

Дифтерия.

Кафедра инфекционных болезней.

Лектор - Мартынов В.А.

при участии студентки 6 курса лечебного факультета
Фединой Е.А.

Определение.

- **Дифтерия** – острая антропонозная бактериальная инфекция, протекающая с фибринозным воспалением в месте входных ворот возбудителя, преимущественно на миндалинах, общетоксическими явлениями, нередко поражением нервной системы и сердца

Краткая историческая справка.

1883 г - Э. Клебс обнаружил **возбудитель** в пленках из ротоглотки.

1884 г - Ф. Леффлер выделил его в чистой культуре.

1888г - Э.Ру и А. Йерсен - выделен специфический **дифтерийный токсин.**

1892-1894г. - Э.Ру, Э.Беринг, Ш. Китозато, Я.Ю.Бардах - обнаружен **антитоксин**, получена **антитоксическая противодифтерийная сыворотка.** Летальность снизилась в 5-10 раз.

1923 г - Г. Рамон разработал **противодифтерийный анатоксин.**

Иммунопрофилактика резко снизила заболеваемость дифтерией.

Заболлеваемость.

- Дифтерия эндемична для многих стран мира.
- За последние 15 лет крупная эпидемия дифтерии была в Советском союзе. Дифтерия в 1990-1994 годах распространилась на все республики СССР. На высоте эпидемии умерло 1014 больных. С 1994 года вследствие усиленной иммунизации число больных резко снизилось.
- На сегодняшний момент очаги дифтерии еще сохраняются в Центральной Азии, Алжире, и Эквадоре.

Этиология – *Corynebacterium diphtheriae*.

- Токсигенная, полиморфная, неподвижная палочка, спор не образует, аэроб или факультативный анаэроб.
- Продуцирует во внешнюю среду белки и ферменты, дифтерийный экзотоксин, играющий ведущую роль в патогенезе дифтерии.
- Токсин образуют лишь лизогенные штаммы инфицированные бактериофагом, несущим ген *tox*, кодирующий структуру токсина.
- Нетоксигенные штаммы заболевания не вызывают.

- Устойчива во внешней среде, сохраняется до 15 дней. В воде и молоке выживает в течение 6-20 дней.
- Неблагоприятно действуют прямые солнечные лучи, высокая температура.
- При кипячении погибает в течение 1 мин, в 10% растворе перекиси водорода - через 3 мин, в 1% растворе сулемы - через 1 мин.
- Из антибиотиков чувствительны к : **пенициллину, эритромицину, тетрациклину, рифампицину.** Однако в носоглотке больных и носителей, несмотря на **антибиотикотерапию,** могут сохраняться длительное время.

Эпидемиология.

Источниками инфекции –

- **больные** с различными формами дифтерии
- **бактерионосители.**

Пути передачи:

- **воздушно-капельный** при кашле, чиханье, разговоре;
- **воздушно-пылевой путем** при аспирации контаминированной микробами пыли.

Редко через предметы домашнего обихода, игрушки и пищевые продукты, содержащие на своей поверхности возбудитель.

- Иммуни́тет при дифте́рии носи́т анти́токсиче́ский ха́рактер, забо́леваю́т не все инфи́циро́ванные. В имму́нном орга́низме дифте́рийный то́ксин обезвре́живае́тся в ме́сте вхо́дных во́рот, разви́вается та́к на́зывае́мое «здо́рое но́сите́льство».
- При не́доста́точном анти́токсиче́ском имму́нитете, мо́жет возни́кнуть забо́левање, его́ кли́ниче́ские про́явления́ бу́дут име́ть не все́гда ти́пичный ха́рактер.
- По́льное о́тсутствие́ анти́токсиче́ского имму́нитета́ ве́дет к забо́лева́нию дифте́рией.

Структура токсина.

Анализ токсина показал, что он состоит из 3 структур:

- первая приводит к гибели клеток – это так называемый **некротоксин** (catalytic domain);
- вторая – необходима для проникновения некротоксина через мембрану и его активации - (transmembrane domain);
- и третья - связывается с рецепторами мембраны - (binding domain).

