

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*О.І. Сміян, Т.П. Бинда*

**КОНСПЕКТ ЛЕКЦІЙ**  
**З КУРСУ “ДИТЯЧІ ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ”**  
**НА ТЕМУ “ДИФТЕРІЯ. МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ”**  
*для лікарів, лікарів-інтернів, субординаторів*  
*і студентів 5-го курсу*  
*спеціальності 7.110101 денної форми навчання*

**Затверджено**  
**на засіданні кафедри як**  
**конспект лекцій з дисципліни**  
**“Дитячі інфекційні хвороби”**  
**Протокол № 8 від 01.04.2003 р.**

**СУМИ ВИД-ВО СУМДУ 2003**

## **ДИФТЕРІЯ**

**ДИФТЕРІЯ – ЦЕ ГОСТРЕ АНТРОПОНОЗНЕ ТОКСИКО-ІНФЕКЦІЙНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ З КРАПЛИНИМ МЕХАНІЗМОМ ПЕРЕДАЧІ, ЯКЕ КЛИКАЄТЬСЯ КОРИНЕБАКТЕРІЯМИ ДИФТЕРІЇ І ХАРАКТЕРИЗУЄТЬСЯ ФІБРИНОЗНИМ ЗАПАЛЕННЯМ У МІСЦІ ПРОНИКНЕННЯ ТА ЗАГАЛЬНОТОКСИЧНИМИ ПРОЯВАМИ З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА НЕРВОВОЇ СИСТЕМ.**

### **Короткі історичні відомості.**

Згадки про захворювання, яке нагадує дифтерію, знайдені в документах IV—III ст. до н. е. У I—II ст. н. е. воно описане під назвами "сірійська хвороба", "єгипетська хвороба", "задушлива хвороба" тощо. Відомі великі епідемії дифтерії (наприклад, у XVII ст.); французький учений Бретонно описав у середині XIX ст. різні клінічні форми "смертельної виразки глотки", він же запропонував назву хвороби — "дифтерит", а його учень А. Труссо замінив його терміном, яким ми користуємося нині, — "дифтерія".

Збудник дифтерії було відкрито лише у 80-х роках XIX ст. майже одночасно двома вченими — Клебсом (1883) і Леффлером (1884). Перший виявив збудник у дифтерійних плівках, другий — описав його властивості. Тоді ж збудник одержав свою повну «назву» від трьох грецьких слів: когунее (потовщення), bacterion (палка), diphtherion (плівка), що означає булавоподібно потовщені палички, які спричиняють утворення плівок. У 1888 р. Ру вдалося виділити специфічний дифтерійний токсин.

Першим серйозним кроком на шляху боротьби з дифтерією було одержання протидифтерійної сироватки (Ру, Іерсен, Берінг), оскільки її застосування дозволило істотно знизити летальність, яка досягала в той час серед дітей, які захворіли, 70—80 %. У 1902 р. ці роботи було відзначено Нобелівською премією.

Завдяки серйозним дослідженням Гленна і Рамона, проведеним у США з 1923 до 1928 р., вдалося одержати

дифтерійний анатоксин і обґрунтувати можливість і необхідність імунізації дітей анатоксином.

### **Актуальність теми.**

У СРСР закон про обов'язкову імунізацію дітей проти дифтерії було прийнято ще в 30-ті роки ХХ ст., що дозволило до середини 70-х років практично ліквідувати дифтерію. Вона реєструвалася у вигляді поодиноких випадків (по Україні показник захворюваності на дифтерію у 1981 р. становив 0.06 на 100000 населення). Проте хвороба періодично нагадувала про себе в різних, навіть розвинутих, країнах.

З кінця 80-х — початку 90-х років почалася епідемія дифтерії, яка охопила переважно республіки колишнього Радянського Союзу (понад 95 % усіх захворювань, зареєстрованих у Європі), максимум захворюваності припадав на Росію та Україну. Так, уже в 1991 р. захворюваність в Україні становила 2,2 на 100 000 населення, продовжуючи зростати. Ще й зараз, майже через 10 років, подолати повністю епідемію не вдалося.

Особливістю даної епідемії є значна перевага серед захворілих дорослого населення над дитячим (співвідношення 7:1—5:1). Найвища захворюваність реєструється у великих містах (Москва, Санкт-Петербург, Київ).

Ситуація, що виникла з дифтерією, свідчить про те, що керовані інфекції залишаються підконтрольними лише доти, доки про них пам'ятають, ними займаються. Недотримання графіка щеплень, необґрунтована відмова від них, велика кількість протипоказань негайно призводять до активації епідпроцесу.

### **Етіологія**

**ЗБУДНИК ДИФТЕРІЇ НАЛЕЖИТЬ ДО РОДУ  
CORYNEBACTERIUM, ВИДУ CORYNEBACTERIUM  
DIPHTHERIAE (C. DIPHTHERIAE).**

**C. DIPHTHERIAE – ЦЕ НЕРУХОМІ, ТОНКІ,  
ГРАМППОЗИТИВНІ ПАЛИЧКИ, ДОВЖИНОЮ ВІД 1 ДО 8**

**МКМ, МОРФОЛОГІЧНОЮ ОЗНАКОЮ ЯКИХ Є  
БУЛАВОПОДІБНЕ (CORINE - ГРЕЦ. СЛОВО БУЛАВА)  
ПОТОВЩЕННЯ НА КІНЦЯХ ЗА РАХУНОК ДОБРЕ  
СФОРМОВАНИХ ЗЕРЕН ВОЛЮТИНУ ТА  
РОЗТАШУВАННЯ МІКРОБІВ ОДИН ВІДНОСНО ОДНОГО  
ПІД КУТОМ У ВИГЛЯДІ РИМСЬКОЇ П'ЯТІРКИ. СПОР НЕ  
УТВОРЮЮТЬ, МАЮТЬ МІКРОКАПСУЛУ. ЗА  
НЕЙСЕРОМ ПОТОВЩЕННЯ ФАРБУЮТЬСЯ В ТЕМНО-  
СИНИЙ, МАЙЖЕ ЧОРНИЙ КОЛІР, А БАКТЕРІАЛЬНІ  
КЛІТИНИ - В СВІТЛО-КОРИЧНЕВИЙ. ТЕМПЕРАТУРНИЙ  
ОПТИМУМ РОСТУ +37 °С, РН – СЛАБКОЛУЖНА, КРАЩЕ  
РОСТУТЬ БАКТЕРІЇ НА СЕРЕДОВИЩІ ЛЕФФЛЕРА  
(БИЧАЧА СИРОВАТКА, ЩО ЗГОРНУЛАСЯ) І НА  
ТЕЛУРИТОВОМУ СЕРЕДОВИЩІ.**

**КОРИНЕБАКТЕРІЇ ФЕРМЕНТУЮТЬ ГЛЮКОЗУ,  
РОЗЩЕПЛЮЮТЬ ЦИСТИН, ВІДНОВЛЮЮТЬ НІТРАТИ У  
НІТРИТИ. РАЗОМ З ЦИМ ОДНІ ШТАМИ ЗБУДНИКА  
ЗАХВОРЮВАННЯ МАЮТЬ ВЛАСТИВІСТЬ  
ФЕРМЕНТУВАТИ КРОХМАЛЬ (ВАРІАНТ GRAVIS), ІНШІ  
ВІДНОСНО НЬОГО ІНДИФЕРЕНТНІ (MITIS), ІСНУЄ  
ТАКОЖ ПРОМІЖНИЙ ВАРІАНТ МІКРОБІВ  
(INTERMEDIUS). НА ПІДСТАВІ ЦЬОГО ЗА  
ФЕРМЕНТАТИВНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ВИДІЛЯЮТЬ  
ТРИ СТАБІЛЬНІ ТИПИ (БІОВАРИ) ДИФТЕРІЙНИХ  
ЗБУДНИКІВ: GRAVIS, INTERMEDIUS, MITIS.**

**ДИФТЕРІЙНІ ЗБУДНИКИ МАЮТЬ 2 ОСНОВНІ ТИПИ  
АНТИГЕНІВ:**

- О-антигени (термостабільні, які дають перехресні реакції з антисироватковими, до антигенів мікобактерій та нокардій);

- К-антигени (поверхневі, термолабільні, видоспецифічні, що містять нуклеопротейди і білки, які мають виражену імуногенність). Властивості К-антигену лежать в основі розподілу біоварів дифтерійних збудників на штами.

