

## Ранняя диагностика и лечение заболеваний дифтерией, сопряженных с риском для жизни

<sup>1</sup>Корженкова М.П., <sup>2</sup>Берко А.И., <sup>2</sup>Шестакова О.М., <sup>2</sup>Малышев Н.А.

<sup>1</sup>ФБУН «НИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

<sup>2</sup>ГУЗ Инфекционная клиническая больница № 1 ДЗ города Москвы

## Early Detection and Treatment of Diphtheria Cases, Risk to Life Conjugated

<sup>1</sup>Korzhenkova M.P., <sup>2</sup>Berko A.I., <sup>2</sup>Shestakova O.M., <sup>2</sup>Malyshev N.A.

<sup>1</sup>Federal Budget Institution of Science «Gabrichevskiy Scientific Research Institute of epidemiology and Microbiology» of the Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Well-being

<sup>2</sup>State health care institution Infectious clinical hospital № 1 of the Department of Healthcare of Moscow

**Эпидемия дифтерии в России и Москве в 90-х годах XX века была прекращена благодаря масштабной иммунизации всего населения, включая взрослых. Эпидемия отличалась высоким удельным весом заболеваний, сопряженных с риском для жизни. В лечении этих заболеваний, включая гипертоксическую (100%-ная летальность), в современных условиях появилась возможность применить более адекватную тактику терапии гетерологичной противодифтерийной сывороткой в комплексе с экстракорпоральной детоксикацией и методами симптоматической ургентной терапии. Эффект лечения напрямую зависел от своевременной госпитализации и ранней диагностики заболеваний из группы риска по летальности. Ранняя диагностика и комплексная терапия способствовали уменьшению тяжести токсических осложнений и кратному снижению летальности в этой группе больных.**

**Ключевые слова:** группа риска по летальности, ранняя диагностика, противодифтерийная сыворотка, экстракорпоральная детоксикация.

**Библиографическое описание:** Корженкова М.П., Берко А.И., Шестакова О.М., Малышев Н.А. Ранняя диагностика и лечение заболеваний дифтерией, сопряженных с риском для жизни // Биопрепараты. – 2011. – № 3 – С. 36–41.

**Diphtheria epidemic in Russia in Moscow in the 90's of the XX century was stopped due to widespread immunisation of the population, including adults. This epidemic was notable for the high disease ratio, risk to life conjugated. The therapy of these diseases, including hypertoxic form of diphtheria (100% case mortality), in modern conditions includes and opportunity to apply more suitable tactics of heterologous antidiphtheric serum in combination with extracorporeal detoxication and urgent symptomatic therapy. The efficacy of the therapy in group at high-risk for mortality depended directly on early admission to hospital and early disease detection. Early disease detection and complex therapy helped to reduce toxic sequelae rate and multiple decrease of mortality in this group of patients.**

**Keywords:** group at high-risk for mortality, early detection, antidiphtheric serum, extracorporeal detoxication.

**Bibliographic description:** Korzhenkova M.P., Berko A.I., Shestakova O.M., Malyshev N.A. Early detection and treatment of diphtheria cases, risk to life conjugated // Biopreparats (Biopharmaceuticals). – 2011. – № 3 – P. 36–41.

### Для корреспонденции:

Корженкова М.П. – ведущий научный сотрудник ФГУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Адрес: 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел. 8 (499) 193-04-68, e-mail: ikb\_1@mail.ru

Статья поступила 09.08.2011 г., принята к печати 28.08.2011 г.

В эпидемию дифтерии 1990-х гг. XX в. наиболее интенсивные показатели заболеваемости в Москве отмечены в 1993 – 1995 гг.: 26,9 – 46,9 – 26,9 на 100 тыс. населения. Увеличение смертности в пик эпидемии в 1994 г. в Москве в 45 раз (1,67 на 100 тыс. населения), по России в 25 раз (0,75) по сравнению со средними показателями 1980-х гг. произошло в связи со значительным ростом заболеваний группы риска по летальности и более злокачественным их течением. К заболеваниям группы риска относятся гипертоксическая (ГД) и токсическая дифтерия III и II степени тяжести (ТД III, ТД II), токсическая с поступлением в периоде осложнений, дифтерийный круп и тяжелые комбинированные формы. В годы максимального

подъема заболеваемости (71,2% больных), как и за весь период эпиднеблагополучия (1989 – 2004 гг.) дифтерия была сопряжена с риском для жизни у каждого пятого взрослого и каждого десятого ребенка [5]. Для лечения таких больных ранее применявшаяся тактика специфической терапии оказалась неэффективной.

