

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ. Ч. 1

**Е. Фокина**, кандидат медицинских наук  
Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва  
**E-mail:** e-fokina@yandex.ru

*Дифтерия – острая антропоозоонозная болезнь. Рассматриваются этиология и пути передачи инфекции, современные взгляды на клинику, патогенез инфекции, базисный подход к ее лечению.*

**Ключевые слова:** инфекционные болезни, дифтерия, этиология, патогенез, подходы к лечению.

Дифтерия – острая инфекционная болезнь бактериальной природы. Характеризуется общетоксическими явлениями, развитием фибринозного воспаления в месте «входных ворот» возбудителя и специфическими признаками острого поражения сердца, нервной системы, почек и других органов.

### ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Дифтерийная инфекция (ДИ) отличается клиническим многообразием: от бессимптомного течения (бактерионосительство) до очень тяжелых форм.

Актуальность проблемы определяется постоянной циркуляцией штаммов в окружающей человека среде. Существует естественный резервуар инфекции с наличием эндемичных очагов высокой заболеваемости в странах Африки к югу от Сахары (в частности, в Нигерии), а также в Индии, Непале, Бангладеш, Индонезии, на Филиппинах, во Вьетнаме, Лаосе, Папуа – Новой Гвинее, Бразилии, Афганистане и Ираке [1–6].

До сих пор остается открытым вопрос о связи между массовым одномоментным выводом советских войск в 1990 г. из эндемичного Афганистана и началом эпидемии дифтерии в 90-х годах в России и республиках СССР. По оценкам Красного Креста, в СССР в 1991 г. было 2000 случаев заболевания дифтерией. В 1998 г. этот показатель вырос в 100 раз (200 тыс. случаев), и число смертельных исходов превысило 6000 (!). Для сравнения: в 2013 г., по данным ВОЗ, в мире от дифтерии умерли 3300 человек [7–11].

Эпидемический надзор за дифтерией указывает на наличие изменчивости циркулирующих штаммов *Corynebacterium diphtheriae* (КБД) с повышением их патогенности, а также на снижение уровня антиоксидической защиты населения в России, в Европе и в мире [12–21].

Наиболее уязвимыми считаются люди старше 40 лет и моложе 2 лет, лица с невыявленным прививочным анамнезом, в том числе мигранты и беженцы. У детей в возрасте до 5 лет и взрослых старше 40 лет летальность при дифтерии достигает 20%. Неблагоприятные условия жизни в закрытых поселениях также способствуют циркуляции КБД среди мигрантов и беженцев [12, 13].

### ЭТИОЛОГИЯ И ПУТИ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ

Дифтерия, вызванная КБД, ранее рассматривалась как исключительно антропоозоонозная инфекция. В 1999 г. Bonnet и

Begg доказали, что инфицирование патогенными штаммами *C. ulcerans* (КБУ) вызывает клиническую картину болезни, сходную с таковой при классической дифтерии, что объясняется наличием в хромосоме возбудителя генов умеренного β-профага, несущего оперон дифтерийного токсина (ДТ) [22, 23].

В настоящее время дифтерия считается острой антропоозоонозной болезнью. У человека дифтерию могут вызвать 2 типа бактерий: КБД и КБУ. Заболевание развивается при тесном и длительном контакте с больным или бактерионосителем патогенных штаммов коринебактерий.

Возбудитель распространяется с микрочастицами слюны (респираторный путь заражения) при кашле и чихании больного человека. Реже бактерии передаются через предметы домашнего обихода: стаканы, полотенца или посуду с развитием генитальной и (или) кожной формы дифтерии. В регионах с низкими стандартами гигиены преобладает нереспираторный путь заражения.

Заболевания, вызванные КБУ, постоянно выявляются у животных, находящихся рядом с человеком [22–31]. Заражение КБУ может произойти при контакте с крупным рогатым скотом, носоглотка которого обсеменена КБУ, а также после употребления в пищу молока и молочных продуктов, изготовленных из непастеризованного молока больных животных.

### ПЕРВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инкубационный период длится от 2 до 7 дней. Начальные проявления:

- лихорадочно-интоксикационный синдром: повышение температуры тела до  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , озноб, головная боль, тошнота и рвота, общая слабость, боль в мышцах и суставах, тахикардия и гипотония, снижение аппетита, нарушения сна и расстройства сознания;
- формирование первичного очага инфицирования.

При респираторном пути заражения в носу, ротоглотке (чаще всего – на миндалинах), в гортани и на соседних анатомических участках образуется фибриновая пленка грязно-серого цвета. Пленка плотно спаяна с подлежащими тканями, с трудом отделяется, оставляя кровоточащую поверхность. При дифтерии боль в горле быстро нарастает, усиливается при глотании; присутствует специфический, сладковатый запах изо рта. Часто дифтерия ротоглотки развивается на фоне хронического тонзиллита с наличием гнойного выпота в лакунах. Поэтому наличие хронического тонзиллита и (или) лакунарной ангины не исключает диагноза дифтерии [1, 2].

Для дифтерии носа характерны зловонные, серозно-кровянистые выделения из него. Дифтерийная пленка, как правило, располагается на носовой перегородке, но может находиться даже в придаточных пазухах (!) носа.

При первичном очаге в гортани основные симптомы болезни – затрудненное дыхание и кашель. Попадание фрагментов пленки в нижерасположенные отделы дыхательных путей приводит к обструкции с угрозой асфиксии. Распространение возбудителя по трахеобронхиальному дереву способствует формированию новых очагов ДИ.

Для респираторного пути заражения характерно увеличение региональных (подчелюстных, передних и задних шейных) лимфатических узлов ( $>1$  см в диаметре). Лимфатические узлы не спаяны с окружающей клетчаткой, умеренно болезненны при пальпации, регрессируют в течение 2 нед.

При тяжелых формах дифтерии часто наблюдают рыхлый, тестоватой консистенции безболезненный отек, распро-

страняющийся с нижней трети лица на подкожную клетчатку шеи (ПКШ) и груди. Отек обусловлен частичным или полным блоком подчелюстных, шейных и грудных лимфатических узлов с последующим выходом лимфы через лимфатические синусы в ПКШ и грудной клетки. Отек тканей ротоглотки и ПКШ — наиболее ранний признак «токсических» форм дифтерии.

Дифтерия кожи развивается при ее повреждении (ожог, царапина, глубокая рана и т.д.). Эритема первичного очага последовательно трансформируется в пузырь с гнойным содержимым, затем — в обширную глубокую язву, окруженную ореолом яркой гиперемии на бледно-цианотичном фоне отеочных тканей. Дифтерийная язва заживает медленно (не менее 1 мес) и оставляет шрам [32].

Дифтерия гениталий начинается с формирования фибриновой пленки на слизистой наружных половых органов и с резко выраженного отека, спускающегося с области гениталий на наружную поверхность бедер.

Комбинированная дифтерия диагностируется при наличии первичного очага в нескольких анатомических областях (например, дифтерия ротоглотки и наружных половых органов; дифтерия ротоглотки и полости рта — языка, щеки; дифтерия носа и кожи лица — «брызги шампанского»). При комбинированной форме фибриновая пленка грязно-серого цвета чаще всего располагается в близко расположенных областях (дифтерия ротоглотки и гортани, дифтерия носоглотки и ротоглотки, дифтерия ротоглотки + дифтерия гортани и трахеи).

«Золотой стандарт» диагностики ДИ — положительный результат бактериологического исследования с определением штамма и токсигенности коринебактерий. Отсутствие лабораторного подтверждения не исключает диагноза дифтерии при наличии клинико-эпидемиологических данных.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА КЛИНИКУ И ПАТОГЕНЕЗ ДИФТЕРИИ

Причиной развития тяжелых форм дифтерии является прорыв иммунного барьера с последующей генерализацией инфекционного процесса.

