

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

Дифтерийное бактерионосительство

Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало

ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Резюме

Носительство токсигенных дифтерийных бактерий здоровыми людьми препятствует полному искоренению (эрадикации) дифтерии с помощью массовой вакцинопрофилактики, создающей коллективный иммунитет против манифестированных форм этой инфекции. В обзоре освещаются современные представления о дифтерийном бактерионосительстве как о бессимптомном инфекционном процессе без участия в нем дифтерийного токсина. Инфекционный процесс осуществляется за счет бактериальных факторов колонизации, имеющих как у токсигенных, так и у нетоксигенных дифтерийных штаммов. Носительство токсигенных штаммов возникает при заражении лиц, обладающих изначально защитным уровнем антитоксических антител и возрастающим далее в процессе носительства. Антитоксический иммунитет не является препятствием для возникновения носительства. При заражении нетоксигенным штаммом исходный уровень антитоксина не имеет значения – нетоксигенные штаммы неспособны вызвать заболевание дифтерией. Носительство возникает при заражении лиц, не обладающих местной и общей иммунологической защитой к бактериальным факторам колонизации (так наз. антибактериальным иммунитетом, в противовес антитоксическому); выработка антибактериальной защиты приводит к освобождению от носительства. Пока что уменьшать распространение носительства удается только косвенным путем – благодаря созданию искусственного антитоксического иммунитета, резко снижающего число больных дифтерией – основных источников возбудителя. В настоящее время известна природа многих поверхностных бактериальных структур, ответственных за колонизацию (адгезию и инвазию бактерий). Изучение иммуногенных свойств этих структур может лечь в основу иммунопрепаратов, создающих иммунологическую защиту против колонизации, то есть против носительства.

Ключевые слова: дифтерийное бактерионосительство, колонизация ротоглотки дифтерийными бактериями, факторы колонизации дифтерийных бактерий, иммунологическая защита от колонизации, антитоксин у дифтерийных носителей.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Дифтерийное бактерионосительство. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (5): 60–70 DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

Diphtheria Carriage

N. N. Kostyukova, V. A. Bechalo

DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

The Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Abstract

The diphtheria carriage is a asymptomatic colonization of oro- and nasopharynx by toxigenic and nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. The carriage of toxigenic strains prevents a complete eradication of diphtheria infection in spite of mass toxoid immunization. The contamination by toxigenic diphtheria bacteria leads to the carriage if the person has a protective level of diphtheria antitoxin. Contamination with the toxigenic and nontoxigenic leads to the carriage if the person has no protection to the bacterial colonization factors. Some of them are surface protein structures and may serve as components of the future vaccines against diphtheria bacteria colonization.

Key words: diphtheria carriage, colonization with *Corynebacterium diphtheriae*, colonization factors of *Corynebacterium diphtheriae*, immune protection from colonization, antitoxic immunity at diphtheria carriers

For citation: Kostyukova N. N., Bechalo V. A. Diphtheria Carriage Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (5): 60–70 (in Russian) DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-5-60-70

Бактерионосительство (БН) является основным препятствием для эрадикации дифтерии с помощью современных средств иммунопрофилактики. В настоящее время БН рассматривается как существование патогенных бактерий в организме хозяина без клинических проявлений, характерных для данной инфекции. О. В. Бухарин и Б. Я. Усвяцов обобщили в своей монографии наиболее удачные определения БН как одной из форм инфекционного процесса, при которой наступает

динамическое равновесие между микро- и макроорганизмом на фоне отсутствия патологических изменений, но с развитием иммунных реакций [1]. По мнению авторов, БН – одно из проявлений паразитизма, обеспечивающее возможность выживания паразита и не приводящее к гибели хозяина (что было бы губительно и для паразита). Иными словами, БН – одна из форм сохранения паразитического вида в популяции хозяина. БН поддерживает иммунитет хозяина на уровне,

соответствующем сохранению жизни и паразита, и хозяина [2], считаясь одной из форм персистенции паразита в организме хозяина [1]. Не противоречит этому определение БН в Руководстве Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC USA) [3], где сказано, что здоровые носители – это лица, содержащие специфический инфекционный агент без видимых клинических признаков и являющиеся потенциальными источниками инфекции.

Наряду со здоровыми дифтерийными бактерионосителями различают инкубационных носителей (инфицированные лица в инкубационном периоде заболевания) и носителей-реконвалесценто́в, то есть только что выздоровевших от перенесенной манифестной инфекции. Первые не имеют самостоятельного эпидемиологического значения, а вторые, как правило, находятся под контролем клиницистов и противоэпидемической службы. Поэтому свое основное внимание мы сосредоточим именно на здоровых носителях – ничем себя не проявляющих, замаскированных потенциальных источниках инфекции. Часто термин «здоровое БН» используется более широко – для обозначения различных вариантов комменсализма и сапрофитизма любых бактериальных видов независимо от их патогенности. Наиболее точно понятию «здоровое носительство» соответствует заселение слизистых оболочек верхних дыхательных путей возбудителями капельных инфекций – коринебактериями дифтерии, менингококком, патогенными видами стрептококков, золотистым стафилококком. Некоторые отечественные авторы считают термин «здоровое носительство» при дифтерии устаревшим, ссылаясь на описания случаев, когда при субклиническом течении наблюдались нефрозы, нефриты и другие патолого-анатомические нарушения [4, 5]. На этом основании взамен предлагается термин «атипичные формы» дифтерии, включающий понятие «носительство» и «катаральные» или «субклинические формы». Несомненно, такие формы дифтерийной инфекции существуют, но по определению не соответствуют понятию «здоровое носительство», при котором исключаются какие-либо клинические признаки заболевания. Возможно, что среди «здоровых носителей» могут оказаться не диагностированные больные легкими и стертыми формами дифтерии. По своей эпидемиологической значимости они представляют собой такие же замаскированные источники инфекции, как и здоровые носители, но патогенетически эти формы различаются, прежде всего, по иммунологическим показателям (см. ниже).

Носительство дифтерийных бактерий здоровым человеком обнаружил Ф. Лёффлер, выделивший эти микроорганизмы не только от больных дифтерией, но и от здоровых. Эта находка даже поколебала его представления об истинном возбудителе заболевания.

Возбудитель и вызываемый им инфекционный процесс.

Возбудитель дифтерии – *Corynebacterium diphtheriae* был впервые увиден Э. Клебсом в глоточных пленках больных в 1883 г. и выделен Ф. Лёффлером в чистой культуре в 1884 г. Единственным хозяином этого микроорганизма в природе является человек. Кроме того, заболевания дифтерией может изредка вызывать патоген млекопитающих – *C. ulcerans*, несущий ген дифтерийного токсина [4, 6, 7], ответственного за клинический синдром дифтерии. Источниками этого микроорганизма могут быть животные и изредка – люди. Биологические свойства *C. diphtheriae* достаточно полно изучены и хорошо представлены в многочисленных учебниках и руководствах по медицинской микробиологии (например, в [8]). Свое внимание мы сосредоточим, в основном, на факторах патогенности этого микроорганизма, определяющих их взаимоотношения с хозяином. Если от больных дифтерией в манифестной форме выделяются только высоко патогенные (и обязательно токсигенные) штаммы, то при БН – штаммы разного уровня патогенности. Ведущим фактором патогенности дифтерийных бактерий, определяющим основную патологию и клиническую симптоматику, является токсин, открытый Э. Ру и А. Иерсенем в 1888 г. Токсин продуцируют не все дифтерийные штаммы. Дифтерийный токсин представляет собой белок (мол. масса 58 kDa), состоящий из двух основных субъединиц – фрагментов А и В. Фрагмент В осуществляет прикрепление молекулы токсина к рецептору клетки макроорганизма и последующий эндоцитоз с образованием эндосомы. Рецептором для него является поверхностный белок эпителия, предназначенный в норме не для токсина, а для связывания с необходимым человеку фактором роста. Этот рецептор имеется не только у человека, но и у многих млекопитающих и птиц. Фрагмент В обладает свойствами специфического антигена. Фрагмент А высвобождается из эндосомы внутри клетки и нарушает в ней синтез белка (элонгацию пептидной цепи), что приводит к гибели клетки [7, 9]. Ген дифтерийного токсина *tox+* связан с умеренным бактериофагом и находится в хромосоме бактериальной клетки. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* удается передать ген *tox+* с помощью фага клетке нетоксигенного дифтерийного штамма и таким путем конвертировать его в токсигенный. Но несмотря на многочисленные исследования, выявить в природе (т.е. в эпидемическом процессе) фаговую конверсию нетоксигенных штаммов к токсигенности до сих пор не удалось [10], и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Однако среди нетоксигенных штаммов имеется известная доля (15–40%) [11, 12] несущих ген *tox+*. Генетически эти штаммы обособлены и не встречаются среди риботипов токсигенных штаммов [13]. Пока не отмечено случаев приобретения ими токсигенности в естественных условиях, но в экспериментах

под влиянием факторов внешней среды (например, низко интенсивного лазерного излучения), а также пересевов и пассажей через животных [14] токсигенность выявлялась. Следует отметить, что иногда возможно одновременное носительство токсигенных и нетоксигенных штаммов [15], что может приводить к ошибочным заключениям. Мультилокусное секвенирование выявило принадлежность токсигенных и нетоксигенных штаммов к различным сиквенс-типам [6, 16]. К эпидемическому процессу дифтерии имеют отношение только токсигенные штаммы *C. diphtheriae*, так как нетоксигенные неспособны вызвать именно это заболевание. По степени токсигенности многие носительские штаммы не отличаются от выделенных от больных дифтерией [16–18]. Носительство нетоксигенных штаммов не учитывается органами здравоохранения.

