

Из клиники детских инфекций Каз. гос. мединститута и 1-й инфекционной больницы ТНКЗ (зав. кафедрой проф. А. Ф. Агафонов).

К КЛИНИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОКСИЧЕСКОЙ ДИФТЕРИИ.

С. А. Егерва.

В последние годы отмечается значительное учащение случаев токсической дифтерии, дающих большой процент смертности, несмотря на применение колоссальных доз сыворотки.

В то время как до 1930 г. случаи токсической дифтерии у нас в отделении встречались редко и не превышали 2—5 в год, в 1930 г., главным образом во 2-ю половину, через дифтерийное отделение прошло 16 больных с токсической дифтерией, что к общему количеству дифтерийных больных составляло 9%.

По данным детской клиники 1-го Московского гос. ун-та в течение 1901—1908 гг. токсическая дифтерия составляла не более 2,8% всех случаев дифтерии. В эпидемию 1908—1912 гг. частота ее повысилась до 17% (Молчанов). Данные Московской образцовой детской больницы: частота токсической дифтерии в 1908 г. составляла 7%, в 1909—1911 гг.—18%. В некоторых городах Германии токсическая дифтерия за последние годы доходила до 24%. Лишь в момент больших эпидемий наблюдается такой высокий процент токсических случаев дифтерии.

С 1931 по 1934 г. включительно через дифтерийное отделение клиники детских инфекций КГМИ и инфекционной больницы ТНКЗ прошло 150 больных токсической дифтерией. По годам наш материал распределяется следующим образом:

Г о д	Количество токсич. случаев	Коеф. тяжести	% смертности от дифтерии		% смертности от токсич. диф.	
			Общий	Больнич.	Общий	Больнич.
1931	35	8,1	18	16,3	37,1	31
1932	38	6,6	14,5	13,2	34	32,4
1933	35	6,4	17	14,5	17,1	17,1
1934	42	7,3	13,1	12,4	21,4	15,4

Возрастной состав наших больных с токсической дифтерией: от 1 до 2 лет—1 больной; 2—3 л.—1 ч.; 3—4 л.—14; 4—5 л.—10; 5—6 л.—27; 6—7 л.—22; 7—8 л.—20 ч.; 8—9 л.—12 ч.; от 9 до 10 л.—23; 10—12 л.—7 ч.; 12—15 л.—6 ч. и выше 15 лет—7 чел. Таким образом токсической дифтерией чаще болеют дети от 5 до 10-летнего возраста. На этот возраст падает 64% всех токсических больных. Аналогичные наблюдения имеются и у других авторов. До 2-летнего возраста токсическая дифтерия встречается крайне редко, мы наблюдали только 1 случай у ребенка 1 г. 9 мес.

Что касается генеза токсической дифтерии, то этот вопрос, несмотря на многочисленные работы, до сих пор не разрешен окончательно. Еще в конце прошлого столетия Ру и Иерсен вслед за открытием дифтерийного токсина нашли, что токсичность дифтерийной палочки усиливается в присутствии стрептококка, на основании чего они предположили, что токсическая дифтерия возникает вследствие симбиоза дифтерийной палочки со стрептококком.

Севестр и Мартэн описали особую форму стрептодифтерии, которую они считали результатом смешанной инфекции.

Финкельштейн и Майер также объяснили токсическую дифтерию смешанной инфекцией (стрептококк).

Гейбнер, Генерзих, из русских авторов Эгиз Колли, Молчанов не могли обнаружить стрептококка ни в крови больных, ни в органах умерших от токсической дифтерии; в зева же стрептококк встречается, но редко.