Это подтверждается:

- способностью возбудителя формировать биопленку в зоне первичного заражения (2–5 дней);
- способностью возбудителя выживать внутри эукариотической клетки;
- диссеминацией КБД из биопленки по всему организму с развитием вторичных очагов инфицирования (перикард, трахеобронхиальное дерево, паренхима почки и др.);
- повышением уровня токсина в крови при уменьшении размеров специфического дифтерийного отека; отек выполняет роль буфера, препятствующего поступлению ДТ с током лимфы в систему общего кровообращения;
- обнаружением ДТ в крови (на 16–56-й дни болезни) при полном регрессе воспалительных явлений в зоне первичного очага [2];
- обнаружением возбудителей дифтерии в ткани почек, перикарде, сердечной мышце, легочной ткани, головном мозге, лимфатических узлах и внутрисосудистых тромбах умерших больных [33].

Таким образом, клиническая картина органных поражений при дифтерии обусловлена действием комплекса (!) экзотоксинов, из которых ДТ — самый сильный фактор патогенности КБД.

Повышенной чувствительностью к его действию обладают клетки сердечной мышцы, почек, нервных тканей и эндотелия кровеносных сосудов, имеющие высокую плотность особых (гепаринсвязывающий предшественник эпидермального фактора роста — ГСЭФР) рецепторов на своей поверхности.

В-фрагмент ДТ связывается с ГСЭФР-рецептором и при участии другого трансмембранного белка — DTRAP 27 — формирует микропору, обеспечивающую поступление А-фрагмента ДТ в цитоплазму.

Связывание ДТ со специфическими рецепторами клеток проходит 2 стадии. На обратимой стадии клетки сохраняют жизнеспособность, а ДТ может быть нейтрализован анти-токсическими антителами (защитный титр —  $\geq 1:40$ ). На необратимой стадии антитела уже не могут нейтрализовать ДТ и воспрепятствовать его цитотоксическому действию.

Молекулярные механизмы повреждающего действия А-фрагмента ДТ, содержащего гистотоксин, сводятся к угнетению синтеза белка в эндотелиальных, мышечных, паренхиматозных и других клетках за счет инактивации фермента — трансферазы, ответственной за элонгацию рибосомальной РНК и образование полипептидной связи. Неспособность синтезировать белки приводит клетку к неизбежной гибели. Демиелинизация нервного волокна — один из вариантов такого процесса [34].

Симптоматика органных поражений при дифтерии мозаична. Клиническая картина складывается из поражения дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной и мочевыделительной систем.

Дифтерия гортани может привести к острой дыхательной недостаточности в результате обструкции дифтерийной пленкой дыхательных путей с развитием стеноза гортани и асфиксии на ранних сроках болезни. Поэтому для ранней диагностики стеноза при дифтерии гортани у детей оценивают наличие стенотического дыхания в покое и при нагрузке и степень участия в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При данной форме ДИ наружный отек шеи отсутствует, но возможно вовлечение в патологический процесс лимфатической системы грудной клетки.

Поражение сердечно-сосудистой системы сопровождается быстрым нарастанием острой недостаточности кровообращения. Ранние клинические признаки дифтерийного поражения сердца (миокардит, эндокардит и перикардит) появляются в конце 1-й недели болезни, сопровождаются расширением границ, нарушениями ритма и развитием атриовентрикулярной блокады вплоть до полной поперечной блокады (требующей подключения искусственного водителя ритма) и острой сердечной недостаточности.

Дифтерийные неврологические нарушения разнообразны — от парезов и параличей краниальных нервов до длительной (несколько месяцев) периферической полинейропатии [34].

Одно из наиболее неприятных неврологических осложнений дифтерии — внезапное (в течение 0,5 ч) развитие паралича диафрагмы, обусловленного разрушением ДТ фрагментов миелиновой оболочки диафрагмального нерва.

Дифтерийные неврологические нарушения в ряде случаев развиваются через несколько недель после санации первичного очага. Поэтому больные «токсическими» формами дифтерии, даже при объективном улучшении неврологического статуса, должны наблюдаться в стационаре не менее 6 нед.

Нередко параличу диафрагмы с нарушением самостоятельного дыхания предшествует нейрогенная дисфункция мочевого пузыря, которую упускают из вида на фоне многообразия проявлений ДИ.

Дифтерийное поражение почек, как и поражение сердца, имеет двойственную природу. Нарушение иннервации мочевого пузыря (учащенное мочеиспускание, дизурия, неконтролируемое мочеиспускание) сочетается с поражением почечной паренхимы: протеинурией, гематурией, уменьшением клубочковой фильтрации и развитием почечной недостаточности.