Токсическому действию возбудителя дифтерии предшествует первая фаза инфекционного процесса – колонизация, то есть создание очага инфекции в месте внедрения возбудителя. Таким местом обычно является слизистая оболочка ротоглотки и носа человека, куда возбудитель попадает с каплями аэрозоля от инфицированного лица. В процессе колонизации микроорганизму необходимо преодолеть слой слизи, содержащий антибактериальные факторы, защитить себя от резидентной флоры, остановить действие ресничек эпителия и прикрепиться (адгезироваться) к нему. Дальнейшее размножение на поверхности эпителия (собственно колонизация) возможно только при условии закрепления достаточного количества микроорганизмов в месте внедрения. Защитное действие носоглоточной слизи преодолевается бактериями благодаря ферменту нейраминидазе (сиалидазе), отщепляющей от муцина сиаловую кислоту и тем самым снижая его вязкость. Известно, что коринебактерии дифтерии обладают антагонистическим действием по отношению к стафилококкам и стрептококкам – частым обитателям слизистой оболочки зева и носа; имеют антилизоцимную активность [19]. Вырабатываемый токсин останавливает действие ресничек. В результате, при непосредственном соприкосновении бактериальной клетки с поверхностью эпителия происходит ее адгезия. Адгезия обеспечивается многообразными поверхностными бактериальными структурами так называемыми адгезинами. Прежде всего, адгезины содержатся на концах и боковых поверхностях пилей (*pilus* – волосок) – нитевидных выростов из клеточной стенки. Эти адгезины называются пилинами и являются белками. У дифтерийных бактерий пилин представлен белком Spa. Субъединицы этого белка образуют, по крайней мере, 3 варианта осей, на концах и по бокам которых располагаются липкие субъединицы. Субъединицы ковалентно связаны между собой, и образованная ими стержневидная структура крепится к пептидогликановому слою клеточной стенки

бактерии [20, 21]. Оказалось, что липкие субъединицы пилина расположены не только на пиялах, но и на клеточной стенке. Различные субъединицы пилина ответственны за прикрепление к разным видам респираторного эпителия [22].

Адгезия дифтерийных бактерий обеспечивается не только пилинами, но и разнообразными структурами, расположенными на поверхности бактериальной клетки. Это – белки DIP1281 и DIP0733 (прежде названный 67–72) [7, 20, 23–25], причем последний способен связываться и с эритроцитами. Более того, этот белок связывает экстрацеллюлярные белки – фибронектин, коллаген I и даже фибриноген плазмы [26]. Он оказался ответственен за выживание дифтерийных бактерий внутри макрофагов. Ген, кодирующий этот белок, широко распространен среди токсигенных и нетоксигенных штаммов [26]. Недавно было показано участие в адгезии дифтерийных бактерий таких поверхностных белков, как DIP1621 и MdbA, структура и функция которых еще окончательно не ясны [25]. Помимо белковых адгезинов на поверхности *C. diphtherie* имеется липогликан CdiLAM, также способный прикрепляться к клеткам респираторного эпителия [27].

При этом адгезивные белки, не только пилины, прикрепляются именно к определенным структурам поверхности эпителиальных клеток – так называемым рецепторам. Следовательно, процесс адгезии – тканеспецифичен. Природа этих рецепторов пока малопонятна. Известно, что они имеются только у человека, чем и объясняется исключительная приверженность дифтерийных бактерий (но не токсина!) к этому виду млекопитающих. Эти факторы начальных этапов инфекционного процесса имеются как у токсигенных, так и у нетоксигенных штаммов, но есть наблюдения, что токсигенные штаммы более активно прикрепляются к эритроцитам человека [12, 28]. Токсигенные штаммы, выделенные от длительных носителей, более адгезивны, чем при транзитном носительстве. При длительном носительстве (свыше 4-х недель, выделялись только высоко адгезивные штаммы, независимо от их токсигенности. В процессе носительства степень адгезивности штамма оставалась постоянной [19, 28]. Эти данные свидетельствуют о важной роли адгезинов в формировании и течении дифтерийной инфекции, в том числе и носительства. Описаны токсигенные, но слабо адгезивные дифтерийные штаммы, например, всемирно известный производственный токсигенный штамм ParkWilliams-8 [29]. Очень слабой адгезивностью можно объяснить редкие «пародоксальные» случаи, наблюдавшиеся S. F. Dudley с соавт. [30] и нами [18], когда при заражении неиммунного к токсину лица возникало лишь транзитное носительство, а не заболевание дифтерией.

Кроме адгезивности, которая присуща в разной степени всем представителям вида *C. diphtheriae*, у некоторых штаммов обнаружена способность

проникать внутрь эпителиальных клеток и даже в более глубокие ткани [20, 23, 31]. Как показали исследования, на клеточной культуре Her-2, в первые часы инфицирования инвазия происходит даже активнее, чем адгезия. В последствии число инвазированных бактерий уменьшается, уступая активизации адгезии [32]. За инвазию оказались ответственными уже упоминавшиеся адгезивные белки DIP1281 и DIP0733 (он же 67–72), имеющиеся как у токсигенных, так и у нетоксигенных штаммов. Адгезивный и инвазивный белок DIP0733, способный прикрепляться кроме эпителия, к эритроцитам, может участвовать в генерализации инфекции. Действительно, как казуистика, описаны случаи бактериемии с выделением токсигенных *C. diphtheriae* [33] при дифтерии. Что касается нетоксигенных штаммов, неспособных вызвать дифтерию, то и их изредка выделяют из крови и тканей при гнойно-септических заболеваниях – эндокардитах, артритях, остеомиелитах преимущественно у иммунокомпрометированных лиц [31, 34–36]. Недавно было показано, что белок CDCE8392-0893, ответственный за устойчивость коринебактерий к действию триоксида теллура – TeO_3 , оказался одновременно фактором инвазии в эпителии Her-2 [37]. Способность коринебактерий дифтерии, хотя бы в небольших количествах и ненадолго, проникать внутрь респираторных эпителиальных клеток является одной из причин недостаточной эффективности антибиотикотерапии дифтерийной инфекции [38]. P. S. Subbadini с соавт [24] считают, что инвазия дифтерийных бактерий в эпителиальные клетки является причиной так называемого «пережающего носительства» (см. ниже). Инвазия в клетки носоглоточного эпителия, несомненно, способствует колонизации, но не является определяющим ее событием.

Патогенному действию дифтерийных бактерий способствует, по-видимому, вызываемый ими апоптоз макрофагов – факторов врожденного иммунитета [39, 40], за что ответственен уже рассмотренный белок DIP0733 [36]

Фактором патогенности дифтерийных бактерий является и так называемый «корд-фактор», входящий в состав клеточной стенки, токсичный гликолипид на основе димиколата трегалозы [20]. Этот поверхностный компонент способствует устойчивости коринебактерий к фагоцитозу, так как, находясь в фагосоме внутри фагоцита, препятствует губительному для бактерий слиянию фагосомы с лизосомами.