- **Дифтерийные микробы**, проникнув в организм человека, остаются в месте входных ворот на **слизистых оболочках ротоглотки, носа, верхних дыхательных путей, иногда глаз, половых органов, раневой и ожоговой поверхности кожи.**

Патогенез.

- Интоксикация клетки токсином приводит к следующим процессам: связывающая часть токсина присоединяется к рецептору клетки;
- токсин путем эндоцитоза попадает в клетку,
- в клетке происходит активация некротоксина,
- в результате активации происходит ингибирование процессов синтеза белка, что приводит к гибели клетки.

- Дифтерийные микробы остаются в месте входных ворот. В редких случаях регистрируется кратковременная бактериемия. В ответ на воздействие дифтерийного токсина вырабатываются антитоксины. Эта иммунная реакция в комплексе с другими защитными механизмами обеспечивает уменьшение интоксикации и клинических проявлений заболевания, приводит к развитию антитоксического иммунитета.

Клиника.

- Инкубационный период от 2 до 10 дней. В зависимости от локализации процесса **различают дифтерию ротоглотки, дыхательных путей, редкой локализации (глаз, половых органов, кожи) и комбинированную.**
- С учетом течения современной дифтерии предлагается следующая клиническая классификация дифтерии (см.таб.).

Локализация патологического процесса	Распространенность патологического процесса	Тяжесть инфекции и особенности ее течения	Осложнения
Дифтерия ротоглотки	Локализованная: островчатая, пленчатая. Распространенная	Субтоксическая, токсическая (I, II, III степени), гипертоксическая, токсико-геморрагическая	ИТШ, геморрагический синдром, сердечно - сосудистая недостаточность, миокардит (ранний, поздний), полинейропатия (ранняя, поздняя), инфекционно-токсическое поражение почек
Дифтерия	Локализованная:	Катаральный,	Дыхательная

Клиника.

- В инкубационном периоде 2-5 дней у больных наблюдаются неспецифические симптомы:
- Лихорадка и озноб (50-85%)
- Боли в горле
- Дисфагия
- Увеличение шейных лимфоузлов
- Насморк, кашель,
- Головная боль и др.

Дифтерия ротоглотки островчатая.

- При осмотре зева слизистая оболочка умеренно гиперемирована.
- На увеличенных миндалинах единичные или множественные налеты. В первые часы они тонкие, «паутинообразные», легко снимаются ватным тампоном, без кровоточивости. Через 20-24ч. они уже возвышаются над уровнем слизистой оболочки, с трудом снимаются шпателем, возникает кровоточивость. Налеты располагаются преимущественно на внутренней поверхности миндалин.
- Углоточные лимфоузлы увеличиваются до 1 см и более, их пальпация слабо болезненна.

- **Пленчатая форма** дифтерии чаще первичная,
- повышение температуры тела до 38-38,5 °С,
- выраженные симптомы интоксикации (головная боль, вялость, адинамия), умеренные боли в горле, усиливающиеся при глотании.



При фарингоскопии обнаруживают застойную неяркую гиперемию слизистой, белесоватые налеты с перламутровым блеском. Примерно с 3-го дня они становятся тусклыми и приобретают серо-белую окраску.

- Углочелюстные лимфоузлы увеличены до 1,5-2 см в

- Распространенная **дифтерия ротоглотки**
- начинается остро с повышения температуры тела до 38-39 °С,
- возникновения слабости, головной боли, вялости, адинамии, иногда рвоты.
- На миндалинах на фоне умеренной гиперемии и отечности налеты, которые через 1-2 дня распространяются за пределы миндалин, на небные дужки, язычок, заднюю стенку глотки.
- Углочелюстные лимфоузлы увеличиваются до 2-2,5 см в диаметре, становятся довольно болезненными при пальпации

- **Токсическая** форма дифтерии
- острое начало, повышением температуры тела до 39-40 °С,
- симптомы интоксикации (резкая головная боль, слабость, озноб, адинамия);
- в первые часы появляется боль в горле при глотании. Отек мягких тканей ротоглотки, который начинается с миндалин, распространяется на дужки, язычок, мягкое небо. Слизистая умеренно гиперемирована.
- Налеты по своим свойствам похожи на налеты при очаговой форме.
- Регионарные лимфоузлы увеличиваются до 3-4 см в