Очень тяжелые, злокачественные формы болезни, прежде трактовавшиеся как гипертоксическая дифтерия, злокачественная дифтерия, геморрагическая дифтерия, дифтерия

*Gravis*, характеризуются клинической манифестацией диссеминированного внутрисосудистого свертывания (кровотечения в склеры, кровохарканье, носовые и маточные кровотечения, тромбоцитопения) с развитием острой почечной и (или) полиорганной недостаточности и высоким риском неблагоприятного исхода

### БАЗИСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ДИФТЕРИИ

Ввиду высокой летальности и возможных тяжелых осложнений больные с подозрением на дифтерию обязательно должны быть госпитализированы.

Основной метод лечения ДИ – введение антитоксина, способного нейтрализовать эффекты ДТ и других экзотоксинов, вырабатываемых бактериями (гетерогенная противодифтерийная сыворотка, IgG). Целесообразно внутривенное введение противодифтерийной сыворотки (ПДС) с первых дней болезни и до момента исчезновения фибриновой пленки. Введение сыворотки должно начинаться как можно раньше. Дозу ПДС подбирают индивидуально, руководствуясь формой и степенью тяжести болезни, а не только отеком ПКШ.

Определяя курсовую дозу ПДС, следует исходить из принципа оптимально минимальной достаточности. По мнению большинства исследователей, введение больших доз гетерогенного белка (ПДС >500 тыс. МЕ) увеличивает количество циркулирующих иммунных комплексов в жидких средах организма и неблагоприятно влияет на уже существующие неврологические нарушения и дифтерийное поражение почек (рис. 1).

По нашим наблюдениям, сывороточная болезнь не оказывала статистически значимого влияния на летальность ( $r=0,151$ ;  $p=0,15$ ), но усугубляла почечную патологию (рис. 2).

Одновременно назначают антибиотики, способные уничтожить возбудитель дифтерии в биопленке первичного очага и внутри эукариотических клеток. При легкой форме локализованной дифтерии назначают 14-дневный курс антибиотиков из группы макролидов (рокситромицин, кларитромицин, джозамицин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), рифампицин. При средне-тяжелой и тяжелой формах дифтерии целесообразны инъекционные формы антибиотиков (ванкомицин, тейкопланин). По истечении 2 нед необходимо повторное бактериологическое исследование с целью обнаружения коринебактерий. При положительных результатах исследования прием антибиотиков продолжается еще 10 дней.

Остальная патогенетическая терапия определяется клинической картиной органных поражений.



Рис. 1. Распределение больных дифтерией по курсовой дозе ПДС в зависимости от поражения почек (n=158)