В исследованиях на клеточных культурах показано, что процесс колонизации дифтерийными бактериями приводит к образованию биопленки. Биопленка – необратимо прикрепленное к поверхности сообщество микроорганизмов, встроенных в матрикс, образованный самими бактериями. Образование биопленки рассматривается как стратегия выживания бактериальной популяции и как резервуар микроорганизмов для захвата новых

хозяев [41]. Это определение вполне укладывается в понятие «дифтерийное носительство». Биопленки дифтерийных бактерий изучали преимущественно *in vitro* и *ex vivo*, на искусственных поверхностях и культурах клеток респираторного эпителия, не чувствительных к дифтерийному токсину (Her-2, Denroit 562). Бактерии, заключенные в матрикс биопленки, механически защищены от действия антител, антибиотиков и др. антибактериальных факторов. Кроме того, «био пленочные» бактериальные клетки характеризуются сниженным метаболизмом, что делает их мало чувствительными к неблагоприятным воздействиям, в том числе антибиотикам. Биопленка формируется путем слияния микроколоний, образующихся на поверхности. Решающее значение в формировании биопленки имеют адгезины, прежде всего – пили [22, 42, 43], а также адгезивные белки DIP1282 и DIP0733. При формировании биопленки адгезивность коринебактерий увеличивается, а инвазивность резко снижается [32].

Если инфицирующий носоглотку человека штамм оказался токсигенным, то колонизирующие микроорганизмы продуцируют токсин, вызывающий гибель (некроз) эпителиальных клеток. Есть предположение, что образовавшаяся в месте воспаления дифтерийная фибринозная пленка представляет собой соединение бактериальной биопленки с пленкой фибрина, также образованной под действием бактериальных энзимов (возможно, плазмокоагулазы) [42], а также действием белка DIP0733 на фибриноген [26].

В некротических очагах имеются идеальные условия для размножения дифтерийных бактерий. В процессе накопления бактериальной массы увеличивается поступление токсина не только в окружающие ткани, но и в лимфатические и кровеносные сосуды. Поражаются отдаленные органы. Создается клиническая картина заболевания дифтерией.

При БН инфекционный процесс останавливается на стадии колонизации, некротическое (местное и общее) действие токсина не реализуется. Это возникает в двух случаях: когда инфицирующий штамм является нетоксигенным и обладает только факторами колонизации или когда инфицирующий штамм является токсигенным, но действие токсина не может проявиться. По-видимому, токсическому действию препятствует специфический анитоксический иммунитет.

Иммунитет и носительство дифтерийных бактерий. Наблюдения показывают, что при заражении токсигенным штаммом заболевание не возникает потому, что в жидкостях и тканях организма хозяина имеются анитоксические антитела – специфические иммуноглобулины. Это подтверждается многолетним успешным опытом борьбы с дифтерией с помощью создания искусственного анитоксического иммунитета у населения. Если

же при заражении отсутствует защита от колонизации, то наступает БН – местная бессимптомная дифтерийная инфекция без участия в ней токсина, сходная с таковой при заражении нетоксигенным штаммом. В 1935 г. английские ученые S. F. Dudley с соавт. [30] показали на большом материале, что носительство токсигенных бактерий происходит на фоне повышенного (выше «защитного») уровня антитоксина. В то время порогом защищенности от дифтерии считали содержание 0,03 МЕ антитоксина в 1 мл, что определялось внутрикожной реакцией Шика. В настоящее время ВОЗ приняла следующие градации:

- <0,01 МЕ/мл – отсутствие защиты;
- $\geq 0,01$ – <1,0 МЕ/мл
- $\geq 1,0$ МЕ/мл – высокая степень защищенности [44].

Данные о повышенном уровне содержания антитоксина у носителей токсигенных штаммов были многократно подтверждены уже в 60-е – 70-е годы прошлого века, преимущественно отечественными учеными [15, 17, 45–47 и др.]. Высокий уровень антитоксина у носителей токсигенных штаммов объясняется, прежде всего, иммунизирующим действием токсина в процессе БН. А каковы показатели антитоксина перед возникновением носительства? Логически рассуждая, в момент заражения токсигенным штаммом при возникновении носительства в организме человека уже должен быть повышенный защитный уровень антитоксина ($\geq 0,01$ МЕ/мл), иначе возникнет не носительство, а заболевание. И хотя уловить момент заражения человека в естественных условиях непросто, такие наблюдения имеются. В частности, нам удалось [17] при длительном динамическом наблюдении за состоянием антитоксического иммунитета и распространением БН в коллективах определить уровень дифтерийного антитоксина у 29 лиц накануне возникновения у них носительства – в 16 случаях токсигенных и в 13 – нетоксигенных дифтерийных бактерий. У всех 16 лиц, заразившихся токсигенным штаммом, содержание антитоксина было изначально значительно выше защитного уровня и колебалось между 0,5 и 4,0 МЕ/мл. У 13 детей, заразившихся нетоксигенным штаммом, встречались и низкие (ниже 0,03 МЕ/мл), и средние, и очень высокие (выше 4,0 МЕ/мл) показатели, коррелировавшие с прививочным статусом ребенка. У больных дифтерией в первые дни болезни антитоксин отсутствовал или определялся на очень низких показателях [17, 46, 47]. Позднее было показано, что антитоксические антитела у носителей даже при невысоких титрах (порядка 0,1–0,4 МЕ/мл) являются достоверно более avidными к дифтерийному токсину, чем у больных дифтерией [14]. В процессе носительства токсигенных штаммов происходит дальнейшее повышение уровня антитоксина, чему имеются большое число доказательств [см., например, 46–48].

При носительстве нетоксигенных штаммов уровень антитоксина оставался стабильным [46]. Уловить влияние уровня антитоксина на скорость освобождения от носительства исследователям не удалось [15, 19, 47]. На основании прямых наблюдений и эпидемиологического опыта в конце 70-х гг. XX века было четко сформулировано, что антитоксический иммунитет не препятствует возникновению носительства токсигенных штаммов, но является одним из необходимых условий его возникновения. Еще Л. В. Громашевский и Г. М. Вайндрах в учебнике «Частная эпидемиология» (1947) писали, что дифтерийное БН – это инфекция, протекающая «под защитой антитоксина».

Однако далеко не все лица, защищенные от токсина, при встрече с токсигенными штаммами становятся носителями. Что является иммунологическим препятствием для колонизации? Какие иммунологические механизмы ответственны за очищение от носительства? Уже в 60-е – 70-е гг. прошлого века все исследователи сходились во мнении, что в защите от дифтерийного носительства участвуют факторы антибактериального (в противовес антитоксическому) иммунитета. Однако антигенные структуры, ответственные за защитный эффект, не были известны. Для выявления антибактериального иммунного ответа при дифтерийной инфекции (манифестированная форма и носительство) применяли реакцию агглютинации с культурой [49], другие иммунологические реакции (РПГА, ИФА) с использованием антигенных препаратов из поверхностных структур бактериальной клетки [10, 17, 19, 47, 50–52]. Во всех исследованиях четко прослеживалось нарастание антител к испытуемым антигенным препаратам, как в процессе течения манифестированной дифтерии, так и носительства, причем ответ у носителей был несколько слабее, чем у больных. После очищения от возбудителя уровень «антибактериальных» антител снижался, но иногда повышенный уровень сохранялся еще долгое время [47, 50]. Из материала клеточных стенок *C. diphtheriae*, был создан препарат субклеточной вакцины Кодивак, разрешенный к применению [52]. При подкожном двукратном введении препарат, по наблюдениям [53], способствовал прекращению длительного носительства. Используя этот препарат в качестве антигена в ИФА, его авторы выявляли антибактериальные иммуноглобулины разных классов и показали, что формирование носительства происходит на фоне повышенного уровня антитоксина и пониженного содержания антибактериальных антител. В закрытом коллективе военных при распространении дифтерийного носительства выявлено низкое содержание антибактериальных IgA и IgG у 50% лиц, что, по мнению авторов, способствовало росту носительства в этом коллективе; повышенное содержание антитоксина у большинства членов коллектива не остановило распространение токсигенного возбудителя [52]. С помощью этого же антигенного препарата выявлено повышение

антибактериального иммунного ответа со второй недели при носительстве средней продолжительности и достоверное нарастание к третьей неделе наблюдения при длительном (здоровом и реконвалесцентном) носительстве [19].

На колонизацию, как на местный инфекционный процесс, не может не оказывать влияния местный иммунитет. Исследований в этой области применительно к дифтерийному БН крайне мало. Есть доказательства об иммунном ответе тканей слизистой оболочки верхних дыхательных путей на антигены *C. diphtheriae*. Так, при определении антибактериальных иммуноглобулинов (к препарату Кодивак) в слюне бактерионосителей оказалось, что изначально при кратковременном и транзитном носительстве их уровень повышен по сравнению с более длительными носителями. Но у последних при продолжительном наблюдении отмечалось нарастание IgA и IgG в слюне к 4-й неделе, в то время как к 5 дню и ранее полностью исчезали IgM. Нарастание основного местного иммунологического гуморального компонента – IgA в слюне коррелировало с длительностью персистенции дифтерийных бактерий [19]. При использовании диализата разрушенных токсигенных штаммов в качестве антигенного препарата в ИФА, исследователи выявили в слюне здоровых привитых детей антибактериальные и антитоксические антитела и показали их сниженное содержание у детей с аллергическими заболеваниями, что может быть причиной повышенной восприимчивости таких детей к дифтерийному БН [51].