- При **субтоксической** форме отек односторонний и только в области углочелюстных лимфоузлов.
- При токсической дифтерии I степени отек доходит до середины шеи,
- при II степени - до ключицы,
- при III степени - ниже ключицы.
- Надавливание в области отека безболезненно и не оставляет следа.
- Может наблюдаться болевой тризм.
- Часто изо рта больных токсической дифтерией II-III степени ощущается приторно-сладковатый запах. Язык обложен, сухой, на губах трещины.

- **Гипертоксическая** форма дифтерии
- Внезапное начало заболевания. Температура тела повышается до 40 °С и выше, резкая бледность, цианоз носогубного треугольника, многократная рвота, судороги, температура критически падает.
- На фоне возникшего ИТШ быстро прогрессируют гемодинамические расстройства - бледность, мраморность кожи, холодные конечности, тахикардия.
- Затем возникают одышка, олигурия и признаки геморрагического синдрома.

- При **ТОКСИКО-геморрагической** форме налеты пропитываются кровью, наблюдаются кровотечения из мест инъекций, петехии, кровоизлияния, в кожу, слизистые, профузные кровотечения. Смерть может наступить в первые 3-4 дня болезни.

Дифтерия гортани.

- **Дифтерия гортани** (локализованный круп) характеризуются постепенным развитием **ОСНОВНЫХ СИМПТОМОВ**:
 - **ОСИПЛОСТИ ГОЛОСА,**
 - **грубого кашля**
 - **СТЕНОЗА.**

Периоды течения дифтерии гортани.

- Выделяют три периода:
- Катаральный;
- Стенотический;
- Асфиксический.

- **Катаральный**, начинается постепенно с повышения температуры тела до субфебрильной. С первых часов заболевания появляется небольшая осиплость голоса, которая прогрессирует и сохраняется вплоть до выздоровления. Кашель становится грубым, «лающим». Продолжительность этого периода 1-2 сут.

■ **Стенотический** характеризуется приступами спазматического кашля.

Дыхание шумное, вдох слышен на расстоянии, становится все более удлиненным, свистящим.

Над- и подключичные, яремная, надгрудинная и подложечные ямки, межреберные промежутки резко втягиваются при вдохе, вспомогательные дыхательные мышцы напрягаются, участвуют в акте дыхания.

Приступы затрудненного дыхания длятся от нескольких минут до получаса. После окончания - цианоз, бледность носогубного треугольника, сильное потоотделение.

Стадии стеноза гортани.

- Первая – компенсированная;
- Вторая – субкомпенсированная;
- Третья – некомпенсированная;
- Четвертая – асфиксия = третий период течения дифтерии гортани.

Стадии стеноза гортани.

■ Первая стадия - компенсированная:

вдох удлиняется, пауза между вдохом и выдохом укорачивается, частота дыхания увеличивается.

■ Вторая стадия - субкомпенсированная: глубокие дыхательные экскурсии с участием вспомогательной мускулатуры.

■ Третья стадия - некомпенсированная: выраженная инспираторная одышка, длительный звучный вдох, вынужденное сидячее положение больного с запрокинутой головой, напряжением всех вспомогательных мышц и втяжением всех податливых частей грудной клетки. Лицо больного покрыто холодным потом, губы цианотичны, тахикардия, чувство страха.

■ Четвертая стадия стеноза - асфиксия, соответствует развитию асфиксического периода. Возбуждение больного переходит в апатию, сонливость, цианоз сменяется резкой бледностью, зрачки расширены, появляются судороги. Выражены признаки сосудистой недостаточности - снижение артериального давления, аритмия. Если не оказать помощь такому больному, наступает смерть.

Дифтерия трахеи, бронхов, бронхиол.