От попытки количественного определения токсина у больных токсической дифтерией мы были вынуждены отказаться в связи с невозможностью количественного определения дифтерийного токсина (ДТ) в крови пациентов [4]. Пришлось эмпирическим путем (как в 50-е гг. XX в.) определить адекватные первоначальные дозы противодифтерийной сыворотки (ПДС) для разных по тяжести форм дифтерии, уменьшить до 8 ч

минимальные интервалы при повторном её введении, а так же определить клинические критерии для уменьшения доз и отмены лечения сывороткой. Курсовые дозы определялись в ходе лечения и были индивидуальными.

Клинико-лабораторные наблюдения в Городском учебно-методическом центре по дифтерии на базе ИКБ № 1, где были разработаны и внедрены критерии ранней клинической диагностики и методы эффективной терапии наиболее тяжелых форм дифтерии, ещё раз подтвердили мнение о том, что ведущим критерием в установлении тяжести болезни и её прогноза, а также в тактике лечения больных является оценка состояния очага дифтерийного воспаления от начала его формирования вплоть до завершения [3, 4]. Преждевременная отмена сыворотки является одной из причин развития тяжелых осложнений, так как продукция токсина в активном очаге еще продолжается. Об этом свидетельствует более быстрое снижение (расхождение) лошадиного антитоксина (АТ) после отмены ПДС у больных с последующим развитием тяжелых осложнений [1].

Следует иметь в виду, что в очаге фибринозно-некротического воспаления в оптимальных условиях для возбудителя дифтерии происходит его бурное размножение и гибель, что сопровождается в наиболее тяжелых случаях выделением летальных доз токсина и манифестной общей и местной симптоматикой. Еще на международном микробиологическом съезде в 1894 г. одновременно с признанием лечебного значения противодифтерийной сыворотки была установлена необходимость ее быстрого применения в начале болезни [2]. Это положение никем не опровергнуто до сих пор и получило свое подтверждение во время последней эпидемии.

Эффект лечения смертельно опасных форм дифтерии зависит от раннего применения адекватных тяжести заболевания доз ПДС. Реальные возможности для применения адекватно высоких доз гетерологичного антитоксина сложились к эпидемии 1990-х гг.: высокая очистка ПДС, эффективные способы профилактики и лечения анафилактических реакций, доступность экстракорпоральной детоксикации. Разработка и внедрение комплексной специфической, экстракорпоральной и инфузионной детоксикации (ИКБ № 1, Москва) позволили в несколько раз снизить летальность при наиболее тяжелых вариантах токсической дифтерии. По данным 1994 – 1995 гг. летальность при II степени составила 1%, при III – 7,5%, гипертоксической 25,6% [3, 4].

**Ранняя диагностика** токсической и гипертоксической дифтерии это не только клиническое распознавание дифтерии в начальном периоде болезни (от момента появления ее первых симптомов до появления отека подкожной клетчатки шеи), но и определение формы болезни по тяжести. В этом – залог эффективного лечения. В начальном периоде симптомы находятся в развитии, их выраженность прогрессирует, появляются новые симптомы, а часть еще отсутствует. Чем тяжелее форма болезни, тем быстрее развивается тот комплекс симптомов, на котором базируется диагноз.

Диагностика основывается на 3 комплексах симптомов, которые характеризуют интоксикацию, болевую реакцию и воспалительный процесс на слизистых обо-

лочках ротоглотки. Все эти симптомы обусловлены повреждающим действием дифтерийного экзотоксина и соответствуют друг другу по выраженности и темпам развития. Симптомы интоксикации и болевой реакции не специфичны. Вместе с тем они позволяют рано определить степень тяжести болезни. Симптомы местного процесса – специфичны для токсической дифтерии и отражают ее тяжесть. Максимальный учет симптомов с оценкой темпа их прогрессирования по часам от начала болезни дает возможность диагностировать гипертоксическую дифтерию уже через несколько часов от появления первых симптомов, а токсическую III степени – в первые сутки.