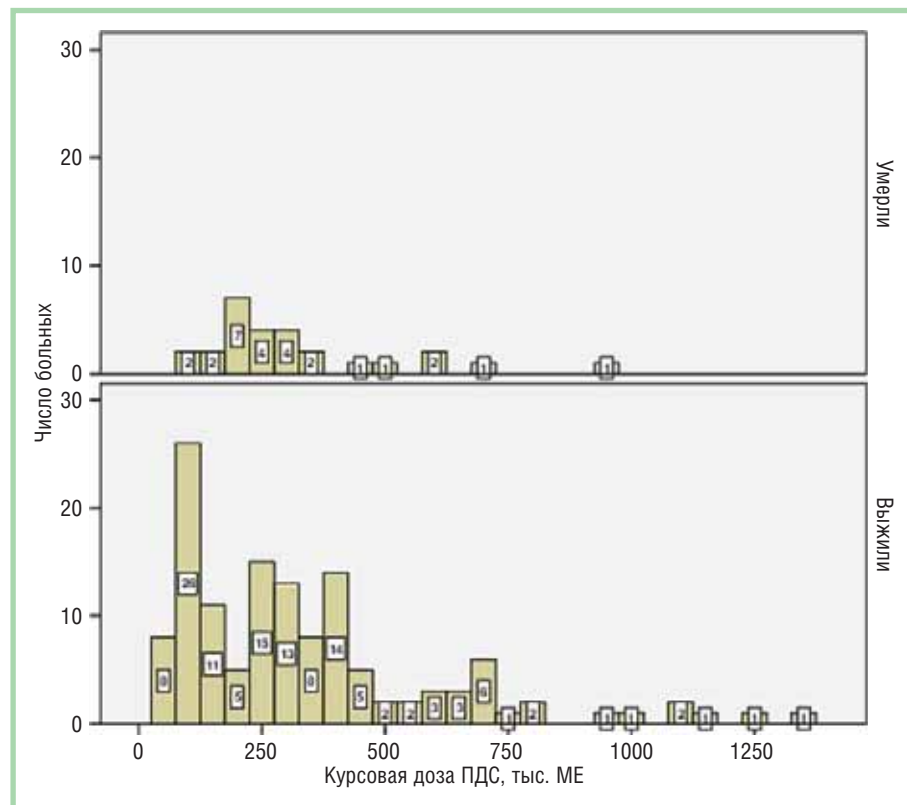


Рис. 2. Соотношение числа больных с токсическими формами дифтерии (Инфекционная клиническая больница №2 Москвы, 1991–1995) в зависимости от курсовой дозы ПДС в группе умерших (n=27) и выживших (n=131)