Все вышеприведенные материалы свидетельствуют о наличии иммунного ответа к компонентам бактериальной клетки во время дифтерийной инфекции, в том числе и при бактерионосительстве. Какие структуры бактериальной клетки вызывают этот ответ, и обладают ли некоторые из них свойствами протективных антигенов? Не исключено, что описанные выше антигенные препараты, открывавшие иммунный ответ при носительстве, содержали какие-либо иммуногенные протективные белки дифтерийных бактерий. Логично предположить, что защитный ответ может формироваться в отношении поверхностных белковых структур, ответственных за колонизацию, прежде всего, адгезинов. Действительно, была доказана иммуногенность пилинов (белков пилей, см. выше) [54], причем иммунизация пилином пиогенного стрептококка защищала мышей от заражения им слизистых оболочек [55]. Антитела к минорным пилинам SpaB и SpaC дифтерийных бактерий блокируют их прикрепление к фарингеальному эпителию [22]. Оказалось, что антитела к адгезивному и инвазивному белку DIP 0733 блокируют адгезию и инвазию токсигенных и нетоксигенных дифтерийных бактерий к респираторному эпителию Her-2 [24], а антитела к липогликану CDiLAM также блокируют адгезию [27].

Выявление иммуногенных и протективных белковых структур, ответственных за колонизацию

дифтерийных бактерий, могло бы лечь в основу разработки профилактических препаратов против дифтерийной инфекции, в том числе и носительства.

Эпидемиология дифтерийного носительства и судьба возбудителя. Общеизвестно, что наиболее интенсивно дифтерийное БН распространено там, где имеются больные дифтерией, то есть в очагах заболеваний [10]. Применительно к территориям можно утверждать, что чем выше заболеваемость дифтерией, чем шире распространенность носительства токсигенных штаммов. Динамика распространения носительства во времени на определенной территории достоверно сильно коррелирует с динамикой заболеваемости [10, 15, 45 и многие др.]. Отношение числа больных к числу выявленных носителей колеблется в широких пределах и зависит от многих обстоятельств, которые будут рассмотрены ниже. При попадании токсигенного возбудителя в закрытый коллектив лиц с высоким уровнем антитоксического иммунитета авторы отмечали распространение носительства без возникновения случаев дифтерии [15, 47], то есть формирование очагов носительства. Охват носительством в закрытых коллективах происходит быстро, порой достигая 20–30% его членом, после чего наступает спад, постепенное исчезновение новых заражений с последующим освобождением от возбудителя [10, 47]. Это говорит о том, что процесс БН приводит к иммунологической защите не только к токсину, но и к колонизации и к очищению инфицированных лиц (так называемый антибактериальный иммунитет, см. выше).

При снижении заболеваемости благодаря иммунопрофилактике снижается и носительство токсигенных штаммов, однако медленнее, чем заболеваемость [15, 45, 56].

Основными факторами, определяющими распространенность носительства токсигенных дифтерийных штаммов, являются степень зараженности (количество возбудителей) источника инфекции, а также теснота и длительность общения с ним восприимчивых лиц [10]. Специальные исследования выявили, что по количественным показателям обсемененности участка поражения возбудителем (слизистой зева, носа, др. локусов) больные манифестированными формами дифтерии во много раз превосходят здоровых носителей [50, 57, 58]. Эти же закономерности присущи и выдыхаемому аэрозолю при дыхании, разговоре, кашле и т. п. [58]. Действительно, эмпирические исследования подтверждают, что больные любыми формами дифтерии гораздо активнее рассеивают возбудителя, нежели здоровые носители. Это объясняется наличием у больных воспалительных некротических очагов той или иной степени выраженности, вызванных некротизирующим действием токсина. В участках разрушенных

эпителиальных клеток создаются идеальные условия для вегетации возбудителя. У носителей инфекционный процесс проявляется лишь колонизацией слизистых оболочек и образованием биопленки. В этих условиях размножение возбудителя весьма ограничено. Поэтому больной любой формой дифтерии всегда активнее как источник инфекции, чем здоровый бактерионоситель. Однако количество возбудителей у носителя может быть повышенным, если у него одновременно имеются хронические воспалительные изменения (обычно тонзиллит, фарингит, ринит и т. п.). Напомним, что при БН дифтерийные бактерии обычно локализованы на слизистой зева или зева и носа, реже – только носа. Все исследователи, изучавшие носителей, отмечают, что у 20–30% и более из них имелись хронические воспалительные явления слизистых оболочек верхних дыхательных путей [19, 45, 47, 50, 58, 59]. Как показали специальные исследования, обсемененность зева у этих лиц, независимо от токсигенности штаммов, бывает сходна с таковой у больных дифтерией [58].

Сочетание острой вирусной инфекции с носительством также приводит к увеличению обсемененности местного инфекционного очага. Так, по данным [58], носители с острыми воспалительными явлениями в зеве выделяют при разговоре в 10 раз больше дифтерийных бактерий, чем здоровые носители. Патологические экспираторные акты (кашель, чихание) у носителей с острыми и хроническими воспалительными процессами верхних дыхательных путей способствуют выделению возбудителей в воздушную среду. Зараженность рук таких носителей дифтерийными бактериями доходит до 17,6%. Поэтому эпидемиологическая значимость носителей с воспалительными явлениями носоглотки выше, чем здоровых [10]. Возникает вопрос: а не являются ли хронические или острые воспалительные процессы носоглотки у носителей результатом местного действия дифтерийного токсина? Оказалось, что частота выявления носителей токсигенных и нетоксигенных штаммов у лиц с воспалительными явлениями зева была статистически неразличимой [19, 47, 58, 59], что говорит против вышесказанного предположения. Однако нельзя исключить роли прочих, кроме токсина, факторов патогенности дифтерийных бактерий (см. выше), но для этого требуется проведение специальных исследований.

Помимо величины микробного обсеменения местного очага большое значение в передаче дифтерийной инфекции имеет теснота и длительность общения людей. В классических исследованиях Л. А. Фаворовой [10, 57] показано, что риск заражения человека дифтерийными бактериями резко возрастает при тесноте общения с источником на расстоянии не более 1 метра. Наибольшее число заражений от носителей происходит в семьях и закрытых коллективах, где их члены находятся дольше всего в спальнях [19, 57].

Важным эпидемиологической характеристикой носительства является его длительность. Установление длительности в практических условиях почти невозможно, так как эпидемиологи имеют дело с уже состоявшимися носителями. Однако при многократных бактериологических обследованиях одних и тех же лиц в коллективах ориентировочно, а иногда и достоверно удается установить продолжительность их инфицирования. Было предложено несколько подходов к классификации длительности дифтерийного носительства, из которых нам наиболее приемлимой оказалась классификация А. И. Титовой (1962 г.) (цит. по [10]), применяемая при условии проведения многократных бактериологических обследований одних и тех же лиц. Согласно этой классификации, носительство, выявленное однократно, называется транзитным, оно продолжается 7–15 дней – кратковременным, 16–30 дней – средней продолжительности, и свыше 1 месяца – затяжным. К затяжному относится также рецидивирующее (или перемежающееся) носительство, когда в течение длительного времени (свыше 1 месяца) у человека при многократных обследованиях то пропадают, то снова выделяются дифтерийные бактерии одного и того же фенотипа и, несомненно, генотипа (не путать с повторными заражениями – реинфекцией!). Рецидивирующее носительство с современных позиций можно объяснить периодической инвазией в эпителий большей части популяции, колонизирующей слизистую [20, 31]. Основная часть носителей относится к транзитным или кратковременным; на долю носителей средней продолжительности и затяжных приходится около трети [15, 45, 59]. Все исследователи отмечают, что носительство токсигенных дифтерийных бактерий бывает более кратковременным, чем нетоксигенных. По всей вероятности, токсигенные штаммы содержат более полноценный набор протективных антигенов, нежели нетоксигенные. Так, исследователи прошлых лет при изучении антибактериальных антител в эксперименте и у инфицированных лиц отмечали, что нетоксигенные штаммы были менее иммуногены, чем токсигенные [50]. Длительному носительству способствуют хронические воспалительные изменения в носоглотке [19, 45, 50, 59]. Исследователи противодифтерийного иммунитета считают, что в основе длительного носительства лежит низкий уровень специфической антибактериальной защиты [50, 53]; говоря современным языком – защиты от колонизации. Продолжительному носительству способствует образование биопленки.

