

Дифтерия

Дифтерия — острое антропонозное инфекционное заболевание с капельным механизмом передачи, вызываемое дифтерийными коринебактериями и характеризующееся местным фибринозным воспалением (чаще слизистых оболочек ротоглотки) и явлениями общей интоксикации с преимущественным поражением сердечно-сосудистой и нервной систем (лат. — diphtheria; англ. — diphtheria).



Краткие исторические сведения. Упоминания о заболевании, напоминающем дифтерию, встречаются в документах IV—III ст. до н.э. В I—II ст. н.э. оно описано под названиями «сирийская болезнь», «египетская болезнь», «удушающая болезнь» и т.д. Известны крупные эпидемии дифтерии (например, в XVII ст.). Французский ученый Бретонно описал в середине XIX ст. различные клинические формы «смертельной язвы глотки», он же предложил название болезни — «дифтерит», а его ученик А.Труссо заменил его термином, которым мы пользуемся и в настоящее время, — «дифтерия».

Возбудитель дифтерии был открыт лишь в 80-х годах XIX в. почти одновременно двумя учеными — Клебсом (1883) и Леффлером (1884). Первый обнаружил возбудителя в дифтерийных пленках, второй — описал его свойства. Тогда же возбудитель получил свое полное «имя» от трех греческих слов: *kogune* (утолщение), *bacterion* (палка), *diphtherion* (пленка), что означает «булавовидно утолщенные палочки, вызывающие образование пленок». В 1888 г. Ру удалось выделить специфический дифтерийный токсин. Первым серьезным шагом на пути борьбы с дифтерией было получение противодифтерийной сыворотки (Ру, Иерсен, Беринг), поскольку ее применение позволило существенно сократить летальность, достигавшую в это время среди заболевших детей 70—80%. В 1902 г. эти работы были отмечены Нобелевской премией.

В 1913 г. Шиком была предложена внутрикожная проба для выявления лиц, чувствительных к дифтерии (проба Шика).

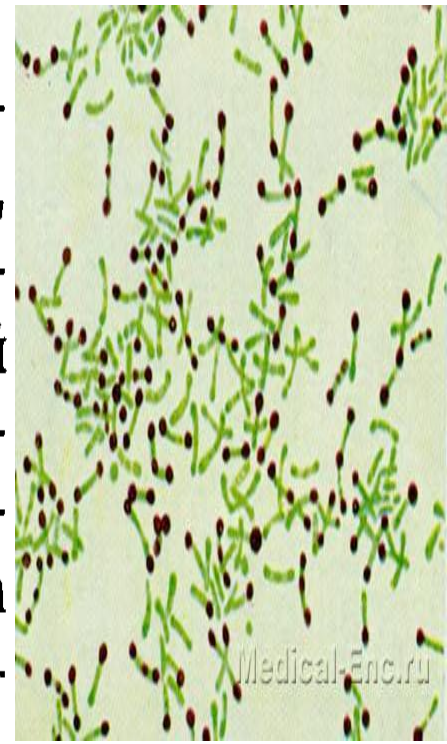
Благодаря серьезным работам Гленна и Рамона, проведенным в США с 1923 по 1928 гг., удалось получить дифтерийный анатоксин и была обоснована возможность и необходимость иммунизации детей анатоксином.

В настоящее время иммунизация дифтерийным анатоксином является обязательным и важнейшим методом защиты от дифтерии практически во всех странах мира.



Этиология. Возбудитель дифтерии относится к роду *Corynebacteriae*, виду — *Corynebacterium diphtheriae*.

Это полиморфная, грамположительная, неподвижная, не образующая спор и капсул, не имеющая жгутиков палочка длиной 2—8 мкм, внешний вид которой зависит от среды, на которой она культивируется. Однако особенностью ее является наличие колбообразных вздутий на концах, что придает ей вид гантели. Эти вздутия содержат зерна волютина. В тонких мазках видно своеобразное расположение бактерий — под углом или попарно, в толстых — в виде войлока или пакета булавок. Такие особенности самого возбудителя и характер располо-



булавок. Такие особенности самого возбудителя и характер расположения в мазке позволяют использовать метод бактериоскопии как предварительный при лабораторной диагностике дифтерии. Температурный оптимум роста +37 °С, рН — слабощелочная, лучше всего растут бактерии на среде Леффлера (свернувшаяся бычья сыворотка) и на теллуритовой среде.

Возбудители довольно устойчивы к действию различных факторов: в окружающей среде могут сохраняться до 15 дней (осенью — до 5 мес), в воде и молоке — 1—3 нед. Кипячение и 1% раствор сулемы уничтожают их через 1 мин.

Дифтерийные палочки имеют сложную антигенную структуру.

Существует 3 стабильных типа (биовара) дифтерийных возбудителей: *gravis*, *intermedius*, *mitis*, отличающихся между собой по ферментативным способностям, гемолитической активности, внешнему виду колоний.

