

А.В.Цинзерлинг, С.Н.Кадырова, В.А.Цинзерлинг

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ДИФТЕРИИ У ВЗРОСЛЫХ

Кафедра патологической анатомии, Санкт-Петербургской педиатрической академии

AIRWAY INJURY DURING DIPHTHERIA IN ADULTS

A.V.Zinzerling, S.N.Kaduirova, V.A.Zinzerling

S u m m a r y

Clinical anatomical analysis in 107 diphtheria cases with lethal outcomes was carried out in adults during 1991 to 1995. The airway injury is the most frequent complication of diphtheria cases in modern time. The inflammation character manifestates in its early progressing and spreading down to bronchioli. During diphtheria, the lung injury has a nonhomogenous character, that is caused by differet agents. Caused by diphtheria corin bacteria, the changes in airways are quite featurefull and allow to carry out morphologic diagnostics among different ethiological entities.

Р е з ю м е

Проведен клинико-анатомический анализ 107 наблюдений дифтерии с летальным исходом у взрослых в период с 1991 по 1995 гг. Поражение органов дыхания является самым частым осложнением современной дифтерии. Особенностью крупа является его раннее развитие и распространение вплоть до бронхиол. Поражения легких при дифтерии носят неоднородный характер, что обусловлено различными возбудителями. Изменения, вызываемые в респираторных отделах дифтерийными коринобактериями, весьма характерны и позволяют проводить морфологическую дифференциальную диагностику с другими этиологическими формами.

Дифтерия, как известно, является в основном острой респираторной инфекцией. По материалам детских больниц за прошлые годы в качестве осложнений и причин смерти на первом месте называют круп и пневмонии [4,8,12]. Как же обстоит дело с поражением органов дыхания у взрослых?

Традиционным было мнение, что круп у взрослых встречается редко, протекает относительно легко и поэтому часто остается прижизненно нераспознанным [5]. С повышением заболеваемости и летальности, отмечаемым в Санкт-Петербурге с 1991 г., заметно участилась диагностика тяжелых форм крупа и пневмоний [7], к сожалению, часто распознаваемых лишь посмертно [2]. Бронхоскопический метод, активно внедряемый в последнее время, значительно расширил возможности диагностики и активного лечения крупа [3].

Вместе с тем вопросы клиники и морфологии дифтерийных пневмоний остаются недостаточно изученными. В исследованиях, проводившихся в прежние годы, приводятся лишь их краткие описания. Одни исследователи рассматривали поражения легких как интерстициальную [1], другие — как катаральную, фиброзную [6] или серозно-геморрагическую [11] бронхопневмонии. Имеются сведения о развитии абсцедирующей, гангренозной форм пневмонии. Лишь в единичных работах [9] предпринимались попытки связать особенности прояв-

ления пневмонии с характером возбудителя. Почти не изучен вопрос о роли вирусно-бактериальных ассоциаций; противоречивы сведения о влиянии трахеостомии на развитие крупа и пневмоний при дифтерии [5,13].

В настоящей работе проведен клинико-анатомический анализ 107 наблюдений дифтерии у взрослых, умерших с 1991 по 1995 г. в инфекционной больнице № 30 им.С.П.Боткина на 1—120-й день заболевания. Возраст умерших — 18—81 год, возраст “риска” — 45—48 лет (40 человек, 37,4%). Среди умерших мужчин было 53, женщин — 54. Страдали хроническим алкоголизмом 74 (69,2%) человека. Были привиты по эпидемиологическим показаниям в 1993—1995 гг. 12 (11,2%) человек, из них 1 ревакцинирован. Дифтерия была подтверждена бактериологически в 100 наблюдениях, в остальных — гистобактериологически. В одном наблюдении с прижизненной диагностикой крупозной пневмонии, дифтерия была нераспознана.

Причинами смерти были круп и пневмонии — 65 (60,7%) наблюдений, интоксикация — 22 (20,6%), миокардит — 15 (14%), полиневрит и его последствия — 4 (3,8%), септикопиемия — 1 (0,9%) наблюдение.

