

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИФТЕРИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ. НЕОБХОДИМОСТЬ ЗАМЕНЫ ДЕЙСТВУЮЩЕЙ РОССИЙСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ. Ч. 2

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

Рассматриваются существующие классификации дифтерии. Приводятся критерии определения степени ее тяжести, а также стартовые дозы противодифтерийной сыворотки, рекомендованные для введения при разных формах заболевания.

Ключевые слова: инфекционные болезни, дифтерия, классификация.

СРАВНЕНИЕ СУЩЕСТВУЮЩИХ КЛАССИФИКАЦИЙ ДИФТЕРИИ

В период эпидемии 90-х годов XX века 75% всех клинических случаев дифтерии пришлось на Россию. По итогам последней эпидемии медицинским сообществом были сделаны следующие шаги:

- с 2000 г. создан и функционирует Межгосударственный комитет по изучению дифтерийной инфекции (ДИ) в Европе;
- сформулирована и одобрена ВОЗ к применению Международная классификация ДИ (автор – Н. Бегг, 1993).

Предложенная классификация удобна, так как позволяет вести эпидемиологический учет клинических форм дифтерии, исходя из анатомической локализации первичного очага инфекции. Существенный недостаток Международной классификации – полное игнорирование специфических дифтерийных поражений внутренних органов.

Международная классификация дифтерии, принятая ВОЗ (Бегг Н., 1993):

- **тонзиллярная;**
- **фарингеальная;**
- **ларингеальная (ларинготрахеальная);**
- **назальная;**
- **нереспираторная:**
 - поражение кожи и ран;
 - конъюнктивальная;
 - ушная;
 - генитальная.

По тяжести выделяют: субклиническую, легкую, средне-тяжелую и тяжелую формы.

В России до настоящего времени практические врачи продолжают пользоваться классификацией дифтерии, сформулированной в 1949 г. проф. С.Н. Розановым. Классификация С.Н. Розанова вызывала многочисленные нарекания еще в 90-х годах XX века и была частично видоизменена. Исчезли понятия «бактерионосительство» и «геморрагическая форма». Но даже в скорректированном виде классификация остается

патогенетически устаревшей. Выделение нозологических форм – субтоксической, токсической (I, II и III степени) и гипертоксической – не выдерживает критики, так как многочисленными работами доказано, что дифтерийный токсин (ДТ) обнаруживается в крови при любых вариантах ДИ, в том числе при субклинической форме (рис. 1).

При катаральной форме дифтерии врачи диагностируют миокардиты и нефрозы, которые не должны развиваться в случаях «безобидного» бактерионосительства.

Другим недостатком указанной классификации следует считать определение степени тяжести дифтерии по величине отека подкожной клетчатки шеи – ПКШ (до середины шеи – I степень, до ключиц – II, ниже ключиц – III). Ориентация только на отек ПКШ часто приводит к диагностическим ошибкам.

ДЕЙСТВУЮЩАЯ В РФ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФТЕРИИ

Дифтерия ротоглотки:

- локализованная (катаральный, островчатый и пленчатый варианты);
- распространенная;
- субтоксическая;
- токсическая (I, II и III степени);
- гипертоксическая.

Дифтерийный круп:

- дифтерия гортани (круп локализованный);
- дифтерия гортани и трахеи (распространенный);
- дифтерия гортани, трахеи и бронхов (нисходящий).

Дифтерия носа.

Дифтерия половых органов.

Дифтерия глаз.

Дифтерия кожи.

Комбинированные формы с одновременным поражением нескольких органов.

В 1996 г. Н.М. Беляевой и сотрудниками кафедры инфекционных болезней РМАПО была разработана принципиально другая классификация ДИ (табл. 1).

Предложенная классификация была более удачной, так как авторы перечислили специфические органые нарушения, развивающиеся при дифтерии, указав, что кардиопатия, нефропатия и нейропатия являются не осложнениями (!), а ведущими синдромами заболевания (см. табл. 1).

В то же время авторы в числе осложнений ДИ оставили сывороточную болезнь и анафилактический шок, которые не имеют прямого отношения к коринебактериям дифтерии (КБД) и представляют собой сопутствующую (ятрогенную) болезнь – реакцию на чужеродный белок противодифтерий-

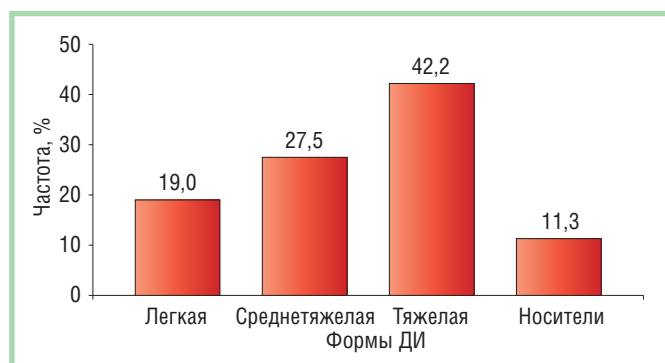


Рис. 1. Частота обнаружения ДТ в крови больных дифтерией; %

ной сыворотки (ПДС). Близкие по сути состояния «кардиопатия» и «миокардит» авторы поместили в разных разделах классификации (см. табл. 1).