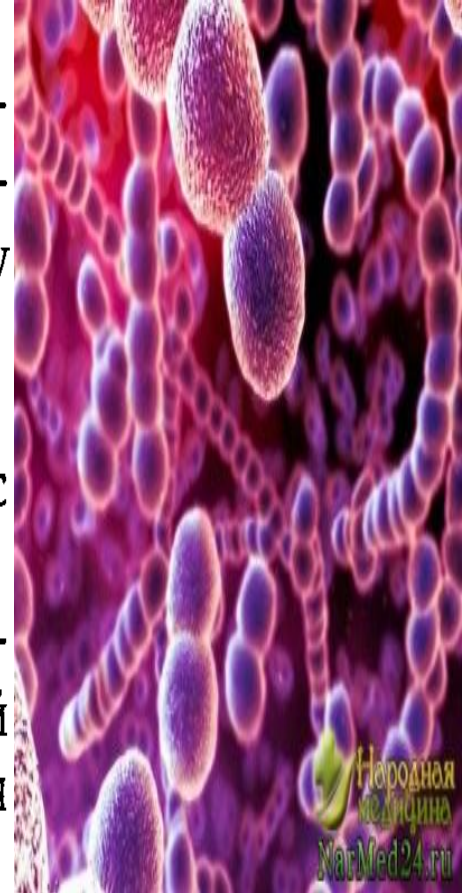
Дифтерийные возбудители имеют 2 основных типа антигенов:

— O-антигены (термостабильные, дающие перекрестные реакции с антисыворотками к антигенам микобактерий и нокардий);

— K-антигены (поверхностные, термолабильные, видоспецифические, содержащие нуклеопротеиды и белки, обладающие выраженной иммуногенностью). Свойства K-антигена лежат в основе разделения биоваров дифтерийных возбудителей на штаммы.

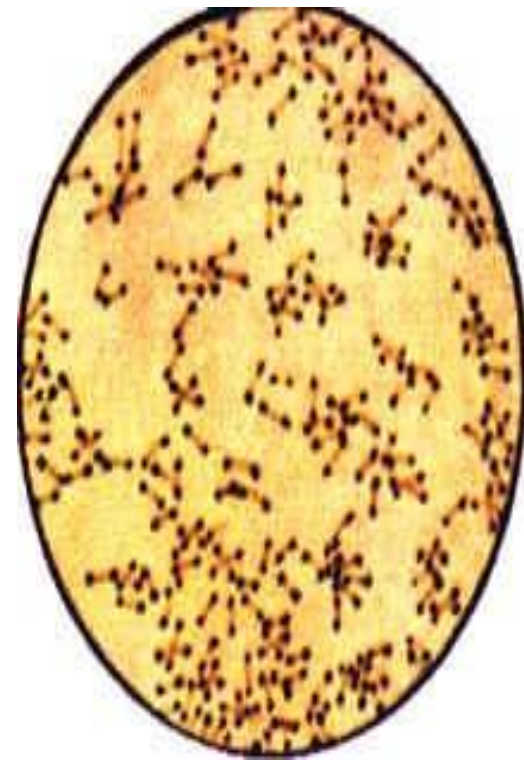
Особенностью этих возбудителей является способность продуцировать различные факторы патогенности, главными из которых являются экзотоксин и биологически активные вещества.

Экзотоксин (он идентичен у всех типов) по своей силе уступает лишь ботулиническому и столбнячному; каждый тип (*gravis*, *intermedius*, *mitis*) имеет штаммы, содержащие и не содержащие токсин (токсигенные и нетоксигенные). Экзотоксин дифтерийных бактерий — это термолабильный иммуногенный белок, растворимый в солевых растворах, состоящий из двух фрагментов:



кислорода. Активность токсина выражается в единицах DLM (dosis letalis minima — минимальная смертельная доза, 1 DLM соответствует концентрации токсина, убивающего морскую свинку массой 250 г на 4—5-е сутки, это составляет примерно 0,0001—0,0002 мг). Токсин ингибирует синтез белка в клетках, в результате чего возникают тяжелые функциональные и структурные изменения в них, иногда несовместимые с жизнью (особенно выражены они в миокарде). Следствием действия на нервную ткань является демиелинизация нервных волокон с последующим вероятным развитием парезов и параличей.

Кроме токсина, коринебактерии дифтерии образуют различные биологически активные вещества (нейраминидазу, гиалуронидазу, некротизирующий фактор и другие — всего более 20). Одной из сторон действия некоторых из них на макрофаги является незавершенный фагоцитоз, что играет особую роль в сохранении и размножении возбудителя в месте его внедрения. Кроме того, эти биологически активные вещества способствуют распространению и всасыванию токсина.



Эпидемиология. Восприимчивость к дифтерии всеобщая, именно поэтому ее относили к детским инфекциям, так как практически каждый при отсутствии иммунитета в условиях широкой циркуляции возбудителя мог заразиться и переболеть дифтерией еще в детском возрасте. В связи с тем что дифтерия — управляемая инфекция, сейчас заболевают преимущественно непривитые или неправильно привитые.

Источник инфекции — больной человек или носитель *C. diphtheriae*. Носители особенно опасны, поскольку такое состояние у человека обычно выявляют редко. При наличии у носителя любого респираторного заболевания, сопровождающегося кашлем, чиханьем, вероятность распространения инфекции среди окружающих значительно увеличивается.