Исследование материала проводилось цитологическим (окраска по Павловскому) и гистологическими (окраска по Граму, азур-эозином по Романовскому, ван-Гизону, Шабадашу, метиленовым синим, ШИК-

Т а б л и ц а 1

Клиническая и морфологическая частота диагностики круп и пневмонии

Группа	Частота круп		Частота пневмоний	
	клинически	морфологически	клинически	морфологически
1-я (n=38)	12	—	8	12
2-я (n=3)	2	3	—	2
3-я (n=65)	42	54	33	51
4-я (n=1)	—	—	—	1
Всего ...	56	57	41	65

реакцией) в сопоставлении с прижизненными и посмертными бактериологическими исследованиями. Группу сравнения составили 30 больных с недифтерийным пленчатым поражением дыхательных путей (кандидозные, химический ожог), а также с острыми инфекционными заболеваниями (крупозная пневмония, острые кишечные инфекции, менингококковая инфекция, вирусный гепатит), осложненными пневмониями, вызванными пневмо-, стрепто-, стафилококками, синегнойной палочкой, клебселлами, эшерихиями и протеем.

С учетом клинических форм материал был разделен на четыре группы: 1-я — дифтерия носа и ротоглотки (зева) — 38 (35,5%) наблюдений; 2-я — дифтерия гортани — 3 (2,8%), расцененная как первичная без поражения зева, причем в 1 наблюдении она развилась на фоне тонзиллэктомии, 3-я группа — дифтерия носа, зева, гортани — 65 (60,7%) наблюдений с вторичным поражением гортани, 4-я группа — редкие локализации с атипичным (вне дыхательных путей) внедрением возбудителя, из них 1 (0,93%) наблюдение раневой дифтерии с развитием дифтерийного тромбоза эндокардита и септикопиемии.

Клинико-анатомическое сопоставление этих групп выявило различие в частоте диагностики круп и пневмонии (табл.1). Как видно из табл.1, круп и пневмонии чаще развиваются при формах дифтерии с

поражением гортани; несоответствие их клинической и морфологической диагностики связано со стенозом глотки при крупе и трудностями клинко-рентгенологической диагностики пневмонии в раннем периоде болезни.

Анализ клинических и морфологических проявлений круп позволил выделить два его варианта: крупозный трахеобронхит (условно обозначенный крупом I степени) и крупозный бронхо-бронхиолит (круп II степени). Пневмонии оценивались в зависимости от их этиологии: вызванные самой дифтерийной палочкой, вторичной бактериальной флорой; смешанной флорой (дифтерийной палочкой в сочетании с другими бактериями).

Развитие круп и пневмонии зависело от продолжительности заболевания (табл.2). Как видно из табл.2, при поражении гортани с первых дней болезни развивался фибринозный трахеобронхит (круп I степени), распространение которого в нисходящем направлении уже к концу 1-й недели приводило не только к развитию крупозного бронхо-бронхиолита, но и нередко (почти в каждом третьем случае с комбинированным поражением зева) — к фибринозному эзофагиту и гастриту. Развитие дифтерийной пневмонии при поражении гортани чаще происходило к концу 1-й — началу 2-й недели (12 наблюдений, 11,2%). Пневмонии, вызванные вторичной флорой, развивались преимущественно с 6—7-го дня болезни.

Особенности поражения дыхательных путей и легких, вызванного дифтерийной палочкой

Дифтерийный трахеобронхит (круп I степени) клинически характеризовался нарушением дыхания по инспираторному типу (стенотическое, шумное дыхание с частотой до 28 в 1 мин) с развитием эпизодов психомоторного возбуждения, которое у лиц, страдавших хроническим алкоголизмом, расценивалось как проявление алкогольного делирия. Характерного крупозного кашля ни в одном случае не отмечалось. При дифтерии зева клинику круп имитировал отек гортани и стеноз глотки, в связи с чем производилась трахеостомия.

Т а б л и ц а 2

Зависимость развития круп и пневмонии при дифтерии от длительности заболевания

День болезни	Дифтерия носа, зева						Дифтерия гортани					Дифтерия носа, зева, гортани						
	Всего	круп		пневмонии			Всего	круп		пневмонии			Всего	круп		пневмонии		
		1	2	дф	вт	см		1	2	дф	вт	см		1	2	дф	вт	см
1—3-й	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	3	1	1	2	—	
4—7-й	13	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	40	14	20	7	18	6	
8—14-й	4	—	—	—	1	—	2	1	1	—	—	13	2	9	3	7	3	
15—21-й	4	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	2	—	1	—	1	1	
свыше 21-го дня	11	—	—	—	8	—	—	—	—	—	—	4	1	3	—	2	—	
Итого ...	38	—	—	—	12	—	3	1	2	1	—	65	20	34	11	30	10	

Примечание. 1 — трахеобронхит, 2 — бронхит и бронхиолит; дф — дифтерийная, вт — вторичная, см — смешанная.