- Распространенный нисходящий круп - пленки распространяются по всему дыхательному тракту, вплоть до мельчайших разветвлений бронхиального дерева.
- Эта форма имеет чрезвычайно тяжелое течение, причем явления стеноза ступенчато нарастают, и на первый план выступает одышка, тахипноэ, бледность, тахикардия, снижение артериального давления.

Дифтерия носа.

- Дифтерия носа у большинства больных протекает как локализованная форма - катаральная или пленчатая. На фоне вполне удовлетворительного состояния возникает затрудненное носовое дыхание, появляются (чаще из одной ноздри) слизистые или слизисто-гнойные выделения. Кожные покровы вокруг носовых ходов краснеют, становятся отечными, появляются мокнущие корочки.

Редкие формы дифтерии.

- Дифтерия глаз;
- Дифтерия половых органов;
- Дифтерия ран;
- Дифтерия пупочной раны.

Редкие формы дифтерии.

Дифтерия глаз:

- крупозная форма - резкий отек век и обильное гнойное отделяемое. Конъюнктивы век отечна, гиперемирована, покрыта трудно удаляемыми серовато-желтыми налетами.

дифтеритическая форма, на фоне интоксикации, лихорадки определяются грязно-серые, плотно сидящие налеты на конъюнктиве век и глазного яблока.

Последствием этой формы дифтерии глаза могут быть язвенный кератит, панофтальмит

Дифтерия наружных половых органов

- встречается крайне редко, в основном у девочек.
- В области наружных половых органов припухлость, краснота, язвы, покрытые грязно-зеленоватым налетом, нередко гнойные выделения из влагалища.

- **Дифтерия раны** - в области раневой поверхности образуются грязновато-серые или зеленоватые, плотные, трудно снимаемые налеты. Из раны появляется обильное серозно-кровянистое отделяемое. Дифтерия раны может протекать и без фибринозного экссудата, но в этом случае отмечается плохое заживление, вялые грануляции пепельного цвета.

- У новорожденных раневая дифтерия встречается в форме поражения пупка. В окружности пупка появляется гиперемия, отек; грануляции пупочного кольца покрываются серовато-желтым налетом. Характерны повышение температуры тела, интоксикация. Раневая дифтерия у новорожденных может иметь неблагоприятный исход в случае развития гангрены, воспаления брюшины, тромбоза вен.

Диагностика.

Диагностика основывается на

- клинических данных (описаны выше),
- данных лабораторной диагностики (бактериологический и серологический методы).

Бактериологическое исследование.

- Выделение из исследуемого материала *C.diphtheriae*.
- Исследование токсигенности штамма с помощью иммунопреципитационного теста (теста Элека), или РНГА с антительным эритроцитарным диагностикумом.

Бактериологическое исследование.

- Материал - слизь и пленки из ротоглотки и носа. Для взятия мазка используют сухие стерильные ватные тампоны. Материал для исследования берут до полоскания рта и до приема пищи, или не ранее, чем через 24 ч после приема пищи. Для взятия слизи из зева и носа обязательно пользуются отдельными тампонами. Мазок из зева необходимо брать под контролем зрения с использованием шпателя, не касаясь тампоном слизистой оболочки щек, языка, зубов. При наличии налетов материал берут на границе здоровой и пораженной ткани.

- После взятия материала его следует немедленно доставить в лабораторию. Если материал невозможно сразу отправить в лабораторию, или он подлежит транспортировке на дальние расстояния, тампон смачивается изотоническим раствором натрия хлористого или 5% раствором глицерина в изотоническом растворе.

Серологические методы.

- Реакция пассивной гемагглютинации
- Иммуноферментный анализ.
- В зависимости от уровня антитоксических антител выделяют следующие степени восприимчивости.

Содержание антител	Интерпретация.
$<0,01$ МЕ/мл	Восприимчивый организм
$0,01$ МЕ/мл	Минимальная степень защиты
$0,01-0,09$ МЕ/мл	Невысокая степень защиты
$0,1$ МЕ/мл	Защитный уровень
$>1,0$ МЕ/мл	Невосприимчивый организм

Дифференциальная диагностика.