**Гипертоксическая дифтерия.** Наблюдения проведены у 91 больного. Бактериологическое подтверждение – 86,8%, у всех – биовар *gravis* высокой степени токсигенности. Госпитализация в инфекционный стационар в первые сутки болезни – 36,2%, первую половину 2-х суток – 36,3%, вторую половину 2-х суток – 18,7%. Заболевания начинались очень остро с фиксацией часа появления первых симптомов. Продромальный период от нескольких часов до 3 суток (легкое недомогание и слабая боль в горле), реже – появление отечности верхней части шеи без нарушения самоочувствия, отмечен у 13% больных.

**Симптомы интоксикации:** быстрое повышение температуры до высоких цифр с ознобом, общая разбитость и ломота (артралгии – у 18% больных), прогрессирующая слабость, анорексия (более чем у половины больных) или снижение аппетита, бледность, головокружение, оглушенность, нарушение сна, тошнота, многократная рвота (у 12% больных), приступообразные боли в животе (у 7% больных), у некоторых больных – страх смерти.

У трети больных отмечалась эйфория или делирий, преимущественно при поступлении в начале 2-х суток болезни. В это время у них наблюдались гиперемия лица и шеи, блеск глаз, яркость губ, а так же – тахикардия и повышение АД. У 4 больных, поступивших в начале вторых суток болезни, еще до начала лечения отмечено резкое снижение высокой температуры до 35,3–36,0°C. Всё это проявления инфекционно-токсического шока (ИТШ).

**Болевые симптомы:** у всех больных были четко выражены 3 болевых симптома: боль в горле при глотании, при пальпации тонзиллярного лимфоузла, болезненность и затруднение при открывании рта. Четвертый болевой симптом, боль в области шеи, отмечен у 27% больных, поступивших в первые сутки болезни.

Боль в горле интенсивно нарастала. Иногда уже в первые часы прием твердой пищи, а затем и питье становились невозможными. Больные вздрагивали при пальпации тонзиллярного лимфоузла уже в самые ранние сроки госпитализации. У большинства больных болевой тризм был выражен настолько резко, что миндалины были недоступны осмотру. В то же время у некоторых больных при осмотре в конце первых – начале 2-х суток, несмотря на болезненность при открывании рта, осмотр был возможен. Боль в области шеи разной степени интенсивности появлялась рано, уменьшалась и исчезала по мере увеличения отека шеи.

Внезапная полная анестезия болевых ощущений наступила у 3 больных на 2-е – 3-и сутки болезни. Кроме того, еще более чем у половины больных в эти же сроки отмечено заметное уменьшение болевых ощущений, не адекватное выраженности воспалительного процесса в ротоглотке (ИТШ). Дополнительные критерии тяжести – высокая степень лейкоцитоза, нейтрофильного и палочко-ядерного сдвига, ускорения СОЭ.

**Местное воспаление:** наблюдалось быстрое развитие токсического отека слизистых оболочек ротоглотки, с первых часов болезни, начиная с миндалин, они выдвигались в передние отделы ротоглотки. Увеличение за счет отека было быстрым, а поверхность – выпуклой. Усиление отека приводило к соприкосновению миндалин, их смещению кзади или кпереди и погружению в нижние отделы ротоглотки. Уже к середине первых суток у многих больных осмотр миндалин был затруднен, тем более, что отмечалось усиление болевого тризма. В 1990-е гг. отмечена своеобразная четкая граница отека мягкого и твердого неба, которая чаще всего была ступенчатой. При его продвижении на соседние участки четкая граница сохранялась. Прогрессирование токсического отека слизистых оболочек ротоглотки приводило к фарингеальному стенозу и вынужденному положению больного – сидя или стоя. Среди больных, госпитализированных в первые 36 ч от начала болезни, фарингеальный стеноз отмечен у 95,5%.

Редкие варианты местного процесса – неравномерное развитие отека в ротоглотке либо его отсутствие на протяжении первых суток на фоне прогрессирующей интоксикации и болевых симптомов.