Морфологически определялось фибринозно-катаральное воспаление с четкой зональностью: поверхностные слои типичной фибринозной пленки были представлены зоной коагуляционного некроза с большим количеством коринебактерий. В сохранившихся парабазальных слоях отмечался слой слизи, способствующий легкому отторжению фибринозной пленки крупными пластами. В подлежащих тканях — зона реактивного воспаления, представленная грануляционной тканью с лимфоцитарной инфильтрацией в подслизистой оболочке, и широкая зона отека, богатого фибрином, распространявшимся на глубокие слои. Пленки появлялись с 1—2-го дня заболевания в виде желевидной массы, приобретающей типичный вид к 3—6-му дню болезни (рисунок, А). Отторжение пленок происходило с развитием демаркационного воспаления на 5—12-й день, а при активной специфической терапии — на 4—6-й день болезни. Попытки удаления пленок путем активной аспирации во время бронхоскопии в первые дни заболевания приводили к их повторному образованию. Клинически “купированный” круп без пленчатых наложений распознавался по комплексу остаточных морфологических изменений в стенке и бактериологическому выявлению возбудителя до 3 нед. заболевания.

Дифтерийный бронхо-бронхиолит (круп II степени) клинически характеризовался нарушением дыхания по экспираторному типу с нарастанием одышки до 32—40 в 1 мин, стридорозным дыханием, быстрым прогрессированием симптомов асфиксии и обтурационной дыхательной недостаточности.

Морфологически определялись фибринозные или фибринозно-гнойные массы, обтурировавшие просветы мелких бронхов и бронхиол с сохранением или частичным некрозом их стенок, перифокальная реакция отсутствовала (см. рисунок, Б). Бронхо-бронхиолит развивался с 3—4-го дня, достигая пика к 7—12-му дню, приводил к смерти от острой обтурационной дыхательной недостаточности; разрешения процесса не отмечалось. Трахеобронхиальный лаваж и аспирация при таких поражениях эффекта не имели.

Поражение легких коринебактериями происходило в двух вариантах.

1) При токсических формах дифтерии зева, в том числе с поражением гортани, в 28 (26,2%) наблюдениях со 2-го по 7-й день болезни обнаруживались изменения, обозначенные нами как токсическое легкое. Клинически они сопровождались развитием инфекционно-токсического шока I—II степени, рентгенологически этот процесс оценивался как венозный застой с начальными стадиями отека легких. Морфологически в разных долях легких определялись крупноочаговые или субтотальные фокусы серозно-геморрагического отека легких на фоне нарушения микроциркуляции: пареза капилляров и венул со стазами эритроцитов и лимфоцитов, распространенных рыхлых предтромбов и микротромбов (фибриновые, эритроцитарные, смешанные). В просветах капилляров, реже альвеол, — большое количество мегакариоцитов. Наряду с этим отмечались множественные интраальвеолярные и интра-

бронхиальные диапедезные кровоизлияния, мелкоочаговые ателектазы и островки эмфиземы, в мелких и средних бронхах — явления бронхоспазма.

2) Пневмонии, вызванные дифтерийной коринебактерией (12 наблюдений). Клиническая симптоматика была скудной: непостоянные разнокалиберные влажные хрипы и ослабление дыхания при отсутствии кашля и температурной реакции. Нарастание одышки и прогрессирование признаков острой дыхательной недостаточности оценивались клиницистами как проявление дистресс-синдрома или отека легких.

При морфологическом исследовании фибринозная бронхопневмония носила преимущественно лобулярный характер и обнаруживалась в парацентральных и базальных отделах легких. В начальных стадиях в просветах альвеол — рыхлый фибринозный экссудат, который быстро уплотнялся, иногда (в 4 наблюдениях) коагулированный фибрин принимал форму плотных пристеночных кольцевидных или фрагментированных мембран, напоминающих гиалиновые. С 5—6-го дня к фибрину примешивались лейкоциты (см. рисунок, В), а с 10—12-го дня активизировалась макрофагальная реакция. С 12—14-го дня начиналось рассасывание фибрина, причем макрофаги трансформировались в “гигантские клетки” (см. рисунок, Г). В 3 наблюдениях к началу 3-й недели заболевания обнаруживались признаки карнификации. Отмечалось сочетание организации экссудата и свежего пропотевания фибрина, что придавало пестроту и мозаичность общей морфологической картине. В 3 наблюдениях пневмония сопровождалась серозным или серозно-фибринозным плевритом с большим количеством коринебактерий, причем в одном из них развивался спонтанный пневмоторакс на фоне разрыва эмфизематозной буллы.

