

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновки

1. У жінок з фоновими захворюваннями шийки матки на тлі урогенітального інфікування спостерігається супресія Т-хелперів I типу при підвищеній активності Т-хелперів II типу, що свідчить про дисбаланс цитокинового профілю. Згадані зміни найзначніші за наявності вірусно-хламідійно-мікоуреаплазмозної інфекції. Дефіцит ІФН- γ та пригнічення активності хелперних Т-лімфоцитів I типу може слугувати додатковим чинником у розвитку злоякісних новоутворень шийки матки.

2. Перспективними є наступні дослідження для встановлення взаємозв'язків між ІПСШ і новоутворами шийки матки, оцінки впливу медикаментозних середників на ефективність корекції виявлених змін.

Література

1. Виноград Н.О., Ковальська О.Р. Сучасний стан проблеми хламідіозів // AML. – 2003. – № 1. – С. 110-114.
2. Kersschaever Van G., Heyden van der J., Sasse A. Scientific trends in gonorrhoea and chlamydia in 10 European networks // Abstr. STD Chang Europ. – Rotterdam, Netherlands, 2000.
3. Противовирусная и химиотерапия больных рецидивирующим генитальным герпесом: Пособие для врачей / Под ред. Кубанова А.А. – М., 1997 – 80 с.

4. Дубенский В.В. Генитальная герпетическая инфекция // Рос. журн. кожных и венер. болезней. – 2002. – № 3. – С. 53-57.

5. Падалко Л.І., Щепанкова Н.Ф., Циркунова І.А. та ін. Роль трихомонадної та папіломавірусної інфекцій у генезі передракових станів шийки матки // Клінічна фармація. – 2003. – Т. 7, № 3. – С. 160-164.

6. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. – К.: Наукова думка, 1998. – 320 с.

7. Дряньська В.Є., Ващенко В.В., Кушко Л.Я. та ін. Стан імунітету та продукція інтерлейкіну 10 у хворих на урогенітальний хламідіоз // Галицький лікарський вісник. – 2000. – № 3. – С. 40-44.

CYTOKINE PROFILE IN WOMEN WITH CERVIX UTERI DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF UROGENITAL INFECTION

I.T. Kyshakevych

SUMMARY. 81 women with background cervix uteri diseases and urogenital sexually transmitted infections (chlamydiosis, mycoplasmosis, herpesviral, and papillomaviral infections) were observed. The levels of some cytokines (interleukin-4, -6 and interferon-gamma) in blood serum and cervico-vaginal secrets were investigated. The decrease of T-helpers of type I function and against a background of increased function of T-helpers of type II.

© Литвиненко Л.М., 2004
УДК 616.913-078

Л.М. Литвиненко

СЕРОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФТЕРІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Горлівська міська санепідемстанція Донецької області

За роки епідемії та післяепідемічний період серологічно досліджено 130 хворих на дифтерію та 300 носіїв токсигенних коринібактерій. Абсолютно характерні серологічні ознаки мали тільки 65,3 % хворих та 62,6 % носіїв. Співвідношення проти дифтерійних і протиправцевих антитіл свідчить, що більшість хворих на дифтерію з низьким рівнем антитіл були не щепленими та щепленими поза схемою. Аналіз співвідношення клінічних, епідеміологічних, бактеріологічних показників із серологічними показав, що можливості гіпо- та гіпердіагностики

найбільші в період піку та спаду епідемії. Цей аналіз довів і необхідність дослідження протибактерійного імунітету проти дифтерії для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції.

Загальновідомо, що інфекція, збудником якої є дифтерійна паличка, існує в двох формах: дифтерії та бактеріоносійства. Закономірним вважалося співвідношення хворих і бактеріоносіїв 1:10 [1, 2], але за період останньої епідемії цей показник становив по Україні 1:1,2 [2]. Офіційно епіде-

мія дифтерії тривала в Україні з 1991 по 1999 рік, але «хвіст» епідемії тягнеться до останнього часу [3]. Сподівання на швидке подолання епідемії суто за рахунок щеплень стало на перешкоді створенню єдиних принципів клінічної і лабораторної діагностики, що є провідною умовою об'єктивності показників, покладених в основу епідеміологічної оцінки ситуації [2]. Відсутність протягом епідемії офіційних документів, які б регламентували ознаки стандартного випадку дифтерії або критерії встановлення заключного діагнозу дифтерії, внесла досить багато суб'єктивізму в процес діагностики та обліку цієї інфекції [2]. Питання гіпер- і гіподіагностики дифтерії розглядаються фахівцями з різних позицій, переважно враховуючи бактеріологічну діагностику. Серологічні показники враховуються клініцистами значно менше, навіть при встановленні остаточного діагнозу. Найбільш актуальним є питання диференційної діагностики дифтерії (локальних форм з легким перебігом) та бактеріоносійства дифтерійних паличок у хворих із запаленням ЛОР-органів. Взагалі діагностика дифтерійної інфекції проводиться за клінічними ознаками та результатами лабораторних досліджень. Високий (до 100 %) рівень бактеріологічного підтвердження дифтерії одні автори вважають проявом гіподіагностики [4], інші – об'єктивним відображенням реального рівня захворюваності [4]. Серологічні методи (РПГА, РН, у тому числі метод Йенсена, ІФА) дозволяють визначити рівні антитоксину в сироватках крові хворих і бактеріоносіїв, а також клас імуноглобулінів, які сформували імунну відповідь. Традиційно вважалося [1, 2], що захисні та вищі рівні антитоксину сприяють формуванню носійства, а нижчі від захисного рівні та відсутність антитоксину – захворюванню на дифтерію. Практика останньої епідемії та численні дослідження з питань імунітету при дифтерійній інфекції довели, що зв'язок стану антитоксичного імунітету з формами клінічної відповіді значно складніший [5, 6]. Доведено також зв'язок стану антибактерійного імунітету та місцевих захисних факторів на розвиток дифтерійної інфекції [7-10].