Исследуя слизь из зева у 32 больных с токсической дифтерией, мы обнаружили гемолитический стрептококк только в 6 сл. Клиническая картина токсической дифтерии и смерть от нее совершенно сходны с картиной экспериментального отравления животных дифтерийным токсином. Это, казалось, делает вероятным предположение об усиленной вирулентности и токсичности возбудителя. Бактериологически и иммуно-биологически различие токсических и доброкачественных форм дифтерии до сих пор не установлены. По исследованиям Дебре, Рамона и Тиролуа культуры максимальной вирулентности и токсичности могут встречаться при дифтерии независимо от ее клинической тяжести, хотя, как правило, при гипертоксических случаях дифтерии культуры резко вирулентны, но не обязательно максимально токсичны. Только согласно исследованиям Рамона, Лянгера и Руддера токсин штаммов, полученных от токсической дифтерии, имеет одну особенность: он обладает более сильной тенденцией к связыванию с тканями, т. е. обладает более высокой степенью сродства с клетками. Андерсон, Мак-Люд, Томсон при выращивании дифтерийной палочки на кровяной теллуровой среде смогли дифференцировать две разновидности: разновидность *gravis*, которая выделяется в тяжелых токсических случаях дифтерии и характеризуется розеткообразным строением колоний, и разновидность *mitis*, которая обнаруживается при доброкачественных формах дифтерии и характеризуется гомогенными круглыми колониями. Последние авторы настаивают на дуалистической природе возбудителя дифтерии. Будаковский и Галиневич не наблюдали какой-либо зависимости между высеваемостью типа *gravis* и тяжестью инфекции. Таким образом, мы до сих пор не можем связать тяжесть дифтерии с особенностями возбудителя; вероятно, большую роль здесь играет и предрасположение больного.

Что касается токсической дифтерии, то она часто в первые дни не распознается врачами. Несомненно, что токсическая дифтерия представляет в первые дни трудности для диагноза. Обыкновенно при дифтерии ищут характерных специфических налетов. При

токсической дифтерии часто наблюдается иная картина в зеве больного. Вначале пленки могут отсутствовать, имеется резкое гиперемия зева, сильно отечные и выпяченные кпереди миндалины и, что особенно характерно — это отек uvula. Язычок становится отечным, как бы просвечивающим, он часто ущемлен и сдавлен между миндалинами, так что задние дужки, заднюю стенку глотки осмотреть не удастся. Далее, быстро распространяющиеся налеты могут быть не всегда типичными, а иногда бывают пронизаны кровоизлияниями, становятся коричневыми. При токсической дифтерии часто ставят диагноз «злокачественная ангина» или перитонзиллит и, наоборот, иногда перитонзиллит присылают с диагнозом дифтерии. Особенно характерный признак токсической дифтерии — отек шейной клетчатки в первый день заболевания может быть нерезко выражен и часто просматривается, также часто не обращают должного внимания на характерный приторно-сладковатый запах изо рта, имеющийся всегда при токсической дифтерии.

Для токсической дифтерии характерно не столько распространение налетов и быстро наступающая общая интоксикация; для нее самым характерным признаком является отечность мягких тканей и шейной клетчатки, аналогичная отеку, который получается в эксперименте на морских свинках на месте введения токсина. Кроме того, при токсической дифтерии в большом проценте случаев обнаруживают поражение почек и рано наступающее расстройство сердечно-сосудистой системы.

Ошибки в диагнозе могут зависеть и от результатов бактериологического исследования. Иногда дифтерийные палочки в начале заболевания не обнаруживаются, что нельзя ставить в связь с погрешностями в технике. В наших случаях у 24 больных из 150 мы, в начале заболевания, не получили дифтерийных палочек.

Лечащий врач должен помнить, что ответственность за распознавание дифтерии и за своевременное введение сыворотки лежит на нем, а не на лаборатории.

Правда, следует сказать, что некоторые случаи дифтерии протекают так быстро, что уже через 24 часа после начала заболевания эффекта от сыворотки не получается, но эти случаи составляют меньшинство.

Что касается смертности при токсической дифтерии, то она зависит от формы, от начала сывороточного лечения и отчасти от возраста.

В 1910—1912 гг. смертность, по Молчанову, составляла 34%. В 1909—1911 гг. процент смертности, полученный Лянды и Успенским—37%. У Эгиза смертность достигала 56%. По Финкельштейну и Кенигсбергеру, через берлинскую детскую больницу в 1926 и 1927 гг. прошло около 100 токсических больных с громадной смертностью—86%. У Лоренца смертность за 1931—32 г.—35%. У Бокая за последние годы смертность от токсической дифтерии 22,1%, приблизительно такой же процент смертности и у Готтингера.