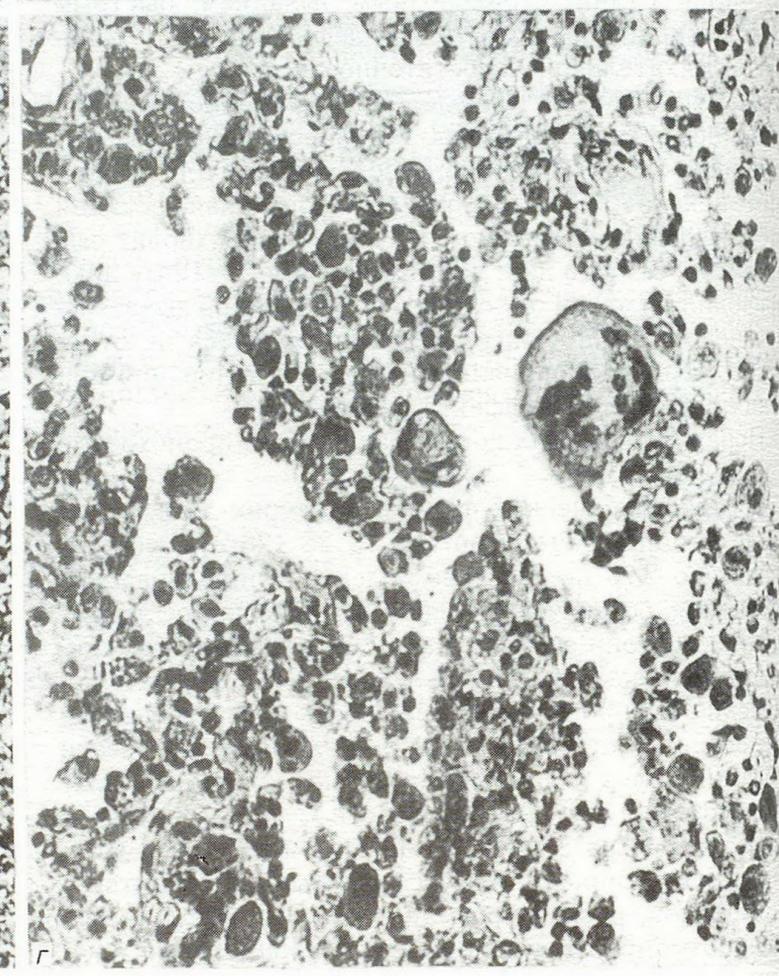
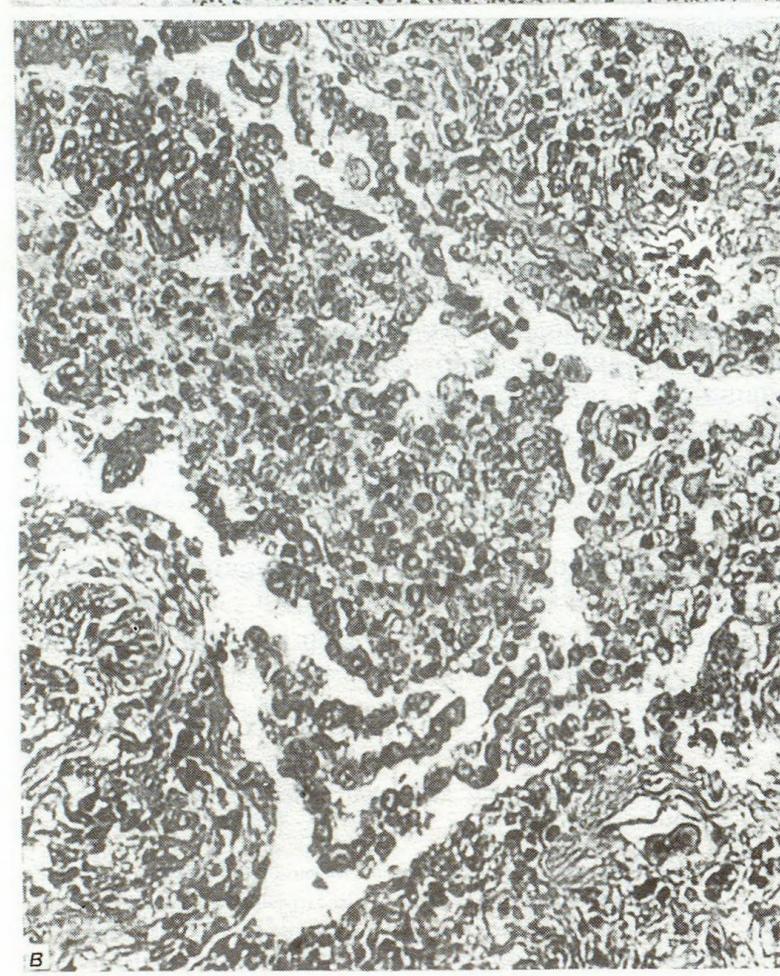
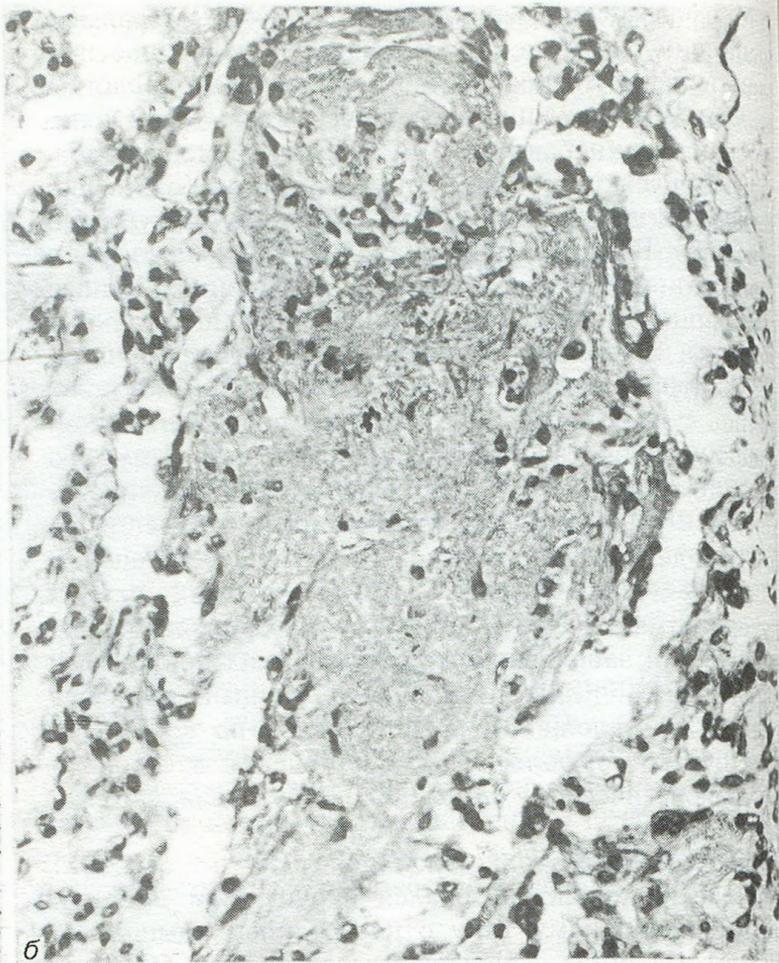
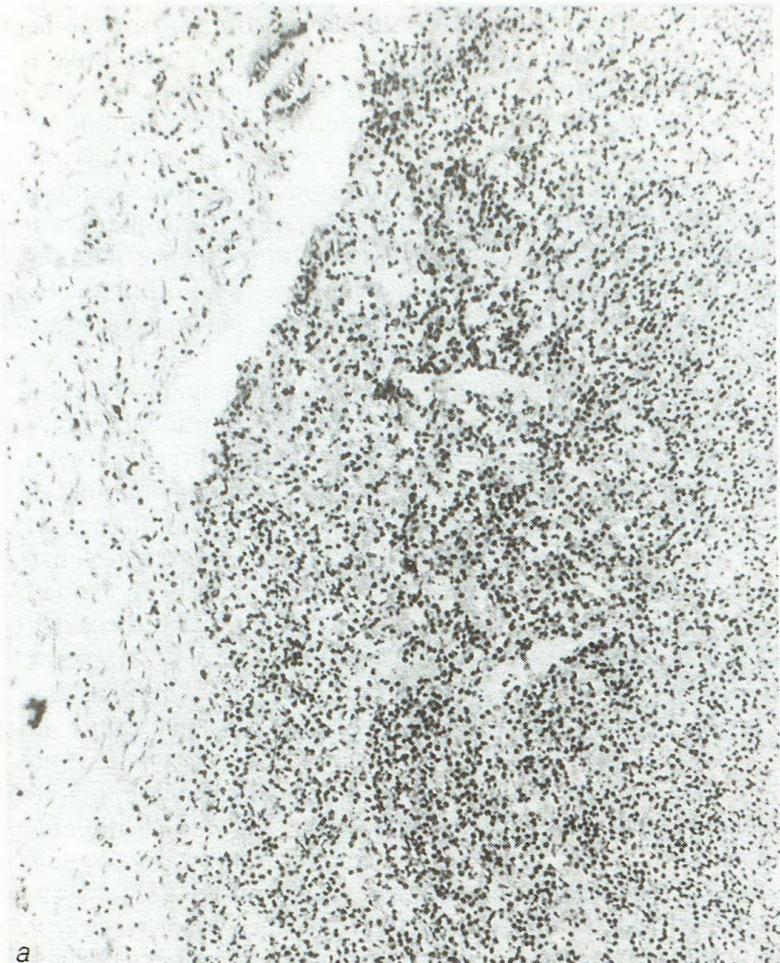
Редкими вариантами пневмонии, вызванной дифтерийной палочкой, были: 1) инфаркт-пневмония (1 наблюдение) на фоне тромбоза трикуспидального клапана, 2) деструктивная пневмония (1 наблюдение) с образованием полости, в уплотненных стенках которой обнаруживались коринебактерии, 3) пневмония, развившаяся в поздние сроки болезни на фоне полиневропатии (1 наблюдение) в связи с аспирацией, сопровождавшаяся образованием продуктивных гранулем с большим количеством клеток инородных тел.

