



Федорова И.В.¹, Сергиенко Е.Н.¹ ✉, Рыбак Н.А.², Матуш Л.И.¹, Романова О.Н.¹,
Рыбак В.Р.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск,
Беларусь

Забывтая, но непобежденная инфекция XXI века – дифтерия (часть 1)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Федорова И.В. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи; Сергиенко Е.Н. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Рыбак Н.А. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, написание текста статьи; Матуш Л.И. – сбор материала, концепция и дизайн исследования; Романова О.Н. – анализ научного материала, научное редактирование статьи; Рыбак В.Р. – концепция и дизайн исследования.

Подана: 05.07.2023

Принята: 25.09.2023

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Дифтерия, которую часто называют «удушающим ангелом детей», была известна с древних времен и вносила значительный вклад в детскую заболеваемость и смертность до открытия антитоксина и начала широкомасштабных программ иммунизации в XX веке. Внедрение антитоксина для лечения, а затем разработка эффективной вакцины для профилактики резко повлияли на заболеваемость и смертность от дифтерии. Однако дифтерия не была ликвидирована. Широкий охват вакцинацией защищает от дифтерии детей младшего возраста, исторически наиболее восприимчивую группу населения. Ослабление иммунитета из-за неадекватного охвата ревакцинацией привело к эпидемиологическому сдвигу в уязвимой возрастной группе к подросткам и молодым людям. В данной статье представлены современные особенности дифтерии в мире, эпидемиология, клинические проявления и эффективность специфической профилактики.

Ключевые слова: дифтерия, токсин, миокардит, заболеваемость, эпидемиологический надзор, вакцинопрофилактика

Fedorova I.¹, Serhiyenka E.¹ ✉, Rybak N.², Matush L.¹, Romanova O.¹, Rybak V.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

Forgotten but Undecomputed Infection of the XXI Century – Diphtheria (Part 1)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Fedorova I. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of the list of references, writing the text of the article; Serhiyenka E. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of the list of references, writing the text of the article, compilation of the summary; Rybak N. – analysis of scientific material, development of the article design, writing the text of the article; Matush L. – collection of material, concept and design of the study; Romanova O. – analysis of scientific material, scientific editing of the article; Rybak V. – concept and design of the study.

Submitted: 05.07.2023

Accepted: 25.09.2023

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Diphtheria, often referred to as the "suffocating angel of children", has been known since ancient times, contributing significantly to childhood morbidity and mortality, until the discovery of the antitoxin and the start of large-scale immunization programs in the XX century. The introduction of the antitoxin for treatment and then the development of an effective vaccine for prevention dramatically affected the incidence and mortality of diphtheria. However, diphtheria has not been eradicated. Widespread vaccination coverage protects young children, historically the most susceptible population, against diphtheria. The weakening of immunity due to inadequate revaccination coverage has led to an epidemiological shift in the vulnerable age group towards adolescents and young adults. This article presents the current features of diphtheria in the world, epidemiology, clinical manifestations and the effectiveness of specific prevention.

Keywords: diphtheria, toxin, myocarditis, morbidity, epidemiological surveillance, vaccination

Дифтерия представляет собой острое инфекционное заболевание, вызываемое токсигенными штаммами *Corynebacterium diphtheriae*, характеризующееся местным фибринозным воспалением ротоглотки, гортани, носа, кожи и слизистой глаз, а также явлениями общей интоксикации и поражением сердечно-сосудистой, нервной и выделительной систем.

Эпидемиология дифтерии в современных условиях тесно взаимосвязана с системой эпидемиологического слежения, которая включает в себя постоянный сбор информации об эпидемическом процессе и его факторах, анализ полученной информации, разработку планов профилактических и противоэпидемических мероприятий. Плановая вакцинация детей практически ликвидировала дифтерию в большинстве промышленно развитых стран, и в условиях эпидемического благополучия врачи утратили бдительность в отношении данной инфекции. Однако стоит