На основании краткого обзора можно сказать, что наиболее эпидемиологически опасными являются длительные носители с хроническими воспалительными явлениями в области носоглотки.

Как уже указывалось, распространенность носительства дифтерийных токсигенных штаммов в сильной степени коррелирует с заболеваемостью

дифтерией. А как ведет себя носительство при массовом охвате населения иммунопрофилактикой путем создания антитоксического иммунитета? На первых этапах этого процесса темпы снижения носительства отстают от снижения заболеваемости. В этот период возможны «вспышки носительства» в коллективах (см. выше). Но на стадии снижения заболеваемости до единичных случаев носительство также выявляется в единичных случаях, причем необязательно в окружении заболевшего [60]. Так, в России за последние 5 лет (2012–2016) последовательно отмечали 5, 2, 1, 2 и 2 случаев заболевания дифтерией; им соответствовали 11, 4, 3, 5 и 2 выявленных носителей. По всей вероятности значительная часть носителей все-таки ускользала от выявления, несмотря на ежегодные обследования от 1,4 до 2,0 млн человек [60]. Как уже указывалось выше, дифтерийный антитоксин и его уровень не являются препятствием для возникновения носительства токсигенных штаммов и не ограничивают его продолжительность. Следовательно, последовательное снижение БН при снижении заболеваемости объясняется уменьшением числа наиболее мощных источников инфекции – больных дифтерией. При этом ареал распространения возбудителя резко сокращается; образуются участки территории, свободные от возбудителя. Однако единичные и не связанные между собой случаи заболеваний дифтерией в странах, охваченных массовой вакцинопрофилактикой, свидетельствует о бессимптомной циркуляции возбудителя в форме БН [60].

Как складывается судьба возбудителя в условиях циркуляции среди лиц с высоко напряженным антитоксическим иммунитетом? Уже говорилось, что вид *C. diphtheriae* существенно сокращает свою численность, однако не исчезает с лица Земли. В середине XX века появились предположения [61], что в условиях существования возбудителя среди лиц с высоким уровнем антитоксического иммунитета происходит утрата токсигенности и превращение его в нетоксигенные штаммы, так называемая «сапрофитизация». Однако специально проведенные сравнительные исследования степени токсигенности штаммов, длительно циркулирующих среди иммунных к токсину лиц показали, что никакого снижения токсигенности в этих условиях не происходит [18, 47, 56]. Более того, штаммы, выделенные в СССР на фоне массовой вакцинопрофилактики дифтерии в конце 1960-х гг., не отличались по степени токсигенности от штаммов, выделенных в 1940–1950 гг., когда

вакцинопрофилактика была нерегулярной. Это неудивительно, так как антитоксические иммуноглобулины не являются мутагенами и не могут оказать влияния на ген токсигенности *tox+*. Степень токсигенности циркулирующих штаммов лишь несколько колеблется в зависимости, например, от их принадлежности к биотипу. Так, штаммы биотипа *mitis* несколько менее токсигенны, нежели биотипа *gravis* [56].

Таким образом, массовая иммунизация населения анатоксином резко снизила численность популяции возбудителя дифтерии, но не оказала влияния на его главное патогенетическое свойство – токсигенность. Не надо забывать, что еще не решен вопрос о возможной спонтанной фаговой конверсии нетоксигенных штаммов к токсигенности, неизвестна роль «молчащего» гена токсигенности у нетоксигенных штаммов. Полное уничтожение носительства могло бы снять и эти вопросы.

Борьба с дифтерийным бактерионосительством. В соответствии с существующими Санитарными правилами [62] все выявленные носители токсигенных дифтерийных бактерий подлежат санации антибиотиками (пенициллины, макролиды, рифампицин). Кроме того носители с хроническими и острыми воспалительными явлениями в носоглотке подвергаются лечению со стороны ЛОР-специалистов. Однако, несмотря на чувствительность большинства циркулирующих штаммов *C. diphtheriae* к антибиотикам, их применение, особенно при длительном носительстве, не всегда успешно [63]. Это можно объяснить образованием бактериальной биопленки (см. выше). Пока что единственным способом влияния на распространение дифтерийного носительства остается снижение числа больных дифтерией – наиболее активных источников инфекции. Действительно, массовая вакцинопрофилактика дифтерии резко сократила ареал распространения возбудителя, который, однако, продолжает колонизировать людей, невзирая на наличие антитоксического иммунитета. Для полного прекращения существования этого человеческого паразита-комменсала необходимо создание у людей колонизационной резистентности к нему. Проблема может быть в значительной степени решена благодаря искусственной иммунизации против факторов колонизации дифтерийных бактерий. А пока бессимптомное дифтерийное носительство вынуждает человечество тратить огромные средства на постоянную вакцинопрофилактику дифтерии.

Литература

1. Бухарин О. В., Усвятцов Б. Я. Бактерионосительство (медико-экологические аспекты). Екатеринбург: УрО РАН. 1996.
2. Сохин А. А. Парадокс инфекционного процесса. Журнал микробиологии. 1988, (1):73–80.
3. Control of communicable diseases. Manual, 17-th edition. Ed.: J. Chiu, Washington E.C. Amer. Publ. Health Association. 2000.
4. Покровский В. И., Фокина Г. Г. Дифтерия: болезнь забытая, но не исчезающая. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016, (4): 4–11.
5. Беляева Н. М., Турьянов М. Х., Царегородцев А. Д. Дифтерия. Санкт-Петербург: Нестор-История; 2012.
6. Both I, Collins S., de Zoysa A., White Y., Mandel W., Efstratiou A. Molecular and epidemiological review of toxigenic diphtheria infections in England between 2007 and 2013. J. Clin. Microbiol. 2015, 53 (2): 567–572.
7. Oliveira A., Oliveira L.C., Aburjail F., Benefides L., Tiwari S., Jamel S.B., et al. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and nonpathogenic species. Frontiers in Microbiology. 2017; 8: 1–18.