Пневмонии, вызванные вторичной бактериальной флорой

Условно такие пневмонии были разделены на две группы: 1-я — пневмонии с отчетливым проявлением структурных изменений, типичных для выделенных

Рис. Поражения органов дыхания при дифтерии. Окраска гематоксилином-эозином.

а — начало отторжения пленки при крупозном трахеобронхите (6-й день болезни). Слой слизи под гнойно-фибринозной пленкой. $\times 200$; б — дифтерийный бронхиолит (8-й день болезни). Обтурация фибрином просвета бронхиолы, перифокальная реакция отсутствует. $\times 400$; в — дифтерийная бронхопневмония (8-й день заболевания). В просветах альвеол фибринозно-лейкоцитарный экссудат. $\times 200$; г — дифтерийная пневмония (25-й день болезни). Признаки организации фибринозного экссудата с макрофагальной реакцией и образованием “гигантских клеток”. $\times 400$.



при бактериологическом исследовании возбудителей; 2-я — очаговые бронхопневмонии со структурными изменениями, мало зависящими от этиологии процесса.

Среди вторичных пневмоний 1-й группы нам удалось выявить процессы, типичные для стафилококковых (2 наблюдения), стрептококковых (1 наблюдение), псевдомонозных (2 наблюдения), пневмококковых (1), клебсиеллезных (2) поражений. Характер наблюдавшихся при них структурных изменений полностью соответствовал описаниям *А.В.Цинзерлинга* [10]. В 15 наблюдениях, составивших 2-ю группу, обнаруживалась бронхопневмония с очаговой нейтрофильной инфильтрацией, без четких морфологических особенностей и небольшим количеством палочек и кокков при гистобактериоскопическом исследовании.

Особого внимания заслуживают кандидозные поражения органов дыхания (6 наблюдений). Они сопровождались образованием кандидозных пленчатых наложений на миндалинах, слизистых оболочках полости рта, гортани, трахеи. Такие пленки, преимущественно крупноостровчатые, рыхлые, творожистого вида и цвета, образуются на поверхностях отторжения дифтерийных пленок. Микроскопически в стенках трахеи, бронхов — гнойное, с изъязвлением, воспаление с большим количеством псевдомицелия гриба, проникающего в подслизистую и мышечную оболочки и их сосуды. На таком фоне в 1 наблюдении развилась кандидозная септикопиемия, в том числе с метастатической и серозно-гнойной бронхопневмонией.