Разницу в смертности при токсической дифтерии различных

авторов можно объяснить неодинаковым разграничением отдельных форм токсической дифтерии. Чем шире берется понятие токсической дифтерии, тем будут лучше терапевтические результаты и меньший процент смертности.

Мы брали только те случаи, при которых наблюдались типичные для токсической дифтерии симптомы: наличие отечности зева и шейной клетчатки, специфический приторно-сладковатый запах изо рта, распространение пленок за границу миндалин, интоксикация и в той или иной степени расстройство сердечно-сосудистой системы. Мы исключили те случаи, где имелась отечность только вокруг желез и не было резко выраженной интоксикации, именно те формы, которые многие авторы относят в группу токсической дифтерии. Все эти случаи у нас окончились выздоровлением. Хотя эти «переходные формы», не будучи подвергнуты своевременному энергичному сывороточному лечению, часто протекают тяжело.

Всего за 4 года у нас прошло 150 больных с токсической дифтерией, при этом по форме заболевания наш материал распределялся следующим образом:

Г о д ы	Субтоксическая				Токсическая				Гипертоксическ.				Проц. смертн. от токс. дифтер.	
	Всего б-ых	Выздор.	Умерло	% смерт.	Всего б-ых	Выздор.	Умерло	% смерт.	Всего б-ых	Выздор.	Умерло	% смерт.	Общий	Больн.
1931	14	13	1	7,2	18	9	9	50	3	—	3	100	37,1	31,0
1932	11	10	1	9,1	26	15	11	42	1	—	1	100	34,0	32,4
1933	15	15	—	0	19	14	5	26,5	1	—	1	100	17,1	17,1
1934	17	16	1	5,9	23	7	16	21,7	2	—	2	100	21,4	15,4

К субтоксической форме мы относили больных с отеком клетчатки, односторонним или двусторонним, но не спускающимся ниже ключиц, с меньшим отеком в зеве и менее резко выраженной интоксикацией.

К токсической форме дифтерии отнесены случаи с двусторонним отеком шейной клетчатки, обширными налетами, специфическим запахом изо рта и поражением почек.

К гипертоксическим: случаи с резко выраженной интоксикацией, кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, отеком зева и шейной клетчатки и с быстро развивающимся упадком сердечной деятельности.

Для диагноза и, главным образом, для прогноза большое значение имеет поражение почек. По Молчанову, Готтингеру и Кенигсбергеру, поражение почек — обязательный спутник токсической дифтерии. Бокай из 83 случаев токсической дифтерии имеет у 11 пациентов совершенно неизмененную мочу. У Лоренца из 71 сл. в 19-ти (2 из них смертельные) моча была свободна от белка.

В следующей таблице указано, на какой неделе у наших больных наблюдалось поражение почек и каков процент смертности.

Поражение почек	Число всех случаев	Из них:		% смертности
		Выздор.	Умерло	
На 1-й неделе заб	54	24	30	55,5
На 2—3-й " "	79	67	12	15,0
Без поражения почек	17	17	—	0

Поражение почек при дифтерии наблюдается, главным образом, в виде нефроза.

У наших больных количество белка доходило до 2—6⁰/₀, и только у 9 больных (6⁰/₀) в моче были обнаружены эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры (нефрозонефрит). Существует тесная связь между сроком начала лечения сывороткой и прогнозом. Чем раньше начато сывороточное лечение, тем меньший процент смертности.

Следующая таблица указывает процент смертности на нашем материале в зависимости от дня поступления больного и начала сывороточного лечения.