Наряду с яркой гиперемией слизистых оболочек больше чем у половины больных отмечалась их бледность с синюшным или рыжеватым оттенком и инъекцией сосудов. Раннее геморрагическое пропитывание отдельных участков миндалин, а затем и других отделов ротоглотки можно было наблюдать у всех больных. У 3 больных к концу первых суток отмечена сплошная геморрагическая имбиция отечной поверхности. Уже через несколько часов, а тем более в первые сутки болезни у всех больных можно было обнаружить фибриновые налеты на разных этапах их формирования: более зрелые, грубые с геморрагическим пропитыванием на миндалинах и свежесформирующиеся (в виде фибриновых рыхлых переплетений либо желеобразного покрытия) – за их пределами, включая мягкое и даже твердое небо. Редкий вариант – формирование на миндалинах геморрагического струпа.

В течение первых суток тонзиллярные лимфоузлы увеличивались до 2×3,5 и 3,5×5 см, достигая в начале вторых суток размеров 5×7, 6×9 см и более, плотные и резко болезненные. Отек подкожной клетчатки шеи начинал появляться над лимфоузлами уже через несколько часов от начала болезни (с 3 – 5 до 10 – 12 ч). К концу первых суток он достигал ключицы, предварительно появившись на лице, в заушной области или на спине, становился плотным. В это же время становились заметными геморрагические элементы над отеком. У трети больных отмечен подчелюстной лимфаденит с отеком подбородочной области (поражение корня языка и гортаноглотки). В конце первых –

начале вторых суток у части больных выявлялся плотный лепешкообразный отек подкожной клетчатки на отдельных участках грудной клетки, удаленных от нижней границы отека шеи: в центре грудины, на плече, в подмышечной области, над лопаткой и т.д.

**Больная 33 лет,** не привита, поступила через 16 ч от начала болезни. Заболела очень остро в 17 часов дня – повышение температуры тела с ознобом до 39° С, ломота, слабость, анорексия, боль в горле. Через 3 ч появился отек шеи справа над увеличенным и болезненным лимфоузлом. Ночью не спала – усиление слабости, головокружение, тошнота и позывы на рвоту, невозможность глотать из-за сильной боли, иррадиация боли в ухо, чувство «распирания» в горле, боль в области шеи. При поступлении – тонзиллярный лимфоузел справа 2×3,5 см, плотный, резко болезненный, отек подкожной клетчатки на шее до II шейной складки, а так же – на лице и верхней части спины, 4 компонента болевой реакции. Рот открывался с затруднением. Правая миндалина увеличена до средней линии (III степень), левая – до I степени, отек мягкого неба и язычка. Миндалины сплошь покрыты фибриновой пленкой с участком геморрагического пропитывания. Несмотря на введение 150 тыс. МЕ ПДС и инфузия терапии к 22 часу от начала болезни лимфоузел увеличился до 3×4 см, стал более болезненным, отек шеи спустился до ключицы, появилось затрудненное дыхание. К 26 часу – лимфоузел увеличился до 3,5×5 см, отек стал плотным и еще увеличился, перестала контурироваться ключица. Введение ПДС в той же дозе проведено еще 2 раза с интервалами в 8 часов. К 35 – 36 часу усилилось затрудненное дыхание (больная приняла положение сидя), тонзиллярный лимфоузел достиг размера 12×15 см, появился плотноватый отек в области грудины, рот почти не открывался, на мягком и частично твердом небе – сплошной выходящий отек с четкой границей, покрытый черно-коричневой блестящей коркой, опускался в нижние отделы ротоглотки, образуя сплошной конгломерат. Разглядеть миндалины и язычок не возможно. Дозы ПДС увеличены до 220 тыс. МЕ через 8 – 12 часов, с 49-го часа болезни начато проведение плазмафереза (ПА). Всего проведено 3 сеанса ПА ежедневно с общей эксфузией плазмы 4750 мл. На курс лечения получила 3640 тыс. МЕ ПДС. Осложнения: миокардит I – II степени, полинейропатия I степени, токсический нефроз. При катанестическом наблюдении осложнений не выявлено.

