

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

М. А. ИВАНОВА, Г. М. ДАВИДОВИЧ, О. А. КОТОВИЧ

ДИФТЕРИЯ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2013

УДК 616.931(075.8)
ББК 55.142 я73
И18

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 26.12.2012 г., протокол № 4

Р е ц е н з е н т ы: проф. И. А. Карпов; проф. М. Л. Доценко

Иванова, М. А.

И18 Дифтерия : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова, Г. М. Давидович, О. А. Котович. – Минск : БГМУ, 2013. – 23 с.

ISBN 978-985-528-809-2.

Содержит сведения о токсикологии, эпидемиологии, патогенезе, клинике, осложнениях, диагностике, дифференциальной диагностике и лечении дифтерии.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов всех факультетов.

УДК 616.931(075.8)
ББК 55.142 я73

ISBN 978-985-528-809-2

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2013

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Дифтерия — заболевание человека, обусловленное дифтерийным токсином (ДТ), т. е. по своей сути мономолекулярная интоксикация. Клиническая картина, тяжесть, исходы, лечение и профилактика болезни определяются только взаимодействием организма человека с токсином, при этом микроорганизм-продуцент играет второстепенную роль.

ТОКСИКОЛОГИЯ

Микроорганизм, который продуцирует ДТ, был обнаружен в 1883 г. Клебсом. Это *Corynebacterium diphtheriae*. Сам же ДТ был открыт в 1888 г.

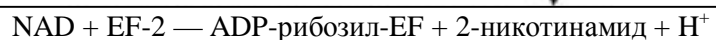
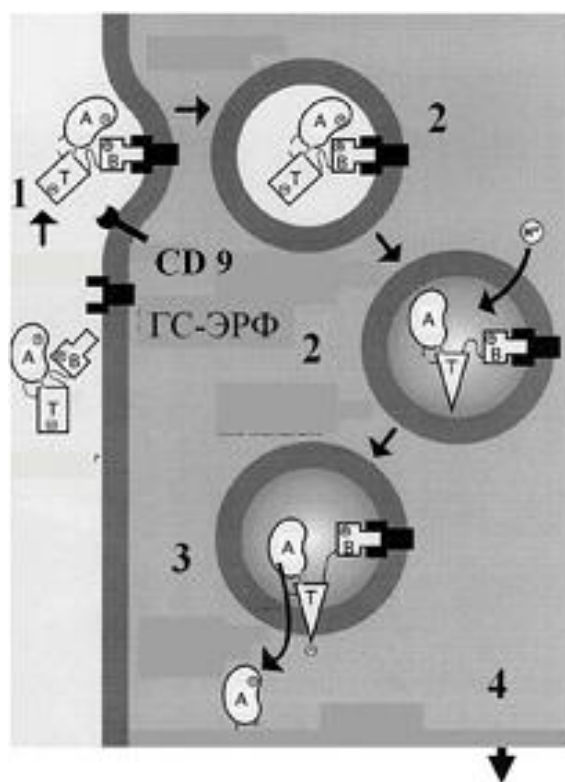


Рис. 1. Механизм действия ДТ:

1 — связывание токсина с рецептором клетки-мишени; 2 — интернализация путем эндоцитоза, снижение рН в везикуле (протонная помпа); 3 — проникновение трансмембранного домена в мембрану, доставка каталитического фрагмента в цитозоль; 4 — катализ: $\text{NAD} + \text{EF-2} \longrightarrow \text{ADP-рибозил-EF-2} + \text{никотинамид} + \text{H}^+ \longrightarrow$ гибель клетки

Существуют коринебактерии, не продуцирующие экзотоксин (нетоксигенные штаммы), они не вызывают дифтерию. *C. diphtheriae*, продуцирующие экзотоксин, определяются как токсигенные штаммы. Загад-

ка токсигенности и нетоксигенности была разгадана в 1951 г. Выяснили, что токсигенные штаммы заражены умеренным фагом (β -фаг), который вносит в клетку tox-ген, ответственный за синтез токсина. ДТ представляет собой белок с молекулярной массой 62–63 килодальтона. Он относится к токсинам, которые проявляют свою ферментативную активность внутри клеток-мишеней. ДТ — типичный бинарный биологический токсин, состоящий из двух основных субъединиц А и В, вспомогательного домена Т. Фрагмент В выполняет роль лиганда, связываясь с подходящим рецептором на мембранах клеток человека, и транспортирует субъединицу А внутрь клетки. Фрагмент А является переносчиком АДФ-рибозы (отщепляет от НАД⁺) на фактор элонгации-2 (EF-2), который блокируется, при этом подавляется рибосомальный синтез белка, и клетка погибает. Известен клеточный рецептор для связи с В-лигандом ДТ — комплекс гепаринсвязывающего эпидермального росткового фактора (ГС-ЭРФ) и белка семейства CD9. Механизм действия ДТ показан на рис. 1. Однако остается невыясненным, почему наблюдается избирательная гибель нескольких типов клеток человека, хотя данные рецептурные структуры присутствуют практически всем клеткам.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дифтерия — это антропоноз. Источником инфекции является больной дифтерией или бактерионоситель токсигенных штаммов коринебактерий. Больные тяжелыми формами выделяют возбудитель в большом количестве, чем лица, перенесшие заболевание в легкой форме, или носители. Однако в эпидемиологическом отношении более опасны последние ввиду несвоевременности их выявления и изоляции.

Механизм передачи возбудителя — воздушно-капельный (при разговоре, чихании, кашле), возможен контактно-бытовой путь: через посуду, полотенце, игрушки и т. д. Известны «молочные» вспышки дифтерии, связанные с заражением через инфицированные молочные продукты.

Возбудитель дифтерии устойчив во внешней среде, в высушенном состоянии он сохраняется до 1 месяца. Выживаемость коринебактерий на предметах окружающей среды в осенне-весенний период может достигать 5,5 месяцев, все это время сохраняются патогенные свойства возбудителя.