Так, у хворих з розповсюдженою формою дифтерії визначені достовірно низькі рівні всіх антитіл, а у хворих з локальною формою – знижені рівні антитоксичних і нормальні рівні антибактерійних антитіл. Носійство формується на фоні високих показників антитоксичного і достовірно низьких показників антибактерійного імунітету. Встановлено, що характер перебігу дифтерії та тривалість носійства багато в чому залежать від рівнів сек-

реторного IgA, ЦІК, комплементу в ротоглотковому секреті. Незважаючи на значну актуальність дифтерійної інфекції, в практичній медицині залишається не вирішеною ціла низка питань щодо вивчення і застосування імунних реакцій для діагностики дифтерії. Немає діагностичних препаратів для визначення антибактерійного імунітету, не застосовуються диференційні методи визначення індивідуальних антитоксичних антитіл після введення гетерогенної лікувальної сироватки у хворих. Реально в практичній медицині використовується тільки РПГА з антигенним діагностиком для визначення антитоксичних антитіл, тому питання максимального використання її діагностичних можливостей вельми актуальне.

У Донецькому регіоні після значного зниження захворюваності, в 2002 р. зареєстрований ріст дифтерії та бактеріоносійства в 2,5 разу (показник 0,35 на 100 тис.). У 2003 р. захворювання продовжують реєструватись. Серологічні дослідження показали, що у 80 % хворих з токсичними формами початковий рівень антитоксину був меншим за 0,03 МО/мл, а 70 % хворих з легким перебігом мали рівні антитоксину більші за 0,5 МО/мл. У м. Горлівка останній випадок дифтерії зареєстрований в 1999 р.; з 2000 р. дифтерійна інфекція реєструється в формі носійства, що на фоні зниження колективного імунітету до дифтерії порівняно з кінцем масової імунізації не може вважатися аргументом епідблагополуччя з дифтерії в місті [11]. Сучасна дифтерія є захворюванням дорослих і щеплених осіб. У зв'язку з вищезазначеним вважаємо за доцільне проведення поглибленого ретроспективного аналізу серологічної діагностики дифтерійної інфекції в епідемічний та після-епідемічний періоди.

Мета роботи – вивчення діагностичного значення серологічних показників та їх динаміки для оцінки захворювання на дифтерію та бактеріоносійства. Також будуть обґрунтовані рекомендації щодо вдосконалення серологічних діагностичних досліджень як елемента епіднагляду за дифтерійною інфекцією.

Матеріали і методи

Згідно з метою дослідження проведено ретроспективний аналіз показників серологічних досліджень у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних коринебактерій за період 1991-2003 рр. Вивчені дані 467 карт епідеміологічного обстеження (ф. 357/о) осередків дифтерійної інфекції за уточненими діагнозами, а також дані обліку результатів серологічних досліджень на дифте-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рію та правець у журналах реєстрації бактеріологічної лабораторії (ф. 423/о) та річних звітів міськсанепідемстанції за зазначений період. Серологічні показники антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету у хворих і носіїв при необхідності розглядалися паралельно, а також порівняно з контрольними показниками фактичної захищеності населення у відповідних вікових групах [11]. Досліджено співвідношення показників імунітету у хворих і носіїв токсигенних коринебактерій зі станом щепленості; клінічними формами та перебігом дифтерійної інфекції. Як показники для аналізу використовувались питома вага (%) та середньгеометричний рівень антитіл. Для кількісної оцінки антитоксичного імунітету застосовані критерії [10, 12, 13]: проти дифтерії: 0,1 МО/мл – захисний рівень протидифтерійних антитіл; 1,0 МО/мл і більше – рівень антитоксину, що забезпечує стійку і тривалу несприйнятливості до дифтерії; 3,0 МО/мл (фактично 4,0 МО/мл і більше) – гіперімунний стан; проти правця: 0,1 МО/мл – мінімальний захисний рівень; 1,0 МО/мл і більше – рівень імунітету, при якому імунізація недоцільна; 5,0 МО/мл (фактично більше 8,0 МО/мл) – гіперімунний стан.

Характерними серологічними ознаками носійства вважали рівні антитоксичних протидифтерійних антитіл 1,0 МО/мл та більше, дифтерії – відсутність антитіл та рівні менше 0,1 МО/мл. Можливими серологічними ознаками дифтерії та носійства вважали середні рівні антитоксичних протидифтерійних антитіл (0,1-0,5 МО/мл). Нехарактерними серологічними ознаками вважали для дифтерії рівні антитоксичних антитіл 1,0 МО/мл і більше, для носійства – менше 0,1 МО/мл та відсутність антитіл. Як характерні діагностичні ознаки вважали позитивну динаміку протидифтерійних антитіл в 4 і більше разів, а також перевищення рівнів антитіл проти дифтерії над протиправцевими в 4 рази і більше.

Рівні антитоксичних дифтерійних і правцевих антитіл вимірювали в РПГА мікрометодом з еритроцитарними діагностикумами виробництва АТ «Біомед» (Росія). Класи імуноглобулінів у хворих та бактеріоносіїв, які мали антитіла проти дифтерії в РПГА, визначали методом термічної руйнації прогріванням сироваток при +63 °С.

Результати досліджень та їх обговорення

За період епідемії 1991-1999 рр. (мал. 1) зареєстровано 137 випадків дифтерії, серологічно досліджено 130 (94,8 %). За період епідемії та післяепідемічний період до 2003 р. зареєстровано 330 випадків носійства токсигенних коринебактерій дифтерії, серологічно досліджено 300 (91 %). Результати зіставлення показників антитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету у хворих на дифтерію, носіїв токсигенних коринебактерій та населення в цілому свідчать про значну перевагу незахищених проти дифтерії се-

ред хворих і гіперімунних проти дифтерії серед носіїв над цими контингентами серед населення (табл. 1). Так, не мають антитіл до дифтерії серед хворих в 4,7 разу більше, а серед носіїв – в 1,8 разу менше, ніж населення, мають низькі рівні (<0,1 МО/мл) антитіл в 1,5 разу хворих більше, а серед носіїв у 2 рази менше, ніж серед населення. Середні рівні антитоксичних антитіл (0,1-0,5 МО/мл) хворі мають у 2 рази менше населення, а захисні рівні (1,0-2,0 МО/мл) – у 6 разів менше населення. У той же час 41 % носіїв токсигенних коринебактерій мають дуже високі рівні антитіл (>4,0 МО/мл) – в 10 разів більше, ніж питома вага такого контингенту серед населення. Привертає увагу значна кількість (13,8 %) хворих на дифтерію з дуже високими рівнями антитіл (>4,0 МО/мл), що перевищує показник серед населення в 3 рази, а також питому вагу осіб із захисним рівнем антитіл серед хворих в 2,5 разу. Це є свідомством можливої гіпердіагностики дифтерії переважно серед школярів і молодих осіб віком до 27 років. Показники протиправцевого імунітету, які є об'єктивними показниками щепленості, свідчать: серед хворих переважають не просто незахищені, а й не щеплені або недостатньо щеплені особи. Так, серед хворих не мають антитіл проти правця 10,4 %, що в 11,5 разу більше, ніж серед населення в цілому. Частка осіб з низькими рівнями антитіл проти правця серед хворих також в 2,7 разу більше, ніж серед населення. При цьому частка осіб із захисними і високими рівнями протиправцевих антитіл в 1,5 разу менша, ніж серед населення. В цілому не мали антитіл проти дифтерії і проти правця одночасно 14,2 % хворих при показнику 4,4 % серед населення, а серед носіїв таких осіб взагалі не виявлено.