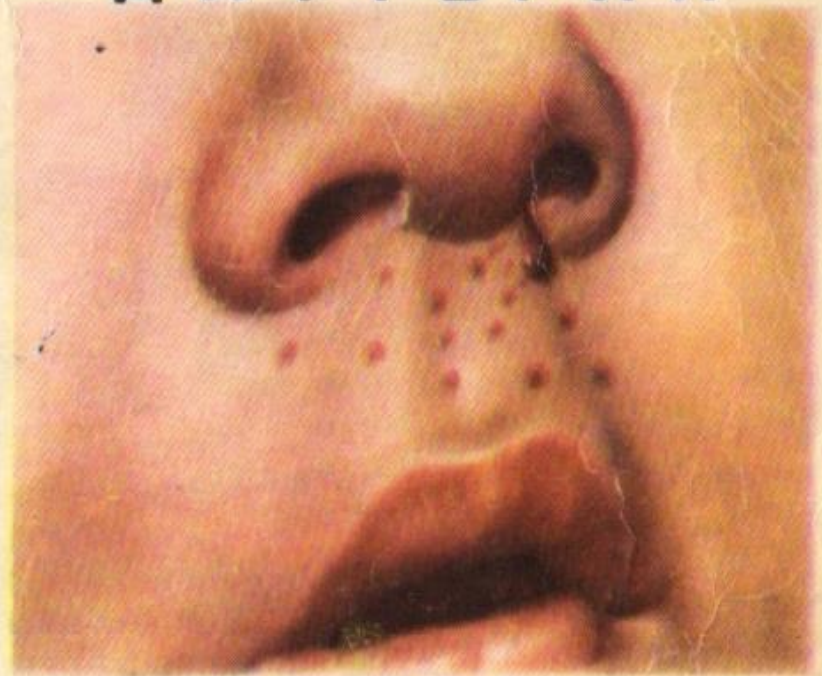
Антитоксический иммунитет после перенесенного заболевания кратковременный, уже через 1—1,5 года можно снова заболеть, нередко этому предшествует ОРЗ. Не гарантируют абсолютную защиту от заболевания и прививки: даже через 10—12 мес после нее можно заболеть, но, как правило, у иммунизированных болезнь протекает легче.



ДИФТЕРИЯ



1



2



3



4

Классификация. В нашей стране в 1944 г. была принята классификация С.Н.Розанова, в соответствии с которой выделяли субтоксическую, токсическую формы дифтерии (I—III степени), критерием тяжести при

В соответствии с Международной классификацией болезней (Женева, 1980) манифестную дифтерию по локализации местного процесса делят на следующие клинические формы:

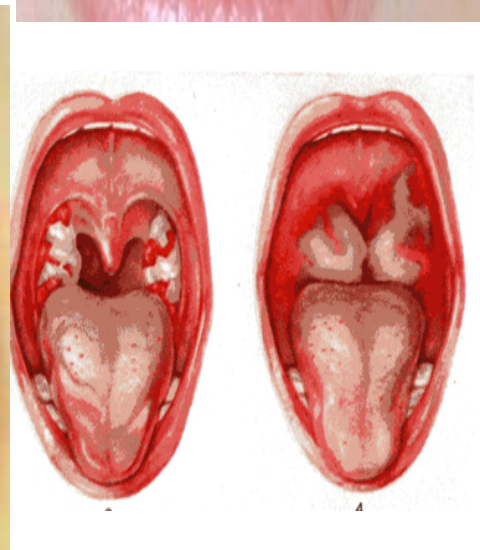
- дифтерия миндалин;
- назофарингеальная дифтерия (дифтерийный назофарингит, дифтерийный фарингит);
- дифтерия переднего отдела носа;
- ларингеальная дифтерия (дифтерийный ларинготрахеит);
- дифтерия другой локализации (дифтерия кожи, глаз, наружных половых органов)



Манифестная дифтерия может протекать *атипично* (у привитых, у лиц с удаленными миндалинами).

Целесообразно *степень тяжести* дифтерии оценивать не только по величине отека шеи, а и по выраженности общего токсикоза, характеру, срокам появления и тяжести осложнений. В соответствии с этим можно говорить о *легком, среднетяжелом и тяжелом* течении заболевания. При этом отек — лишь один, хотя и немаловажный критерий тяжести.

Особо тяжелое течение дифтерии, сопровождающееся развитием ИТШ и (или) ДВС-синдрома, обычно обозначают соответственно как *гипертоксическую и геморрагическую* дифтерию.