Индекс контагиозности при дифтерии составляет 15–20 %, т. е. при циркуляции возбудителя среди неиммунизированного населения дифтерией заболевают 15–20 %. В период эпидемии гриппа контагиозность возрастает в 7–15 раз. На заболеваемость дифтерией влияет целый ряд факторов, в том числе состояние естественного и искусственного, т. е. постпрививочного, иммунитета.

ИСКУССТВЕННЫЙ (ПОСТПРИВИВОЧНЫЙ) ИММУНИТЕТ

Учитывая ведущую роль ДТ в развитии дифтерии, достаточно создать искусственный антитоксический иммунитет для предотвращения заболевания у человека. В 20-х гг. французский ученый Г. Рамон разработал способ обезвреживания ДТ 0,3%-ным раствором формальдегида. В результате образуется анатоксин, лишенный токсичности, но сохраняющий иммуногенные свойства. Анатоксин не связывается с клеточными рецепторами, не обладает АДФ-рибозил-трансферазной активностью, т. е. он безвреден для человека. Глобальное применение анатоксина для вакцинации детей (обычно его используют в виде преципитата на гидроксиде алюминия — адсорбированного анатоксина) привело к резкому сокращению заболеваемости дифтерией. Искусственный антитоксический иммунитет нестойкий, поэтому требуется ревакцинация (после 16 лет — каждые 10 лет). При заражении иммунизированного человека антитоксические антитела нейтрализуют токсин во входных воротах, что исключает повреждение тканей и образование фибрина, без которого коринебактерии не имеют поддержки для дальнейшего развития и покидают место колонизации.

По рекомендациям ВОЗ, единственное противопоказание к вакцинации против дифтерии и столбняка — неврологические осложнения в анамнезе. Легкие формы заболевания, курсы иммуносупрессивной терапии, беременность и хронические заболевания не являются противопоказаниями к вакцинации.

ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами обычно являются слизистые оболочки (чаще ротоглотка, реже полость носа, половые органы), иногда поврежденные кожные покровы.

Возбудитель фиксируется в месте внедрения, там же размножается, выделяя экзотоксин. ДТ *in situ* вызывает гибель эпителиоцитов, эндотелиоцитов, подавляет фагоцитоз. Местно возникает выраженная экссудация, на поверхности слизистой полимеризуется фибриноген, переходя в фибрин, который и способствует образованию плотной пленки на 2-е сутки от начала процесса. Коринебактерии, находясь под пленкой, продолжают размножаться и продуцировать ДТ. Те участки покровных тканей, которые имеют многослойный эпителий (ротоглотка), покрываются трудно снимающейся пленкой. На однослойном эпителии (трахея, гортань) пленки отторгаются легко.

В процесс вовлекаются регионарные лимфатические узлы. Они увеличиваются вследствие резкого полнокровия, отека и пролиферации

клеточных, преимущественно ретикулоэндотелиальных, элементов. В непосредственной близости от пораженных лимфатических узлов возникает отек подкожной клетчатки шеи, обусловленный серозным воспалением с многочисленными клеточными инфильтратами. Коринебактерии остаются *in situ*, а ДТ быстро всасывается, поступает в кровоток и начинает связываться с рецепторами клеток-мишеней. Экспериментальные данные показали, что одна молекула субъединицы А дифтерийного токсина может привести клетку к гибели, а одна *C. diphtheriae* в течение часа продуцирует около 5000 молекул ДТ, т. е. токсемия нарастает и клетки погибают очень быстро. Основные клетки-мишени для ДТ — это кардиомиоциты (сократительный и проводящий миокард), шванновские клетки миелиновых периферических нервных волокон, клетки канальцев почек.

На тяжесть течения дифтерии и исход болезни существенно влияет уровень антитоксического иммунитета у больного.

КЛИНИКА

В зависимости от локализации процесса различают дифтерию:

- ротоглотки (92 %);
- носа (0,5 %);
- гортани (1 %);
- трахеи (0,3 %);
- бронхов (0,3 %);
- глаза (0,3 %);
- уха (0,2 %);
- половых органов (0,2 %);
- кожи (0,2 %).

В отдельных случаях имеет место одновременное поражение различных органов — комбинированная дифтерия.

Клинические формы **дифтерии ротоглотки** крайне разнообразны. Они зависят от характера и распространения фибринозной пленки, степени отека слизистой оболочки ротоглотки и подкожной клетчатки шеи, выраженности интоксикации.

Клинические формы дифтерии ротоглотки следующие:

- локализованная форма;
- распространенная форма;
- токсическая форма.

Локализованная дифтерия ротоглотки — наиболее частая форма, при которой образование пленчатых налетов и воспаление ограничивается только поверхностью миндалин. Эта форма особенно трудна для диагностики, поскольку ее клиническая картина сходна с таковой при

тонзиллитах другой этиологии. Заболевание начинается остро с озноба или познабливания, повышения температуры тела, чаще не выше 38 °С, хотя на 2-й день болезни может быть более высокая температура. В это же время появляются и другие признаки интоксикации: головная боль, выраженная слабость. С первых часов болезни возникает умеренная боль в горле при глотании, которая нарастает в течение суток. Подчелюстные лимфатические узлы при пальпации слегка болезненны, иногда умеренно увеличены. Лихорадочный период длится не более 3 дней. С нормализацией температуры практически исчезают все явления интоксикации, уменьшается или исчезает боль в горле при глотании.

В зависимости от характера фибринозного налета в пределах небных миндалин дифтерия ротоглотки подразделяется на следующие формы:

- катаральную;
- островчатую;
- пленчатую.

При *катаральной форме* дифтерии налетов на миндалинах нет, слизистая гиперемирована и незначительно отечна. Симптомы интоксикации чаще отсутствуют или слабо выражены. Лимфаденит слабо выражен. Распознается эта форма только при бактериологическом обследовании.