У носіїв токсигенних коринебактерій виявили перевищення показників антитоксичного імунітету над населенням (значно менша питома вага осіб без антитіл або з низьким рівнем і значно вища питома вага гіперімунних осіб). Діагностичне перевищення рівнів антитіл проти дифтерії мають 8 % хворих (у 2,7 разу більше, ніж населення) і 21,3 % носіїв (у 8,4 разу більше, ніж населення). Показники середньгеометричного рівня антитіл проти дифтерії у хворих майже наближаються до показника у населення (також можливість гіпердіагностики), а у носіїв перевищують показники серед населення в 12 разів. Показники середньгеометричного рівня антитіл проти правця у носіїв майже однакові з населенням у цілому, а у хворих – в 2,2 разу менше, що також свідчить про недостатню щепленість.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Показники анитоксичного протидифтерійного та протиправцевого імунітету при дифтерійній інфекції

Вік, роки	Контингенти	Не мають антитіл проти			Рівень антитіл (МО/мл) проти										Середньо-геометричний рівень антитіл	
					Низький <0,1		Середній 0,1-0,5		Високий		Над-високий		Більше в 4 рази			
		дифтерії, %	правця, %	дифтерії та правця, %	дифтерії, %	правця, %	дифтерії, %	правця, %	дифтерії 1-2, %	правця 1-4, %	дифтерії >4,0, %	правця >8,0, %	дифтерії проти правця, %	правця проти дифтерії, %	дифтерії	правця
До 7	Хворі на дифтерію	50,0	25,0	25,0	25,0	-	25,0	75,0	-	-	-	-	-	25,0	0,07	0,2
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	-	-	-	10,5	-	21,0	22,7	23,6	32,6	44,7	44,7	15,7	26,3	15,0	15,1
	Населення	2,0	-	2,0	8,0	2,0	16,0	3,0	60,0	73,0	14,0	22,0	12,0	20,0	3,4	15,2
8-17	Хворі на дифтерію	37,5	37,5	25,0	12,5	12,5	12,5	-	-	37,5	37,5	12,5	12,5	12,5	3,1	3,8
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	2,3	-	-	3,5	1,1	15,2	29,8	29,4	43,0	49,4	27,0	11,7	29,4	18,5	12,8
	Населення	2,6	-	3,3	3,0	4,0	27,6	32,0	59,2	37,0	7,6	27,0	3,0	26,9	2,7	11,9
18-27	Хворі на дифтерію	18,2	9,9	9,0	13,6	4,5	22,8	27,2	9,0	17,4	36,4	40,9	22,7	40,9	3,7	4,7
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	1,7	-	-	7,0	-	15,7	15,7	24,8	43,8	50,8	40,3	14,0	33,4	19,0	12,0
	Населення	1,2	-	1,8	11,8	1,8	26,2	18,9	49,7	49,3	7,5	30,0	1,8	35,0	2,8	11,2
28-37	Хворі на дифтерію	27,5	6,9	6,8	37,9	6,9	3,7	24,1	13,7	38,0	17,2	28,6	13,9	40,8	13,7	5,8
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	4,6	2,3	0,2	16,2	4,6	25,8	18,0	16,2	46,5	37,2	28,6	13,9	40,8	13,7	5,8
	Населення	4,2	-	2,8	28,6	2,8	38,5	17,0	25,1	57,4	2,8	22,8	2,1	44,2	1,2	5,9
38-47	Хворі на дифтерію	39,3	6,6	6,9	42,4	19,8	18,2	42,4	-	32,7	-	3,3	3,0	63,6	0,06	2,4
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	9,5	-	-	19,0	9,7	38,0	30,9	14,5	35,9	19,0	23,5	11,9	48,5	4,0	5,0
	Населення	9,5	2,0	4,5	51,6	4,5	30,0	34,9	6,9	39,1	2,0	19,5	1,5	45,8	0,4	5,6
48-57	Хворі на дифтерію	45,5	4,9	3,0	45,5	27,2	9,0	22,7	-	31,6	-	13,6	-	50,0	0,05	2,4
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	10,0	-	-	20,0	30,0	30,0	20,0	20,0	20,0	20,0	30,0	10,0	48,5	4,0	4,9
	Населення	17,6	0,7	6,9	46,3	9,2	26,9	24,5	8,5	44,1	0,7	21,5	3,8	50,7	0,9	4,5
58 і більше	Хворі на дифтерію	28,6	27,1	4,5	14,3	27,1	42,8	27,1	-	13,5	14,3	-	28,5	57,1	0,8	0,7
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	13,3	-	-	33,3	13,3	20,0	60,0	20,0	26,6	13,3	-	-	20,2	5,6	4,0
	Населення	8,2	3,3	8,2	29,8	12,3	39,6	40,4	18,3	30,8	4,1	13,2	3,3	23,9	1,6	4,2
Всього	Хворі на дифтерію	33,0	10,4	14,2	32,3	13,6	15,3	30,4	5,4	28,8	13,8	16,8	8,0	49,6	1,0	3,3
	Носії <i>C. diphtheriae</i>	4,0	0,3	-	11,6	3,4	21,6	21,7	21,6	37,2	41,0	37,4	21,3	36,6	16,8	7,9
	Населення	7,0	0,9	4,4	28,4	5,1	30,2	25,8	29,8	46,4	4,6	21,8	2,9	37,9	1,4	7,3

Динаміка серологічних показників дифтерійної інфекції в період епідемії та післяепідемічний період свідчить, що незахищені (<0,1 МО/мл) проти дифтерії серед хворих на дифтерію становлять в різні роки від 37,5 до 100 %, а серед носіїв – від 7,4 до 100 %. Захищені від дифтерії (>1,0 МО/мл) серед хворих становили від 16 до 50 %, а серед носіїв – від 27,2 до 77,7 %. Встановлено, що роки підйому і спаду захворюваності відрізняються від років піку (1994-1996 рр.) за серологічними показниками. Так, незахищені проти дифтерії в роки підйому і спаду захворюваності серед хворих ста-