Следует согласиться с точкой зрения авторов, рассматривающих кардиопатию как **специфическое, острое поражение сердца**, затрагивающее все его анатомические отделы. Дифтерийный миокардит (с выраженным отеком сердечной мышцы, тоно- и миогенной дилатацией) сочетается с развитием перикардита (с подтвержденным высевом КБД из перикардиальной жидкости), поражением клапанного аппарата сердца, нарушениями проводимости (вплоть до полной атриовентрикулярной блокады) и острой недостаточностью кровообращения – ОНК [1].

Это касается и нервной системы. Дифтерийная полинейропатия протекает по демиелинизирующему или аксонально-демиелинизирующему типу и представляет собой специфическую картину **острого поражения нервной системы** (парезы черепно-мозговых нервов, бульбарный паралич, паралич диафрагмального нерва и межреберных мышц, периферическая полинейропатия) [2].

Дифтерийное поражение почек (нефропатия – от протеинурии и дизурии до ОПН) хорошо согласуется с современным международным термином **острое поражение почек (ОПП)**.

Ретроспективный анализ медицинских карт больных «токсическими» формами дифтерии демонстрирует, что сочетанное острое поражение сердца, нервной системы и почек встречается при абсолютном большинстве случаев тяжелых форм ДИ и статистически достоверно коррелирует с частотой летальных исходов (рис. 2).

Следует добавить, что обе российские классификации перегружены терминологией, что затрудняет их использование в практическом здравоохранении.

Слабым звеном действующей классификации остается привязка дозы ПДС к форме болезни. Учитывая опыт эпидемии дифтерии 90-х годов XX века, когда курсовые дозы ПДС колебались в интервале от 100 тыс. ЕД до нескольких миллионов (!), по нашему мнению, при повторном введении и определении курсовой дозы ПДС следует ориентироваться на тяжесть инфекционного процесса.

Отек ПКШ – вспомогательный инструмент диагностики токсической дифтерии и определения стартовой дозы ПДС.

Окончательно определить с клиническим диагнозом следует в разгаре болезни с учетом картины дифтерийного поражения органов-мишеней, осложнений и декомпенсации функций внутренних органов (рис. 3).

Таблица 1
Классификация дифтерии (кафедра инфекционных болезней РМАПО, Беляева Н.М. и соавт., 1996)

По локализации	По ведущим синдромам	По степени тяжести	По особенностям течения	Осложнения
Ротоглотка; гортань (круп I–III); нос; носоглотка Редкие формы: глаза половые органы кожа и раны Комбинированная	Кардиопатия; нефропатия; нейропатия; энцефалопатия; пневмопатия; смешанные формы	Легкая; среднетяжелая; тяжелая; сверхтяжелая (фульминантная) с развитием шока, ДВС, ОДН, ОПН	Атипичная (носительство, «катаральная»); затяжная; дифтерия-микст (стрептококковая, стафилококковая и др.)	Сывороточная болезнь; анафилактический шок; пневмония; миокардит

Примечание. ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание; ОДН – острая дыхательная недостаточность; ОПН – острая почечная недостаточность.

НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИФТЕРИИ (2016) И КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Переосмысление накопленного клинико-лабораторного материала по дифтерии и представление его в новом формате позволило разработать новую, более современную российскую классификацию ДИ (табл. 2). При ее разработке нами учитывалась существующая Международная классификация болезней (МКБ-10 с поправками 2016 г.), которая выделяет формы ДИ, приведенные в табл. 3.