помнить, что дифтерия имеет убиквитарное распространение и в мире существуют территории, эндемичные по данному заболеванию. Уровень заболеваемости в отдельных странах значительно колеблется и зависит от географической зоны, эпидемиологического надзора, качества проведения вакцинации, социальных условий. Каждый год в мире регистрируется около 5000–9000 случаев дифтерии. Умирает до 10% больных. Так, например, общее число случаев заболевания дифтерией в мире в 2021 году оценивалось в 8328. На пять ведущих стран (Эфиопия, Индия, Йемен, Индонезия, Афганистан) приходилось 93,53% случаев дифтерии [1, 6]. В условиях глобальных миграционных процессов, геополитических напряжений существует риск завозных случаев дифтерии в регионы, благополучные по данному заболеванию. Показательной является территория Европы, где по состоянию на 26 сентября 2022 года несколько европейских стран (Австрия, Бельгия, Франция, Германия, Норвегия, Швейцария) сообщили о 92 случаях дифтерии среди мигрантов за 2022 год, при этом 66 (71,7%) случаев были связаны с кожной дифтерией. Также сообщалось о случаях респираторной дифтерии, в том числе об одном случае со смертельным исходом. Большинство случаев были от граждан Афганистана (41,3%), Сирии (18,5%), Марокко (2,2%), Туниса (2,2%), по одному случаю – от граждан из Бангладеш, Индии, Либерии, Турции [2]. Следует отметить, что охват вакцинацией от дифтерии (триема дозами) в 2021 году в Афганистане составил 66%, в Сирии – 48% [3].

С клинических позиций дифтерия опасна осложнениями: дифтерийный круп, миокардит, токсический нефроз, невриты и невропатии, инфекционно-токсический шок, острая надпочечниковая недостаточность, ДВС-синдром. Частота осложнений при локализованной форме составляет 5–20%, при субтоксической – до 50%, токсической – 70–100%. Во время вспышек дифтерии летальность достигает 10% и даже выше, особенно там, где существует «брешь» в системе эпидемиологического надзора, своевременного оказания специализированной помощи, а также в случае отсутствия анитоксической противодифтерийной сыворотки [4].

Популяция коринеформных бактерий весьма гетерогенна и включает в себя 67 видов, имеющих медицинское значение. Этиологическим агентом дифтерии являются *Corynebacterium diphtheriae*, продуцирующие экзотоксин. Способность к токсинообразованию проявляют только лизогенные штаммы возбудителя, инфицированные бактериофагом, несущим ген *tox+*, кодирующий структуру токсина. Утрата *tox*-гена или мутация в опероне делает бактерию атоксигенной, и наоборот – лизогенизация бактериофагом превращает бактерии в токсигенные штаммы. Феномен лизогенной или фаговой конверсии наблюдается у *C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae*.

Коринебактерии дифтерии характеризуются широким спектром факторов патогенности, основным из которых является дифтерийный токсин (ДТ). Дифтерийный токсин представляет собой глобулярный белок и относится к нейротоксинам. В месте внедрения возбудителя происходит массивное размножение бактерий, выделение токсина, некроз слизистой и попадание ДТ в кровь и лимфу. Дифтерийный токсин состоит из двух субъединиц, связанных дисульфидной связью между остатками цистеина. Под действием трипсина тканей ДТ расщепляется и проникает в клетку через рецептор-опосредованный эндоцитоз. Приводит к ингибированию трансляции белка и гибели клеток-хозяев [3, 5].

Также немаловажную роль играют и другие факторы патогенности: пили белковой природы, экспрессированные на поверхности бактерий, играют ключевую роль в колонизации возбудителя во входных воротах; фермент гиалуронидаза расщепляет гиалуроновую кислоту соединительной ткани, что приводит к повышению проницаемости кровеносных сосудов и отеку тканей; нейраминидаза разжижает поверхностную слизь эпителия и подготавливает его рецепторы для прикрепления токсина; корд-фактор на поверхности клеточных стенок препятствует слиянию фагосом, содержащих бактерии, протеаза инактивирует секреторный IgA, а продукция кортинов активно подавляет микробиом кожи и слизистых [4–6].

C. diphtheriae – достаточно устойчивые бактерии, и они могут длительно выживать в окружающей среде. В частицах пыли сохраняются до 5 недель, в сухой дифтерийной пленке – до 7 недель, на одежде, постельных принадлежностях, на предметах в окружении больного – до 15 дней, на игрушках – до 2 недель, в воде и молоке – до 6–20 дней. Под действием прямого солнечного света палочки дифтерии гибнут в течение нескольких дней, разрушаются под действием обычных дезинфектантов при экспозиции 30 минут и погибают при нагревании до 60 °С в течение 10 минут, кипячение убивает их моментально [7].