новили значно більше (80-100 %), ніж в роки піку (58,5-73,4 %). У 1994-1996 рр. також зареєстровано від 16,0 до 29,2 % хворих із захисними і вищими рівнями протидифтерійного антитоксину. Зважаючи на те, що епідемія розгорталась на фоні багаторазових кампаній щеплень, то значна питома вага захищених проти дифтерії серед хворих в роки максимального піку може свідчити про зростання захищеності проти дифтерії серед населення в цілому і залучення до епідпроцесу навіть серологічно захищених осіб. Також можна припустити можливість гіпердіагностики дифтерії

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

в роки піку захворюваності. У той же час значна частка незахищених серед носіїв в роки піку захворюваності (19,1-27,7 %) та післяепідемічний період (33,3-100 %) є епідеміологічною ознакою гіподіагностики дифтерії. Ймовірними ознаками гіподіагностики дифтерії є реєстрація в роки максимального підйому (1994-1996 рр.) носіїв токсигенних коринебактерій, які не мають антитіл до дифтерії (1,8-8,7 %). Найбільш показовим є 1995 р., коли поряд із 73,4 % незахищених серед хворих зареєстровано 14,7 % гіперімунних осіб. У той же час, в 1995 р. поряд з 56,1 % осіб з рівнем антитіл більше 1,0 МО/мл зареєстровано 19,1 % незахищених серед носіїв. Середній рівень антитоксичних антитіл (0,1-0,5 МО/мл), які є можливою серологічною ознакою і хворих і носіїв, в роки розгортання епідемії та її піку був притаманний більше носіям (24,5-45,4 %), а в роки спаду – хворим на дифтерію (16,6-32,5 %).

Серед хворих на дифтерію серологічно досліджено одноразово 125 (96,2 %), дворазово тільки 5 (3,8 %), в т.ч. серед незахищених – 1,2 % через введення лікувальної протидифтерійної сироватки. Перше серологічне дослідження антитоксичного протидифтерійного імунітету у хворих проводилося в 100 % не пізніше перших 5 днів захворювання. Аналіз серологічних показників дифтерії (табл. 1) довів, що 65,3 % хворих мали характерну серологічну ознаку (відсутність антитоксичних антитіл – 33,0 % і нижче за мінімальний захисний рівень –

32,3 %). В той же час 19,2 % хворих мали не характерні за вказаною схемою серологічні ознаки: 5,4 % – більш ніж захисний рівень антитоксичних антитіл, а 13,8 % були гіперімунними. Серед хворих на дифтерію не захищені проти дифтерії діти до 7 років становили 75,0 %, в 8-17 років – 50,0 %, в 18-27 років – 31,8 %, 28-37 років – 65,4 %, 38-47 років – 81,7 %, 48-57 років – 91,0 %, у старших за 58 років – 42,9 %. Таким чином, контингентами ризику стосовно дифтерії в разі встановленого захворювання були особи 38-47 років, 48-57 років, що збігалося з контингентами ризику серед населення в цілому [11]. Захищені проти дифтерії серед хворих виявлені тільки серед осіб 18-27 років (9,0 %), 28-37 років (13,7 %). Також серед хворих школярів 8-17 років зареєстровано 37,5 %, серед молодих осіб 18-27 років – 36,4 %, осіб 28-37 років – 17,0 % гіперімунних осіб.

Співвідношення первинного діагнозу «дифтерія» та остаточного діагнозу «дифтерія» свідчить про те, що спочатку 60,8 % хворих встановлювались інші діагнози, а після клініко-лабораторного обстеження в динаміці змінювались на «дифтерію» (табл. 2). Питома вага первинного діагнозу «дифтерія» становила 39,2 % (майже однакова серед всіх серологічних контингентів), найзначніша – серед хворих, які не мали захисних рівнів антитіл (46,3 %). Характерно, що співвідношення первинного й остаточного діагнозу «дифтерія» для різних серологічних контингентів – різне. Так,

Таблиця 2

Серологічна характеристика дифтерії (%)

Рівень антитоксичного імунітету проти дифтерії, МО/мл	Первинний діагноз		Клінічна форма			Перебіг				Вакциний анамнез			Бактеріологічна характеристика			Рівні антитоксичного протиправцевого імунітету, МО/мл					Хворі на дифтерію за остаточним діагнозом	
	Дифтерія	Інші діагнози	Локальна	Поширена	Токсична	Легкий	Середній	Тяжкий	Летальний	Не щеплені	Щеплені за схемою	Щеплені з порушенням схеми	<i>C.d. gravis</i>	<i>C.d. mitis</i>	Не виділено	Не мають антитіл	Менше 0,1	0,1-0,5	1,0-4,0	8,0 і більше		
Не мають антитіл	38,0	62,0	26,2	73,8	52,3	26,2	50,0	23,8	9,5	47,6	16,6	35,7	72,2	27,8	-	26,1	19,0	26,2	21,4	7,1	43	33,0
Менше 0,1	46,3	53,6	31,7	65,8	48,7	21,9	46,3	31,7	4,8	36,6	9,7	53,7	56,0	39,0	4,8	-	14,6	43,9	3,2	9,7	42	32,3
0,1-0,5	31,5	68,5	47,3	52,7	10,5	42,1	31,5	26,3	-	36,8	21,0	42,1	68,4	0,5	26,3	5,2	15,6	42,1	31,5	5,2	20	15,3
1,0-2,0	33,3	66,7	16,6	83,4	16,6	16,6	33,3	50,0	-	30,0	-	70,0	33,3	-	66,7	-	-	-	66,7	33,3	7	5,4
4,0 і більше	35,2	64,7	70,5	29,4	11,6	70,5	17,6	5,8	-	17,6	41,2	41,2	58,8	17,6	23,5	0,5	-	0,5	23,5	64,7	18	13,8
Всього	39,2	60,8	36,8	63,2	35,2	32,8	41,6	25,6	4,8	37,6	17,6	44,8	63,2	24,8	12,0	10,4	13,6	30,4	28,8	16,8	130	100,0

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

серед хворих, які не мали антитіл до дифтерії, це співвідношення мінімальне – майже 1:1, серед хворих, які не мали захисних рівнів, – 1,4:1, серед хворих із середнім рівнем антитіл – 2:1, захисним рівнем антитіл – 6:1, а серед «гіперімунних» хворих – 2,6:1. Тобто в міру зростання рівня антитіл у хворих зростає можливість гіпердіагностики вже на етапі первинного діагнозу.