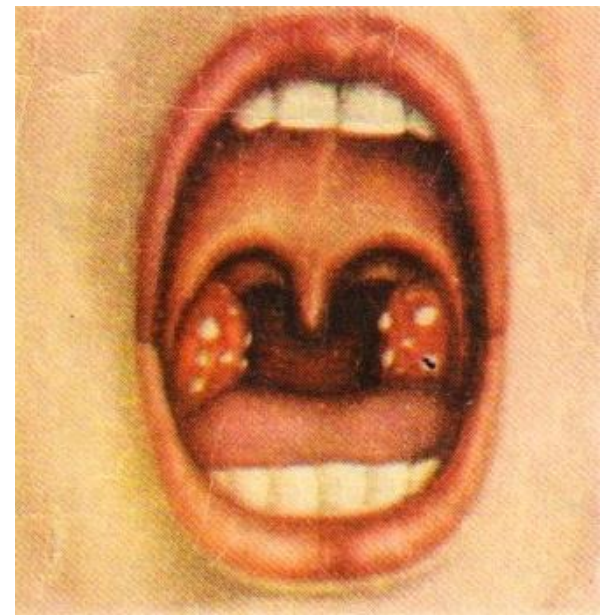
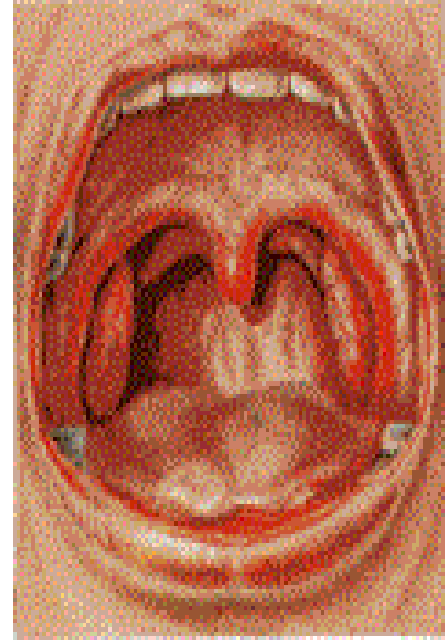
По *характеру* видимых в месте поражения изменений дифтерию можно разделить на:

— катаральную (отек преобладает над гиперемией, иногда есть нежные паутинообразные наложения);

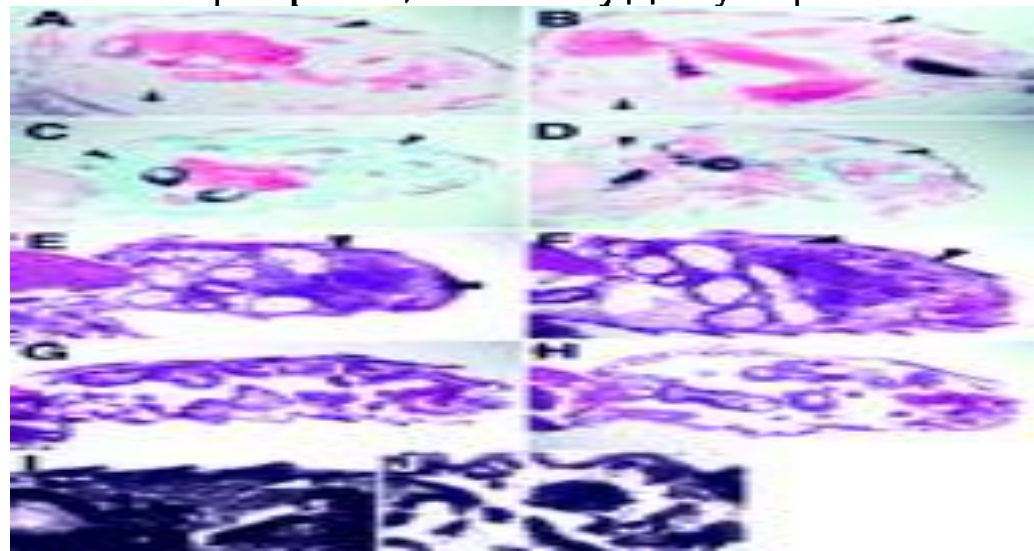
— островчатую (на фоне отека и гиперемии видны отдельные наложения в виде островков различной величины, не соединяющихся между собой);

— пленчатую (пораженные участки покрыты плотными, с трудом снимающимися налетами сероватого цвета). В том случае, если пленки пропитываются кровью, они приобретают черный цвет (это бывает при геморрагической дифтерии).

Цвет налетов при **ангине** желтоватый, а при **дифтерии** – белый с серовато-грязным оттенком. При **ангине** налеты поверхностные и при осмотре глотки с помощью ложки их можно легко снять с миндалин. При **дифтерии** же налеты прочно держатся на миндалинах и снимаются ложкой с трудом, оставляя после себя кровоточащую поверхность.



Патогенез. В месте локализации и размножения возбудителя (чаще всего это слизистая оболочка миндалин) под действием токсина и других факторов патогенности возникает местная воспалительная реакция — сначала отек и гиперемия (катаральное воспаление). В дальнейшем токсин, образующийся в месте размножения коринебактерий, проникает в клетки слизистой оболочки, вмешиваясь в процессы белкового синтеза. Образуются очаги местного некроза. Наиболее выражен некроз по периферии зон размножения дифтерийных возбудителей. Усиливается местная воспалительная реакция, наступает паралитическое расширение и повышение проницаемости сосудов, в зону воспаления и некроза устремляются макрофаги, к экссудату примешиваются