Особливістю цих збудників є здатність продукувати різні фактори патогенності, головними з яких є екзотоксин та

біологічно активні речовини. Екзотоксин – це термолабільний імуногенний білок, що розчиняється в сольових розчинах і складається із двох фрагментів: А (термолабільна фракція) - у культурі тканин викликає цитотоксичний ефект; В (термостабільна фракція) - є рецепторно - зв'язувальною частиною, яка сприяє проникненню токсину А в клітину.

Екзотоксин за своєю силою поступається лише ботуліністичному та правцевому. Летальна доза 100 мг/кг. Його дія зумовлена пригніченням біосинтезу клітинного білка. Між належністю мікроорганізмів до певних біохімічних варіантів та клінічними формами захворювання (легкою, середньої тяжкості та тяжкою) залежності немає. Синтез дифтерійного токсину мікробними клітинами детермінований спеціальним геномом ( $tox^+$ ), який локалізується в ДНК лізогенного фага. Токсин продукують мікроби великих розмірів, в яких відмічається спонтанна продукція фага. Генетичні структури, які регулюють синтез токсину, функціонують незалежно від усіх органодів, що забезпечують життєдіяльність мікробів. У зв'язку з цим коринебактерії можуть втрачати ген ( $tox^+$ ) та патогенні властивості. В лабораторних умовах доведена можливість конверсії нетоксигенних штамів у токсигенні за допомогою бактеріофага, який має геном токсигенності. Цей феномен має назву лізогенної конверсії. Лізогенні штами збудників мають такі самі властивості, що і збудники захворювання, які циркулюють в колективах.

### **Є ДАНІ, ЩО В ПРИРОДНИХ УМОВАХ ЛІЗОГЕННА КОНВЕРСІЯ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ВІДБУВАЄТЬСЯ ДУЖЕ РІДКО.**

У процесі життєдіяльності дифтерійні бактерії, крім екзотоксину, продукують нейрамінідазу, гіалуронідазу, некротизуючий дифузний фактор тощо. Фермент цистиназа дозволяє диференціювати дифтерійні бактерії від інших видів коринебактерій та дифтероїдів.

У лабораторних умовах для підтримання росту коринебактерій використовують кров'яний агар, телуритовий агар. Середовища з додаванням телуриту калію та телуриту

натрію (середовища Клауберга) є елективними; через 24-48 год формуються колонії *S. diphtheriae* чорного кольору, які виділяються на червоному кольорі середовища.

Дифтерійні бактерії стійкі до факторів навколишнього середовища: в дифтерійній плівці, крапельках слюни, на іграшках, ручках дверей вони зберігаються 15 днів (восени - до 5 міс.), у воді і молоці виживають до 6-20 днів, на предметах залишаються життєздатними без зниження патогенних властивостей до 6 міс. Кип'ятіння і 1% розчин сулеми знищують їх через 1 хв, у 10% розчині перекису водню - через 3 хв, чутливі до дії дезінфекційних розчинів (хлораміну, фенолу), багатьох антибіотиків (еритроміцину, рифампіцину, пеніциліну тощо).

### Епідеміологія

Сприйнятливість до дифтерії загальна, саме тому її відносили до дитячих інфекцій, оскільки практично кожний за відсутності імунітету і за умови широкої циркуляції збудника міг заразитися і перехворіти на дифтерію ще в дитячому віці. У зв'язку з тим, що дифтерія – керована інфекція, сьогодні захворюють переважно нещеплені або неправильно щеплені.

**Джерелом інфекції** є хворий або носій токсигенного штаму збудника. Хворий на дифтерію може бути заразним, починаючи з останнього дня інкубаційного періоду, і особливо у період розпаду хвороби. Найбільш епідеміологічно небезпечні хворі на дифтерію зіва, носа, гортані, які активно виділяють збудника захворювання у зовнішнє середовище. Менш небезпечні у цьому відношенні хворі на дифтерію очей, шкіри, ран та інших локалізацій, які здатні розповсюджувати інфекцію контактним шляхом (через руки, предмети побуту). Інфікуюча здатність здорових носіїв токсигенних коринібактерій в десятки разів нижча, ніж у хворих з ураженням тканин, органів респіраторного тракту. Але відсутність у них яких-небудь зовнішніх ознак носійства патогенних мікробів не дозволяє контролювати розповсюдження ними інфекції та здійснювати у таких випадках протиепідемічні заходи. Здорових носіїв токсигенних дифтерійних паличок виявляють тільки у випадках

масових обстежень організованих колективів, які проводяться за епідемічними показаннями. В результаті не менше як 90% захворювань на дифтерію обумовлені розповсюдженням інфекції здоровими носіями.

**Розрізняють 5 видів носійства збудника дифтерії:**

**- ТРАНЗИТОРНЕ ( ОДНОРАЗОВО ВИЯВЛЯЄТЬСЯ ЗБУДНИК);**

**- КОРОТКОЧАСНЕ ( ЯКЕ ПРОДОВЖУЄТЬСЯ ДО 2 ТИЖНІВ);**

**- СЕРЕДНЬОЇ ТРИВАЛОСТІ (ВІД 15 ДІБ ДО 1 МІСЯЦЯ);**

**- ДОВГОТРИВАЛЕ (ДО 6 МІС.);**

**- хронічне (більше 6 міс.).**

### **Шляхи передачі :**

- повітряно - краплинний (частіше призводить до розвитку дифтерії зів)

- контактно-побутовий ( через забруднені руки, речі, білизну), у таких випадках виникають екстрафарингеальні форми;

- аліментарний ( через харчові продукти, особливо молочні).

Вхідними воротами найчастіше є слизова оболонка мигдаликів, рідше – носа, глотки, гортані, ще рідше - очей, статевих органів, шкіри.

Сприйнятливість до дифтерії висока і визначається рівнем антитоксичного імунітету. Вміст у крові 0,03 АО/мл специфічних антитіл забезпечує захист від захворювання, але не перешкоджає формуванню носійства патогенних мікробів.

У зв'язку з тим, що проводиться планова імунізація дітей, хворіють переважно дорослі ( 80%) і діти старшого віку, нещеплені або неправильно щеплені проти дифтерії.

Серед щеплених дітей хвороба має легкий перебіг і не фіксується летальних випадків. Новонароджені та діти першого

року життя хворіють рідко, тому що мають природжений пасивний імунітет.

Індекс контагіозності становить 6-15%.

Строки санації хворих на дифтерію різні і не залежать від тяжкості захворювання - в середньому до 15-20-го дня хвороби.

Найбільша кількість захворювань реєструється в осінньо - зимовий період. Захворюваність має спорадичний характер. Показник захворюваності в містах у 2,5 разу вищий, ніж у сільській місцевості. Зокрема, причиною цього є більш повне виявлення хворих на дифтерію легкої форми серед міських жителів.

Імунітет після перенесеної інфекції нестійкий, уже через 1-1,5 року можна знову захворіти.

Особливості сучасного епідемічного процесу:

- частіше хворіють дорослі;
- багато хворих з атиповими, легкими формами, які своєчасно не діагностуються, це ускладнює боротьбу з дифтерією;
- раніше дифтерію частіше реєстрували в сільській місцевості, де населення було менш охоплене щепленнями, а зараз – у великих містах.

## **ПАТОГЕНЕЗ**

Вхідними воротами інфекції є слизові, частіше мигдаликів та ВДШ, рідко – ушкоджена шкіра. Токсигенні коринебактерії фіксуються на клітинах тканин, розмножуються та у процесі життєдіяльності продукують екзотоксин, який має місцеву та загальну дію, що зумовлює практично всі прояви патологічного процесу. Крім того, він має некротизуючу дію. Мікробні клітини за межі тканин, які є воротами інфекції, як правило, не розповсюджуються і безпосередньої участі в ураженні макроорганізму не беруть. Коринебактерії утворюють різні біологічно активні речовини, кожна з яких має самостійну біологічну дію.

Одна з них – гіалуронідаза, яка руйнує гіалуронову кислоту капілярів і підвищує їх проникність. Це призводить до виходу за

межі судин рідкої частини крові, просякненню уражених тканин плазмою, яка містить поряд із іншими компонентами фібриноген (розвивається набряк).

Інша – некротоксин – спричиняє некроз епітелію на місці воріт інфекції, супроводжується виділенням із епітеліальних клітин тромбокінази. Остання сприяє перетворенню фібриногену у фібрин і утворенню на поверхні уражених тканин фібринової плівки. Піднебінні мигдалики відрізняються від інших органів тим, що вкриті багат шаровим епітелієм. Таким чином, плівка, що утворюється при дифтерії ротоглотки, проникає на всю глибину епітеліального шару і щільно прикріплюється до тканин (дифтеритичний тип запалення). Лімфатичними шляхами токсин проникає вглибину, зумовлюючи набряк регіонарних лімфатичних вузлів та підшкірної клітковини, що їх оточує.