8. Руководство по медицинской микробиологии. Книга II. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. А. С. Лабинская, и др. ред. Москва. Бином. 2013.
9. Holmes R.K. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the tox gene. J.Infect. Dis. 2000; 181: 152–155.
10. Дифтерия. Л. А. Фаворова, Н. В. Астафьева, М. П. Крылова и др., ред. Москва. 1988.
11. Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Мельников В. Г., Наумов А. С., Нарвская О. В., Волжанцев И. В. и др. Наблюдения за циркуляцией штаммов *Corynebacterium diphtheriae*, различающихся по признаку токсигенности. Мед. Альманах, 2009; 2 (7): 108–111.
12. Краева Л. А., Ценева Г. Я. Особенности биологических свойств *Corynebacterium diphtheriae*, циркулирующих в настоящее время. Журнал микробиологии., 2009, (3): 3–6.
13. Мельников В. Г., Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Воложанцев Н. В., Веревкин В. В., Волковой К. И. и др. Характеристика нетоксигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*, несущих ген дифтерийного токсина. Журнал микробиологии. 2004, (1): 3–7.
14. Краева Л. А. Биологические основы разработки новых технологий для диагностики и мониторинга дифтерии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург. 2011.
15. Сальникова Г. П. Микробиологическая диагностика и эпидемиологическая характеристика дифтерийной инфекции в г. Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 1970.
16. Чагина И. А., Борисова О. Ю., Кафарская Л. И., Афанасьев С. С., Алешкин В. А., Несвижский Ю. В. и др. Состав популяции штаммов возбудителя дифтерии, циркулирующих в России. Журнал микробиологии. 2016; (5): 50–60.
17. Костюкова Н. Н., Гукасян Л. А. Патогенез дифтерийного носительства в иммунологическом аспекте. Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии, иммунологии. 1977; 21 (4): 394–398.
18. Костюкова Н. Н., Фаворова Л. А. Патогенные свойства дифтерийных бактерий, выделяемых в течение эпидемического процесса. Журнал микробиологии. 1968; (5): 69–75.
19. Кветная А. С., Иванова В. В., Корженевская Г. Б., Родионова О. В., Быченко Д. С., Волкова М. О. Адаптационные механизмы формирования бактерионосительства *Corynebacterium diphtheriae*. Журнал микробиологии. 2000; 940. Приложение: 31–36.
20. Харсеева Г. Г., Алиева А. А. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизм формирования. Журнал микробиологии. 2014; 4: 109–117.
21. Ton-That Y., Schneefeld O. Assemblage on surface *Corynebacterium diphtheriae*. Mol. Microbiol. 2003; 50: 1429–1438.
22. Mandlik A., Swerczynski A., Das A., Ton-That H. *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelium cells. Mol. Microbiol. 2007; 64: 111–124.
23. Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender J., Schäfer A. et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP 1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. BMC Microbiology. 2010; 10: 2.
24. Subbadini P.S., Assis M.C., Frost E., Comes D.L.R., Moreira L.O., dos Santos C.S., et al. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. Microbiol. Pathol. 2012; 52: 165–176.
25. Tauch A., Burkovsky A. Molecular armory of niche factors: virulence determinants of *Corynebacterium diphtheriae*. FEMS Microbiol. letters. 2015; 362.
26. Antunes C.A., dos Santos L.C., Hacher E., Köler K., Ott I., de Lina M. et al. Characterization DIP 0733, a multi-functional virulence factor of *Corynebacterium diphtheriae*. Microbiology. 2015; 161: 639–647.
27. Morreira L.O., Mattos-Guaraldi A.L., Andrede A.F.B. Novel lipoarabinomannan-like lipoglycan (CdiLAM) contributes to the adherence of *Corynebacterium diphtheriae* to epithelial cells. Arch. Microbiol. 2008; 190 (5): 521–530.
28. Костюкова Н. Н., Карась С. П. Адгезивная активность дифтерийных штаммов в зависимости от особенностей вызываемого ими инфекционного процесса. Журнал микробиологии. 1991; (11): 24–27.
29. Iwarki N., Komiya T., Yamamoto A., Ishiva A., Nagata N., Arakawa Y., Takahashi M. Genom organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW-8 strains. Infect.Immun., 2010; 78 (9): 3791–3800.
30. Dudley S.F., May T.N., O'Flinn J. Active immunization against diphtheria. Med. Res. Counc. 1935; 195.
31. Hirata R Jr, Napoleão T., Monteiro-Leal L.M., Andrade A.F.B., Nagao J.E., Formiga et al. Intracellular viability of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 cells. FEMS Microbiol. Lett. 2002; 215: 115–119.
32. Алиева А. А., Харсеева Г. Г., Лабушкина А. В., Воронина Н. А., Тюкавкина С. Ю. Способность к адгезии и инвазии типовых биопленочных культур токсигенных штаммов *Corynebacterium diphtheriae*. Проблемы медицинской микологии. 2017; 10 (2): 32.
33. De Winter L.M., Bernard K.A., Romney M.D. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. J.Clin. Microbiol. 2005; 43 (7): 2447–3449.
34. Reacher M., Ramsay M., White J., Zoiza De A., Efstratiou A., Mann . et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? Emerg. Infect. Dis. 2000; 6 (6): 640–645.
35. Romney M.D., Roscoe D.L., Bernard K.Lai S., Estratiou A.,Clarce A.M. Emergence of a clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (5): 1625–1629.
36. Peixoto R.S., Hacker E., Antunes C.A., Weerasesera D., de Oliveira Dias AA de S., Martins C.A., et al. Pathogenic properties of *Corynebacterium diphtheriae* strain isolated from a case of osteomyelitis. J. Clin. Microbiol. 2016; 65: 1311–1321.
37. Dos Santos L.S., Antunes C.A., dos Santos C.S., Pereira Y.A.A., Sabbadini P.S., de Luna M., et al. *Corynebacterium diphtheriae* putative tellurite-resistance protein (CDeE 8392 D813) contributes to the intracellular survival in human epithelial cells and lethality of *Caenorhabditis elegans*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2015; 110 (5): 662–668.
38. Bertuccini L., Baldassaric L., von Hinkelstein Ch. Internalization of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by cultured human respiratory epithelial cells. Microbiol. Path. 2004; 37 (3): 111–118.
39. Dos Santos C.S., de Sousa M.C., dos Santos D.F., de Oliveira Dias de Zouza, Sabbadini A.A., Pereira G.A, et al. Non opsonic phagocytosis nontoxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strain by human V-37 macrophages. Microbiol. Immunol. 2010; 54: 1–10.
40. Харсеева Г.Г., Алутина Э.Л., Васильева Г.Г. Апоптоз макрофагов как один из механизмов патогенного действия возбудителя дифтерии. Журнал микробиологии. 2012; (5): 63–66.
41. Ильина Т. С., Романова Ю. М. Гинцбург А. Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и система регуляции и биопленкообразования. Генетика, 2004; 40 (11): 1445–1456.
42. Мельников В.Г. Поверхностные структуры грампозитивных бактерий в межклеточном взаимодействии и биопленкообразовании. Журнал микробиологии. 2010; 1: 119–123.
43. Харсеева Г. Г., Миронова А. Ю., Фролова Я. Н., Лабушкина А. В. Способность к формированию биопленки возбудителем дифтерии. Клин. Лаб. Диагностика, 2013; (3): 36–38.
44. Manual for surveillance of vaccine-preventable diseases. CDC. 2015
45. Девятова Н. И. Состояние бактерионосительства при разных уровнях заболеваемости дифтерией и роль бактерионосителей в эпидемическом процессе. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 1967
46. Костюкова Н. Н., Блюменталь К. В. Антитоксический иммунитет при разных формах дифтерийной инфекции. Журнал микробиологии. 1968; (8): 7–12.
47. Сухорукова Н. Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета. Автореф. дисс. ... докт мед. наук. Москва. 1978.
48. Костюкова Н. Н., Фаворова Л. А. Динамика антитоксического иммунитета у носителей дифтерийных бактерий в коллективах. Журнал микробиологии. 1970; (1): 117–121.
49. Костюкова Н. Н., Блюменталь К. В., Леонова Н.А. Реакция агглютинации при различных формах дифтерийной инфекции. Журнал микробиологии. 1969; (12): 33–38.
50. Бочкова В. А. Антибактериальный иммунитет при дифтерийной инфекции и его роль в патогенезе носительства коринебактерий дифтерии. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва. 1978: 33.
51. Сависько А.А., Харсеева Г.Г., Лабушкина А.В. Состояние противодифтерийного местного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями. Казанский Журнал микробиологии. 2011; 92 (3): 384–387.
52. Шмелева Е. А., Макарова С. И., Батурина И. Г., Корженкова М. П., Чистякова Г. Г., Ксенофонтова М. П. и др. Специфические антитела и их роль в формировании противодифтерийного иммунитета. Журнал микробиологии. 2005; (1): 38–43.
53. Еремина О. Ф., Ющук Н. Д., Шмелева Е. А. Влияние противодифтерийной бактериальной вакцины Кодивак на результаты санации и иммунный статус бактерионосителей *C. diphtheriae*. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007; 2 (23): 55–58.
54. Mandlik A., Swerczynski F., Das A., Ton-That H. Pili in gram-positive bacteria assembly, involvement in colonization and biofilm development. Trends in Microbiol. 2007; 16 (1): 33–40.
55. Varocci M.A., Ries J., Zogar X. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. Proc. Natl. Acad. Sci. 2006; 19 (3): 2857–2862.
56. Мазурова И. К., Комбарова С. Ю., Борисова О. Ю., Мельников В. Г., Максимова Н. М., Гадау Н. Т. и др. Мониторинг возбудителя дифтерийной инфекции. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009; 3 (45): 17–22.
57. Фаворова Л. А. О риске заражения при капельных инфекциях. Журн. гиг., эпид., микробиол., иммунол. 1968; 12: 391–399.
58. Трифонов В. И. Количественная характеристика некоторых этапов передачи возбудителей дифтерии от различных источников инфекции. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 1968.
59. Костюкова Н. Н., Гукасян Л. А. Некоторые особенности течения дифтерийного носительства и биологические свойства *Cor. diphtheriae*. Журнал микробиологии. 1972; (8): 71–74.
60. Максимова Н. М., Якимова Т. Н., Маркина С. С., Яцковский К. А., Адугозелов С. Э. Дифтерия в России в XXI веке. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 5 (96): 4–15.
61. Здродовский П. Ф. К проблеме ликвидации дифтерии. Журнал микробиологии. 1960; (1): 3–8.
62. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1.2.3109-13 «Профилактика дифтерии». 09.10.2013.
63. Мельников В. Г., Мазурова И. К., Платонова Т. В., Комбарова С. Ю., Феоктистова Г. Н., Звонарева С. В. и др. Микрофлора ротоглотки у дифтерийных бактерионосителей до и после антибиотикотерапии. В сборнике: «Вакцинопрофилактика». МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Москва. 1997: 32–35.