**Больной 48 лет,** не привит, поступил через 28 часов от начала болезни (продромальный период – 2 дня). Интоксикация выражена резко. В момент поступления отек подкожной клетчатки был плотным на лице, спине и шее с одной стороны, опускался на уровень ключицы, на коже – геморрагическая сыпь (в анамнезе – появление отека шеи с 5 – 6 часа болезни). Тонзиллярный лимфоузел 5,0×6,0 см, болезненный, плотный. Открывание рта затруднено, выпуклый отек мягкого и твердого неба. Фибриновые налеты на мягком и частично твердом небе – с сильным геморрагическим пропитыванием. Миндалины видны плохо. Дыхание затруднено. На следующий день на фоне лечения наблюдались усиление интоксикации с возбуждением больного по типу делирия и присоединение процесса

на второй половине ротоглотки, лимфоузел увеличился до 6,0×8,0 см, отек спустился на грудную клетку. Больной получил курсовую дозу ПДС 1350 тыс. МЕ, 4 плазмафереза со 2 по 7 день болезни (общая эксфузия плазмы 7,5 л). Осложнения: миокардит II степени, полинейропатия II степени, токсический нефроз.

### Токсическая дифтерия III степени тяжести.

Объем наблюдений – 109 больных. Бактериологическое подтверждение – 82,6%, в том числе биовар *gravis* – 75,2%, *mitis* – 7,4%. Сроки поступления: в первые сутки – 1,8%, на 2-е – 41,3%, на 3-и – 33,9%, на 4-е – 20,2%, 5-е и более – 2,7%. По сравнению с гипертонической дифтерией время обращения и госпитализации сдвигалось на сутки.

При сходстве симптомов гипертонической и токсической дифтерии III степени принципиальное отличие между ними заключалось в более медленных темпах их развития и меньшей выраженности у больных токсической дифтерией III степени. У части больных (5%) наблюдался продромальный период. В условиях циркуляции высокотоксигенного возбудителя у больных токсической дифтерией III степени интоксикация была более выражена, чем в прежние годы – у части больных наблюдались головокружение и оглушенность, артралгии, частичная анестезия болевых ощущений (на 3 – 4 день болезни).

Отмечалась большая выраженность токсического отека слизистых оболочек ротоглотки. У части больных (19,3%) даже наблюдалось возникновение фарингеального стеноза, но менее выраженного и в более поздние сроки, чем при гипертонической дифтерии – у 7% больных с конца 2-х, у 12% – на 3–4 сутки. Болевой тризм жевательных мышц на 2-е сутки был выражен у 75,5% больных, при поступлении на 3-и сутки – у 65%. Тонзиллярные лимфоузлы на 2-е сутки достигали 3×4 или 3×5 см (84%), дальнейшее увеличение до 5×6 см отмечено у 18% больных. Отек подкожной клетчатки шеи у большинства больных появлялся над лимфоузлами с конца первых суток, тогда как в 1980-ые гг. – чаще в начале 2-х суток. Дальнейшее увеличение отека шеи: начало 2-х суток – середина шеи, конец 2-х суток – у основания шеи и над ключицей, на 3-и сутки – ниже ключицы. У 30,3% больных отмечался плотный выпуклый отек подкожной клетчатки, у 24% больных его распространение на лицо и спину.

**У больной 52 лет**, получившей с ее слов 2 прививки против дифтерии с интервалом в 8 лет, заболевание началось остро в 19 часов вечера – слабость, озноб, плохой сон, боль в горле. Температуру измерила утром на следующий день – 39,0° С. Боль в горле слева стала сильнее. Наблюдалось обморочное состояние, слабость усилилась. Вечером заметила отек шеи слева (конец первых суток). Обратилась к врачу утром следующего дня, тогда же была попытка вскрытия паратонзиллярного абсцесса, гноя не получено. Поступила в инфекционную больницу через 48 ч от начала болезни. При осмотре тонзиллярный лимфоузел слева был увеличен до 3,0×4,0 см, отек подкожной клетчатки шеи – ниже середины шеи. Утром на 3-и сутки лимфоузел увеличился до 4,0×6,0 см, отек стал ниже ключицы. В ротоглотке – отек мягкого неба, язычка, миндалин почти смыкаются, фибриновые пленчатые налеты с

переходом на мягкое небо. Местами – незначительное геморрагическое пропитывание налетов. Лечение с начала 3-х суток болезни – ПДС 2000 тыс. МЕ на курс и 3 плазмафереза с общей эксфузией плазмы более 6000 мл. Осложнения: миокардит II степени, полинейропатия II степени, токсический нефроз.