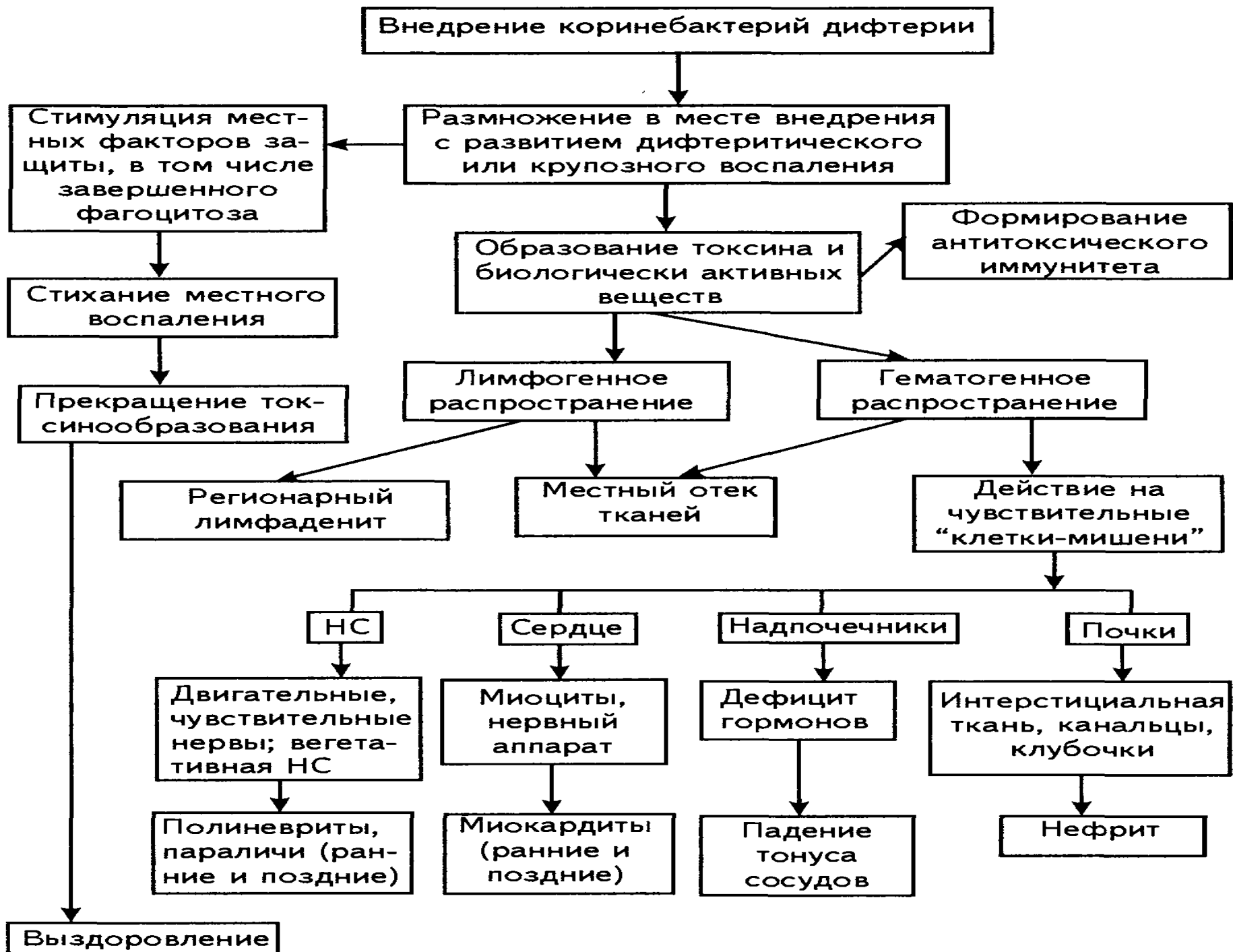


Таблица 8. Патогенез ведущих симптомов при дифтерии

Симптом	Патогенез
<p>Грязно-серые, не снимающиеся налеты на слизистой оболочке миндалин, носа, ротоглотки, гортани</p> <p>«Бычья шея»</p> <p>Снижение АД</p>	<p>Фибринозное пропитывание слизистых оболочек в месте внедрения и размножения коринебактерий дифтерии</p> <p>Отек мягких тканей шеи, шейный лимфаденит</p> <p>Дефицит гормонов в результате поражения надпочечников с последующим снижением тонуса сосудов</p> <p>Миокардит</p> <p>Поражение вазомоторных центров</p> <p>Депонирование крови в сосудах брюшной полости</p>
<p>Тахикардия (не соответствующая температуре)</p>	<p>Компенсаторная реакция на падение АД</p> <p>Проявление миокардита</p> <p>Поражение вегетативной нервной системы</p>
<p>Одышка</p>	<p>Отек мягких тканей ротоглотки</p> <p>Рефлекторный спазм мышц гортани</p> <p>Обтурация дыхательных путей пленками</p> <p>Паралич мышц диафрагмы</p> <p>Вторичная пневмония</p>
<p>Парадоксальный тип дыхания</p>	<p>Поражение диафрагмы</p>
<p>Полиневриты, параличи</p>	<p>Дистрофические и некротические изменения в нервных волокнах</p> <p>Поражение корешков спинного мозга, преимущественно передних</p>
<p>Гнусавость голоса</p>	<p>Паралич мягкого нёба (поражение языкоглоточного нерва)</p>
<p>Кома</p> <p>Анурия</p>	<p>Отек мозга, кровоизлияния в вещество мозга</p> <p>Преренальная — за счет резкого снижения АД</p> <p>Поражение токсином эпителия канальцев с развитием острого токсического нефроза</p>
<p>Боль в животе (чаще острая, внезапная)</p>	<p>Острое повреждение (парез) солнечного сплетения</p>
<p>Рвота, запоры</p>	<p>Нарушение функции парасимпатических нервов брюшной полости</p>

Клиника. Клиника дифтерии определяется локализацией патологического процесса, его распространенностью, степенью токсикоза и (или) обтурации дыхательных путей, наличием и характером осложнений, сопутствующих заболеваний и вторичной инфекции.