За клінікою в цілому серед хворих перевищувала розповсюджена форма дифтерії, локальна форма становила майже в 2 рази менше. Токсична форма різного ступеня становила 35,2 % серед всіх хворих. Характерно, що токсична форма дифтерії серед незахищених контингентів становила половину випадків, а серед захищених проти дифтерії хворих на токсичну форму було в 3-10 разів менше. Хворі на дифтерію, які мали рівні антитоксичних антитіл 4,0 МО/мл і більше, в 70,5 % перенесли захворювання в локальній формі і з легким перебігом. У цілому серед хворих переважав перебіг середньої тяжкості, летальність зареєстрована тільки серед незахищених проти дифтерії. Привертають увагу деякі особливості характеристики хворих на дифтерію, які мали високі захисні рівні антитоксичних антитіл (1,0-2,0 МО/мл), а саме: в 83,4 % випадків це була розповсюджена дифтерія, в 50 % з тяжким перебігом. Характерно, що всі хворі цього серологічного контингенту були щеплені поза схемою або не щеплені. Взагалі, серед хворих на дифтерію переважали щеплені особи (62,4 %), але за схемою тільки 17,6 %. У той же час, серед незахищених проти дифтерії хворих щеплені за схемою становили лише 9,7 %, а серед «гіперімунних» хворих – 41,2 %. Не щеплені хворі найбільшу частку становили ті, які не мали антитіл – 47,6 %, найменшу – серед «гіперімунних» – 17,6 %. Аналіз рівнів протиправцевих антитіл, які є об'єктивними показниками як захищеності, так і щепленості, свідчить, що не мали антитіл проти правця тільки 10,4 % хворих на дифтерію, а не щеплених було 37,6 %. Значить, дані про щеплення в картах епідрозслідування були неповними і значною мірою замість слів «не мають даних про щеплення» використовували термін «немає щеплень». Очевидно, такі щеплення були зроблені багато років тому, в іншій місцевості, не збереглися в медичній документації тощо. У той же час, рівні протиправцевих антитіл у хворих на дифтерію свідчать і про те, що хворі щепились давно або неякісно, бо частка осіб, які не мають антитіл, серед хворих більша, ніж у населення в 11,5 разу. Характерно, що серед хворих, які не мають антитіл до дифтерії, тільки 26 %

не захищені і проти правця, а значна їх частина щепилась. Найкраще захищені проти правця (99,5-100 % мають високі рівні антитіл та є гіперімунними) хворі на дифтерію, які також мають відповідні рівні протидифтерійних антитіл. Це також є підтвердженням щепленості.

Бактеріологічне підтвердження діагнозу «дифтерія» (табл. 3) за період спостереження становило 88 %, серед етіологічних агентів переважали коринебактерії штаму гравіс (63,2 %). Характерно, що різні серологічні контингенти значно відрізняються за показником бакпідтвердження. У хворих, які не мають антитіл проти дифтерії, в 100 % виділені збудники дифтерії, у хворих, що не мають захисного рівня антитіл – в 95,2 %. У той же час бактеріологічно не підтверджені 23,5-66,7 % випадків дифтерії у хворих з високими та надвисокими рівнями антитіл. Встановлення діагнозу «дифтерія» у людей без виділення збудника відбувалося переважно за клінічними показаннями. Серед 15 хворих на дифтерію без бакпідтвердження 60 % осіб мали розповсюджену форму дифтерії середньої тяжкості та токсикозом різного ступеня в 33 % випадків. Нещеплені серед хворих без бакпідтвердження становили лише 6,6 %, а серологічно незахищених взагалі не було. У той же час особи із середнім рівнем антитіл серед хворих без бакпідтвердження становили 40 %, з високим рівнем – 53,3 %. За роки епідемії померло 6 хворих на дифтерію, у т.ч. 2 дітей. Нещеплених серед них було 50 %, не мали антитоксичних антитіл – 66,6 %, а мали рівні нижче захисного (0,1 МО/мл) – 33,3 %. Токсичні форми у померлих були в 66,6 %, дифтерійний круп – в 33,3 %.

Серед досліджених 23 перехворілих на дифтерію в термін від 6 міс. до одного року після одужання не мали антитіл в перші дні захворювання 43,4 % та мали рівні антитіл нижчі ніж захисні 39,1 %. Ці контингенти становили відповідно 4,3 і 13,0 % після одужання. Рівень антитоксичних антитіл зріс у 2 рази в 13 %, в 4 рази – у 13 %, більш ніж в 4 рази – у 62,5 %. У 8,6 % досліджених хворих він не змінився, а у 4,3 % знизився, один хворий зовсім не відповів продукцією антитіл. Характерно, що серед незахищених та осіб з низькими і середніми рівнями антитіл значно переважали перехворілі на тяжку і середньотяжку дифтерію, а після дифтерії з легким перебігом переважали особи з високими та надвисокими рівнями антитоксичних антитіл. У цілому, рівні антитіл проти дифтерії у перехворілих через 6-12 міс. були нижчими, ніж у носіїв токсигенних коринебактерій, в 1,5-2,5 разу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед носіїв (табл. 3) токсигенних коринебактерій дифтерії 35 % виявлено при бактеріологічному дослідженні хворих на патологію ЛОР-органів, 47 % серед контактних з осередків дифтерії та 18 % – при бактеріологічному дослідженні з профілактичною метою. Визначення антитоксичного імунітету проводилось в перші дні після виявлення, в динаміці через 7-14 днів досліджено тільки 30,9 % носіїв. Встановлено, що 62,6 % носіїв мають характерні серологічні ознаки (високі та надвисокі рівні антитоксичних антитіл проти дифтерії), а 21,6 % – можливі серологічні ознаки. У той же час 15,8 % носіїв мали не характерні серологічні ознаки (відсутність і низькі рівні протидифтерійних антитіл). Характерно, що носії серед контактних з осередків мали дещо вищі показники антитоксичного імунітету проти дифтерії (68 % з високим рівнем), а носії серед хворих на ЛОР-патологію – дещо нижчі показники (17,1 % незахищених і майже в 2 рази менше носіїв з високим рівнем антитіл). Серед досліджених в динаміці носіїв порушені терміни другого дослідження: в 37,5 % – раніше 7-го дня, в 11,5 % – пізніше 14-го дня. Найменше досліджено в динаміці найбільш значущі для диференційної діагностики контингенти (серонегативні та незахищені – 23,4 %). Вакцинний анамнез носіїв токсигенних коринебактерій значно відрізняється від такого у хворих на дифтерію: тільки 1,8 % носіїв були нещепленими і водночас більшість (63,4 %) носіїв була щеплена за схемою. Зіставлення серологічних показників і щепного анамнезу свідчать про прямий зв'язок між ними: чим вище рівні антитіл – тим вищий відсоток щеплених за схемою і нижчий відсоток не щеплених. Так, серед носіїв, які не мали антитіл, 66,6 % щеплено з порушенням схеми, 16,6 % взагалі не щеплені. У той же час серед гіперімунних носіїв 76,5 % щеплено за схемою і тільки 23,5 % з її порушенням. Встановлено, що серед носіїв, виявлених при дослідженні з профілактичною метою, значно вища частка як нещеплених (4,5 %), так і щеплених за схемою (86,5 %), незалежно від серологічних показників. Ймовірно, це пов'язано з особливістю профілактичного контингенту, який складається з дітей (переважно щеплені за схемою) та дорослих старшого віку (значно більше нещеплених), які вступають в закриті лікувально-профілактичні заклади. Високі показники антитоксичного протиправцевого імунітету свідчать, що серед носіїв переважають не тільки дійсно щеплені, а й щеплені за схемою. Тільки 1 носій серед 300 досліджених не мав про-