При *островчатом варианте* пленка имеет вид островков с неправильными очертаниями.

При *пленчатой форме* пленка располагается преимущественно на выпуклой поверхности миндалин. Она имеет плотную консистенцию, серовато-белый или грязно-серый цвет, гладкую блестящую поверхность, четко ограниченные края, трудно снимается шпателем, после ее удаления отмечается кровоточивость. Пленка не растирается шпателем на предметном стекле и тонет при погружении в воду. На фоне серотерапии налеты исчезают в течение 3–4 дней, без лечения — за 6–7 дней. Воспалительный процесс, как правило, двусторонний.

При *распространенной форме дифтерии* пленчатый налет распространяется на слизистую оболочку небных дужек, язычка мягкого неба, щек, языка. Выражены отечность и гиперемия миндалин и дужек, регионарный лимфаденит. Боли при глотании умеренные. При введении сыворотки налеты исчезают в течение 4–5 дней. Распространенная форма дифтерии ротоглотки у взрослых встречается не часто (не более чем в 5 % случаев).

Токсическая дифтерия ротоглотки начинается остро, бурно, наблюдается температура до 39–40 °С, озноб, выраженная слабость, вялость, вплоть до адинамии, может быть рвота, боль в животе. Боль в горле при глотании сильная, иногда отмечается боль в области шеи, болезненность при открывании рта, регионарный лимфаденит с отеком подкожной клетчатки. Отек мягкий, тестоватой консистенции, безболезнен-

ный. Далее в зависимости от тяжести течения болезни он распространяется на шею, за уши и на область щек, иногда спускается на грудную клетку. Кожа над отеком обычно не изменена. Пленка на слизистой ротоглотки быстро распространяется за пределы миндалин, на мягкое и твердое небо. Обращают на себя внимание резкая бледность кожных покровов, шумное дыхание, голос с носовым оттенком.

С учетом симптомов интоксикации и распространенности отека подкожной клетчатки шеи токсическую дифтерию ротоглотки подразделяют на следующие формы:

- субтоксическую;
- токсическую I, II, III степени;
- гипертоксическую;
- геморрагическую.

При *субтоксической дифтерии* ротоглотки отек подкожной шейной клетчатки незначительный. Он локализуется преимущественно в области подчелюстных лимфатических узлов.

При *токсической дифтерии I степени* отек подкожной клетчатки распространяется до середины шеи, при *II степени* — до ключиц и при *III степени* — ниже ключиц.

Наиболее тяжелыми формами токсической дифтерии являются гипертоксическая и геморрагическая. *Гипертоксическая дифтерия* протекает молниеносно. Начинается она бурно, с высокой температуры, повторной рвоты, бреда, судорог. Быстро развиваются гемодинамические расстройства, инфекционно-токсический шок. Вследствие инфекционно-токсического шока смерть больного наступает в 1–2-е сутки от начала болезни при умеренно выраженных изменениях со стороны ротоглотки. Отек подкожной клетчатки шеи чаще не успевает развиваться.

Геморрагическая форма дифтерии начинается подобно токсической форме III степени с быстрым развитием выраженных геморрагических явлений. Налеты пропитываются кровью, отмечаются множественные кровоизлияния на коже и в местах инъекций, кровотечения из носа, десен, желудочно-кишечного тракта.

Дифтерия дыхательных путей. Следующая по частоте локализация дифтеритического воспаления — дыхательные пути и особенно гортань. В зависимости от распространения процесса различают локализованную (гортань), распространенную (гортань и трахея), нисходящую дифтерию (гортань, трахея, бронхи). Чаще дифтерия гортани протекает в комбинации с дифтерией ротоглотки, но может быть изолированной формой.

У взрослых в силу анатомических особенностей дифтерия гортани диагностируется трудно, симптомы появляются поздно. Иногда единственным симптомом поражения гортани является осиплость голоса, даже

при нисходящем процессе. Интоксикация выражена слабо. Тяжесть болезни определяется степенью стеноза гортани. Характерно постепенное развитие в определенной последовательности трех основных симптомов: изменение голоса от осиплости до афонии, появление грубого, лающего кашля, развитие стенотического дыхания.

На фоне серотерапии, чаще на 2–3-и сутки от ее начала, начинается отторжение пленок, что может привести к ухудшению состояния (нарастанию явлений стеноза и внезапной асфиксии).

У взрослых дифтерийный круп распознается чаще всего при стенозе гортани в асфиксическом периоде.

Дифтерия носа у взрослых встречается редко. *Локализованная дифтерия* протекает в катаральной, катарально-язвенной и пленчатой формах. Отмечается заложенность носа, сукровичное или слизисто-сукровичное отделяемое. Пленки, эрозии или язвочки, покрытые кровянистыми корочками, располагаются на передних и задних отделах нижней носовой раковины или носовой перегородке. *Распространенная* (налеты, распространяющиеся на придаточные пазухи) и особенно *токсическая* дифтерия носа (распространенные налеты, отек подкожной клетчатки под глазами, в области щек и шеи) сопровождается выраженными симптомами интоксикации.

У иммуносупрессивных лиц возможно развитие **дифтерии глаз**, как правило, в комбинации с дифтерией ротоглотки или носа. *Локализованная форма* дифтерии глаз клинически проявляется катаральным конъюнктивитом, *распространенная* — развитием кератоконъюнктивита, *токсическая* — паноптальмитом с выраженным отеком век и периорбитальным отеком. Дифтерийный конъюнктивит чаще наблюдается у детей и характеризуется появлением на конъюнктиве век сероватых, трудно снимаемых пленок. Веки плотные, отечные. Часто поражается роговица. Диагноз ставят на основании бактериологического исследования.