Локализация процесса	Распространённость	Тяжесть
Зев	Локализованная	Нетоксическая
Дыхательные пути	Распространённая	Субтоксическая
Нос		Токсическая (I–III ст.)
Глаза		Геморрагическая
Кожа		Гипертоксическая
Половые органы		(молниеносная)



Бактерионосительство по длительности может протекать как:

- кратковременное — возбудитель выделяется до 2 нед;
- средней длительности — от 2 нед до 1 мес;
- затяжное — более 1 мес;
- хроническое — от 6 мес до нескольких лет.

Дифтерия переднего отдела носа встречается достаточно редко и может протекать в локализованной (когда поражается только слизистая оболочка носовых ходов) или распространенной форме.

По характеру местного процесса выделяют:

— *катаральную форму*, которая характеризуется затрудненным носовым дыханием, небольшим серозно-слизистым отделяемым из носа. Температура при этом, как правило, нормальная, общее состояние почти не нарушено. При риноскопии выявляют отечность и нерезкую гиперемию слизистой оболочки передних носовых ходов;



Дифтерия гортани у взрослых протекает легче, чем у детей, что связано с анатомическими особенностями — большей шириной просвета гортани и значительно большим расстоянием между миндалинами. Поэтому классическая триада крупа, характерная для детей, — сиплый голос, грубый лающий кашель и шумное стенотическое дыхание — может отсутствовать у взрослых.

Дифтерийный круп в своем развитии проходит последовательно 3 стадии:

— 1-я стадия — *катаральная*, когда при ларингоскопии выявляют только отек и гиперемию слизистой оболочки. В этой стадии общее состояние нарушено мало (общая слабость, недомогание, отсутствие аппетита), температура тела субфебрильная, все симптомы нарастают постепенно. Через несколько часов появляются влажный кашель, осиплость голоса, через 1—2 сут кашель становится лающим (у взрослых не всегда);



— 2-я стадия — *стенотическая*, наступает через 2—3 сут. Возникает затруднение дыхания при вдохе, оно становится шумным (не всегда), появляется втяжение межреберных промежутков при дыхании. Голос афоничен, кашель — беззвучен. Больные беспокойны, мечутся в постели. Нарастает цианоз губ, кончика носа, пальцев. Тоны сердца приглушены, выявляется склонность к тахикардии. АД может несколько снижаться. Длительность этого периода — от нескольких часов до 2—3 сут;

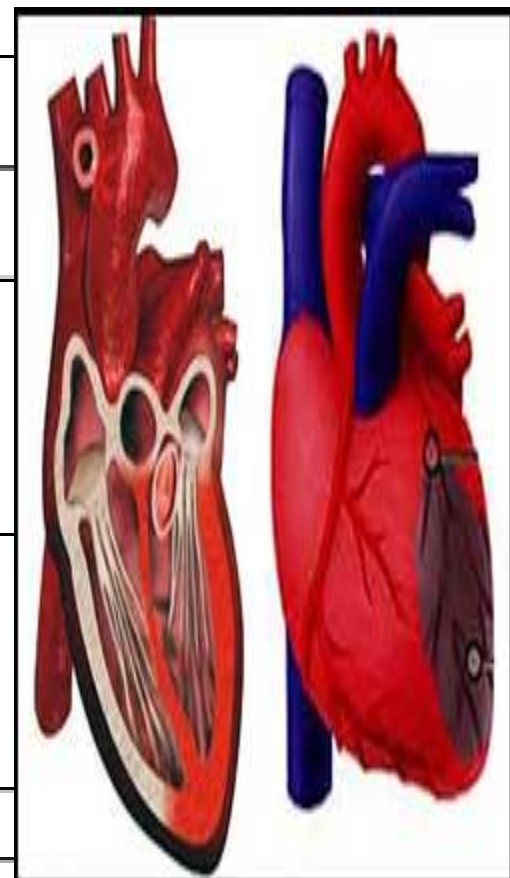
— 3-я стадия — *асфиксическая*, характеризуется нарастающими признаками дыхательной недостаточности: дыхание частое, поверхностное, аритмичное, нарастает цианоз. Больные стараются занять более удобное положение, но сил на это уже нет. Пульс частый, аритмичный, АД падает. От резкой гипоксии страдает прежде всего ЦНС, что проявляется спутанностью, а затем и потерей сознания, судорогами, на фоне которых наступает смерть.



Осложнения. Осложнения дифтерии могут возникнуть в любой период болезни, но все же для каждого периода характерны свои осложнения. Сроки их появления имеют и прогностическое значение.

Наиболее грозным осложнением дифтерии является **ИТШ**, который возникает чаще в 1-е—3-и сутки болезни, редко — в более поздние сроки, обычно у непривитых нелеченых больных. Стадии шока (I—III) могут так быстро сменять одна другую, что четкую грань между ними провести удастся не всегда.