типравцевих антитіл та протидифтерійних антитіл водночас. Прямий зв'язок характерний для показників протиправцевого і протидифтерійного імунітету серед носіїв взагалі: чим вище рівні антитоксичних антитіл у серологічних контингентів, тим вища захищеність проти правця. В цьому порівнянні частка незахищених проти правця знижується з 41,6 до 3,3 %, а носіїв з рівнем протиправцевих антитіл більше 1,0 МО/мл – зростає від 0 до 95 %. Взагалі співвідношення протидифтерійного і протиправцевого імунітету свідчить, що у носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії показники протидифтерійного імунітету перевищують показники протиправцевого у вікових групах 8-17, 18-27, 28-37 років, а серед інших контингентів вони на рівні або дещо менші, ніж проти правця, та мають деякі особливості. Тобто антитоксичний імунітет, який мають носії, значною мірою щепного характеру, а особливості формуються за рахунок бустер-імунізації. Так, незначна частка (21,3 %) носіїв мала перевищення рівнів протидифтерійних антитіл над протиправцевими, а 11,3 % носіїв мали позитивну динаміку протидифтерійних антитіл у 7,2 % – більше ніж в 4 рази. Найбільше виражені серологічні особливості у носіїв, які мали високі захисні рівні антитіл. Частка носіїв без динаміки дифтерійних антитоксинів досить велика – 19,6 % і також зростає разом із збільшенням рівня антитіл, що вказує на стабілізацію їх росту.

Бактеріологічна характеристика носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії вказує на значне переважання біовару гравіс над біоваром мітіс, але їх співвідношення значно відрізняється від хворих (8:1 у носіїв поряд з 2,6:1 у хворих). Характерно, що чим вищий рівень антитоксичних протидифтерійних антитіл у носіїв, тим більша частка біовару мітіс, а у незахищених переважає біовар гравіс.

Згідно з рекомендаціями обласної санепідемстанції, з 1995 р. у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних штамів визначали класи антитоксичних антитіл, застосовуючи метод термічної руйнації. У 83 хворих було визначено (табл. 4), що IgM та IgM разом з IgG становлять більшість (60,2 %) антитіл. Особливо це характерно для хворих з низькими та середніми рівнями антитоксину. У той же час у хворих з високим рівнем антитоксину антитіла представлені переважно IgG (66,6-70,6 %). Навпаки, у 102 носіїв токсигенних коринебактерій переважали антитіла класу G (92,1 %). Водночас у носіїв з низькими та середніми рівнями антитіл визначені IgG та IgM одночасно в невеликій