- *Локализованная и распространенная дифтерия ротоглотки* – ангины различной этиологии, мононуклеоз, стоматит, синдром Бехчета.
- *Токсическая дифтерия* – паратонзиллярный абсцесс, некротические ангины при заболевании крови, кандидоз, ожоги полости рта, флегмона шеи.
- *Дифтерийный круп* – ложный круп при кори, ОРВИ и т.д.

Лечение.

- Основная роль в лечении принадлежит *антитоксической противодифтерийной сыворотке* – нейтрализующей токсин.
- Эффективна при введении в первые часы болезни.
- Вводится по Безредка.

Лечение.

Форма дифтерии	Доза сыворотки в МЕ	Метод введения.
Локализованная дифтерия ротоглотки, носа, кожи, половых органов	10 000 – 20 000	в/м
Распространенная дифтерия ротоглотки	20 000 – 30 000	в/м
Субтоксическая дифтерия ротоглотки – I		
II	30 000 – 50 000	в/м
III	50 000 – 60 000	в/м и
	60 000 – 80 000	в/в
Гипертоксическая	60 000 – 80 000	в/в
Круп локализованный	10 000 – 20 000	в/м
Круп распространенный и нисходящий	20 000 – 30 000	в/м

Форма дифтерии	На курс – тыс МЕ	
Дифтерия ротоглотки:		
локализованная	20	20-40
Распространенная	40	160-200
Субтоксическая	60	300
Токсическая I степени	80	350
Токсическая II	100	500
Токсическая III	120	500 и >
Гипертоксическая	150	500 и >

- Обязательной является антибактериальная терапия одним из антибиотиков: пенициллином, гентамицином, рифампицином и др. В тяжелых случаях антибиотики используют в больших дозах и в комбинациях.
- Проводится инфузионная, десенсибилизирующая терапия. Эффективность детоксикационной терапии существенно возрастает при использовании методов эфферентной терапии (экстракорп оральной гемокоррекции).

Лечебные мероприятия при **дифтерии дыхательных путей** должны предусматривать:

- 1. Специфическую дезинтоксикацию противодифтерийной сывороткой.
- 2. Антибактериальную терапию одним из антибиотиков с бактерицидным механизмом действия.
- 3. Устранение воспалительного отека слизистой оболочки (преднизолон - 2-5 мг/кг/сут парентерально, ингаляция гидрокортизона - по 125 мг на ингаляцию через 4 ч, антигистаминные средства - в общетерапевтических дозах).
- 4. Устранение бронхоспазма (10% раствор эуфиллина внутривенно, 0,5% раствор седуксена, литическая смесь).

- При развитии ИТШ комплексное лечение должно быть направлено на стабилизацию гемодинамики:
- вводят в соответствии со степенью шока - преднизолона 5-10 мг/кг и гидрокортизона 20-75 мг/кг, дезоксикортикостерон ацетат (ДОКСА) - 0,5% - 2 мл,
- для восстановления ОЦК используют кристаллоидные растворы (5% раствор глюкозы, раствор Рингера, Лабори 1,5-2 л/сут).
- Реополиглюкин 400 мл, альбумин 5-10% 200 мл внутривенно струйно до подъема АД, затем капельно.
- После введения коллоидных растворов вводят 10% раствор глюкозы с витаминами С, В и кокарбоксылазой. Соотношение коллоидных и кристаллоидных растворов

Госпитализация и выписка.

- При постановке диагноза – экстренное извещение в Госсанэпиднадзор в течение 12 часов.

Госпитализируются:

- Больные,
- Люди с подозрением на дифтерию,
- Носители токсигенных штаммов.

Выписка переболевших после двухкратного обследования на дифтерию слизи с двухдневными интервалами, не ранее 3 дней после прекращения антибиотикотерапии.

Профилактика.

- Основная роль – вакцинация.
- АКДС – вакцина, АДС –анатоксин, АДС – М- анатоксин, АД – М- анатоксин
- Цель – создание антитоксического иммунитета.
- Вакцинация с 3 месячного возраста, через 30 дней 3 раза.
- Ревакцинация в 6 лет, и далее каждые 10 лет., АДС – М – анатоксином.