Там, де слизова оболонка вкрита одношаровим циліндричним епітелієм (гортань, трахея), плівка легко знімається і відривається у вигляді зліпків (крупозний характер запалення). При ізольованому дифтерійному крупі інтоксикація виражена слабо, тому що всмоктуванню токсину перешкоджає слиз, який продукує епітелій. Тяжкість обумовлена ступенем стенозу, в патогенезі якого провідна роль належить фібринозним плівкам, рефлекторному спазму м'язів гортані та набряку слизової оболонки.

Лімфатичними шляхами з місця утворення токсин і різні біологічно активні речовини просуваються вглиб тканин, унаслідок чого збільшуються регіонарні лімфатичні вузли, виникають токсичний лімфаденіт, набряк прилеглих тканин. Набряк може поширюватися на підщелепну ділянку, шию, можуть виникати вогнищеві некрози м'язів.

Дифтерійний токсин (фракція А) має властивість витіснити з клітинних структур цитохром Б і, таким чином, блокувати у них процеси клітинного дихання, синтезу білкових молекул, і спричиняти загибель клітин. Гальмування синтезу білка проходить шляхом інактивації ферменту пептидилтрансфери ІІ, що надає дифтерійному екзотоксину властивостей клітинної отрути. Відбувається порушення функції різних органів і систем

(нирок, надниркових залоз, серцево-судинної системи, нервової системи тощо).

У хворих на токсичну дифтерію уже в ранні строки захворювання (1-3-й день) можливе ураження надниркових залоз: короткочасна гіперфункція змінюється значною гіпофункцією з розвитком інфекційно-токсичного шоку.

Поряд із гострою наднирковою недостатністю при токсичній формі дифтерії можлива смерть дітей на ранніх строках хвороби (3-5-й день) в результаті припинення роботи серця. У таких випадках відсутні дегенеративні зміни м'язових волокон. Імовірними механізмами припинення роботи серця є екстракардіальні порушення - вегетативна дисфункція з переважанням парасимпатичного впливу на серцеву діяльність і трансмембранні порушення розподілу іонів ( $K^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Ma^{++}$ ). У подальшому дифтерійний екзотоксин уражає міокардіоцити та судини серця.

У результаті дії нейрамінідази розвиваються дифтерійні полінейропатії. Найчастіше спостерігаються ураження периферичних нервів, які мають демієлінізуючий характер. У основі процесу демієлінізації - пригнічення дифтерійним екзотоксином синтезу білка в олігодендроцитах.

Таким чином, провідна роль в патогенезі дифтерії відводиться екзотоксину, а клінічні прояви обумовлені місцевою та загальною його дією. Однак у деяких хворих зі значним зниженням імунітету впродовж 5-6 днів можлива бактеріємія.

### **Клінічна картина**

Інкубаційний період – 2-10 діб.

Прояви дифтерії настільки різноманітні, що до XIX століття окремі її клінічні форми вважалися різними захворюваннями. Однак існують загальні ознаки, які характерні для дифтерійного процесу незалежно від його локалізації та тяжкості хвороби.

Клінічні прояви дифтерії здебільшого зумовлені рівнем антитоксичного імунітету, який утворюється завдяки профілактичним щепленням.

В імунному організмі може розвиватися носійство дифтерійних збудників, якому сприяє хронічна патологія рото- та носоглотки.

Якщо рівень антитоксичного імунітету нижчий від захисного (порушення щеплень), у дітей розвиваються клінічні форми дифтерії, частіше локалізована дифтерія ротоглотки.

В неімунному організмі спостерігаються різноманітні прояви, але частіше – тяжкий перебіг.

### **Класифікація дифтерії**

(Міжнародна класифікація хвороб, Женева, 1980)

За локалізацією:

- мигдаликів;
- назофарингеальна (назофарингіт, фарингіт);
- переднього відділу носа;
- ларингеальна дифтерія (ларинготрахеїт);
- іншої локалізації (шкіри, очей, зовнішніх статевих органів).

Ж.І.Возіанова зі співавт. (2001) за локалізацією виділяє дифтерію ротоглотки, носа, гортані, трахеї та бронхів.

За тяжкістю: легку, середньотяжку, тяжку, геморагічну, гіпертоксичну.

За поширенням : локалізовану, поширену, комбіновану.

За характером процесу: катаральну, острівцеву, плівчасту.

Ускладнення: інфекційно-токсичний шок, синдром ДВЗ крові, міокардит (ранній, пізній) з боку нервової системи (ранні, пізні), нефрозонефрит тощо.

Субклінічна (бактеріоносійство).

### **Приклади формулювання діагнозу**

1 Локалізована плівчаста дифтерія мигдаликів (C. diphtheriae, тип gravis, tox<sup>+</sup>) середнього ступеня тяжкості.

2 Комбінована плівчаста дифтерія мигдаликів і трахеї (C. diphtheriae, тип mitis, tox<sup>+</sup>), тяжкий перебіг. Ранній дифтерійний міокардит.

## **Клінічні прояви захворювання**

Спорадична захворюваність на дифтерію дорослих здебільшого (92%) супроводжується ураженням мигдаликів, і дуже рідко – гортані – 1%, носа – 0,5%, очей – 0,3%, шкіри – 0,2%, частіше (7%) спостерігається комбінована форма – це дифтерія мигдаликів з дифтерією іншої локалізації.

Основним у визначенні тяжкості захворювання є ступінь токсикозу. Крім того, тяжкість визначається локалізацією патологічного процесу і його розповсюдженістю (оскільки від цього залежать інтенсивність та об'єм всмоктування токсину).

Найбільш активно це проходить у ротоглотці, менш активно – у гортані, потім - у порожнині носа, трахеї.

Навряд чи можна погодитись, що набряк шиї є головним критерієм тяжкості токсикозу. Є тяжкі міокардити без наявного набряку шиї, і, в свою чергу, токсична дифтерія може мати перебіг без тяжких токсичних уражень інших органів. Тому неправомірне виділення (у класифікаціях минулих років) токсичних форм дифтерії, де токсикоз є переважаючим моментом патогенезу. Сьогодні ми застосовуємо міжнародну класифікацію.

1 Субклінічна форма. Відсутні клінічні прояви, виявляється у бактеріоносіїв у зв'язку з появою змін на ЕКГ, скарг з боку ССС, зростанням титру антитоксичних АТ, змін з боку білкових фракцій крові.

2 Легка форма. Хворі скаржаться лише на незначний біль у горлі. Температура тіла нормальна. Процес проходить у вигляді нетяжкого ураження верхніх дихальних шляхів із незначною інтоксикацією без розвитку ускладнень. Часто проходить атипово і не діагностується. Місцево визначаються катаральні, острівцеві, рідше – локалізовані плівчасті зміни.

3 Середньотяжка форма. Виявляються локальні або розповсюджені плівчасті ураження ротоглотки. Токсикоз помірний (загальна слабкість, запаморочення, ломота в м'язах та суглобах, головний біль, помірна розбитість, температура тіла субфебрильна або фебрильна). Біль у горлі помірний, значний при приєднанні іншої бактеріальної флори. Іноді виявляється незначний набряк шиї.

4 Тяжка форма. Значна інтоксикація, фебрильна температура тіла. Часто – набряк шиї різної інтенсивності. Місцево визначається в багатьох випадках комбіноване ураження ротоглотки, носа, гортані тощо, яке супроводжується важкими ранніми ураженнями нервової системи, нирок, міокарда.

5 Гіпертоксична форма. Бурхливий розвиток тяжкої дифтерії, часто з геморагічними проявами, ІТШ, розвитком інших можливих ранніх тяжких ускладнень: міокардитів, поліневритів.

6 Бактеріоносійство:

а) реконвалесцентне – відмічається у тих осіб, що перехворіли на дифтерію.

б) у тих, що не хворіли на дифтерію – відсутні які-небудь клінічні прояви, скарги із боку серця, зміни на ЕКГ у процесі спостереження:

- транзиторне – одноразове виявлення збудників дифтерії;
- короткочасне – до 2 тижнів;
- середньої тривалості – від 2 тижнів до 1 місяця;
- тривале – 1-6 місяців;
- хронічне – від 6 місяців до декількох років.