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 3

Серологічна характеристика носіїв токсигенних коринебактерій дифтерії

Рівень антитоксичного імунітету проти дифтерії, МО/мл	Контингенти носіїв	Носії коринебактерій токс+ за остаточним діагнозом		Вакцинний анамнез			Бактеріологічна характеристика		Рівні антитоксичного протиправцевого імунітету, МО/мл					Діагностичні особливості протидифтерійного імунітету, %						
				Не щеплені	Щеплені за схемою	Щеплені з порушенням схем	<i>C. d. gravis</i>	<i>C. d. mitis</i>	Не мають антитіл	Менше 0,1	0,1-0,5	1,0-4,0	8,0 і більше	Рівень дифтерійного антитоксину			Динаміка антитіл			
														абс. число	%	Не щеплені	Щеплені за схемою	Щеплені з порушенням схем	<i>C. d. gravis</i>	<i>C. d. mitis</i>
				Не мають антитіл	1	1	1,9	-	100,0	-	100,0	-	-	100,0	-	-	-	-	-	-
2	6	4,2	16,6		16,6	66,6	100,0	-	-	16,6	83,4	-	-	-	-	-	16,6	-	-	
3	5	4,8	20,0		-	80,0	100,0	-	20,0	40,0	40,0	-	-	-	-	-	-	-	20,0	
4	12	4,0	16,6		16,6	66,6	100,0	-	8,3	33,3	58,3	-	-	-	-	8,3	-	8,3		
Менше 0,1	1	8	14,8	16,6	50,0	33,4	100,0	-	-	-	66,6	16,6	16,6	-	-	16,6	-	-		
	2	14	9,9	-	14,2	85,8	100,0	-	-	15,3	28,5	50,0	7,1	-	-	7,1	-	14,2		
	3	13	12,3	15,3	15,3	69,4	84,7	15,3	-	7,6	46,2	46,2	-	-	-	26,0	-	-		
	4	35	11,6	8,5	21,2	69,6	93,9	6,1	-	9,1	42,4	42,4	6,0	-	-	15,1	-	6,1		
0,1-0,5	1	15	27,7	7,6	84,6	7,6	100,0	-	-	-	53,8	30,7	15,3	7,6	7,6	7,6	15,2	-		
	2	25	17,7	-	44,0	56,0	92,0	8,0	-	-	52,0	24,0	24,0	-	-	8,0	4,0	4,0		
	3	25	23,8	-	40,0	60,0	80,0	20,0	-	8,0	32,0	40,0	20,0	-	-	20,0	4,0	12,0		
	4	65	21,6	1,6	50,7	47,6	89,8	11,1	-	3,3	44,4	31,7	20,6	1,5	1,5	12,6	6,3	6,3		
1,0-2,0	1	13	24,0	-	100,0	-	90,9	9,1	-	-	-	54,5	45,5	-	-	9,0	9,0	-		
	2	37	26,2	-	81,0	18,9	70,2	29,8	-	-	16,2	75,6	8,1	-	15,4	21,6	5,4	16,2		
	3	15	14,2	-	46,6	53,4	86,6	13,4	-	-	20,0	40,0	40,0	-	-	20,0	-	-		
	4	65	21,6	-	76,2	23,8	77,8	22,2	-	-	14,2	63,4	22,2	-	13,1	19,0	4,7	9,5		
4,0 і більше	1	17	31,8	-	92,3	7,7	84,6	15,4	-	-	-	30,7	69,2	23,0	30,7	-	7,6	-		
	2	59	41,8	-	77,9	22,1	97,9	2,1	-	-	3,4	37,2	59,3	13,4	37,2	20,3	3,4	11,8		
	3	47	44,7	-	68,0	32,0	86,2	13,8	-	-	8,5	25,5	65,9	10,6	14,8	36,1	2,1	-		
	4	123	41,0	-	76,5	23,5	89,1	10,9	-	-	5,0	31,9	63,1	18,4	30,0	23,5	3,4	5,8		
Всього	1	54	100,0	4,5	86,5	9,0	97,8	2,2	-	2,2	22,7	38,6	36,3	9,0	21,3	6,8	9,0	-		
	2	141	100,0	0,7	63,8	35,5	88,7	11,3	-	2,1	21,3	43,9	32,7	11,4	23,4	19,8	3,5	11,3		
	3	105	100,0	1,9	53,3	44,8	84,8	15,2	0,9	5,7	21,9	27,6	43,9	4,7	5,7	24,7	2,8	4,7		
	4	300	100,0	1,8	63,4	34,8	88,7	11,3	0,3	3,4	21,7	37,2	37,4	8,7	21,3	19,6	4,1	7,2		

Примітки: носії, виявлені 1 – при профілактичному обстеженні; 2 – в осередках дифтерії; 3 – серед хворих на ЛОР-патологію, 4 – всього.

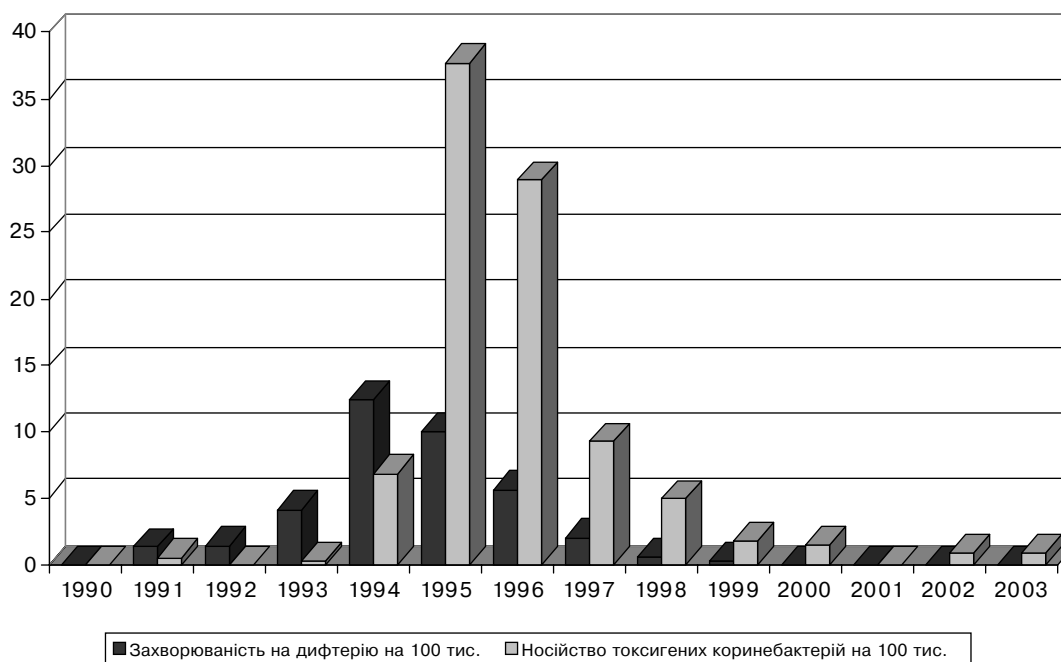
кількості (26,4-27,3 %). Вищевказана структура імуноглобулінів свідчить про те, що для хворих на дифтерію значною мірою притаманна первинна імунна відповідь, а для носіїв – переважно вторинна імунна відповідь.

Таким чином, застосований аналіз серологічних і пов'язаних з ними деяких клінічних, епідеміологічних показників у хворих на дифтерію та носіїв токсигенних штамів дифтерійних мікробів за весь період епідемії та післяепідемічний період показав суттєві відмінності для цих двох форм дифтерійної інфекції. Досвід епідемії та післяепідемічного періоду пока-

зав, що для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції серологічні показники застосовувались вкрай недостатньо. Якщо рекомендації ВООЗ стверджують, що рівень дифтерійного антитоксину більше 1,0 МО/мл забезпечує стійкий і тривалий захист від дифтерії, а ми встановлюємо понад 20 % діагнозів «дифтерія» у хворих з таким рівнем антитіл, то треба крім клінічних показників на етапі остаточного діагнозу підтвердити його іншими об'єктивними специфічними серологічними показниками. Також це стосується щонайменше 15 % носіїв, незахищених проти дифтерії. Насторожує той факт, що більше як 90 % хворим

Результати визначення класів антитоксичних антитіл при дифтерійній інфекції

Кон-тин-гент	Не мають антитіл		Мають антитіла		Дослідже-но на кла-си антитіл		Менше 0,1 МО/мл, %			0,1-0,5 МО/мл, %			1,0-2,0 МО/мл, %			4,0 МО/мл і більше, %			Всього, %		
	абс	%	абс	%	абс	%	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM	IgG	IgM	IgG+ IgM
Хворі	42	33,0	88	67,0	83	94,3	12,2	51,2	36,6	31,6	15,8	52,6	66,6	-	33,3	70,6	-	29,4	29,0	25,8	34,4
Носії	12	4,0	288	96,0	102	35,4	72,7	-	27,3	73,6	-	26,4	100,0	-	-	100,0	-	-	92,1	-	7,9



Мал. 1. Динаміка дифтерійної інфекції за 1991-2003 рр.

