги. Найвищим він був при тяжкій формі.

На нашу думку, не випадково найвищими показники sIgA були у хворих з легкою формою, адже саме sIgA є головним чинником бактеріолізу збудників і зв'язування їх токсину [7, 8]. У хворих на тяжкі форми початок його підвищення збігався з початком деградації місцевих проявів хвороби (зменшення набряку, нальоту, гіперемії та ін.). Корелятивного зв'язку між імуноглобулінами секрету та сироватки крові не встановлено. Це свідчить про певну автономність імунітету крові та слизових.

При вивченні вмісту комплементу (табл. 4) було встановлено, що в гострому періоді захворювання підвищення його рівня спостерігалось у хворих усіх груп. Найбільшим цей показник був у хворих з легким ступенем. З часом рівень комплементу в ротоглотковому секреті знижувався, але при тяжких формах лишався підвищеним до 4-го тижня від початку захворювання.

Таблиця 4

Показники комплементу у хворих на дифтерію, (M ± m) од.

Строки обстеження, тижні	Групи хворих		
	1-а	2-а	3-я
1-й	0,098±0,010*	0,077±0,010*	0,069±0,010*,**
2-й	0,060±0,009*	0,063±0,010*	0,066±0,007*
3-й	0,023±0,008	0,033±0,012	0,059±0,012**
4-й		0,033±0,011	0,041±0,010
5-й			0,030±0,011
Контроль	0,036±0,007		

Таким чином, у хворих на дифтерію ми відокремили 3 варіанти місцевої імунної відповіді. Перший варіант притаманний хворим з легким ступенем і характеризується раннім початком синтезу sIgA, підвищенням комплементу та формуванням ЦІК, незначною ексудацією імуноглобулінів сироватки до ротоглоткового секрету. Другий варіант характерний для середньотяжкої форми. Його прояви – повільне, переважно з другого тижня від початку хвороби,

підвищення рівня sIgA, ЦІК та комплементу. Третій варіант спостерігався при тяжких формах і характеризувався пригніченням місцевої імунної відповіді на початку хвороби: низький рівень sIgA, низька концентрація ЦІК, присутність в ротоглотковому секреті переважно імуноглобулінів сироватки крові.

Висновок

Від характеру місцевої імунної відповіді багато в чому залежить подальший перебіг хвороби, а високі рівні комплементу і, особливо, sIgA є «захисними».

Література

1. Возианова Ж.И. Дифтерия: Современные аспекты // Лечение и диагностика. – 1996. – № 3. – С. 12-16.
2. Мостюк А.І., Марієвський В.Ф., Прокопів О.В. Дифтерія. – Львів: Світ, 1996. – 208 с.
3. Никифоров В.Н., Турьянов М.Х., Беляева Н.В. и др. Клинические проявления, диагностика и лечение дифтерии у взрослых // Терапевт. архив. – 1995. – № 11. – С. 16-18.
4. Григорьев Г.М., Кортеев А.И., Шемякина Н.К. Дифтерия глотки и гортани у взрослых // Вестник отоларингологии. – 1995. – № 2. – С. 31-33.
5. Костюкова Н.И., Карась С.Р. Адгезивная активность дифтерийных штаммов в зависимости от особенностей вызываемого ими инфекционного процесса // Журн. микробиол. – 1991. – № 11. – С. 24-27.
6. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. и др. – М.: Медицина, 1988. – 208 с.
7. Байер Л.В., Дорофейчук В.Г., Медянич Н.И. Иммуноглобулины в пищеварительных секретах здоровых детей // Педиатрия. – 1985. – № 6. – С. 7-9.
8. Вершигора А.Е. Общая иммунология: Учебное пособие. – К.: Вища школа, 1989. – 736 с.

KYNAMICS OF PARAMETERS OF LOCAL IMMUNITY IN DIPHTEIRIA PATIENTS

V.P. Maly, O.K. Polukchy, O.V. Volobuyeva

SUMMARY. The condition of local immunity has been studied at 141 patients with diphtheria. The changes of local immunity have been revealed at all forms of disease but they were the most considerable at the patients with severe course of diphtheria. The authors consider that the high titres of secretory IgA in pharynx secret are protective and precede further spreading of pathological process.