Слід пам'ятати, що провести диференціальний діагноз між субклінічним перебігом дифтерії і бактеріоносійством у зовні здорових осіб практично неможливо.

### **Субклінічний перебіг.**

Клінічні прояви (як місцеві, так і загальні) практично відсутні, лише у разі дуже старанного обстеження оториноларингологу вдасться інколи виявити незначний набряк або гіперемію мигдаликів чи задньої стінки глотки. Самопочуття гарне, біль у горлі відсутній, і хворий не звертається до лікаря до тих пір, поки не дають про себе знати пізні ускладнення, які можливі і в разі легкого перебігу хвороби (найчастіше міокардит). Педіатр, на прийом до якого приходить хворий, звичайно не пов'язує міокардит, що виник у хворого, з перенесеною 4—6 тижнів тому нерозпізнаною дифтерією, оскільки сам хворий про неї може і не підозрювати. Субклінічні форми або не розпізнаються взагалі, або трактуються як

носійство (якщо пацієнта було обстежено як контактного), або верифікуються ретроспективно під час поглибленого обстеження пацієнтів із ускладненнями.

Основним критерієм тяжкості при дифтерії є ступінь токсикозу. Критерії оцінки ступеня токсикозу однакові при дифтерії мигдаликів і ларингофарингеальній дифтерії, але дещо відрізняються від інших форм дифтерії переднього відділу носа, дифтерійного ларинготрахеїту і дифтерії іншої локалізації), тому ми розглядаємо разом лише дифтерію мигдаликів і назофарингеальну дифтерію.

### **Дифтерія мигдаликів і назофарингеальна дифтерія**

*Легкий перебіг* цих форм дифтерії характеризується незначним токсикозом: невелика загальна слабкість, температура тіла протягом усієї хвороби залишається нормальною або може бути в перші дні субфебрильною. Порушень гемодинаміки немає. Шкіра звичайного забарвлення, ціаноз відсутній. Міокардит, який може виникати і за такого перебігу, характеризується легким, доброякісним перебігом, пізньою появою.

Найчастіше легкий перебіг спостерігають у разі катаральної, в деяких випадках у разі острівцевої і рідше — локалізованої плівчастої форм дифтерії мигдаликів, носоглотки. У цьому разі набряк мигдаликів, язичка помірний, гіперемія незначна, можуть нерізка збільшуватися підщелепні лімфатичні вузли. Біль у горлі відсутній або може бути надто помірним. Часто хворі таку форму дифтерії переносять «на ногах», не звертаються до лікаря і в кращому випадку займаються самолікуванням. Та й у разі звертання до лікаря їм найчастіше ставлять діагноз ГРЗ, катаральної ангіни, гострого фарингіту. Їх не госпіталізують, лікують амбулаторно, що становить небезпеку не тільки для хворого (велика ймовірність виникнення ускладнень), а й для інших людей.

*Перебіг середньої тяжкості* дифтерії мигдаликів і дифтерійного назофарингіту починається звичайно гостро і насамперед характеризується помірно вираженим токсикозом: хворі скаржаться на загальну слабкість, розбитість, ломоту в

уському тілі, нерізкий розлитий головний біль. Температура тіла може досягати 38—38,5°C, але може бути і субфебрильною. Біль у горлі часто надто помірний, і не завжди скарги на такий біль є головними серед інших скарг. Під час огляду такого хворого лікар може звернути увагу на блідість шкірних покривів, невеликий ціаноз губ і слизових оболонок. Під час огляду ротоглотки виявляють частіше плівчасті нальоти на мигдаликах (на одному або обох) або в носоглотці. Процес може набувати поширеного характеру, рідше - комбінованого. Нерідко пальпують збільшені трохи болісні підщелепні лімфатичні вузли. Може з'явитися невелика набряклість у підщелепній ділянці. Тони серця приглушені, іноді визначається легкий систолічний шум на верхівці. Пульс лабільний, визначається схильність до тахікардії, при цьому відповідності між вираженістю температурної реакції і частотою пульсу немає (відносна тахікардія). АТ у межах норми або дещо знижений. Тяжкі порушення гемодинаміки відсутні.

Перебіг захворювання може ускладнити міокардит легкого або середньотяжкого перебігу. Поліневрит виникає рідко. Іноді виявляють мононеврит у вигляді парезу м'якого піднебіння. Проходять ці ускладнення переважно сприятливо, наслідків не залишають.

*Тяжкий перебіг* дифтерії може спостерігатися і в разі локалізованої форми, але частіше — у разі поширеної та комбінованої. Для нього характерні гострий початок, висока температура в перші дні або навіть години хвороби, у подальшому на фоні погіршення стану можливе зниження до субфебрильної або навіть нормальної (тобто має місце невідповідність тяжкості стану показникам температури). Хворі скаржаться на головний біль, ломоту в м'язах і суглобах, утруднення дихання, в тому числі і носового, неспокійний сон, блювання, може виникати раптовий біль у животі. І за такого перебігу хвороби біль у горлі нерідко відходить на другий план, хворих більше хвилює відчуття клубка в горлі, утруднене ковтання. Привертає увагу виражена блідість шкіри, ціаноз губ, носогубного трикутника, нігтьових фаланг. Тони серця глухі,

тахікардія, іноді виражена аритмія, брадикардія або навіть ембріокардія за рахунок порушення провідності (вже у 1-й тиждень хвороби!). Навіть при незначному фізичному навантаженні виникає задишка, яка поступово зникає в стані спокою. Може з'являтися набряк на шії різного поширення (від підщелепної ділянки до ключиць). Це досить небезпечно, але не обов'язкова ознака тяжкого токсикозу, що потребує невідкладних лікувальних заходів. Збільшуються задньошийні і підщелепні лімфатичні вузли, пропальпувати які не вдається, якщо одночасно виникає набряк підщелепної і шийної клітковини.

Під час огляду мигдаликів і глотки виявляють ціаноз, різко виражений набряк, помірну гіперемію, але звичайно набряк і ціаноз переважають над гіперемією. Нерідко слизову оболонку оглянути не вдається, оскільки вона вкрита суцільним брудно-сірим нальотом, мигдалики стулюються, не дозволяючи детально оглянути глотку, голосові зв'язки, гортань.

Захворювання швидко прогресує. Знижується АТ, задишка зберігається і в стані спокою. Внаслідок ураження діафрагми може виникати парадоксальний тип дихання, який свідчить про наростаючу дихальну недостатність із прогресуючою гіпоксемією. Нерідко розвивається ранній міокардит з порушеннями провідності і серцевого ритму, явищами недостатності кровообігу, застоєм у нижніх відділах легень. На слизовій оболонці м'якого і твердого піднебіння можуть з'явитися геморагії, а наліт набуває чорного кольору, що є основною ознакою, яка свідчить про розвиток ДВЗ-синдрому. Іноді приєднується ураження нирок, часто - до гострої ниркової недостатності. Поліневрит розвивається уже наприкінці 1-го тижня хвороби. При цьому виникають розлади чутливості і рухової функції окремих м'язів (частіше кінцівок) або тотальне ураження. Можливе ураження ЦНС (набряк, геморагії), що призводить до розвитку коми.

Для *гіпертоксичної дифтерії* характерні ознаки, описані вище, але наростають вони вкрай бурхливо, з розвитком ІТШ і можливим смертельним наслідком уже в 1 — 3-тю добу від

початку захворювання. В окремих випадках за такого перебігу дифтерії розвиток місцевих змін на мигдаликах і в носоглотці може значно відставати від загальнотоксичних, що істотно утруднює діагностику, особливо у людей похилого віку.

*Геморагічна дифтерія* характеризується раннім розвитком ДВЗ-синдрому (звичайно на фоні ІТШ), що проявляється численними крововиливами на шкірі, геморагічним просякуванням нальотів, підшкірної клітковини в зоні набряку шиї.

Під час прогнозування наслідків таких станів слід враховувати швидкість наростання симптомів: чим вона більша, тим тяжчий перебіг, гірший прогноз і активніше мають проводитися лікувальні заходи.

### **Ларингеальна дифтерія (дифтерійний ларинготрахеїт, дифтерійний круп).**

Як самостійна форма спостерігається рідко, звичайно виявляється в поєднанні з дифтерією мигдаликів і (або) назофарингеальною дифтерією. Буває локалізованою (уражується тільки гортань) і поширеною (крім гортані, уражуються трахея і навіть бронхи).