References

- Bukharin O.V., Usvyatov B.Ya. Bacterial carriage (medico-ecologic aspects). Ekaterinburg. UrO RAN, 1966 (in Russian).
- Sokhin A.A. The paradox of infection process. Zh. Mikrobiol., Moscow, [J. of Microbiology]. 1988; 1: 73–80 (in Russian).
- Control of communicable diseases. Manual, 17-th edition. Ed.: J. Chiu, Washington E.C. Amer. Publ. Health Association. 2000.
- Pokrovsky V.I., Fokina G.G. Diphtheria: forgotten, but not gone. Epidemiologia i infetsionnye bolezni. Aktualnye voprosy. [Epidemiologia and infection diseases. The actual questions]. 2006; 4: 4–11 (in Russian).
- Belyaeva N.M., Turianov M., Tzaregorodtsev A.D. Diphtheria. Sankt-Peterburg, Nestor-Istoria; 2012 (in Russian).
- Both I., Collins S., de Zoysa A., White Y., Mandel W., Efstratiou A. Molecular and epidemiological review of toxigenic diphtheria infections in England between 2007 and 2013. J. Clin. Microbiol. 2015, 53 (2): 567–572.
- Oliveira A., Oliveira L.C., Aburjail F., Benefides L., Tiwari S., Jamel S.B., et al. Insight of genus *Corynebacterium*: ascertaining the role of pathogenic and nonpathogenic species. Frontiers in Microbiology. 2017; 8: 1–18.
- Manual for medical microbiology. Book II. Medical microbiology and aetiologic diagnostic of infections. Ed. A.S.Labinskaya et al., Moscow, Binom; 2013 (in Russian).
- Holmes R.K. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. J. Infect. Dis. 2000; 181: 152–155.
- Favorova L. A., Astafieva N. V., Krylova M. P. et al. Diphtheria. Medicina; Moscow; 1988 (in Russian).
- Kombarova S. Yu., Borisova O. Yu., Melnikov B.G., Naumov A.S., Narvskaya O.V., Volozhantsev N.V. et al. Circulation of different toxigenic and nontoxigenic diphtheria strains. Med. Almanah [Med. Almanac]. 2009; 2 (7): 108–111 (in Russian).
- Kraeva L. A., Tseneva G. Ya. Features of biologic characteristics of *Corynebacterium diphtheriae*, circulating in the postepidemic period. Zh. Mikrobiol., Moscow, [J. of Microbiol.]. 2009; 3: 2–6 (in Russian).
- Melnikov V. G., Kombarova S. Yu., Borisova O. Yu., Volozhantsev N. V., Verevkin V. V., Volkovoy K. I. et al. Characterization of *Corynebacterium diphtheriae* nontoxigenic strains carrying the gene of diphtheria toxin. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiol.]. 2004; 1: 3–7 (in Russian).
- Kraeva L. A. Biological basis of new technology elaboration for diagnosis and monitoring of diphtheria. PhD (Doctorate) of med. sci. diss., Sankt-Peterburg. 2011 (in Russian).
- Salnikova G. P. Microbiological diagnostic and epidemiological characteristics of diphtheria infection in Moscow: PhD (Doctorate) of med. sci. diss., Moscow, 1970 (in Russian).
- Chagina I. A., Borisova O. Yu., Kafarskaya L. I., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Nesvizhsky Yu. V. et al. Composition of population of diphtheria causative agent strains in Russia. Zh. Mikrobiol. (Moscow), [J. of Microbiol.]. 2016; 5: 50–60 (in Russian).
- Kostyukova N. N., Gukasian L. A. The pathogenesis of diphtheria carriage in immunological aspect. Zh. hyg., epidemiol., microbial., immunol., ([J. of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology]. 1977; 21 (4): 394–398.
- Kostyukova N. N., Favorova L. A. Pathogenic properties of diphtheria bacilli, isolated from various sources of infection during the epidemic process. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology]. 1968; (5): 69–75 (in Russian).
- Kvetnaya A. S., Ivanova V. V., Korzhenevskaya T. B., Rodionova O. V., Bytsenko D. S., Volkova M. O. Adaptation mechanisms of the formation of *Corynebacterium diphtheriae* carrier state. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiology]. 2000; 4: 31–38 (in Russian).
- Kharseeva G. G., Alieva A. A. Adhesion of *Corynebacterium diphtheriae*: the role of surface structures and formation mechanism. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology]. 2014; 4: 109–117 (in Russian).
- Ton-That Y., Schneefeld O. Assemblage on surface *Corynebacterium diphtheriae*. Mol. Microbiol. 2003; 50: 1429–1438.
- Mandlik A., Swerczynski A., Das A., Ton-That H. *Corynebacterium diphtheriae* employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelium cells. Mol. Microbiol. 2007; 64: 111–124.
- Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender Ott L., Höller M., Gorbach R.D.G., Hensel M., Rheinlaender J., Schäfler A., Burkovsky A. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP 1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. BMC Microbiology, 2010, 10:2.
- Subbadini P.S., Assis M.C., Frost E., Comes D.L.R., Moreira L.O., dos Santos C.S., et al. *Corynebacterium diphtheriae* 67-72p hemagglutinin, characterized as the protein DIP0733, contributes to invasion and induction of apoptosis in Hep-2 cells. Microbiol. Pathol. 2012; 52: 165–176.
- Tauch A., Burkovsky A. Molecular armory of niche factors: virulence determinants of *Corynebacterium diphtheriae*. FEMS Microbiol. letters. 2015; 362.
- Antunes C.A., dos Santos L.C., Hacher E., Köler K., Ott L., de Lima M. et al. Characterization DIP 0733, a multi-functional virulence factor of *Corynebacterium diphtheriae*. Microbiology. 2015; 161: 639–647.
- Morreira L.O., Mattos-Guaraldi A.L., Andrede A.F.B. Novel lipoarabinomannan-like lipogliccan (CdiLAM) contributes to the adherence of *Corynebacterium diphtheriae* to epithelial cells. Arch. Microbiol. 2008; 190 (5): 521–530.
- Kostyukova N. N., Karas S. R. The adhesive activity of diphtheria strains and the peculiarities of causing infection process. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology], 1991 (11): 24–27 (in Russian).
- Iwaki N., Komiya T., Yamamoto A., Ishiva A., Nagata N., Arakawa Y., Takahashi M. Genom organization and pathogenicity of *Corynebacterium diphtheriae* C7(-) and PW-8 strains. Infect. Immun., 2010; 78 (9): 3791–3800.
- Dudley S.F., May T.N., O'Flinn J. Active immunization against diphtheria. Med. Res. Counc. 1935; 195.
- Hirata R Jr., Napoleão T., Monteiro-Leal L.M., Andrade A.F.B., Nagao J.E., Formiga et al. Intracellular viability of toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strains in Hep-2 cells. FEMS Microbiol. Lett. 2002; 215: 115–119.
- Alieva A.A., Kharseeva G.G., Labushkina A.V., Voronina N.A., Tukavkina S.Yu. Adhesive and invasive ability of the type biofilm cultures toxigenic *Corynebacterium diphtheriae*. Problemy med. mikologii [The problems of medical mycology], 2017; 10 (2): 32 (in Russian).
- De Winter L.M., Bernard K.A., Romney M.D. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. J. Clin. Microbiol. 2005; 43 (7): 2447–2449.
- Reacher M., Ramsay M., White J., Zoiza De A., Efstratiou A., Mann . et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? Emerg. Infect. Dis. 2000; 6 (6): 640–645.
- Romney M.D., Roscoe D.L., Bernard K., Lai S., Efstratiou A., Clarke A.M. Emergence of an clone of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in the urban poor population of Vancouver, Canada. J. Clin. Microbiol. 2006; 44 (5): 1625–1629.
- Peixoto R.S., Hacker E., Antunes C.A., Weerasceera D., de Oliveira Dias AA de S., Martins C.A., et al. Pathogenic properties of *Corynebacterium diphtheriae* strain isolated from a case of osteomyelitis. J. Clin. Microbiol. 2016; 65: 1311–1321.
- Dos Santos L.S., Antunes C.A., dos Santos C.S., Pereira Y.A.A., Sabbadini P.S., de Luna M., et al. *Corynebacterium diphtheriae* putative tellurite-resistance protein (CDeE 8392 D813) contributes to the intracellular survival in human epithelial cells and lethality of *Caenorhabditis elegans*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro. 2015; 110 (5): 662–668.
- Bertuccini L., Baldassaric L., von Hinojstein Ch. Internalization of nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* by cultured human respiratory epithelial cells. Microbiol. Path. 2004; 37 (3): 111–118.
- Dos Santos C.S., de Sousa M.C., dos Santos D.F., de Oliveira Dias de Souza, Sabbadini A.A., Pereira G.A., et al. Non opsonic phagocytosis nontoxigenic and toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* strain by human V-37 macrophages. Microbiol. Immunol. 2010; 54: 1–10.
- Kharseeva G. G., Alimova E. L., Vasilieva G. G., Apoptosis of macrophages as a mechanism of pathogenic activity of diphtheria causative agent. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of microbiology]. 2012; (5): 63–66 (in Russian).
- Irina T. S., Romanova Yu. M., Gintsburg A. L. Biofilm as a mode of bacterial existence at environment and host: phenomenon, genetic control and the system of regulation of their development. Genetika [Genetics]. 2004; 40 (11): 1445–1456 (in Russian).
- Melnikov V. G. Surface structures of gram-positive bacteria in intercellular interactions and film formation. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiology], 2010; (2): 119–123 (in Russian).
- Kharseeva G. G., Mironov A. Yu., Frolova Ya. N., Labushkina A. V. The ability for biofilm formation of causative agent of diphtheria. Klinicheskaya i Laboratornaya Diagnostika. [Clinical and laboratory diagnostics], 2013, (3): 36–38 (in Russian).
- Manual for surveillance of vaccine-preventable diseases. CDC. 2015
- Deviatova N. I. The carrier state at different diphtheria morbidity levels and the role of carriers in the epidemic process. PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Moscow; 1967 (in Russian).
- Kostyukova N. N., Blumental K. V. Antitoxic immunity at the different forms of diphtheria infection. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]. 1968; (8): 7–12 (in Russian).
- Sukhorukova N. L. Epidemiological evaluation of diphtheria infection at high level of anti-diphtheria immunity. PhD. (Doctorate) of med. diss. sci. Moscow. 1978 (in Russian).
- Kostyukova N. N., Favorova L. A. Dynamic of antitoxic immunity in diphtheria carriers at the communities. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia], 1970; (1): 117–121 (in Russian).
- Kostyukova N. N., Blumental K. V., Leonova N. A. The agglutination reaction at the different forms of diphtheria infection. Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]. 1969; (12): 33–38 (in Russian).
- Bochkova V. A. Antibacterial immunity of diphtheria infection and the role of the carriage of the diphtheria bacteria. PhD. (Doctorate) of med. diss. sci. Moscow. 1978 (in Russian).
- Savisko A. A., Kharseeva G. G., Labushkina A. V. The state of antidiphtheric local immunity in children with allergic diseases. Kaz. Med. Zh. [The Med. J. of Kazan]. 2011; 92 (3): 384–387 (in Russian).
- Shmeleva E. A., Makarova S. I., Baturina I. G., Korzhenkova M. P., Chistyakova G. G., Xenofontova M. P., Filatov N. N. Specific antibodies and their role in antidiphtheria immunity formation. Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiologia]. 2005; (1): 38–43 (in Russian).
- Eremina O. F., Yustchuk N. D., Shmeleva E. A. The influence of diphtheria bacterial vaccine Codivac on the treatment results and immune state of carriers of *Corynebacterium diphtheriae* tox+. Epidemiologia and Vaccinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2007; 2 (23): 55–59 (in Russian).
- Mandlik A., Swerczynski F., Das A., Ton-That H. Pili in gram-positive bacteria assembly, involvement in colonization and biofilm development. Trends in Microbiol. 2007; 16 (1): 33–40.
- Barocci M.A., Ries J., Zogar X. A pneumococcal pilus influences virulence and host inflammatory responses. Proc. Natl. Acad. Sci. 2006; 19 (3): 2857–2862.