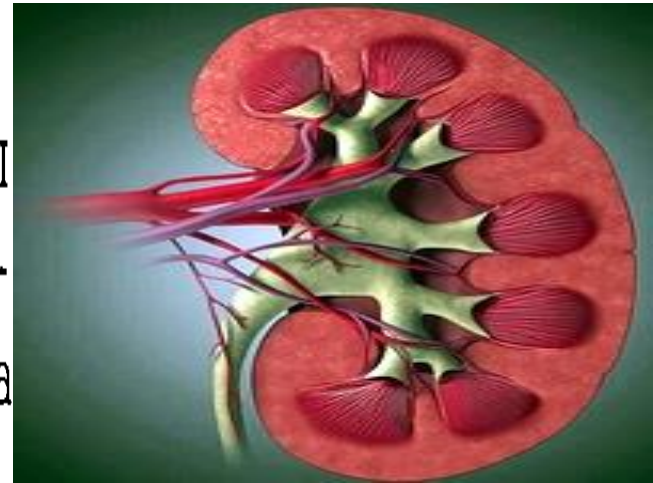
Локализация	Ранние осложнения (1–2-я неделя болезни)	Поздние осложнения (4–6-я неделя болезни)
Надпочечники	Инфекционно-токсический шок	
Сердечно-сосудистая система	Миокардит: боли в животе, рвота, страх смерти, расширение границ сердца, нарушение ритма, нарастающая сердечная недостаточность	
Нервная система	Периферические парезы и параличи мягкого нёба, аккомодации, мимических мышц	Параличи мягкого нёба, гортани, межрёберных мышц, диафрагмы, мышц конечностей; центральные параличи
Почки	Нефротический синдром	



Методы диагностики. *Общеклинические методы исследования.*

Общий анализ крови у больных дифтерией характеризуется умеренным (при тяжелом течении — выраженным) нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, СОЭ умеренно увеличена.

В моче увеличено содержание белка, обнаруживаются цилиндры (гиалиновые и зернистые), единичные измененные эритроциты. Высокая плотность и большое (до 10 г/л) количество белка указывают на развитие нефрозонофрита.



Специфическая диагностика. При наличии типичной клинической картины специфические методы диагностики являются подтверждающими, но не решающими в постановке диагноза дифтерии. Раннее применение антибиотиков, неправильные забор материала для исследования и его транспортировка существенно снижают вероятность бактериологического подтверждения диагноза.

Бактериоскопия секрета ротоглотки и носовых ходов — наиболее простой и доступный метод. Для исследования материал берут сухим стерильным тампоном по периферии пораженного участка. Тонкий ма-



Серологические исследования в ряде случаев помогают подтвердить диагноз ретроспективно. В РПГА исследуют с интервалом 7—10 дней парные сыворотки, о достоверности диагноза судят по нарастанию титра антител (если при первом исследовании антитела не обнаружены, то необходимо сделать еще 2 исследования). Кровь для первого исследования берут сразу же при поступлении в стационар, до начала лечения антибиотиками и ПДС. Наиболее достоверные результаты с помощью этого метода можно получить при обследовании больных, совсем не получавших ПДС в комплексе лечебных средств.