День заболевания	Всего б-х	Выздоровело	Умерло	% смертности
1 день	1	1	—	0
2 "	16	15	1	6,2
3 "	28	23	5	17,8
4 "	61	50	11	18,0
5 "	27	18	9	33,3
6 "	12	1	11	91,6
и выше	5	—	5	100

При критической оценке наших случаев мы можем сказать, что при гипертоксических формах дифтерии отравление имеется в течение первых 24 час., но это не значит, что сыворотка оказывается недействительной, а говорит о том, что она должна применяться как можно раньше.

Несмотря на многочисленные исследования в эксперименте на животных и у постели больного, мы до сих пор не можем с уверенностью определить ту дозу сыворотки, которая целесообразна для каждого случая. Этим объясняется расхождение мнений по этому вопросу: В то время как в Англии, Дании, Венгрии, применяются дозы в 400000—800000 АЕ, в Германии применяются средние дозы в 30000—40000 АЕ.

В 1931 г. средняя доза сыворотки у нас при субтоксических случаях—20000—30000 АЕ, при токсических 50000—70000 АЕ.

В 1932 г. при субтоксических—30000—40000 АЕ, 80000—90000 АЕ при токсических формах дифтерии. Сыворотка вводилась через сутки, а иногда и через двое суток.

В 1933 г. мы повысили дозу сыворотки при субтоксических случаях до 60000—70000 АЕ, а при токсических до 100000—130000 АЕ. Причем мы стали чаще применять метод внутривенного введения и, кроме того, в первые два дня вводим сыворотку через 12 час., а затем ежедневно до полного исчезновения налетов и отека шейной клетчатки. Первую дозу мы вводим большую—20000—25000 АЕ, а затем через 12 час. меньшие дозы—10000—15000 АЕ. Следует отметить, что при применении больших доз сыворотки мы не видели тяжелых сывороточных явлений.

Смертность у нас при токсической дифтерии:

Г о д ы	Общая	Больничн.
1931	37,1%	31,0%
1932	34,0	32,4
1933	17,1	17,1
1934	21,4	15,4

У Бокай смертность при токсической дифтерии в 1929-30 г. при средних дозах сыворотки в 29000 АЕ—42%. При увеличении дозы сыворотки в среднем до 83000 АЕ смертность упала до 22,1%.

Готтингер применял сыворотку по несколько раз в сутки, при этом одновременно со специфической терапией применял и неспецифическую, вводя повторные малые дозы сыворотки одновременно с бедой антитоксином лошадиной сывороткой. По данным Готтингера, смертность от токсической дифтерии за 1931-32 г. упала с 45,4% до 22,5%. Лоренц не получил особых результатов от этого метода.

Наш материал лишний раз подтверждает общеизвестный факт, что чем позднее применяется сывороточное лечение и тяжелее форма заболевания, тем больший процент осложнений мы видим со стороны сердечно-сосудистой системы и тем больше процент смертности. Сердечно-сосудистые расстройства, как правило, наблюдаются при токсической дифтерии. Ранние сердечно-сосудистые расстройства наблюдаются при гипертоксических случаях или при токсических с поздним введением сыворотки. В первые дни заболевания в клинической картине резко выступают симптомы упадка сердечной деятельности. Больные становятся бледными, вялыми, конечности холодеют. Кровяное давление очень низко—70—80 мм. Пульс частый, легко сжимаемый, скоро делается нитевидным. Больные гибнут в первые дни заболевания. Из

42 умерших у нас от токсической дифтерии погибло на первой неделе заболевания 15 чел., при этом многие из них поступили поздно: на 3-й день заболевания—3; на 4-й день заболевания—5; на 5-й день — 2; на 6-й день — 3 и двое на 7-й день заболевания в безнадежном состоянии.

Как показали работы многочисленных авторов, причина смерти при ранних сердечно-сосудистых расстройствах зависит от паралича вазомоторов, вследствие чего наступает расширение сосудов, кровоизлияние во внутренние органы и глубокое падение кровяного давления. Молчанов, Абрамов и другие авторы считают причиной паралича вазомоторов поражение надпочечников, в частности, хромофиловой или адреналовой субстанции и связанной с ними симпатической нервной системы.