56. Mazurova I.K., Kombarova S.Yu., Borisova O.Yu., Melnikov V.G., Maximova N.M., Gadua N.T. et al. Monitoring of *Corynebacterium diphtheriae* strains. *Epidemiologia and Vaccinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2009; 3 (45): 17–22 (in Russian).
57. About the risk of contaminatuin at the droplet infections. *Zh. hyg., epidemiol., microbial., immunol. [J. of hygiene, epidemiology, microbiology and immunology]*. 1968; 12: 391–399 (in Russian).
58. Trifonov V. I. The quantitative characteristics of the some steps of the diphtheria causative agent transmission from the different sources of infection. PhD (Doctorate) of med. sci. diss. Moscow. 1968 (in Russian).
59. Kostyukova N. N., Gukasyan L. A. Some peculiarities of the course of diphtheria carrier state and biological properties of *Corynebacterium diphtheriae*. *Zh. Mikrobiol. Moscow, [J. of Microbiologia]*. 1972 (8): 71–74 (in Russian).
60. Maximova N. M., Yakimova T. N., Markina C. C., Yatskovsky K. A., Adugzulov S. E. Diphtheria in Russia in the 21th century. *Epidemiologia and Vaccinoprofilaktika* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 5 (96): 4–15 (in Russian).
61. Sdrodovsky P. F. About the problem of diphtheria disappearance. *Zh. Mikrobiol. Moscow. [J. of Microbiologia]*. 1960; (1): 3–8 (in Russian).
62. Sanitary-epidemiological rules «Prevention of Diphtheria» SR 3.1.2.3109-13. 2023 (in Russian).
63. Melnikov V. G., Mazurova I. K., Platonova T. V., Kombarova S. Yu., Feoknistiva G. N., Svonareva S. V. et al. The oropharyngeal flora in diphtheria carriers before and after antibiotic treatment. In: «Vaccinoprofilaktika», Moscow. 1997: 32–35 (in Russian).

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. 8-499-193-61-51 (раб.), 8-499-249-69-24 (дом.). nathakos@mail.ru.
- **Владимир Андреевич Бехало** – к. б. н., ведущий научный сотрудник НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7-916-935-41-42. bekhalo@gamaleya.org.

About the Authors

- **Natalia N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med), professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, leading researcher of the Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya. 8-499-193-61-51 (office), 8-499-249-69-24 (home). nathakos@mail.ru.
- **Vladimir A. Behalo** – Cand. Sci. (Med), leading researcher of the Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N. F. Gamaleya. + 7-916-935-41-42. bekhalo@gamaleya.org.

ИНФОРМАЦИЯ CDC

Охват прививками против гриппа, коклюша, дифтерии и столбняка беременных женщин

Вакцинация беременных женщин против гриппа и вакциной АКДС против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина) и столбняка может снизить риск возникновения этих заболеваний у матери и ребенка. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует, чтобы все беременные и матери во время сезона гриппа прививались бы против гриппа вакциной, которую можно вводить в любое время во время беременности. ACIP также рекомендует женщинам прививаться АКДС во время беременности, предпочтительно на 27–36 неделе гестации.

Было проведено исследование с использованием данных опроса через интернет-сайте для оценки охвата вакцинацией против гриппа в конце сезона и против коклюша, дифтерии и столбняка беременных женщин в сезон гриппа 2017–2018 гг. Опрос проводился с 28 марта по 10 апреля 2018 г. среди женщин в возрасте 18–49 лет, которые сообщили о том, что они беременны в период с 1 августа 2017 г. до даты обследования. Среди 14 858 женщин, которые обращались на сайт обследования, 2 342 сообщили, что они имеют право на участие в опросе, и из них 2 236 женщин завершили опрос (коэффициент сотрудничества = 95,5%). Данные были обработаны с учетом возраста, расы/этнической принадлежности и географического распределения. Анализ охвата вакцинацией от гриппа был ограничен 1 771 женщиной, которые сообщала

о том, что беременны в период пика вакцинацией против гриппа (октябрь 2017 г. – январь 2018 г.). Предполагалось, что женщина была вакцинирована против гриппа, если сообщила об одной противогриппозной прививке (до или во время ее последней беременности) с 1 июля 2017 г. Анализ охвата АКДС беременных с 1 августа 2017 г., и чья беременность закончилась живорождением осуществляли на основании данных, представленных женщинами на сайте. Среди 815 женщин, у которых беременность закончилась живорождением, 115 (14,1%) не были уверены, что когда-либо прививались АКДС (11,4%) или во время беременности (2,7%). Таким образом, анализировались данные, представленные 700 женщинами.

Результаты исследования показали, что среди беременных женщин, чья беременность закончилась живорождением, 49,1% сообщили о прививке против гриппа с 1 июля 2017 г. Охват вакцинацией АКДС составил 54,4% среди родивших женщин. Привиты от гриппа и вакцинированы АКДС (полный курс) 32,8% женщин.

Охват вакцинацией против гриппа находился в зависимости от контактов с медицинскими работниками: чем чаще были контакты, тем выше охват. С 1 июля 2017 г. при отсутствии контакта охват составил 18,1%, при более 10 контактов – 56,8%.

Источник: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6738a3.htm?s_cid=mm6738a3_w