Рис. 2. Частота сочетанного поражения сердца, нервной системы и почек и летальных исходов при токсической дифтерии II–III степени тяжести (n=158; Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения Москвы, 1993–1995)

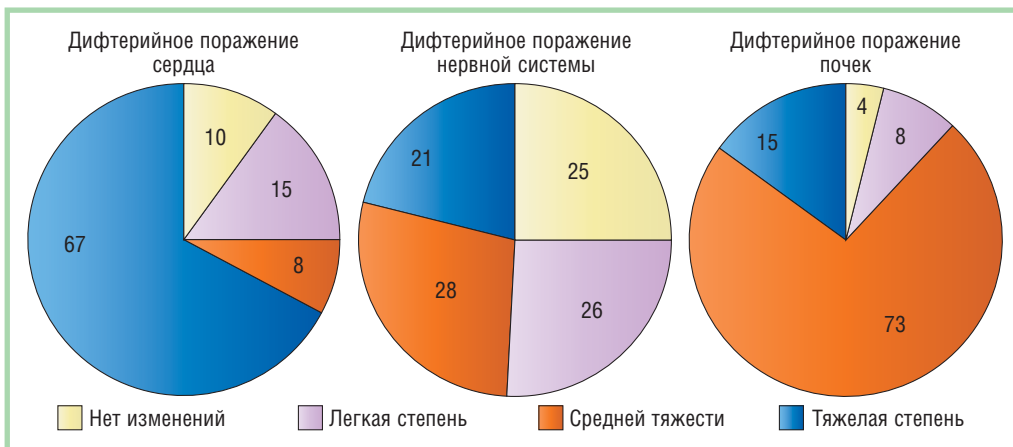


Рис. 3. Распределение дифтерийного поражения сердца, нервной системы и почек по степени тяжести у 158 больных; %

Таблица 2

Новая российская классификация дифтерии (Покровский В.И., Фокина Е.Г., 2016)

Дифтерия		
Клинический вариант (по локализации инфекционного очага)	Форма (по степени тяжести)	По поражению органов-мишеней
Миндалины/ротоглотка; нос/носоглотка; гортань/гортаноглотка; трахея и бронхи; полость рта; глаза, уши, кожа; половые органы; комбинация разных локализаций Локализованная дифтерия Генерализованная дифтерия*	Субклиническая**; легкая; среднетяжелая; тяжелая; сверхтяжелая (злокачественная)	Острое дифтерийное поражение: сердца; нервной системы; почек; других органов (с указанием)
Ятрогенные осложнения: сывороточная болезнь, анафилактический шок		
Примечание. * – ранее использовался термин «токсическая»; ** – ранее использовался термин «бактерионосительство».		

Согласно МКБ-10, дифтерия носа, дифтерия половых органов и комбинированная дифтерия кодируются «А36.8. Другая дифтерия» вместе с дифтерийным миокардитом и полиневритом. С нашей точки зрения, комбинированную дифтерию, дифтерию носа и дифтерию половых органов правильнее обозначать отдельными кодами, так как анатомическая локализация и размеры первичного очага влияют на степень тяжести ДИ.

Также в МКБ-10 под кодом «А36.0. Дифтерия глотки» приведены «Дифтерийная мембранозная ангина» и «Тонзиллярная дифтерия», между которыми нет принципиальных различий (см. табл. 3). При этом МКБ-10 не указывает различий между локализованной и генерализованной дифтерией.

Как известно, дифтерийная пленка с миндалин часто распространяется на *uvula*, мягкое и твердое нёбо, а также на слизистую полости рта (десны, щеки и язык). Поэтому вместо «дифтерия глотки» логично было бы оставить анатомически чуть менее корректный, но привычный термин «дифтерия ротоглотки» (см. табл. 2).

Критерии определения степени тяжести дифтерии приведены в Приложении №1, стартовые дозы ПДС – в Приложении №2.

Степень тяжести дифтерии следует определять по совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных показателей, исходя из данных:

Классификация ДИ согласно МКБ-10	
А36	Дифтерия
А36.0	Дифтерия глотки: дифтерийная мембранозная ангина; тонзиллярная дифтерия
А36.1	Дифтерия носоглотки
А36.2	Дифтерия гортани; ларинготрахеит дифтерийный
А36.3	Дифтерия кожи
А36.8	Другая дифтерия: конъюнктивальная дифтерия (Н13.1*); дифтерийный миокардит (I41.0*), полиневрит (G63.0*)
А36.9	Дифтерия неуточненная

1) определения числа анатомических областей, вовлеченных в инфекционный процесс (с оценкой размеров фибриновой пленки);

2) обнаружения специфического дифтерийного отека подкожной клетчатки и окружающих тканей в области первичного очага инфицирования;

3) лабораторного исследования на возбудитель дифтерии и уровень ДТ (токсинемия);

4) клинической картины поражения органов-мишеней.

Для предварительного диагноза дифтерии и начала сывороточной терапии достаточно 1-го и 2-го пунктов.

Окончательный диагноз дифтерии устанавливают по данным динамического наблюдения с учетом лечебного эффекта введенной ПДС, результатов бактериологического и инструментального исследования (ларингоскопия и др.) и клинической картины поражения органов-мишеней.