## Литература

1. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. Дифтерия / М.: Медицина, 1988; 208 с.
2. Беляева Н.М., Турьянов М.Х., Царегородцев А.Д. и др. Дифтерия / СПб: Нестор-История, 2012; 254 с.
3. Ляшенко Ю.И., Финогеев Ю.П., Павлович Д.А. Дифтерия редких локализаций у взрослых // Журн. инфектол. – 2011; 3 (1): 45–52.
4. Батаева С.Е., Харченко Г.А., Буркин В.С. Токсические формы дифтерии у привитых детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004; 3: 53–5.
5. Митрофанов А.В., Овчинникова Т.А., Комарова Т.В. и др. Сочетание субтоксической дифтерии ротоглотки и острой цитомегаловирусной инфекции на фоне персистенции Эпштейн–Барр вируса у ребенка 5 лет (клиническое наблюдение) // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. – 2010; 4: 338–41.
6. Gordon C., Fagan P., Hennessy J. et al. Characterization of *Corynebacterium diphtheriae* isolates from infected skin lesions in the Northern Territory of Australia // J. Clin. Microbiol. – 2011; 49: 3960–2.
7. Vitek C., Wharton M. Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease // Emerg. Infect. Dis. – 1998; 4 (4): 539–50. Режим доступа <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC144044/>
8. Kolybo D., Labyntsev A., Korotkevich N. et al. Immunobiology of diphtheria. Recent approaches for the prevention, diagnosis, and treatment of disease // Biotechnologia Acta. – 2013; 6 (4): 43–62.
9. Adler N., Mahony A., Friedman N. Diphtheria: forgotten, but not gone // Intern. Med. J. – 2013; 43 (2): 206–10.
10. Bonnet J., Begg N. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control // World Health Organization. Com. Dis. Publ. Health. – 1999; 2 (Issue 4): 242–9.
11. Dittmann S. Epidemic diphtheria in the Newly Independent States of the former USSR-situation and lessons learned // Biologicals. – 1997; 25 (2): 179–86.
12. О заболеваемости дифтерией и состоянии антитоксического иммунитета населения России: письмо Минздрава России от 16 ноября 2011 г. №01/14520-1-3. Режим доступа: <http://60.rosпотребнадзор.ru-28.04.2015>
13. Семененко Т.А., Русакова Е.В., Щербаков А.Г. и др. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови) // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012; 6: 10–5.
14. Von Graevenitz A. The changing epidemiology of diphtheria in the past two centuries // Ann. Ig. – 2002; 14 (1): 1–5.
15. Abdolrasouli A. et al. *Corynebacterium propinquum* associated with acute, nongonococcal urethritis // Sex. Transm. Diseases. – 2013; 40 (10): 829–31. Электронный ресурс – [journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2013/10000/Corynebacterium\\_propinquum](http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2013/10000/Corynebacterium_propinquum).
16. Kanungo R. et al. Diphtheria due to non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae*: a report of two cases // Indian J. Med. Microbiol. – 2002; 20 (1): 50–2.
17. Wagner K. et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007–2008: a multicentre European study // Clin. Microbiol. Infect. – 2010; 17 (4): 519–25.
18. Bensahi I., Arous S., Elfhal A. et al. Nontoxicogenic *corynebacterium diphtheriae*: a rare cause of infective endocarditis in native valve // J. Infect. Dis. Ther. – 2015; 3: 216. Электронный ресурс – [www.esciencecentral.org/journals/archive-infectious-diseases-and-therapy-open-access.php](http://www.esciencecentral.org/journals/archive-infectious-diseases-and-therapy-open-access.php).
19. Воронина Н.А., Харсеева Г.Г., Кудря Е.В. и др. *Corynebacterium riegliei* – потенциальный патоген урогенитального тракта. VI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням: материалы конгресса. М., 2014; 65.
20. Reacher M. et al. Nontoxicogenic *corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? // Emerg. Infect. Dis. – 2000; 6 (6): 640–5.
21. Wagner K. et al. Diphtheria in the post epidemic period, Europe, 2000–2009 // Emerg. Infect. Dis. – 2010; 18 (2): 217–25.
22. Мاستиленко А.В., Васильев Д.А., Борисова О.Ю. и др. Актуальность инфекций, связанных с *Corynebacterium ulcerans*. VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием: материалы конгресса. М., 2015; с. 215.
23. Sekizuka T., Yamamoto A., Komiya T. et al. *Corynebacterium ulcerans* 0102 carries the gene encoding diphtheria toxin on a prophage different from the *C. diphtheriae* NCTC 13129 prophage // BMC Microbiology. – 2012; 12: 72. Режим доступа <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/15/42>.
24. DeZoysa A., Hawkey P., Engler K. et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom // J. Clin. Microbiol. – 2005; 43: 4377–81.
25. Sykes J., Mapes S., Lindsay L. et al. *Corynebacterium ulcerans* bronchopneumonia in a dog // J. Vet. Intern. Med. – 2010; 24: 973–6.
26. Dias A., Santos L., Sabbadini P. et al. *Corynebacterium ulcerans* diphtheria: an emerging zoonosis in Brazil and worldwide // Rev. Saude Publica. – 2011; 45: 1176–91.
27. Lartigue M., Monnet X., Le Fleche A. et al. *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog // J. Clin. Microbiol. – 2005; 43: 999–1001.
28. Eisenberg T., Mauder N., Contzen M. et al. Outbreak with clonally related isolates of *Corynebacterium ulcerans* in a group of water rats // BMC Microbiology. – 2015; 15: 42. Электронный ресурс – <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/15/42>. - 15.09.2015
29. Gomes D. et al. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria // Ibid. – 2009; 58 (11): 1419–27.
30. Bonmarin I. et al. Diphtheria: a zoonotic disease in France? // Vaccine. – 2009; 27 (Issue 31): 4196–200.
31. Katsukaw C., Komiya T., Yamagishi H. et al. Prevalence of *Corynebacterium ulcerans* in dogs in Osaka, Japan // J. Med. Microbiol. – 2012; 61: 266–73.
32. Adler N., Mahony A., Friedman N. Diphtheria: forgotten, but not gone // Intern. Med. J. – 2013; 43 (2): 206–10.
33. Кадырова С.Н., Цинзерлинг В.А., Аминова Х.К. и др. Поражение сердца при современной дифтерии у взрослых // Тер. арх. – 1996; 11: 7–11.
34. Малюгина Т.Н., Янина Т.А., Воскресенская О.Н. и др. Состояние периферической нервной системы у переболевших дифтерией ротоглотки (катамнестическое исследование) // Инфекционные болезни. – 2006; 4 (3): 35–8.

## DIPHTHERIA: STATE-OF-THE-ART. PART 1

E. Fokina, Candidate of Medical Sciences

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection of and Human Welfare, Moscow

*Diphtheria is an acute anthroponotic disease. The paper considers the etiology of the infection and modes of its transmission; current views on the clinical picture and pathogenesis of the infection, and a basic approach to its treatment.*

**Key words:** infectious diseases; diphtheria, etiology, pathogenesis, therapeutic approaches.