При ларингеальній дифтерії (дифтерійному ларинготрахеїті) загальноінтоксикаційний синдром, зумовлений дією токсину, виражений відносно нерізка завдяки слабшому, ніж при дифтерії мигдаликів і дифтерійному назофарингіті, всмоктуванню токсину. Однак тяжкість стану зумовлена розвитком вираженої гіпоксії внаслідок порушення прохідності дихальних шляхів, обтурації їх плівками. Чим нижче опускається процес (у бронхи і навіть бронхіоли), тим більше проявляються ознаки дихальної недостатності, навіть до асфіксії.

Дифтерія гортані у дорослих має легший перебіг, ніж у дітей, що пов'язано з анатомічними особливостями - більшою шириною просвіту гортані і значно більшою відстанню між мигдаликами. Тому класична тріада крупу, характерна для дітей, - сиплий голос, грубий „гавкаючий” кашель і шумне стенотичне дихання - можуть бути відсутніми у дорослих.

Дифтерійний круп у своєму розвитку проходить послідовно 3 стадії.

I стадія - *катаральна*, коли під час ларингоскопії виявляють тільки набряк і гіперемію слизової оболонки. У цій стадії загальний стан майже не порушений (загальна слабкість, нездужання, відсутність апетиту), температура тіла субфебрильна, усі симптоми наростають поступово. Через кілька годин з'являються вологий кашель, осиплість голосу, через 1-2 доби кашель стає „гавкаючим” (у дорослих не завжди).

II стадія - *стенотична*, настає через 2-3 доби. Виникає утруднення дихання під час вдиху, воно стає шумним (не завжди), відмічається втягнення міжреберних проміжків під час дихання. Голос афонічний, кашель беззвучний. Хворі неспокійні, кидаються в ліжку. Наростає ціаноз губ, кінчика носа, пальців. Тони серця приглушені, виявляється схильність до тахікардії. АТ може трохи знижуватися. Тривалість цього періоду - від кількох годин до 2-3 діб.

III стадія - *асфіктична*, характеризується ознаками дихальної недостатності, що наростають: дихання часте, поверхневе, аритмічне, наростає ціаноз. Хворі намагаються набути більш вигідного, зручного положення, але сил на це вже немає. Пульс частий, аритмічний, АТ падає. Від різкої гіпоксії страждає насамперед ЦНС, що проявляється сплутаністю свідомості, а згодом і непритомністю, судомами, на фоні чого настає смерть.

У тому випадку, якщо уражується все трахеобронхіальне дерево, симптоми можуть наростати дуже швидко, і від моменту появи перших ознак захворювання до смерті внаслідок асфіксії минає не більше ніж 2-3 доби. Особливою загрозою є наявність плівок у трахеї: рухливий неспокій хворого, кашель сприяють відділенню плівок, які можуть, «сівши» на біфуркацію трахеї, спричинити моментальну обтурацію дихальних шляхів і раптову смерть.

Вірогідність раптової асфіксії у хворих із дифтерійним ларинготрахеїтом зумовлює необхідність постійного контролю за їх станом, бажано у відділенні реанімації. Усі хворі з дифтерійним крупом незалежно від його стадії повинні

реєструватися як тяжкохворі, особливо у разі пізньої госпіталізації.

### **Дифтерія переднього відділу носа**

Дифтерія переднього відділу носа спостерігається досить рідко і може мати перебіг у локалізованій (коли уражується тільки слизова оболонка носових ходів) чи поширеній формі.

За характером місцевого процесу виділяють:

- катаральну форму, яка характеризується утрудненим носовим диханням, незначними серозно-слизовими виділеннями з носа. Температура при цьому, як правило, нормальна, загальний стан майже не порушений. Під час риноскопії виявляють набряклість і нерізку гіперемію слизової оболонки передніх носових ходів;

- катарально-виразкову форму, при якій, крім утрудненого носового дихання, з'являються серозно-кров'янисті, кров'янисто-гнійні виділення з носа. Може підвищуватися температура, виникають несильний головний біль, слабкість. Під час риноскопії на фоні набряку і ціанозу слизової оболонки носових ходів виявляють поверхневі кровоточиві ерозії, кірочки. Такі самі ерозії, кірочки можна виявити на шкірі біля входу в носові ходи. Циркуляторні розлади відсутні;

- плівчасту форму, що характеризується більш вираженою інтоксикацією: температура може досягати 38-38,5°C, але тримається вона непостійно. Носове дихання різко порушене, виділення мізерні. Під час риноскопії виявляються суцільні або у вигляді ділянок сіруваті плівки, які вкривають набряклу ціанотичну слизову оболонку носових ходів.

Для всіх цих форм характерно те, що за відсутності лікування процес може проходити тривало, з рецидивами. Уражуватися може один або обидва носові ходи. Проте локалізовану форму, що має перебіг із катаральними, катарально-виразковими або плівчастими змінами на слизовій оболонці носових ходів, за тяжкістю перебігу розцінюють, як правило, як легку.

**Поширена форма** має тяжчий перебіг. У цьому випадку, крім слизової оболонки носових ходів, процес може поширюватися на

слизову оболонку гайморових пазух, де утворюється фібринозний наліт. Розпізнати цю форму, що дуже рідко спостерігається, надзвичайно важко. Запідозрити її можна, якщо при клініці гаймориту виявляються характерні дифтерійні накладення в носових ходах. Токсикоз звичайно помірний, циркуляторні розлади відсутні. Але іноді токсикоз може бути значно вираженим: з'являються набряки підшкірної клітковини під очима, у ділянці щік і навіть шиї, виражені слабкість, головний біль, може підвищуватися температура тіла до 39°C і вище. У більшості випадків тяжкість перебігу поширеної форми зумовлена тим, що процес набуває не тільки поширеного, а й комбінованого характеру, найчастіше поєднуючись з дифтерійним фарингітом. Токсикоз при цьому свідчить про середньотяжкий і навіть тяжкий перебіг.

### **Дифтерія іншої локалізації**

Дифтерія іншої локалізації (очей, шкіри, зовнішніх статевих органів) майже завжди вторинна. У разі ізольованого процесу вона має легкий перебіг, практично не супроводжується токсикозом. Але якщо типові місцеві зміни (фібринозний наліт, під яким у разі його зняття виявляється кровоточива поверхня) супроводжуються збільшенням регіонарних лімфатичних вузлів, набряком оточуючої підшкірної клітковини, то завжди є й чіткі загальнотоксичні прояви, які дозволяють розцінювати такий перебіг навіть як тяжкий.

### **КОМБІНОВАНА ФОРМА.**

Найчастіше спостерігаються такі варіанти:

- дифтерія мигдаликів і дифтерійний фарингіт;
- дифтерія мигдаликів і передніх відділів носа;
- дифтерія мигдаликів і ларингеальна дифтерія. Для комбінованої форми дифтерії характерне:
  - швидке наростання клінічних симптомів та їх динаміка;
  - більший поліморфізм клінічних проявів, який відбиває поширеність процесу;
  - значно виражений токсикоз.

Комбіновану форму дифтерії за тяжкістю перебігу оцінюють на порядок вище, ніж кожну ізольовану тієї самої локалізації. Слід пам'ятати про *атиповий перебіг дифтерії*. У **щеплених** перебіг дифтерії має такі особливості:

- процес, як правило, локалізований (звичайно уражуються піднебінні мигдалики), тенденція до поширення відсутня;
- мигдалики гіпертрофовані, помірно набряклі, нальоти частіше відсутні або набувають вигляду штрихів, острівців, рідко - нижніх плівок, які легко знімаються, не залишаючи після себе кровоточивої поверхні;
- біль у горлі незначний;
- температура тіла нормальна або незначно підвищена;
- стан хворих часто не порушений, загальна інтоксикація виражена слабо.

У щеплених дифтерія може бути запідозрена лише у вогнищі, у решті випадків діагноз установлюють тільки після одержання результатів бактеріологічних посівів або ретроспективно - за результатами серологічних досліджень. Захворіти на дифтерію можна уже через 1-1,5 року після щеплення, але у щеплених осіб дифтерія має легкий перебіг і практично не дає тяжких ускладнень. Це стосується лише тих, хто був щеплений правильно, з додержанням графіка щеплень, якісною вакциною. Неправильно проведена або часткова вакцинація не застерігають від тяжкого перебігу дифтерії з ускладненнями.

### **Ускладнення**

Ускладнення дифтерії можуть виникати в будь-який період хвороби, але все-таки для кожного періоду характерні свої ускладнення. Терміни їх появи мають і прогностичне значення.