К редким локализациям дифтерии относится **кожа**. Дифтерийный процесс наслаивается на поврежденные участки (раны, ожоги, экзема, пиодермия и др.), протекает длительно, характеризуется появлением инфильтрации и отечности кожи, образованием фибринозной пленки, увеличением регионарных лимфатических узлов и даже отеком окружающей подкожной клетчатки (токсическая форма). Могут наблюдаться атипичные формы (пустулезная сыпь, панариций, флегмона). Чаще дифтерия кожи встречается в странах с тропическим климатом.

Дифтерия уха протекает в легкой форме — импетигоподобной или экземоподобной.

Дифтерия половых органов встречается в основном у детей, преимущественно у девочек. Воспалительный процесс локализуется на слизистых наружных половых органов, иногда налеты переходят на промеж-

ность. У мужчин патологический процесс обычно ограничивается областью крайней плоти и протекает легче.

Дифтерия у привитых протекает легко, осложнения диагностируются редко.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Выделяют следующие осложнения дифтерии:

– специфические, обусловленные воздействием ДТ (миокардит, полиневропатия, нефроз);

– неспецифические (инфекционно-токсический шок, присоединения вторичной бактериальной флоры).

Специфические осложнения могут развиваться при любой форме заболевания, но чаще определяются у больных с токсической дифтерией.

Инфекционно-токсический шок развивается на 2-е сутки от начала болезни при гипертоксической форме и на 3–4-е сутки при токсической дифтерии III степени тяжести. Летальный исход наступает от последствий прогрессирующего шока и ДВС-синдрома, при явлениях отека и набухания головного мозга, острой недостаточности надпочечников, почек, отека легких.

Самым частым осложнением тяжелых форм дифтерии является токсическое поражение сердца, традиционно определяемое как **миокардит**.

Сердце страдает в результате непосредственного действия экзотоксина. При тяжелых формах дифтерии действуют дополнительные поражающие факторы: гипоксические состояния различного генеза (ДВС-синдром, дыхательная недостаточность, анемия), объемные перегрузки при острой почечной недостаточности, электролитные нарушения. Поражение сердца в большинстве случаев определяет тяжесть состояния больного, особенно с 10-го по 40-й день болезни.

Симптомы дифтерии при инфекционно-токсическом шоке складываются из кардиальных жалоб, синдрома сердечной недостаточности и физикальных данных. Кардиальные жалобы при дифтерии непостоянны, они не отражают тяжести поражения сердца. При обследовании наибольшее значение имеет выявление аритмии и дефицита пульса, бледности или цианоза. Для более точной и ранней оценки состояния миокарда необходимы данные ЭКГ, ЭхоКГ, а также результаты исследования активности кардиоспецифических ферментов.

К критериям, определяющим тяжелое поражение миокарда с неблагоприятным прогнозом, относятся:

– прогрессирующая сердечная недостаточность преимущественно по правожелудочковому типу (по клиническим данным);

– выраженные нарушения проводимости, такие как атриовентрикулярная диссоциация с идиовентрикулярным ритмом, АВ-блокада II степени 2-го типа по Мобитцу, сочетающиеся с ди- и трифасцикулярными блокадами ножек пучка Гиса (по данным ЭКГ);

– снижение сократимости, т. е. уменьшение фракции выброса левого желудочка менее чем на 40 % (по данным ЭхоКГ);

– выраженное повышение или, наоборот, относительное снижение активности кардиоспецифических ферментов в сочетании с перечисленными выше признаками;

– развитие в поздние сроки болезни электрической нестабильности миокарда в виде частых тахикардий и фибрилляции желудочков.

Синдром поражения миокарда при тяжелой дифтерии выявляют постоянно. В сочетании с другими синдромами это наиболее частая причина летального исхода при тяжелых формах дифтерии ротоглотки.

Приводим случай тяжелой дифтерии с летальным исходом.

Больной К., 19 лет, поступил в инфекционную больницу г. Минска 09.10.2000 г. с диагнозом дифтерия зева на 5-е сутки от начала заболевания. При поступлении он жаловался на боли в горле при глотании, гнусавость голоса, слабость.

Пациент заболел 4.10.2000 г. Появились боли в горле при глотании, температура тела до 38 °С. На следующий день больного осмотрел терапевт, выставил диагноз ангина. Были взяты мазки из зева и носа для контроля на *S. diptheriae*, назначена антибактериальная, противовоспалительная и десенсибилизирующая терапия. Состояние продолжало ухудшаться, усилилась слабость, появилась гнусавость голоса, однако боли в горле не усилились. Результат бактериологического исследования — рост *S. diptheriae*, тип *gravis*, токсигенный — явился причиной экстренной госпитализации пациента в инфекционную больницу.

При поступлении температура тела больного 37,2 °С, он несколько эйфоричен. Кожа и видимые слизистые бледные, чистые. Отмечается деформация подчелюстной области из-за отека подкожной клетчатки. Подчелюстные и переднешейные лимфатические узлы увеличены до 2 см в диаметре, болезненны при пальпации. Голос гнусавый, речь невнятная. Результат осмотра ротоглотки: слизистая умеренно гиперемирована, отечна, миндалины смыкаются между собой из-за отека и гипертрофии, на слизистой миндалин (больше слева) плотный серый налет, который распространяется на мягкое небо, левую небную дужку, шпателем не снимается, так как плотно спаян с подлежащими тканями. При аускультации над легкими выслушиваются сухие рассеянные среднетональные хрипы на выдохе, ЧД 20 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 88 в минуту. Живот мягкий, безболезненный.

В анамнезе: бронхиальная астма с 3 лет (последние 2 года приступов удушья не было), против дифтерии пациент не прививался (отказ родителей), возникают аллергические реакции на новокаин.

На основании клинических, бактериологических и эпидемиологических данных был поставлен диагноз токсическая дифтерия ротоглотки 1-й степени, дифтерия носа; сопутствующий диагноз — бронхиальная астма.