Дифтерия относится к антропонозным инфекциям. Эпидемический и клинический потенциал возбудитель реализует в популяции человека. Передача возбудителя осуществляется аэрозольным механизмом. Заболевшие дифтерией выделяют возбудителя от начала заболевания до 2–3 недель без этиотропного лечения. При назначении антибактериальной терапии пациент освобождается от возбудителя в течение суток. Эпидемическая значимость высокая у пациентов со стертыми и атипичными формами. Вторая категория источников инфекции – это реконвалесценты. При наличии воспалительных изменений со стороны носоглотки они способны выделять бактерии в течение 15–20 суток (иногда до 3 месяцев). Также источником инфекции могут быть бактерионосители. Эпидемиологическая опасность иммунного носительства крайне высокая. На фоне антитоксического иммунитета возбудитель колонизируется и может выделяться до 3 месяцев.

Восприимчивость к дифтерии определяется иммунным статусом. Материнские антитела защищают детей в течение первых 2–3 месяцев. Далее защита определяется антитоксическим иммунитетом, сформированным вследствие вакцинации. В современных условиях, по данным систематического обзора, у непривитых лиц в 70% случаев развиваются продромальные симптомы, а 30% становятся носителями. Продромальные симптомы в 80% случаев переходят в манифестную форму дифтерии. При этом полностью вакцинированные люди при встрече с возбудителем в 90% случаев становятся бессимптомными носителями. Доказано, что вакцинированные лица, у которых развиваются неспецифические симптомы, имеют более низкий риск тяжелого заболевания и смерти по сравнению с невакцинированными лицами и с большей вероятностью у них наступит выздоровление [5].

Исследование популяционного иммунитета к возбудителю дифтерии в Республике Беларусь показало высокий уровень серопревалентности в стратах детского и взрослого населения от 87,7 до 100% с антителами в титре 0,01 МЕ/мл и выше [8]. Иммунизация тремя дозами противодифтерийного анатоксина создает защиту от заболевания на 5–10 лет, но для поддержания необходимого уровня популяционной

защиты требуется постоянное введение бустерных доз анатоксина в рамках Национального календаря профилактических прививок.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). *Diphtheria – Reported cases by country*. Geneva: WHO; 2022. Available at: https://apps.who.int/gho/data/view.main.1540_41?lang=en
2. Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. *Increase of reported diphtheria cases due to *Corynebacterium diphtheriae* among migrants in Europe – 6 October 2022*. ECDC: Stockholm; 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/diphtheria-cases-migrants-europe-corynebacterium-diphtheriae-2022.pdf>
3. World Health Organization (WHO). *Diphtheria tetanus toxoid and pertussis (DTP) vaccination coverage*. Geneva: WHO; 2022. Available at: <https://immunizationdata.who.int/pages/coverage/DTP.html?CODE=AFG+SYR&ANTIGEN=DTPCV3&YEA>
4. Kharseyeva G.G. *Difteriya: mikrobiologicheskiye i immunologicheskiye aspekty*. M.: Prakticheskaya meditsina. 2014; 241 p. (in Russian)
5. Sharma N.Ch., Efstratiou A., Mokrousov I. Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):81. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0131-y>. doi: 10.1038/s41572-019-0131-y
6. Clarke K.E.N., MacNeil A., Hadler S., Scott C., Tiwari T.S.P., Cherian T. Global epidemiology of diphtheria, 2000–2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25:1834–42. doi: 10.3201/eid2510.190271
7. *Metody kontrolya. Biologicheskiye i mikrobiologicheskiye faktory vzbuditelya difterii*. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200106907>. (in Russian)
8. Kolodkina V.L., Samoylovich Ye.O., Martynov V.S. Populyatsionnyy immunitet k difterii i stolbnyaku v Respublike Belarus' v usloviyakh mnogoletney immunizatsii. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. 2018;17(3):19–26. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-19-26. (in Russian)
9. *Instruktsiya po taktike provedeniya profilakticheskikh privivok sredi naseleniya v Respublike Belarus: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus ot 3 marta 2014 № 191*. (in Russian)