Найнебезпечнішим ускладненням дифтерії є ІТШ, який частіше виникає в 1-3-тю добу хвороби, рідко - в пізніші терміни, звичайно у нещеплених нелікованих хворих.

Міокардит може розвинути в ранні терміни хвороби (кінець 1-го тижня – ранній міокардит) і у віддалені (5-6-й

тиждень – пізній міокардит) за будь-якої клінічної форми, хоча чим більше виражений токсикоз, тим більша ймовірність виникнення міокардиту. Як правило, чим раніше розвивається міокардит, тим важчий його перебіг і гірший прогноз.

Ураження нервової системи також може виникати в ранні (на 1-2-му тижні) і більш пізні (4-6-й тиждень) терміни. Воно проявляється частіше моторними, а не сенсорними порушеннями.

Перебіг дифтерії може ускладнюватися нефрозонофритом, гепатитом, а також неспецифічними ускладненнями, зумовленими приєднанням або активізацією вторинної бактеріальної інфекції (частіше паратонзиллярний абсцес, отит, пневмонія).

### **Специфічні токсичні ускладнення**

Найбільш небезпечне ускладнення – це кардит, який є найчастішою причиною смерті при дифтерії. Може виникати вже з 3-го дня захворювання і чим раніше з'являється клінічна симптоматика ураження серця, тим більш несприятливий прогноз відносно життя хворого.

Міокардити розрізняють ранні (з 2-5-го дня захворювання) і пізні (на 2-4-му тижні). Вони супроводжуються блідістю шкіри, нудотою, інколи блюванням, болем у животі. Межі серця збільшені, тони приглушені, тахікардія, порушення ритму (аритмія, екстрасистолія, ритм галопу), зниження АТ.

ЕКГ – зниження вольтажу зубців, зниження скоротливої функції м'язів, порушення процесів реполяризації, АВ-блокада, погіршення коронарного кровообігу. Найбільш відчутною та ранньою ознакою міокардиту є підвищення активності в сироватці АсАТ. Може настати смерть. Видужання повільне (1-2 місяці і довше) і може закінчитися інвалідністю.

Ураження нервової системи спостерігається при середньотяжкому та тяжкому перебігах. Їх поділяють на первинні (виникають під дією дифтерійного токсину) - полінейропатія та вторинні, тобто в результаті первинного ураження внутрішніх органів та систем (серце, надниркові залози) - гостре порушення

мозкового кровообігу (тромбози, емболії, метаболічна енцефалопатія, набряк головного мозку).

Залежно від часу розвитку розрізняють ранні полінейропатії (на 1-2-му тижні від початку захворювання), причиною яких є інтоксикаційний компонент. Пізні полінейропатії виникають на 3-8-му тижні захворювання та пізніше), і їх причиною є аутоімунний процес, а саме інфламаторно - демієлінізуюча полінейропатія.

Частіше в ранньому періоді спостерігається ураження периферичних відділів 9 – 10-ї пари ЧМН. Це парез, параліч м'якого піднебіння, порушення фонації, носовий відтінок голосу. Під час їжі дитина давиться, рідка їжа виливається через ніс. Прогноз сприятливий і через 2 тижні функція відновлюється. Може бути частковий або повний параліч акомодатії, косоокість, що збігається.

Для токсичної дифтерії характерні неврологічні порушення з перших днів захворювання. В першу чергу уражаються ті нервові стовбури, які розміщені ближче до воріт інфекції (3-тя, 4-та, 9-та, 10-та пари ЧМН). У результаті цього хворий може гугнявити, давитися під час їжі. При огляді визначаються зменшення або відсутність рухливості м'якого піднебіння, порушення зору внаслідок параліча акомодатії, косоокості, птозу.

Пізніше, на 4-6-му тижні, до патологічного процесу втягаються віддалені нервові провідники – виникають полірадикулоневрити (периферичні в'ялі паралічі).

Ранньою їх ознакою є зниження сухожилкових рефлексів (у першу чергу на нижніх кінцівках), а іноді їх повна відсутність. Можуть виникати паралічі м'язів шиї, тулуба (жувальних, міжреберних м'язів, діафрагми).

Часто в'ялі паралічі кінцівок виявляються при розширенні рухового режиму – неможливість ходити, хиткість ходи, слабкість в руках та ногах через часткову атрофію м'язів. Зміни нервової системи можуть призвести до тимчасової непрацездатності та інвалідності, процес видужання повільний.

Найбільшу небезпеку для життя хворого становлять парези і паралічі гортанних, дихальних, міжреберних м'язів та діафрагми.

Токсичний нефроз. Може бути різного ступеня тяжкості - від незначної альбумінурії та лейкоцитурії до значного вмісту білка, еритроцитів, лейкоцитів, циліндрів та ГНН. Можуть бути ІТШ та пневмонія.

### **Діагностика дифтерії**

Діагностика дифтерії проводиться на основі епідеміологічних, клінічних та лабораторних даних. Тривалість лабораторних (мікробіологічних) досліджень на дифтерію, а також низька їх результативність зобов'язують проводити ранню діагностику захворювання на основі переважно клінічних даних.

Тільки катаральна форма хвороби, яка не має специфічних проявів, діагностується при виділенні токсигенних коринебактерій з матеріалу, взятого з патологічного вогнища.

Дифтерія – це клінічний діагноз. Виділення коринебактерій підтверджує діагноз, але відсутність збудника за наявності типової клініки не є підставою для його зняття. У цих випадках проводиться динамічний нагляд за хворим, появою специфічних ускладнень. Діагноз ангіна з носійством коринебактерій дифтерії не є правомірним. Такі випадки захворювання розцінюються як дифтерія. Будь-яка ангіна у вогнищі дифтерії розцінюється як дифтерія ротоглотки. Будь-яке захворювання за типом ГРВІ, що виявлене у вогнищі дифтерії, повинне розцінюватися як підозріле на дифтерію. У таких хворих беруть бактеріальні посіви. За відсутності щоденного спостереження проводиться госпіталізація хворого в інфекційний стаціонар. З метою ранньої діагностики дифтерії хворих на ангіну з патологічними нашаруваннями на мигдаликах лікар оглядає не менше як 3 дні вдома щоденно. Підтвердженням діагнозу є виявлення в мазках із зівів або носа токсигенних штамів дифтерійної палички.

Мазок із зівів слід брати на межі нальоту та здорової тканини не раніше ніж через 2 години після вживання хворим їжі,

бажано до початку призначення антибактеріальних препаратів. Перед процедурою не можна полоскати горло антисептиками.

При мікроскопії (забарвлення за Нейсером), яке проводять негайно при підозрі на дифтерію, виявляється типове розташування паличок у вигляді розставлених пальців та зерна волютину у бактеріях. Одночасно матеріал висівають на осаджену сироватку або телуритовий кров'яний агар для виділення чистої культури і визначення її токсигенності. Посіви роблять тричі. Результати отримують протягом 18-96 годин.

Успіх бактеріологічного дослідження залежить від часу взяття матеріалу, посіву його на живильне середовище.

Матеріал слід доставляти в лабораторію негайно після забору, якщо на транспортування необхідно більше 3 годин, то матеріал слід помістити в 5% розчин гліцерину.

Виділення нетоксигенних штамів у хворих на ангіну, особливо в наш епідеміологічно несприятливий період, слід розцінювати як підтвердження діагнозу дифтерії. Всі лікувальні та профілактичні заходи в цих випадках проводяться як при дифтерії, що викликана токсигенним штамом.

Діагноз носійство коринебактерій дифтерії у осіб, що не хворіли на дифтерію, можливий лише тоді, коли повністю відсутній або були відсутні в близькому минулому (3 тижні) катаральні зміни та не розвинувся міокардит або неврит.

Можливе також бактеріоносійство у реконвалесцентів після дифтерії, яке небезпечне в епідвідношенні.

### **Загальноклінічні методи діагностики.**

Загальний *аналіз крові* у хворих на дифтерію характеризується помірним (у разі тяжкої форми - вираженим) нейтрофільним лейкоцитозом зі зміщенням формули вліво, ШОЕ помірно збільшена.

*У сечі* підвищений вміст білка, виявляються циліндри (гіалінові та зернисті), поодинокі змінені еритроцити. Висока питома густина і велика кількість білка (до 10 г/л) свідчать про розвиток нефрозонофриту.

Під час дослідження *спинномозкової рідини* (якщо в цьому є необхідність) зміни у складі не виявляються, але витікає вона під тиском. Якщо виникає крововилив у речовину мозку і мозкові оболонки, можна одержати ксантохромну рідину.