**В лечении** больных токсической дифтерией в годы эпидемического подъема на фоне циркуляции возбудителя высокой степени токсигенности применялись специфическая, экстракорпоральная и инфузионная детоксикация. Специфическая детоксикация осуществлялась парентеральным введением стандартной лошадиной антитоксической противодифтерийной сыворотки. Основная роль этого способа детоксикации – как можно быстрее блокировать очаг фибринозно-некротического воспаления, а затем прекратить его активность. Это достигалось путем создания и поддержания высокой концентрации антитоксина в крови. Первоначальные дозы и интервалы для повторного введения сыворотки соответствовали клинической форме дифтерии (табл. 1). Стало необоснованным указывать курсовые дозы. Повторное введение сыворотки проводили, исходя из оценки обратной динамики очага воспаления.

Например, больной с диагнозом ГД стал получать лечение с начала вторых суток болезни (рис. 1а, 1б). В связи с невозможностью провести плазмаферез (ПА) назначены максимальная доза ПДС 250 тыс. МЕ с интервалом 8 ч и значительный объем инфузионной детоксикации. Уже через 24 ч отмечена положительная динамика, свидетельствующая о снижении активности очага воспаления. Это позволило уменьшить дозу и увеличить интервал для повторного введения ПДС на 2-е и 3-и сутки лечения: по 150 тыс. МЕ через 12 ч. Кроме того, на вторые сутки лечения ему был проведен ПА (рис. 2а, 2б, 3а, 3б). Больная с диагнозом ГД так же получала лечение с начала вторых суток болезни (рис. 4а, 4б): по 150 тыс. МЕ ПДС через 12 ч, интервал – плазмаферез. Через сутки от начала лечения у неё отмечено прогрессирование воспалительного процесса (рис. 5а, 5б). Это явилось основанием для продолжения лечения более высокими дозами ПДС и повторных сеансов ПА. Лечение этих больных было успешным, удалось предотвратить развитие тяжелых токсических осложнений.



**Рис. 1а и 1б.** Гипертоническая дифтерия ротоглотки, начало 2-х суток болезни. Плотный отек шеи справа с переходом на лицо, ключица не контурируется, видны петехии в области отека. Тонзиллярный лимфоузел размером 8×12 см, болезненный. Рот полностью не открывается. Видна только часть мягкого неба, выдвинутая вперед из-за отека. На её поверхности – рыхлые глыбки и тяжи однородного фибрина белого цвета. Язычок ущемлен. При более глубоком осмотре удается увидеть верхние полюса небных миндалин, покрытые плотными фибринозными плёнками черного цвета (геморрагическое пропитывание).

Дозы сыворотки уменьшались после прекращения прогрессирования и снижения активности местного процесса, что определялось по уменьшению отека слизистых оболочек ротоглотки, отсутствию свежесформирующихся налетов, набуханию сформировавшихся пленок, начинающемуся уменьшению размеров, плотности и болезненности лимфоузла. Лечение сывороткой заканчивалось при значительном уменьшении токсикоза, отека ротоглотки, налетов (остатки налетов должны отторгаться без кровоточивости), лимфаденита.

При токсических формах целесообразно сочетание внутривенного и внутримышечного введения сыворотки. Предупреждение анафилактической реакции или шока у лиц с непереносимостью лошадиного белка осуществлялось в соответствии с «Наставлением по применению противодифтерийной сыворотки». Перед каждым введением сыворотки показано парентеральное введение глюкокортикоидов, 15 – 60 мг по преднизолону, что значительно уменьшает риск анафилактической реакции и сывороточной болезни.

Для внутривенного введения сыворотка разводилась физиологическим раствором в произвольном соотношении (удобно добавлять необходимое количество сыворотки во флакон с раствором). Скорость введения не должна превышать 15 – 20 капель в мин.