Предлагаются следующие варианты формулировки клинического диагноза (см. табл. 2):

1. **Локализованная дифтерия носа, легкое течение** (КБД *gravis* токсигенная).
2. **Генерализованная дифтерия ротоглотки и гортани, тяжелая форма;** стеноз гортани II–III степени; дифтерийное поражение сердца (миокардит, неполная атриовентрикулярная блокада, недостаточность кровообращения I степени); дифтерийное поражение нервной системы (парез IX–X пар черепно-мозговых нервов); дифтерийное поражение почек (протеинурия, гематурия); диагноз установлен клинически (*в мазке со слизистой ротоглотки КБД не обнаружена*); осложнения: левосторонняя нижнедолевая пневмония; дыхательная недостаточность I степени.

Обобщая изложенный материал, можно сделать следующие выводы:

- распространение возбудителя дифтерии за пределы первичного очага, незавершенный фагоцитоз КБД, выход депонированного ДТ из лимфатических узлов объясняют волнообразный характер поражения органов-мишеней и дают основание заменить термин «токсическая дифтерия» на «генерализованная дифтерия»;
- отек ПКШ – диагностический признак генерализованной (токсической) дифтерии ротоглотки, который удобно использовать для начала сывороточной терапии и подбора стартовой дозы ПДС; определиться с дальнейшей тактикой введения сыворотки позволяет динамическое наблюдение за скоростью исчезновения фибриновых пленок и регрессом дифтерийного отека;
- наличие клинической картины болезни при отсутствии токсигенного штамма КБД в результатах бактериологических посевов не исключает диагноз дифтерии;
- для постановки окончательного диагноза следует учитывать картину острого дифтерийного поражения органов-мишеней в разгаре болезни;

- синдром полиорганной недостаточности (СПОН) и развитие любого из осложнений – ОДН, ОПН (ОПП), острой сердечной недостаточности (ОСН), ОНК и клинической манифестации ДВС («геморрагическая дифтерия») – служат ранними предикторами неблагоприятного исхода ДИ;
- замена прежней классификации дифтерии на более современный вариант – актуальная задача практического здравоохранения (см. табл. 2).

ПРИЛОЖЕНИЕ №1

Критерии определения степени тяжести дифтерии – для постановки диагноза достаточно 2 базовых критериев или 1 базового и 3 дополнительных.

Легкая форма, локализованная дифтерия:

• базовые критерии:

- локализованная дифтерия: дифтерийные пленки ограничены 1 анатомической областью без развития отека окружающих тканей; *дифтерия миндалин, подтвержденная выделением КБД *titis**;
- дифтерийное поражение органов-мишеней отсутствует;

• дополнительные критерии:

- положительный прививочный анамнез;
- неотягощенный преморбидный фон;
- введение ПДС начато в ранние сроки (1–2-е сутки болезни).

Среднетяжелая форма, генерализованная дифтерия:

• базовые критерии:

- генерализованная дифтерия: наличие дифтерийных пленок в 2 соседних анатомических областях с развитием отека окружающих тканей и увеличением лимфатических узлов; *дифтерийная пленка располагается на миндалинах и выходит на небные дужки, uvula, с выраженным отеком тканей ротоглотки и рыхлым отеком подкожной клетчатки над подчелюстными лимфатическими узлами*;
- острое дифтерийное поражение 1 (2) органов-мишеней с разрешением клинических симптомов в течение 1 мес (без признаков декомпенсации функций этих органов и развития осложнений);

• дополнительные критерии:

- отсутствуют тяжелые аутоиммунные, онкологические, хронические системные заболевания, включая болезни печени, алкоголизм и сахарный диабет;
- возраст от 5 до 40 лет;
- раннее начало сывороточной терапии (1–2-е сутки болезни);
- прививочный анамнез неизвестен.

Тяжелая форма, генерализованная дифтерия:

• базовые критерии:

- генерализованная дифтерия: наличие дифтерийных пленок в 3 соседних анатомических областях/комбинированное поражение 2 разных анатомических областей с увеличением лимфатических узлов и развитием отека окружающих тканей над лимфатическими узлами и за пределами первичного очага; *комбинированная дифтерия ротоглотки и гортани, выраженный отек тканей ротоглотки и рыхлый отек клетчатки шеи до ключиц и ниже; комбинированная дифтерия миндалин и наружных половых органов, увеличение лимфатических узлов в области поражения; отек тканей ротоглотки и наружных половых органов*;

- острое дифтерийное поражение 3 органов-мишеней (сердце, почки, нервная система) с развитием декомпенсации 1–2 органов и осложнений;

• дополнительные критерии:

- клиническая манифестация ДВС (геморрагическая дифтерия);
- отягощенный преморбидный фон (аутоиммунные, онкологические, хронические системные заболевания, включая болезни печени, сопутствующую внебольничную пневмонию, алкоголизм, сахарный диабет);
- возраст <5 и >40 лет;
- выделение токсигенных КБД типа *gravis*;
- позднее начало сывороточной терапии (≥3-и сутки), низкая курсовая доза сыворотки;
- прививочный анамнез неизвестен.