### **Біохімічні методи дослідження.**

Визначення рівня АсАТ, ЛДГ КОС, електролітів, коагулограми, ниркових тестів та інших показників необхідне, якщо постає питання про ступінь порушення діяльності різних органів і систем, для грамотної корекції змін, що виникли в цих органах. При дифтерійному крупі визначення рН крові, ступеня гіпоксемії та гіперкапнії дозволяє чітко визначити стадію стенозу дихальних шляхів.

### **Специфічна діагностика.**

За наявності типової клінічної картини специфічні методи діагностики є підтверджувальними, але не вирішальними у постановці діагнозу дифтерії.

Раннє застосування антибіотиків, неправильний забір матеріалу для дослідження та його транспортування істотно знижують вірогідність бактеріологічного підтвердження діагнозу.

*Бактеріоскопія* секрету ротоглотки і носових ходів — найбільш простий і доступний метод. Для дослідження матеріал беруть сухим стерильним тампоном по периферії ураженої ділянки. Тонкий мазок фарбують за Грамом. Попередня відповідь про наявність або відсутність бактерій, морфологічно подібних до коринебактерій дифтерії, може бути одержана через 1-2 год. Метод належить до орієнтовних, оскільки не дозволяє відрізнити коринебактерії дифтерії від інших коринебактерій. Негативний результат не є підставою для зняття діагнозу.

*Бактеріологічна діагностика* основана на виділенні культури коринебактерії дифтерії та вивченні її токсигенних властивостей. У разі підозри на дифтерію забір матеріалу для дослідження (носоглотковий слиз) беруть стерильним сухим тампоном і негайно висівають на відповідне селективне середовище (Леффлера, Клауберга та ін.). Дослідження проводять до початку

лікування антибіотиками, уже через 24 год бактеріолог може дати попередній висновок про наявність або відсутність у культурі коринебактерій дифтерії. Визначення токсигенних властивостей коринебактерій дифтерії подовжує термін одержання кінцевого результату дослідження до 72 або 96 год.

Результат бактеріологічного дослідження має велике значення під час обґрунтування діагнозу при атиповому або легкому перебігу дифтерії. Виділення нетоксигенного штаму у хворого з клінікою дифтерії слід розцінювати як підтвердження діагнозу дифтерії.

Серологічні дослідження у ряді випадків допомагають підтвердити діагноз ретроспективно. У РПГА досліджують з інтервалом 7—10 днів парні сироватки, про достовірність діагнозу роблять висновок за наростанням титру антитіл (якщо під час першого дослідження антитіла не виявлені, то необхідно зробити ще 2 дослідження). Кров для першого дослідження беруть відразу після госпіталізації у стаціонар до початку лікування антибіотиками і ПДС (протидифтерійною сироваткою). Надостовірніші результати за допомогою цього методу можна отримати при обстеженні хворих, які зовсім не отримували ПДС у комплексі лікувальних засобів.

На результатах РПГА позначаються терміни госпіталізації хворого у стаціонар, лікування сироваткою, стан імунітету та інші фактори. Тому і цей метод може бути додатковим, але не вирішальним у підтвердженні діагнозу.

### **Додаткові методи діагностики.**

Обов'язковим є неодноразове ЕКГ-дослідження (у динаміці). За наявності ознак порушення прохідності дихальних шляхів показана рентгенографія легень.

Огляд хворого оториноларингологом повинен передбачати обстеження всіх відділів носа, ротоглотки, гортані. Бажано, щоб був поданий докладний опис клінічної картини, а не тільки такі висновки, як ангіна, фарингіт тощо. Невропатолог допомагає уточнити характер і глибину неврологічних розладів.

## **ЛІКУВАННЯ**

### **Показання до госпіталізації**

Лікування вдома не проводиться. Дитина при підозрі на дифтерію, особливо нещеплена, повинна бути терміново госпіталізована в інфекційне відділення. У відділення реанімації госпіталізують хворих із тяжким перебігом, ознаками ІТШ, синдромом ДВЗ крові, дифтерійним крупом.

Догоспітальна допомога - термінова госпіталізація. При токсичній формі хворого госпіталізують на ношах в положенні лежачи, при СН та ДН – у положенні напівсидячі. За наявності клініки ІТШ вводять глюкокортикоїди – преднізолон в/в 5 - 10 мг /кг. При можливості застосовують інфузії 5-10 % розчину альбуміну або реополіглюкіну. Терапію проводять під контролем АТ.

Якщо госпіталізація хворого на токсичну форму дифтерії неможлива в найближчі 30 хв (ФАП, віддалені райони, затримка санітарної авіації), показане негайне введення протидифтерійної антитоксичної сироватки (ПДС) в дозі 80 -100 тис. АО на одне введення.

Режим визначають тяжкістю стану хворого, клінічною формою, періодом хвороби. У разі середньотяжкого перебігу показаний ліжковий, а в разі тяжкого перебігу і тим більше при гіпертоксичній дифтерії – суворий ліжковий режим на термін не менше як 2 тижні (подальше лікування залежить від стану хворого, наявності і характеру ускладнень). Забезпечується постійне спостереження за хворим.

Дієта – висококалорійна, рідка їжа (за найменших ознак порушення ковтання і за необхідності проводиться годування через зонд).

Терапевтичні заходи при дифтерії в першу чергу повинні передбачати нейтралізацію та видалення з організму дифтерійного токсину, припинення його продукції, а також корекцію спричинених ним порушень різних органів та систем. Заходи повинні починатись негайно і здійснюватись за всіма правилами невідкладної допомоги та інтенсивної терапії.

## **Етіотропна терапія**

З цією метою призначають антибіотики з бактерицидним механізмом дії (бензилпеніцилін, ампіцилін, гентаміцин, амікацин та інші препарати із групи аміноглікозидів, цефалоспорини 3-ї і 4-ї генерацій). Левоміцетин, тетрациклін слабше діють на *S.diphtheriae*. При легких формах можна призначати макроліди (еритроміцин, рулід тощо), рифампіцин. Курс лікування продовжують до ліквідації місцевого процесу, але не менше ніж 5 – 7 днів.

## **Лікування дифтерії протидифтерійною сироваткою (ПДС)**

Основне місце в лікуванні хворих займає антитоксична ПДС. Оскільки сироватка нейтралізує тільки той токсин, який циркулює в крові, і не діє на прониклий у клітину, від вчасного введення ПДС значною мірою залежать частота ускладнень, кінець хвороби.

## **Принципи лікування ПДС**

1 Введення ПДС показано всім хворим з плівчастою ангіною, з набряком ротоглотки, стенозом гортані, вираженими симптомами інтоксикації або ж дітям з плівчастою ангіною, стенозом гортані та іншими формами дифтерії, якщо з ротоглотки або носа виділена коринебактерія дифтерії.

2 ПДС не вводять дітям, у яких діагноз дифтерії встановлений після 7-го дня захворювання і немає симптомів інтоксикації та нальотів на мигдаликах.

3 ПДС вводиться тільки після постановки внутрішньошкірної проби.

4 Дози ПДС визначаються тільки тяжкістю стану хворої дитини у момент госпіталізації, а не тяжкістю перебігу хвороби (її визначають подальша динаміка розвитку патологічного процесу, характер і терміни виникнення специфічних і неспецифічних ускладнень тощо).

Форма	РД	Кратність	КД
Субклінічна	-	-	-
Легка	30-40 тис. МО	1	30-40 тис. МО
Середньотяжка	50-70 тис. МО	1-2	50-90 тис. МО
(повторно – за відсутності ефекту від першого введення).			
Тяжка	100-120 тис. МО	2-3	250-300 тис. МО
кожні 12-24 години			

(впродовж перших 2 діб лікування вводять всю дозу, 2-га і 3-тя дози становлять 3/4 від першої).

Гіпертоксична	130-150 тис. МО	2-3	300-400 тис. МО
кожні 12 годин			

(вся доза вводиться впродовж 2 діб, 2-га та 3-тя становлять 3/4 від першої).

Дітям перших 2 років життя доза ПДС зменшується наполовину в порівнянні з такою для старшого віку.