Фридеман считает, что дифтерийный токсин действует непосредственно на сосудистую стенку или периферическую сосудистую нервную систему; он полагает, что дифтерийный токсин прежде всего сосудистый яд. Фибринозный экссудат на слизистой, отек зева и шейной клетчатки при токсической дифтерии, экссудат в сердечной сумке и плевре при экспериментальной дифтерии и, наконец, кровоизлияния при тяжелых формах дифтерии (геморагические формы), при которых часто наступает смерть в первые дни, все это указывает на поражение сосудов.

Поздние поражения сердца обычно развиваются после исчезновения местных клинических явлений дифтерии.

В конце 2-ой, на 3—4-ой неделе (на нашем материале), чаще всего между 10—19-м днем заболевания, больной становится апатичным, бледным, сознание сохранено, пульс замедляется, тоны сердца глухие, границы расширяются, печень быстро увеличивается в объеме. В случаях, большей частью кончающихся смертью, появляется боль в животе, тошнота, рвота и, наконец, ритм галопа или эмбриокардия, больной погибает в течение 1—2 суток. Из 42 умерших у нас больных 26 погибло между 10—22-м днями заболевания после обратного развития местных явлений от миокардита, и одна (взрослая) больная—на 40-й день заболевания от поздних параличей. Механизм происхождения поздних сердечно-сосудистых расстройств при дифтерии до сих пор еще является предметом многочисленных исследований и не решен окончательно. Преобладающая роль принадлежит изменениям сердечной мышцы и блуждающему нерву. Молчанов и др. авторы считают, что дифтерийный токсин вызывает глубокие изменения в сердечной мышце. Фридеман предлагает рассматривать паралич сердца не как непосредственное действие токсина, а как вторичный результат анатомических сосудистых изменений. Повреждение сосудов вызывает несостоятельность кровообращения при ранних сердечно-сосудистых расстройствах; свежие инфильтраты в венечных сосудах являются причиной расстройства кровообращения, и постепенно развивающееся запустение многочисленных сосудов вызывает дегенерацию паренхимы при поздних поражениях к сердца.

Что же нам дает патогенез сердечно-сосудистых расстройств для терапии?

Ясно, что только антитоксин может препятствовать повреждению тканей токсином. Значит ранняя диагностика токсической дифтерии, своевременное и достаточное введение сыворотки—это необходимо прежде всего.

Затем громадное значение имеют уход и покой.

Что касается сердечных средств, то в надлежащих случаях применяются адреналин и камфора. Все сердечные средства дают эффект, пока запасные силы сердца не истощены; поднимая его деятельность, они несомненно способствуют использованию этих запасных сил. Спасительным явилось бы средство, увеличивающее силы ослабленного организма. Многие авторы считают таким средством виноградный сахар, как усиливающий непосредственное питание сердечной мышцы. Применять его можно во все периоды сердечно-сосудистых расстройств при дифтерии. Виноградный сахар мы применяли (особенно в последние годы) широко с очень хорошим результатом.

В последнее время в печати, главным образом в английской, появились работы, согласно которым дифтерийная интоксикация вызывает глубокие изменения углеводного обмена, выражающиеся в изменении содержания сахара в крови и аминокислотного азота, а также в уменьшении гликогена печени. Швенткер и Ноель заключают, что симптомы дифтерийной интоксикации в значительной степени объясняются вторичными конституциональными расстройствами во всех более существенных тканях организма. Они показали, что в ранней фазе токсической дифтерии имеется повышение сахара в крови вследствие повышения гликолиза. По мере того, как действие токсина становится более глубоким, появляется уменьшение сахара, может появиться гипогликемия. Далее, под влиянием специфического действия на ткани, включая панкреатическую железу, становится более выраженным гликогенезис: уменьшается продукция инсулина, вследствие чего сахар в крови снова повышается.

Авторы предлагают в дополнение к сывороточной терапии в тяжелых токсических случаях дифтерии сделать попытку стабилизировать углеводный обмен путем применения под контролем определения сахара в крови декстрозы и инсулина. Авторы сообщили о нескольких случаях, леченных таким образом с хорошим результатом.