на дифтерію остаточний діагноз встановлювався після лікування в обласній інфекційній лікарні. Матеріали цього повідомлення та дослідження інших авторів [4, 5] дозволяють погодитись з елементами гіпердіагностики на користь хворого на етапі первинного діагнозу. Але на етапі остаточного діагнозу в сучасних умовах розвитку лабораторної діагностики ні гіпо-, ні гіпердіагностика дифтерійної інфекції не дозволені. Традиційні дослідження антитоксичного протидифтерійного імунітету цього контингенту в РПГА треба доповнити сучасними методами диференційної лабораторної діагностики, можливо на обласному та центральному рівнях.

Висновки

1. За роки епідемії та післяепідемічного періоду серологічно досліджено 130 (94,8 %) випадків

дифтерії та 300 (91,0 %) – носійства токсигених коринебактерій.

2. Характерні серологічні ознаки в показниках початкових рівнів антитоксичних антитіл мали 63,5 % хворих на дифтерію та 62,6 % носіїв токсигених коринебактерій дифтерії. Нехарактерні серологічні ознаки мали 19,2 % хворих і 15,6 % носіїв.

3. Показники серологічних досліджень (обстеження в динаміці тільки 3,8 % хворих і 30,9 % носіїв, у т.ч. з позначенням класів антитіл тільки в 35,4 %, порушення термінів повторних обстежень в 49 %) були незадовільними з позиції пріоритетності для диференційної діагностики дифтерійної інфекції у щеплених, саме їх, а не тільки початкових рівнів антитіл.

4. Співвідношення показників протиправцевих і протидифтерійних антитіл у хворих, носіїв і населення в цілому свідчить, що незахищені про-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ти дифтерії серед цих контингентів були дійсно не щепленими або щепленими не за схемою.

5. Стан щепленості та фактичної захищеності (початковий рівень антитіл) зумовлюють формування відповідної клінічної форми (серед хворих переважають незахищені, а серед носіїв – високо захищені проти дифтерії).

6. Встановлення остаточного діагнозу дифтерії або носійства токсигенних коринебактерій у разі визначення нехарактерних серологічних ознак проводилось переважно за клінічними ознаками, не враховуючи результати серологічних досліджень і їх динаміку.

7. Оцінка серологічних показників дифтерійної інфекції в динаміці за роки епідемії та у післяепідемічний період свідчить про можливість гіподіагностики та гіпердіагностики як дифтерії, так і носійства.

8. Для об'єктивної діагностики дифтерійної інфекції необхідне внесення серологічних показників в офіційні критерії встановлення діагнозу, а також вдосконалення серологічної діагностики за рахунок визначення антибактерійних антитіл і гомо- та гетерологічних антитоксичних антитіл під час лікування специфічною сироваткою.

Література

1. Дифтерия / Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова Н.П. и др. – М., 1988. – 208 с.
2. Деміховська О.В. Епідеміологічна характеристика дифтерії 90-х років // Інфекційні хвороби. – 2001. – № 4. – С. 5-11.
3. Чудна Л.М., Оксіюк В.Г., Красюк Л.С. та ін. Дифтерія в Україні // Дитячі інфекції. – 2000. – С. 3-9.
4. Оксіюк В.Г. К вопросу о лабораторном подтверждении диагноза «дифтерия» // Лабораторная диагностика. – 1999. – № 1. – С. 29-33.
5. Печінка А.М. Ще раз до питання про діагноз «дифтерія» та його лабораторне підтвердження // Сучасні інфекції. – 1999. – № 3. – С. 80-84.
6. Запорожец Т.С., Беседнова И.Н., Лунина Л.Г. и др. Показатели дифтерийного антитоксического иммунитета у больных и бактерионосителей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 1998. – № 4. – С. 12-15.

7. Малий В.П., Полукчі О.К., Волобуєва О.В.. Динаміка показників місцевих захисних факторів у хворих на дифтерію // Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 14-17.

8. Анохин В.А., Зинкевич О.Д., Фаткуллина Г.Р. и др. Показатели антитоксического иммунного ответа при нетоксических формах дифтерии ротоглотки // Экспериментальная и клиническая иммунология. – 2002. – № 3. – С. 47-51.

9. Шмелева Е.А., Макарова С.И., Бабурина И.Г., Корженкова М.П. Участие антибактериальных иммуноглобулинов в формировании противобактериального иммунитета // Мат. 3^й межд. конф., посв. 80-летию Ин-та им. Пастера. – С-Петербург, 2003. – С. 28.

10. Дифтерия: Руководство по лабораторной диагностике дифтерии. – ВОЗ, 1994. – 26 с.

11. Литвиненко Л.М. Динаміка колективного імунітету населення міста до дифтерії та правця після епідемії дифтерії та масової імунізації // Проблеми епідеміології, клініки, лікування та профілактики інфекційних хвороб. – Київ, 2002. – С. 73-81.

12. Слюсарь Л.И., Сохин А.А., Лагунов Ю.В. и др. Некоторые иммунологические методы в профилактике инфекций, управляемых вакцинами. – Новокузнецк, 1991. – С. 3-12.

13. Наказ МОЗ України №198 від 05.08.99 р. «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця».

SEROLOGICAL CHARACTERISTIC OF DIPHTEERIA INFECTION

L.M. Lytvynenko

SUMMARY. During the years of epidemic and in post epidemic period 130 diphtheria patients and 300 carriers of toxic corynebacteria were serologically investigated. Only 65,3 % patients and 62,6 % carriers had absolutely specific serological signs. The correlation of antidiphtheria and antitetanus antibodies testifies that the vast majority of diphtheria patients with low level of antibodies were either not vaccinated or vaccinated not according to the scheme. The analysis of correlation between clinical, epidemiological, bacteriological indications showed, that the possibility of hypo- or hyperdiagnostics is more probable during the epidemic peak or its diminish. This analysis also proved the necessity of investigating antibacterial immunity against diphtheria for more objective diagnosing of diphtheria infection.