После определения чувствительности к чужеродной сыворотке внутримышечно было введено 140 000 МЕ противодифтерийной лошадиной сыворотки. Патогенетическая терапия включала: ампициллин, преднизолон, витамины В1, В6, С, растворы 10%-ной глюкозы, хлористый калий, криоплазму, 10%-ный альбумин, триметазидин, фаматидин.

Результаты лабораторных исследований: анализ крови — эритроциты 4,79, Hb 142 г/л, Ht 41,9, тромбоциты $218,0 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты $12,8 \cdot 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 25 %, сегментоядерные нейтрофилы 46 %, лимфоциты 15 %, моноциты 14 %, СОЭ 36 мм/ч; анализ мочи — удельный вес 1,018, белок 3,3 г/л, лейкоциты 10–15, эритроциты неизмененные 4–5, измененные 2–3, зернистые цилиндры 2–3 (в поле зрения); общий белок сыворотки 59,2 г/л, мочевины сыворотки 9,6 ммоль/л, гликемия 6,8 ммоль/л, кислотно-основное состояние (смешанная кровь) — рН 7,43, рСО₂ 44 мм рт. ст., рО₂ 60 мм рт. ст., НСО₃⁻ 29 ммоль/л, АВЕ +4 ммоль/л, SBE +5 ммоль/л, SBC 28 ммоль/л, tCO₂ 68 ммоль/л, sO₂ 91 %. РПГА с дифтерийным и столбнячным диагностикумами отрицательная.

После введения противодифтерийной сыворотки состояние пациента оставалось тяжелым, но стабильным. К концу 1-х суток налеты в ротоглотке стали рыхлыми, пациент начал их сплевывать, на 4-е сутки лечения слизистые очистились от налетов, уменьшился их отек, исчез отек клетчатки подчелюстной области. Однако тяжесть состояния больного со 2-х суток стала определяться специфическим поражением миокарда — ранним дифтерийным миокардитом. Изменения ЭКГ в динамике указывали на ведущее поражение проводящей системы сердца: № 1 — синусовый ритм, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса; № 2 — фибрилляция предсердий, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, блокада срединной ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса; № 3 — атриовентрикулярная блокада 3-й степени: в предсердиях, вероятно, синусовый ритм (или предсердный ускоренный?), в желудочках — ускоренный идиовентрикулярный ритм (вероятно, из ствола пучка Гиса), сохраняется блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, блокада срединной ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса; № 4 — полная атриовентрикулярная блокада, в предсердиях — ритм из предсердий с редкими сокращениями из синусового узла, в желудочках — ускоренный ритм из верхней части желудочков (блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса, блокада срединной ветви левой ножки пучка Гиса, полная блокада правой ножки пучка Гиса), чередующийся с ритмом задней ветви левой ножки пучка Гиса из парасистолических очагов с непостоянной блокадой выхода.

На 5-е сутки от начала госпитализации появились признаки дестабилизации гемодинамики, связанные с уменьшением минутного объема крови вследствие снижения частоты сердечных сокращений до 32–62 в минуту, развилась артериальная гипотензия (титрование допамина), фибрилляция желудочков (трижды проводилась дефибрилляция), реанимационные мероприятия эффекта не дали, наступила смерть.

У части больных развивается клиническая картина **кардиогенного шока**: резкое снижение артериального давления, олигурия, нарушение периферической гемодинамики. Наличие указанной триады является прогностически неблагоприятным признаком. Чем раньше развивается миокардит, тем тяжелее его течение и тем выше риск летального исхода. При благоприятном исходе длительность тяжелого миокардита составляет от

4 до 6 месяцев. Миокардиты легкой и средней степени тяжести развиваются и у больных с распространенной и локализованной дифтерией ротоглотки в нелеченых случаях на 2–3-й неделе болезни, длительность их составляет от 1–2 до 1,5–3 месяцев.

Поражение почек при дифтерии принято характеризовать термином «**токсический нефроз**». При тяжелом течении заболевания поражение почек проявляется макрогематурией, лейкоцитурией, цилиндрурией, протеинурией. Прямое поражающее действие экзотоксина на паренхиму почек минимально, оно не приводит к клиническим проявлениям почечной недостаточности и не влияет на тяжесть течения. Развитие острой почечной недостаточности при дифтерии определяется только вторичными факторами воздействия:

- развитием выраженного ДВС-синдрома и гиповолемии на 5–20-е сутки болезни;
- развитием полиорганной (септической) недостаточности после 40-х суток;
- ятрогенными причинами (передозировка противодифтерийной сыворотки, назначение аминогликозидов).

При развитии острой почечной недостаточности у больных наблюдают олигоанурию, повышение уровня мочевины, в меньшей степени креатинина и калия в плазме крови. Большее повышение уровня мочевины по сравнению с уровнем креатинина связано с высокой активностью катаболических процессов.

Полирадикулоневропатия — позднее осложнение, результат демиелинизации при гибели шванновских клеток. Монопарезы черепных нервов развиваются при легких формах болезни и как первая фаза при тяжелых.

Бульбарный парез (паралич) при токсических формах дифтерии выявляют в 50 % наблюдений. Возникает гнусавость голоса и поперхивание при приеме жидкой пищи. Эти изменения регистрируют как в начальном периоде (3–16-е сутки), так и в более поздние сроки (после 30-х суток) болезни. Поражение других пар черепных нервов (III, VII, X, XII) встречается реже, возникает парез (паралич) мышц глотки, языка, мимической мускулатуры, нарушается кожная чувствительность.

Полинейропатия отмечается в 18 % случаев, проявляется нарушением функции (парез или паралич) конечностей, диафрагмы, межреберных нервов. Полинейропатия возникает, как правило, после 30-го дня болезни. Выявляют периферический парез (или паралич) с угнетением или отсутствием сухожильных рефлексов, уменьшением мышечной силы, нарушениями чувствительности, ограничением подвижности диафрагмы (определяют рентгенологически или по экскурсии нижнего края легких). Пациенты предъявляют жалобы на мышечную слабость, нарушение чув-

ствительности, онемение пальцев, нарушение походки или невозможность ходьбы, чувство нехватки воздуха, одышку. Поражение конечностей всегда возникает раньше дыхательных расстройств, но функция дыхательной мускулатуры раньше восстанавливается.