Особенностями пневмоний, вызванных смешанной флорой, было сочетание пневмонических фокусов, обусловленных различными возбудителями, в разных участках легких.

Из 57 наблюдений с наложением трахеостомы круп отмечался у 37, пневмония — у 34 больных. В то же время в случаях, когда в связи с кратковременностью наблюдения или отсутствием признаков стеноза трахеостомия не была выполнена, морфологически круп отмечался у 20 больных, пневмония — у 32. Эти данные не позволили сделать выводов о роли трахеостомии для развития крупа и пневмонии. Не обнаружено четкой зависимости развития крупа и пневмонии от степени интоксикации, эквивалентом которой считался токсический отек клетчатки шеи.

О возможной роли вирусно-бактериальных ассоциаций свидетельствовали умеренные проявления респираторных инфекций: при РНК-вирусной инфекции — в виде сочности образующего небольшие разрастания бронхиального эпителия и десквамации альвеоцитов (9 наблюдений), при ДНК-вирусной инфекции — в виде укрупнения и гиперхроматоза ядер альвеолярного и бронхиального эпителия, изредка с их мелкоглыбчатым распадом (12 наблюдений). У 7 больных были признаки смешанной РНК- и ДНК-вирусной инфекции.

Таким образом, поражение органов дыхания является самым частым осложнением современной дифтерии у взрослых. Круп и пневмонии при дифтерии развиваются вследствие поражения гортани, которое практически всегда является “вторичным” по отношению к дифтерии зева.

Особенностью крупа при современной дифтерии у взрослых является его раннее развитие и распространение фибринозного воспаления вплоть до бронхиол. Возможными факторами, способствующими распространению процесса, являются преморбидные состояния, прежде всего хронический алкоголизм, а также другие вирусные, бактериальные и грибковые возбудители. Поражение дыхательной трубки зависит от его уровня, что определяет возможности активного лечения и исход. Трахеостомия, бронхоскопическая аспирация и трахеобронхиальный лаваж дают при лечении трахеобронхита лишь временный эффект, при бронхолите же такая терапия неэффективна. Между тем показанием к трахеостомии, как правило, является обусловленная распространенным бронхолитом асфиксическая стадия, являющаяся по сути терминальной и требующая, вероятно, применения более эффективных методов лечения (гипербарическая оксигенация и др.).

Поражения легких при дифтерии носят неоднородный характер, что обусловлено различными возбудителями. Изменения, вызываемые в респираторных отделах коринебактериями — образование плотного фибринозного экссудата при минимальной клеточной реакции на ранних сроках и гигантоклеточной на поздних, при условии бактериологического подтверждения, весьма характерны и позволяют проводить морфологическую дифференциальную диагностику с другими этиологическими формами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишневецкая Л.О. // Журн. микробиол.— 1947.— № 5.— С.15—16.
2. Кадырова С.Н. // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 5-й: Сборник резюме.— М., 1995.— № 702.
3. Капустян В.А., Болдырев В.В., Малеев В.В., Михайлова Е.И., Седак Е.Ф. // Журн. микробиол.— 1994.— № 4.— С.19—22.
4. Колли В.А. // Сборник монографий по дифтерии / Под ред. Ф.М.Блюменталю, М.М.Грана. Отдел 3. (Клиника дифтерии).— М., 1916.— Вып.3.— Монография 8.— С.1—103.
5. Молчанов В.И. Дифтерия.— М.: Медгиз, 1960.
6. Неведомский П.М. // Мед. обзор.— 1912.— Т.77, № 4.— С.329.
7. Покровский В.И. // Тер. арх.— 1985.— № 5.— С.119—122.
8. Розанов С.Н. Дифтерийный круп у детей.— М., 1956.
9. Цинзерлинг В.Д. // Вопросы патологической анатомии пневмонии.— М.; Л., 1951.— Т.8.— С.5—16.
10. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза.— Спб.: Сотис, 1993.
11. Штейн Т.А. // Арх. пат.— 1948.— № 2.— С.75—82.
12. Эгиз Б.А. // Сборник монографий по дифтерии / Под ред. Ф.М.Блюменталю, М.М.Грана.— Отдел 3 (Клиника дифтерии).— М., 1916.— Вып.3.— Монография 7.— С.1—44.
13. Kirch E. // Z. Kinderheilk.— 1922.— Bd 33.— S.229—247.