Показанием к проведению *экстракорпоральной детоксикации* являлся неблагоприятный прогноз по развитию тяжелых осложнений, сопряженных с угрозой летального исхода, который зависел от формы дифтерии, времени начала лечения антитоксической

сывороткой и возраста больных (дети раннего возраста более чувствительны к дифтерийному токсину).

При гипертоксической дифтерии неблагоприятный прогноз – абсолютный даже при введении ПДС с первых часов болезни. В зависимости от тяжести варианта гипертоксической дифтерии (молниеносная, геморрагическая, токсическая III степени с гипертоксическим компонентом) следует увеличивать количество необходимых сеансов ПА. В основе разграничения вариантов гипертоксической дифтерии лежат различия в скорости прогрессирования симптомов болезни. При токсической дифтерии III степени тяжести неблагоприятный прогноз по тяжелым осложнениям становится реальным со вторых суток болезни, значительно ухудшаясь на 3-и сутки.

Прогноз более отягощен при сочетании токсической дифтерии ротоглотки с другими локализациями дифтерийного процесса. Особенно неблагоприятны сочетания с дифтерией носоглотки, дифтерийной флегмоной кожи (массивное токсинообразование), дифтерийным крупом (гипоксия, усугубляющая метаболические нарушения). Показания к ПА у больных токсической дифтерией II степени тяжести обусловлены сочетанием с другими локализациями дифтерии и противопоказанием к введению ПДС.

Необходимый объем эксфузии плазмы составлял 80 – 100% ОЦП. Детям, особенно с массой до 20 кг, показано проведение плазмафереза на аппаратах с небольшим объемом экстракорпорального контура и замещением на 80 – 100% свежемороженой плазмы.

**Таблица 1. Первоначальные дозы ПДС больным токсической дифтерией ротоглотки в условиях циркуляции возбудителя высокой степени токсигенности**

Форма дифтерии	Первая доза, тыс. МЕ		Интервал для повторного введения
	детям	взрослым	
Субтоксическая, токсическая I ст.	60–80	80 – 100	12 ч
Токсическая II ст.	100–120	120 – 150	12 ч
Токсическая III ст.	120–150	150	8 – 12 ч
Гипертоксическая	150	150 – 250	8 ч

**Таблица 2. Противопоказания для проведения лечебного плазмафереза (ПА)**

Абсолютные	Относительные
I. Сердечно-сосудистые, легочные расстройства	
Острые нарушения кровообращения, кровопотери	
Острый инфаркт миокарда Гипертонический криз	Нестабильная гемодинамика Тромбоцитопения (60 – 100 тыс.)
Острое нарушение кровообращения, вызванное тяжелым течением миокардитов, перикардитов, кардиомиопатий, аритмий, декомпенсированными пороками сердца и т.д.	Гипопротеинемия Анемия Нарушения КОС
Хроническая недостаточность кровообращения II–III степени	
Острая дыхательная недостаточность II–III степени	
II. Терминальные состояния	II. Непереносимость белковых препаратов, плазмозамещающих растворов и т.д.
III. Отсутствие сосудистого доступа	III. Язвенно-некротические поражения слизистой ЖКТ.
	IV. Менструация



**Рис. 2а и 2б.** Гипертоксическая дифтерия, начало 3-х суток, больной за прошедшие сутки получил: ПДС 750 тыс. МЕ, инфузионную терапию в объеме 3000 мл, глюкокортикоиды, антибиотики. Отёк шеи значительно уменьшился, но всё ещё заметен на лице. Рот открыт больше, но миндалины ещё не видны. Уменьшился отёк мягкого нёба. В его нижних отделах остатки фибриновых сероватых складчатых плёнок, часть их отторглась, что сопровождалось кровоточивостью.



**Рис. 3а и 3б.** Гипертоксическая дифтерия, начало 4-х суток. За предыдущие сутки больной получил: ПДС 300 тыс.МЕ, ПА с эксфузией плазмы 1500 мл, прежний объем инфузионной и симптоматической терапии. Отёк шеи незначительный. Открытие рта не полное. Стали видны ещё отёчные нижние отделы мягкого нёба, нёбных дужек и язычок, покрытый черным фибриновым налётом.