Степень тяжести полинейропатии оценивают на основании жалоб больного и результатов общепринятых методов клинического обследования (определение рефлексов, кожной чувствительности, частоты дыхательных движений и др.). Методом электронейромиографии можно выявить значительную диссоциацию между темпом развития и выраженностью клинических признаков и степенью электрофизиологических нарушений. ЭНМГ-исследования выявляют сниженную скорость проведения импульса по нервам и уменьшение амплитуды М-ответа не только при явных клинических признаках, но и в их отсутствие. Изменения электронейромиографии возникают за 2–3-й неделе до клинических проявлений. Чаще наблюдается и тяжелее протекает полинейропатия у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Бактериологический метод. Материал для бактериологического исследования берут стерильным тампоном на границе пораженного и здорового участка слизистой оболочки или кожи. Слизь из носа берут одним стерильным тампоном из обоих носовых ходов. Забор материала производится с 1-го дня. Мазок следует брать натошак или не ранее чем через 2 часа после еды и немедленно сеять на чашку Петри с кровяным агаром, средой с теллуритом или хинозольной средой Бучина. При выделении коринебактерий проводят определение токсигенности возбудителя. Предварительный ответ выдается через 24–48 часов, окончательный (с определением токсигенности) — через 72 часа.

При прямой ларингоскопии материал (слизь, пленка) собирают непосредственно из гортани, а при вынужденном оперативном вмешательстве — из интубационной или трахеостомической трубки, а также непосредственно с пораженных слизистых оболочек. Для постмортального исследования при подозрении на дифтерию достаточно исследовать слизь и пленку с миндалин, полости носа и гортани. Материал в лабораторию должен быть доставлен не позднее чем через 2–3 часа после взятия. При транспортировке на дальние расстояния используют тампоны, увлажненные 5%-ным раствором глицерина, или пробирки с транспортной средой.

Серологические методы. Для измерения уровня сывороточных антител применяется реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА).

По предложению ВОЗ используются следующие количественные критерии, характеризующие степень восприимчивости к дифтерии в зависимости от уровня анитоксических антител:

- $< 0,01$ МЕ/мл — уровень анитоксина, при котором обследуемый восприимчив к дифтерии;
- $0,01$ МЕ/мл — минимальный уровень анитоксина, обеспечивающий слабую степень защиты;
- $0,01$ – $0,09$ МЕ/мл — уровень анитоксина, обеспечивающий некоторую степень защиты;
- $0,1$ МЕ/мл — защитный уровень анитоксина;
- $\geq 1,0$ МЕ/мл — уровень анитоксина, обеспечивающий стойкую, длительную невосприимчивость к дифтерии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая оценка налетов при дифтерийной инфекции является решающей при проведении дифференциальной диагностики с заболеваниями, сопровождающимися сходной клинической симптоматикой. При наличии налетов на миндалинах необходимо исключить прежде всего дифтерию, а только потом думать о других заболеваниях, характеризующихся изменениями со стороны ротоглотки.

Важно адекватно оценить налет на миндалинах. Он может быть белым, желтоватым, серовато-белым и грязно-серым, размещаться в виде островков, сплошь занимать всю поверхность миндалин. Если налеты выходят за пределы миндалин, то диагноз дифтерия становится наиболее вероятным. Необходимо также попытаться снять налет, обращая внимание на наличие кровоточивости на месте удаленного налета, определить его плотность и выяснить, тонет он в воде или нет (плотность фибрина больше плотности воды).

При обследовании пациентов с поражением миндалин необходимо обращать внимание на наличие отека шейной клетчатки, степень увеличения лимфатических узлов, их болезненность, а также характер дыхания у больных, наличие осиплости голоса и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания.

Тонзиллит стрептококковой этиологии, в отличие от дифтерии, характеризуется выраженной интоксикацией (лихорадка, головная боль, озноб, рвота), болезненностью при глотании, яркой гиперемией в зеве и наличием на миндалинах желтоватых наложений, располагающихся в выводных протоках миндалин, или гнойных фолликулов, наполненных желтоватым содержимым. При появлении налетов видны более обширные желтоватые наложения в виде полосок, уходящих вглубь миндалин с расширением лакун. Процесс локализуется в пределах миндалин. Налет

легко удаляется, не оставляя кровоточащей поверхности. Регионарные лимфатические узлы увеличены и резко болезненны при пальпации. В начальном периоде заболевания температура более выражена, чем изменения на миндалинах, а затем она соответствует тяжести процесса. Посев из зева на коринебактерии отрицательный. Иногда отличить налеты практически невозможно, при стрептококковой природе они могут иметь фибринозный характер.

При **паратонзиллярном абсцессе** обнаруживается выраженный отек клетчатки вокруг миндалины с выбуханием последней в просвет зева и смещением язычка в противоположную сторону. Обращает на себя внимание резкая болезненность при открывании рта и глотании, вплоть до тризма жевательных мышц на фоне выраженной интоксикации и слюноотечения. При паратонзиллите налет может отсутствовать, а при его наличии он не распространяется за пределы миндалин. Отек подкожной клетчатки бывает редко и не имеет склонности к распространению. Наиболее часто паратонзиллярный абсцесс приходится дифференцировать с токсической формой дифтерии зева.