Сверхтяжелая форма, генерализованная дифтерия:

• базовые критерии:

- генерализованная дифтерия: наличие дифтерийных пленок в ≥4 соседних анатомических областях (и комбинация 3 разных анатомических областей) с отеком окружающих тканей, увеличением лимфатических узлов и выраженным отеком подкожной клетчатки за пределами первичного очага; *комбинированная дифтерия ротоглотки, гортани, носа, полости рта + выраженный отек тканей ротоглотки + рыхлый отек клетчатки шеи ниже ключиц*;
- развитие декомпенсированного ДВС, СПОН и других осложнений: ОДН, ОПН, ОСН, ОНК на 1-й неделе болезни; ранние признаки дифтерийного поражения сердца и нервной системы;

XV АССАМБЛЕЯ ЗДОРОВЬЕ МОСКВЫ

29–30 ноября 2016 года состоится XV Ассамблея «Здоровье Москвы». Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва.

Организаторы
Правительство Москвы,
Департамент здравоохранения города Москвы,
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория
главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты отрасли.

Секретариат Ассамблеи
тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru

KST Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»

www.moscowhealth.ru

- **дополнительные критерии:**
 - тромбоцитопения ($<60 \cdot 10^9$ клеток/л) на 1-й неделе болезни;
 - отягощенный преморбидный фон (аутоиммунные, онкологические, хронические системные заболевания, включая болезни печени, алкоголизм, сахарный диабет, сопутствующую внебольничную пневмонию);
 - выделение токсигенных КБД типа *gravis*;
 - позднее начало сывороточной терапии (после 4 сут болезни); отсутствие специфической противодифтерийной терапии;
 - прививочный анамнез неизвестен.

ПРИЛОЖЕНИЕ №2

Стартовые дозы ПДС, рекомендованные для введения при разных формах дифтерии

Дифтерия (клинические варианты)	Степень тяжести	Доза ПДС, тыс. МЕ, 1-е сутки
Дифтерия ротоглотки, гортани, носа, глаз, ушей, кожи, половых органов (1 анатомическая область)	Локализованная дифтерия, легкая форма	До 50*
Дифтерия ротоглотки, гортани и других локализаций (2 области)	Генерализованная дифтерия, среднетяжелая форма	80–100**
Дифтерия ротоглотки, гортани и других локализаций (≤ 3 области), комбинированная дифтерия (≤ 2 области)	Генерализованная дифтерия, тяжелая форма	120–150**
Дифтерия ротоглотки, гортани и других локализаций (≥ 4 области), комбинированная дифтерия (≤ 3 области)	Генерализованная дифтерия, сверхтяжелая форма	150–200***

Примечание. * – при легкой форме дифтерии с локализацией инфекционного процесса в 1 анатомической области ПДС вводят внутривенно однократно; ** – при среднетяжелой и тяжелой формах генерализованной дифтерии (с локализацией инфекционного процесса в ≥ 2 анатомических областях) сыворотку вводят внутривенно повторно с интервалом 8–12 ч; *** – при сверхтяжелой форме дифтерии сыворотку вводят внутривенно повторно с интервалом 6–8 ч.

Стартовая доза должна составлять не менее 50% от курсовой дозы ПДС. Курсовую дозу следует определять по принципу оптимальной (минимально достаточной) дозы. Продолжительность сывороточной терапии – до момента исчезновения дифтерийных пленок (в среднем – около 3 сут).

Литература

1. Кадырова С.Н., Цинзерлинг В.А., Аминова Х.К. и др. Поражение сердца при современной дифтерии у взрослых // Тер. арх. – 1996; 11: 7–11.
2. 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.

THE STATE-OF-THE-ART OF DIPHTHERIA: THE NEED TO REPLACE THE CURRENT RUSSIAN CLASSIFICATION. PART 2

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

The paper considers the existing classifications of diphtheria. It provides criteria for determining its severity and the starting doses of antidiphtheric serum, which are recommended for use in different forms of the disease.

Key words: infectious diseases; diphtheria, classification.