**Рис. 4а и 4б.** Гипертоксическая дифтерия ротоглотки, начало 2-х суток болезни. Плотный отёк шеи, больше справа с переходом на лицо и заднюю часть шеи. Тонзиллярные лимфоузлы 5х6 см, плотные, болезненные. Болевой тризм, открывание рта затруднено. Осмотру доступна нижняя часть резко отёчного мягкого нёба, край нёбной дужки справа, основание язычка. Слизистые оболочки ярко гиперемированы с цианотичным оттенком. На выпуклой поверхности справа – участок, покрытый нежной вуалеобразной сеткой фибрина.



**Рис. 5а и 5б.** Гипертоксическая дифтерия, начало 3-х суток болезни. За прошедшие сутки больная получила: ПДС 300 тыс. МЕ, инфузионную и симптоматическую терапию, а так же ПА с эксфузией плазмы 1400 мл. Объем специфической детоксикации оказался недостаточным. Увеличились отёк мягкого нёба, гиперемия и цианоз. В центральной части сформировался плотный фибриновый налёт. Резко усилился отёк шеи, лица, верхних отделов грудной клетки и спины.

Необходимым условием эффективности ПА в комплексной терапии токсической дифтерии является достаточная специфическая детоксикация дифтерийным антитоксином. ПДС должна вводиться больному в соответствии с формой болезни на протяжении 2 – 4 дн. (возможно и дольше) в зависимости от эффективности комплексной терапии. Наряду с внутримышечным введением сыворотки часть ее (не менее половины дозы) перед операцией ПА целесообразно вводить внутримышечно. Обязательно введение ПДС по завершении операции плазмафереза больным, у которых не достигнут положительный клинический эффект.

При токсических формах дифтерии плазмаферез входил в обязательное комплексное лечение по жизненным показаниям, в связи с чем, перечень противопоказаний существенно сокращался. Некоторые состояния (относительные противопоказания): нарушение гемодинамики, дегидратация, гипопроотеинемия и др. можно корректировать до плазмафереза применением соответствующих инфузионно-трансфузионных программ.

### Заключение

Эффективное лечение заболеваний дифтерией, сопряженных с риском для жизни, возможно. Оно зависит не только от лечащих врачей, а в целом от организации этой помощи в системе местного здравоохранения. Необходимо обеспечить (организовать) соблюдение обязательных условий:

- раннюю диагностику на догоспитальном этапе и экстренную госпитализацию в специализированный стационар;
- раннее и точное определение степени тяжести заболевания и экстренное начало необходимой терапии, в том числе в реанимационном отделении;
- достаточный объем специфической и экстракорпоральной детоксикации, ургентную терапию в условиях реанимационного отделения.

Для избежания ошибок в диагностике и тактике лечения необходима постоянная ориентировка на состояние очага дифтерийного воспаления, который является ведущим критерием в диагностике и лечении от начала формирования до прекращения активности.

### Литература:

1. Гальвидис И.А. Изучение пассивного иммунитета у больных токсическими формами дифтерии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2008. 12 с.
2. Гамалея Н.Ф. Инфекция и иммунитет. Наркомздрав СССР. М. Медгиз. – 1939. – С. 322 – 323.
3. Корженкова М.П., Малышев Н.А., Берко А.И., Арсеньев В.А. Дифтерия (клиника, диагностика, лечение). Методические рекомендации (№ 27). – М. 2008. Часть 1. Клиника. С. 3 – 30. Часть 2. Диагностика, лечение. С. 3 – 24.
4. Корженкова М.П., Свиридов В.В., Берко А.И., Малышев Н.А., Гальвидис И.А., Яковлева И.В., Буркин М.А. Диагностика и лечение токсической дифтерии. Часть 2. Высокие дозы противодифтерийной сыворотки в лечении токсических форм дифтерии // Лечащий врач. – 2010. – № 6. – С. 63 – 67.
5. Корженкова М.П., Малышев Н.А., Максимова Н.М., Маркина С.С., Черкасова В.В., Шестакова О.М., Базарова М.В. Уроки дифтерии // Биопрепараты. – 2011. – № 2. – С. 30 – 35.