Инфекционный мононуклеоз также сопровождается появлением налета, который бывает самым разнообразным и чаще всего располагается в пределах миндалин, а также на задней стенке глотки и иногда на дужках. На миндалинах он сохраняется длительно: от одной до нескольких недель. Необходимо обращать особое внимание на увеличение всех групп лимфатических узлов, печени и селезенки. При инфекционном мононуклеозе налет на миндалинах появляется чаще всего после 3-го дня болезни на фоне характерного внешнего вида больных: одутловатости лица вследствие нарушения циркуляции лимфы, затрудненного носового дыхания, храпящего дыхания во сне. Пастозность над увеличенными лимфатическими узлами наблюдается только местно и не переходит в отек подкожной клетчатки шеи. У 10–15 % больных может быть желтуха и сыпь на коже по типу коревой или краснушной. При исследовании общего анализа крови обнаруживается умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз (60–80 %), а при просмотре мазков опытными лаборантами выявляются атипичные мононуклеары (20–60 %). В крови выявляются антитела к капсидному антигену вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) иммуноглобулины М (анти-VCA-Ig M), методом ПЦР обнаруживается ДНК ВЭБ.

Ангина Симановского–Венсана, или язвенно-пленчатая, характеризуется односторонним поражением миндалины и наличием кратерообразной язвы с грязно-серым и зеленовато-серым налетом на дне. Обращает на себя внимание диссоциация между выраженными изменениями в зеве и удовлетворительным состоянием больных с нормальной или субфебрильной температурой. Отмечается увеличение углочелюстных лимфатических узлов на стороне пораженной миндалины. Изменений со

стороны слизистой оболочки зева не бывает. Наблюдается гиперсаливация и гнилостный запах изо рта. Язвы заживают без образования дефектов. При бактериоскопии налетов обнаруживаются спирохеты Венсана.

Язвенно-некротический тонзиллит при заболеваниях крови может наблюдаться при агранулоцитозе и остром лейкозе. При этих состояниях в зеве выявляются грязно-серые наложения не только на миндалинах, но и на близлежащих слизистых оболочках. Налеты плотно спаяны с подлежащими тканями, и при попытке их снять наблюдается кровоточивость, которая связана с основным заболеванием. Обращает на себя внимание тяжелое общее состояние больных с выраженной интоксикацией, бледностью кожных покровов и геморрагическим синдромом. Исследование общего анализа крови позволяет заподозрить заболевание крови, а дифференциальная диагностика проводится после исследования костного мозга.

Сифилитическая ангина напоминает дифтерию ротоглотки из-за налета серовато-белого цвета. Однако заболевание протекает длительно на фоне нормальной температуры и отсутствия болей в зеве при глотании. На слизистой оболочке полости рта наблюдаются бляшки, инфильтраты с изъязвлением, имеющие очерченные края и покрытые блестящим налетом. На верхнем полюсе миндалины, чаще с одной стороны, формируется твердый шанкр. Шейный лимфаденит выявляется чаще всего с одной стороны. Для подтверждения диагноза проводят специфические серологические реакции.

Дифтерию гортани необходимо дифференцировать с **заболеваниями, сопровождающимися стенозом и инспираторной одышкой**. Прежде всего следует иметь в виду острые ларинготрахеиты вирусной этиологии при гриппе, парагриппе, аденовирусной инфекции, кори; заглоточный абсцесс, инородное тело. Ложный круп встречается преимущественно у детей и характеризуется внезапным возникновением стеноза гортани во время сна или при засыпании. Важно учитывать при дифференциальной диагностике наличие катаральных явлений и, прежде всего, слизистых выделений из носа, а также отсутствие стадийности при крупах вирусной этиологии с сохранением звонкого, иногда сипловатого голоса при стенозирующих ларинготрахеитах вирусной этиологии. Отвлекающая и медикаментозная терапия при ложном крупе дает быстрый и выраженный клинический эффект (гормонотерапия, ингаляции, спазмолитические средства). Дифтерийный круп без специфического лечения заканчивается стенозом гортани, приводящим к асфиксии.

Заглоточный абсцесс может приводить к нарушению дыхания. У взрослых встречаются «холодные» заглоточные абсцессы как следствие туберкулезного или сифилитического поражения верхних шейных позвонков. При заглоточном абсцессе наблюдается высокая температура, храпящее, клочочущее дыхание с инспираторной одышкой, сдавленный

голос с носовым оттенком. Клинические симптомы зависят от локализации абсцесса. Характерна резкая болезненность при глотании, что приводит к отказу от пищи. Для заглоточных абсцессов характерна определенная поза, когда голова наклонена в больную сторону и несколько запрокинута назад. Может быть припухлость на шее ниже угла нижней челюсти с одной стороны. При фарингоскопии определяется красного цвета выпячивание, расположенное на задней стенке глотки по средней линии, сбоку или за язычком. При самостоятельном вскрытии абсцесса может произойти закупорка дыхательных путей и наступить смерть. Лечение оперативное.

Инородное тело в дыхательных путях иногда также приходится дифференцировать с дифтерией гортани в связи с остро возникающим затруднением дыхания. Необходимо учитывать анамнестические данные (затрудненное дыхание возникло во время еды или игры), отсутствие температуры и катаральных явлений до стеноза. Голос обычно не изменен. Прямая ларингоскопия позволяет исключить наличие изменений со стороны голосовых связок, а рентгеноскопия — обнаружить инородное тело.

ЛЕЧЕНИЕ

Все пациенты с дифтерией или с подозрением на нее, а также носители токсигенных штаммов коринебактерий подлежат госпитализации и изоляции. Главным в лечении всех форм дифтерии, кроме бактерионосительства, является нейтрализация ДТ антитоксической противодифтерийной сывороткой (ПДС). ПДС вводится независимо от сроков поступления больного в стационар при наличии изменений на слизистых и интоксикации. При позднем поступлении (в периоде реконвалесценции), когда токсикоз и местные изменения отсутствуют, она не вводится. Ее можно вводить только в стационаре (в особых случаях — врачом шокотой бригады). ПДС содержит антитела, которые связывают циркулирующий в крови токсин. Сила антитоксической сыворотки измеряется в международных единицах (МЕ) по способности нейтрализовать определенную дозу токсина. Препарат получают путем иммунизации лошадей, поэтому ПДС является гетерологичной и у некоторых людей, sensibilizированных белком лошади, может вызвать анафилактическую реакцию.