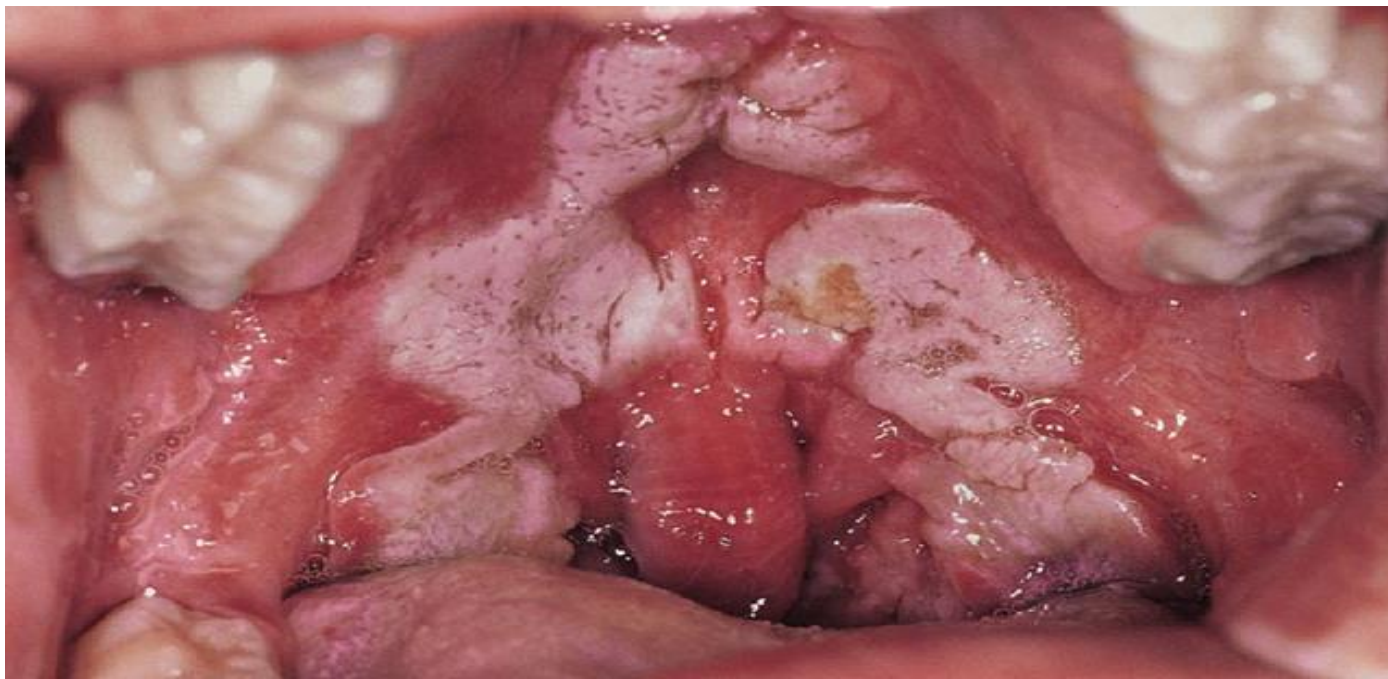


Дифференциальный диагноз. При проведении дифференциальной диагностики учитывают клиническую форму дифтерии и период болезни.

I. Наиболее часто встречающуюся дифтерию миндалин приходится дифференцировать с целым рядом заболеваний на основании главного общего признака — поражения миндалин.

Основными отличительными признаками при ***стрептококковой ангине*** являются:

- яркая гиперемия слизистых оболочек полости рта и миндалин;
- гиперемия лица;



Скарлатину от дифтерии отличают:

- яркая гиперемия, отечность миндалин и задней стенки глотки («пылающий зев»);
- налеты на миндалинах в виде легко снимающихся пробок;
- значительно увеличенные и болезненные подчелюстные лимфатические узлы;
- «малиновый» язык;
- гиперемия лица с бледным «скарлатинозным треугольником»;
- наличие мелкоточечной сыпи с характерной динамикой высыпаний и локализацией;
- отсутствие отека подкожной клетчатки шеи;
- значительный нейтрофильный лейкоцитоз, резко увеличенная СОЭ.



Лечение. Все больные дифтерией независимо от ее тяжести и клинической формы подлежат обязательной госпитализации в инфекционные стационары в возможно более ранние сроки. В отделение реанимации госпитализируют больных с тяжелым течением, признаками ИТШ, ДВС-синдрома, дифтерийным крупом.

Режим определяют тяжестью состояния больного, клинической формой, периодом болезни. При среднетяжелом течении показан постельный, а при тяжелом течении, и тем более при гипертоксической дифтерии, — строгий постельный режим на срок не менее 2 нед (дальнейшее зависит от состояния больного, наличия и характера осложнений). Обеспечивается постоянное наблюдение за больным. Диета — высоко-



Этиотропная терапия. Основное место в лечении больных дифтерией занимает антитоксическая ПДС. Так как сыворотка нейтрализует только тот токсин, который циркулирует в крови, и не действует на токсин, проникший в клетку, от своевременного введения ПДС в значительной мере зависят вероятность развития осложнений, исход болезни. Наилучшие результаты наблюдают при поступлении больных в стационар в 1—2-е сутки болезни, что, к сожалению, бывает крайне редко. ПДС вводят немедленно при поступлении больного в стационар с соблюдением общепринятых правил по введению гетерогенных сывороток. Дозу определяют тяжестью состояния. Типичные разовые дозы представлены в табл. 9.

от тяжести состояния больного

Тяжесть состояния	Дозы сыворотки, МЕ
Удовлетворительное	30 000—40 000
Среднетяжелое	50 000—80 000
Тяжелое	90 000—120 000
Очень тяжелое (ИТШ, ДВС-синдром)	120 000—150 000



Наиболее эффективны при лечении дифтерии эритромицин (до 2 г в сутки), пенициллин (до 6 000 000 ЕД) или ампициллин (в суточной дозе до 3 г). Левомецетин, тетрациклин слабее действуют на *C.diphtheriae*. Курс лечения продолжают до ликвидации местного процесса, но не менее 5—7 дней.

Патогенетическая терапия должна быть направлена на уменьшение интоксикации, нормализацию сердечной деятельности, профилактику осложнений. Жестких схем патогенетического лечения дифтерии не существует.



Профилактика. *Общая профилактика* заключается в выявлении и изоляции больных и бактерионосителей, обследовании контактных лиц. В очаге производят дезинфекцию, накладывают карантин на 7 дней.

Специфическая профилактика. Дифтерия — управляемая инфекция. Прочный коллективный иммунитет создается путем иммунизации всего населения, начиная с трехмесячного возраста, с последующей ревакцинацией. Графики прививок в нашей стране неоднократно изменяли, что усложняет контроль за сроками ревакцинации в различных возрастных группах. Вакцинация, как и перенесенное заболевание, уже через 1—1,5 года не гарантирует от заражения и заболевания, но заболевание у правильно привитых будет протекать намного легче, чем



Порядок выписки из стационара. Переболевших легкой формой дифтерии выписывают из стационара через 2—3 нед при отсутствии клинических проявлений и осложнений, при наличии двух отрицательных результатов бактериологического исследования, проведенного через 2 дня после окончания антибактериальной терапии. После выписки из стационара еще в течение 3—4 нед целесообразно наблюдение кардиолога, чтобы не пропустить поздний миокардит. Иногда больных с тяжелыми осложнениями переводят в соответствующие стационары (неврологический, кардиологический) для продолжения лечения. После выписки (по клиническим показателям) из стационара их наблюдают специалисты (кардиолог, невропатолог). Срок наблюдения определяют индивидуально.