Для выявления sensibilизации перед введением ПДС производится проба с сывороткой, разведенной в соотношении 1 : 100. Обычно ампула прилагается, она маркирована красным цветом. Разведенная сыворотка вводится строго внутривенно в дозе 0,1 мл на сгибательной поверхности предплечья. Проба считается отрицательной при отсутствии реакции в месте введения через 20 минут или появлении гиперемии и отека меньше 1 см. Реакция положительная при наличии отека и гипереме-

мии диаметром более 1 см. В случае отрицательной реакции пробы вводят 0,1 мл неразведенной сыворотки (ампулы с синей маркировкой), а через 45 минут, в течение которых за больным наблюдают, при отсутствии общих реакций вводят необходимую лечебную дозу сыворотки. Для уменьшения риска развития анафилактической реакции при положительной внутрикожной пробе предлагается проводить десенсибилизацию по методу А. М. Безредко путем пятикратного подкожного введения сыворотки через каждые 20 мин. В первых трех инъекциях вводят сыворотку, разведенную в соотношении 1 : 100, в дозе 0,5–2,0–5,0 мл; в двух последующих — цельную (неразведенную) сыворотку в дозе 0,1 и 1,0 мл. Если реакция отсутствует, вводится необходимая доза сыворотки на фоне средств противошоковой терапии.

В остальных тяжелых случаях лечение ПДС проводят под защитой гормональных и антигистаминных препаратов и даже наркоза в условиях реанимационного отделения. Вводят сыворотку однократно. Повторное введение сыворотки возможно при продолжающейся интоксикации, третье введение считается нецелесообразным.

Введение ПДС должно быть начато безотлагательно. Ее доза не зависит от возраста пациента и определяется клинической формой дифтерии. Вводят сыворотку внутримышечно (в/м) или внутривенно (в/в). Дозы ПДС следующие:

- при локализованной дифтерии ротоглотки, носа, половых органов, глаз, кожи — 15–30 тыс. МЕ в/м;
- распространенной дифтерии ротоглотки — 30–40 тыс. МЕ в/м;
- субтоксической дифтерии — 50–60 тыс. МЕ в/м;
- токсической дифтерии I степени тяжести — 60–80 тыс. МЕ в/м;
- токсической дифтерии II степени тяжести — 80–100 тыс. МЕ в/в или в/м;
- токсической дифтерии III степени тяжести — 100–120 тыс. МЕ в/в или в/м;
- гипертоксической дифтерии — 120–200 тыс. МЕ в/в или в/м;
- крупе локализованном — 15–20 тыс. МЕ в/м;
- крупе распространенном и нисходящем — 30–40 тыс. МЕ в/м.

Антитоксин не способен нейтрализовать ДТ, фиксированный тканями, но он активно нейтрализует токсин, циркулирующий в крови, и препятствует прогрессированию заболевания.

При дифтерии одновременно с введением ПДС назначают антибиотики (ампициллин, эритромицин, рифампицин, пенициллин) в течение 5–7 дней, оказывающие антибактериальное действие на возбудителя дифтерии и сопутствующую микрофлору, утяжеляющую течение болезни. Рекомендовано полоскание ротоглотки дезинфицирующим раство-

ром. С целью дезинтоксикации и коррекции гемодинамических нарушений назначают альбумин, плазму, реополиглюкин, глюкозо-калиевую смесь с инсулином, полиионные растворы, аскорбиновую кислоту. *Введение кортикостероидов показано при токсических формах дифтерии и дифтерии гортани, а также при развитии осложнений (инфекционно-токсический шок, миокардит).* Преднизолон назначается из расчета 2,5–5 мг на 1 кг массы тела в сутки парентерально до восстановления глотания, а затем внутрь по 30–40 мг с последующим снижением дозы в течение 7–10 дней.

Лечение бактерионосителей. Особое значение имеет выявление и лечение хронической патологии ЛОР-органов. При повторном выделении коринебактерий назначают антибиотики (эритромицин, рифампицин) в средних терапевтических дозах (курс 5–7 дней). Целесообразно орошение ротоглотки антисептиками. *Диспансеризация переболевших осуществляется в поликлинике участковым врачом совместно с инфекционистом.*

КРИТЕРИИ ВЫПИСКИ

Реконвалесценты после дифтерии выписываются из стационара после полного клинического выздоровления и прекращения выделения возбудителя (при двух отрицательных посевах слизи из ротоглотки и носа, выполненных не ранее чем через 14 суток после исчезновения клинических проявлений болезни с интервалом в 2–3 дня).

Носителей токсигенных штаммов коринебактерий выписывают после получения двух отрицательных результатов бактериологических исследований, сделанных не ранее чем через сутки после окончания лечения с перерывом в 2–3 дня.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шувалова, Е. П.* Ошибки в диагностике инфекционных болезней / Е. П. Шувалова, Г. И. Осипова, Е. И. Змушко. М. : Медицина, 2001. 224 с.
2. *Руководство по инфекционным болезням* / под ред. проф. Ю. В. Лобзина. СПб. : Фолиант, 2000. С. 936.
3. *Яковлев, С. В.* Схемы лечения. Инфекции / С. В. Яковлев. М. : Литтерра, 2005. 288 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Определение понятия	3
Токсикология	3
Эпидемиология	4
Искусственный (постпрививочный) иммунитет.....	5
Патогенез	5
Клиника	6
Осложнения	10
Лабораторная диагностика.....	14
Дифференциальная диагностика	15
Лечение	18
Критерии выписки.....	20
Литература	21

Учебное издание

Иванова Марина Анатольевна
Давидович Галина Михайловна
Котович Олег Александрович

ДИФТЕРИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 27.12.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,1. Тираж 40 экз. Заказ 367.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