ПДС вводиться після встановлення діагнозу або при імовірній підозрі на дифтерію у перші 2 години після госпіталізації, а тривалість введення не повинна перевищувати 2 діб. Повторне (через 8-12 год) введення сироватки виправдане в тому випадку, коли відсутній чіткий антитоксичний ефект від першої дози. При цьому слід брати сироватку іншої серії, вводити її в тій самій дозі. Доцільність введення сироватки 3 рази і більше сумнівна, оскільки антитоксин у разі внутрішньом'язового введення циркулює в крові до 12 -14 днів і у разі правильного вибору дози і раціональної антибактеріальної терапії її цілком достатньо, аби нейтралізувати порції токсину, що проникли в кров із первинного вогнища. Відомо, що токсин, який потрапив у кров, циркулює до 12 год, а токсиноутворення триває доти, поки не ліквідовано місцевий процес.

Багаторазове введення сироватки збільшує імовірність виникнення алергійних реакцій, у тому числі імунокомпетентного ураження нирок.

Введення ПДС не показане бактеріоносіям.

При локалізованих формах дифтерії в умовах стаціонару, коли встановлення діагнозу викликає труднощі, можливий нагляд

за хворим впродовж 8-24 годин до встановлення остаточного діагнозу.

ПДС в основному вводять в/м. В одне місце можна вводити не більше  $8 \pm 2$  мл ПДС, підігрітої до  $36^\circ \text{C}$  ( $35\text{-}37^\circ \text{C}$ ). При тяжких формах половину дози вводять в/в, іншу-в/м. При гіпертоксичних формах вся доза може бути введена в/в. Розраховану дозу розчиняють у 5% розчині глюкози або фізіологічного розчину NaCl 1:2, додавши до нього 2мг/кг преднізолону, і вводять у підігрітому вигляді зі швидкістю 8-10 крапель за 1 хв.

За наявності показань до введення ПДС і при позитивній шкірній пробі ПДС вводять в умовах реанімаційного відділення під прикриттям стероїдів, антигістамінних препаратів або під наркозом із проведенням десенсибілізації розведеною сироваткою згідно з інструкцією про використання ПДС.

Після введення ПДС впродовж години проводять за хворим інтенсивний нагляд з метою надання за необхідності невідкладної допомоги при розвитку анафілактичного шоку або гострого набряку Квінке.

### **Патогенетична терапія**

Патогенетична терапія має бути спрямована на зменшення інтоксикації, нормалізацію серцевої діяльності, профілактику ускладнень.

Для зменшення інтоксикації поряд з ПДС доцільно внутрішньовенно вводити ізотонічний розчин натрію хлориду, 5% розчин глюкози з інсуліном.

Гідратацію організму необхідно підтримувати на достатньому рівні, але при розвитку міокардиту і ураженні нирок кількість рідини, що вводиться, слід зменшити наполовину.

Показане застосування інгібіторів протеаз (контрикал, гордокс, трасилол), діуретиків (лазикс, манітол), а також препаратів, що покращують реологічні властивості крові і мікроциркуляцію (гепарин, трентал, курантил).

Глюкокортикоїди призначають у разі тяжкого перебігу захворювання, алергії, ускладнень – міокардиту, неврити.

При виникненні ІТШ глюкокортикоїди вводять негайно внутрішньовенно, дозу визначають тяжкістю шоку (добова доза преднізолону при цьому може досягати 20 мг/кг маси). Якщо стабілізувати гемодинаміку не вдається, вводять допамін внутрішньовенно на 10% розчині глюкози. Дозу підбирають індивідуально.

Хворим дітям із поширеною та гіпертоксичною дифтерією зіва проводять гіпербаричну оксигенацію (по 45-60 хв у режимі 1,5-2 атм 1-2 рази на день впродовж 6-10 діб).

Екзотоксин коринобактерій дифтерії діє в основному на верхні дихальні шляхи, порушуючи їх прохідність, і на міокард, спричиняючи токсичний міокардит.

*З метою підтримання прохідності дихальних шляхів і попередження гострої ДН необхідні:*

1 Фізіологічне адекватне положення хворого – напівсидячи або з припіднятою головою.

2 Постійна інгаляція теплої та вологої повітряно-кисневої суміші із вмістом кисню до 50%.

3 Аспірація м'яким катетером з носоглотки плівок та слизу і стимуляція кашлю.

*При появі перших ознак крупу невідкладну допомогу починають на догоспітальному етапі.* Показане тепле пиття, парові інгаляції (лужні), відволікальна терапія (гірчичники), седативні препарати (калію та натрію бромід), протизапальні препарати, бронхолітики (еуфілін). Якщо виникає стеноз II і III ступеня, то необхідні інтубація і навіть трахеотомія з переведенням на ШВЛ. Ж.І.Возіанова вважає, що трахеотомія є більш щадною та безпечною, ніж інтубація, особливо у пізніші терміни, коли починається процес відторгнення плівок у трахеї, оскільки при трахеотомії менший ризик „проштовхнути” плівку глибше в дихальні шляхи. Обов'язково призначаються антибіотики. Госпіталізація проводиться лікарем ШМД, який має набір інструментів для інтубації.

За відсутності ефекту від впроваджених заходів та при зростанні ДН за обструктивним типом необхідно провести інтубацію і, якщо необхідно, перейти на ШВЛ.

Інша проблема дифтерії - це ускладнення з боку ССС (міокардити, ендокардити, аритмії, АВ-блокади, блокади лівої ніжки пучка Гіса). Саме ці ускладнення і є при дифтерії найчастішою причиною смерті. Тому й необхідно з самого початку всі зусилля спрямувати на профілактику, раннє виявлення та лікування кардіальних ускладнень.

Їх профілактика – це повноцінна імунотерапія сироваткою з початку захворювання і дезінтоксикаційна терапія.

Важливою та прогностично цінною ознакою для ранньої діагностики міокардиту є порушення серцевого ритму – екстрасистолія, дисфункція синусового вузла, вузловий ритм, порушення провідності різних рівнів та ступеня.

Вірогідність встановлення діагнозу підвищується, якщо паралельно спостерігається збільшення ферментативної активності КФК, ЛДГ, АСТ. Тому необхідні всім дітям із тяжкою та гіпертоксичною дифтерією цілодобовий ЕКГ-моніторинг, щоденне ЕКГ та лабораторні дослідження.

### **Діагностика та лікування дифтерійних міокардитів у дітей.**

Питома вага міокардитів серед хворих на дифтерію коливається від 6,4 до 40%. При легких формах вони виявляються у 23% дітей, а при тяжких - у 88,9%. Серед щеплених - у 45,8% , серед нещеплених - 91,6%.

У патогенезі ранніх міокардитів (5-9-й день) переважає безпосередня дія ендотоксину на м'яз, а при пізніх (10-21-й день) мають більше значення імунні механізми.

#### *Діагностичні критерії міокардиту*

Абсолютні ознаки:

- 1 Збільшення розмірів серця та розширення його камер.
- 2 Зниження скоротливої функції міокарда (ЕХО-КГ).
- 3 Зв'язок клініки ураження міокарда з дифтерією (на тлі останньої).

Відносні ознаки:

- 1 Біль у ділянці серця.
- 2 Послаблення першого тону на верхівці та у точці Боткіна.
- 3 Такі- або брадикардія.

- 4 Ритм галопу.
- 5 Апікальний систолічний шум.
- 6 Синоаурикулярна блокада.
- 7 Зміни інтервалу PQ.
- 8 Екстрасистолія.
- 9 Зниження вольтажу зубців комплексу QRS.
- 10 Зміщення інтервалу ST
- 11 Зниження і деформація ST.
- 12 Зменшення амплітуди зубця R на верхівці, його розширення та деформація.
- 13 Підвищення у крові специфічних фракцій ізоферментів ЛДГ, МДГ, КФК.

Діагноз достовірний за наявності двох абсолютних і 5 відносних ознак.

За тяжкістю розрізняють середньотяжкий та тяжкий перебіг міокардиту.

Легкого перебігу немає. Це синдром дифтерійної кардіопатії. Зміни нестійкі та швидко зникають.

*Діагностичні критерії тяжкості міокардиту:*

- 1 Збільшення розмірів серця.
- 2 Зниження скоротливої здатності.
- 3 Задишка.
- 4 Ціаноз.
- 5 Збільшення печінки.
- 6 Підвищення активності кардіоспецифічних ферментів (ЛДГ, МДГ, КФК).

*Лікування дифтерійного міокардиту.*

Проводиться на тлі загальної терапії спільно з кардіологом та має 2 етапи:

- стаціонарний (гострий період);
- поліклінічний або санаторний.

Терапія спрямована на відновлення порушених функцій та нормалізацію гемодинаміки.

У гострому періоді:

Обмежують рухову активність на 1 – 2 тижні, інколи більше при більш тяжкому перебігу.

Призначають повноцінне харчування.

За наявності недостатності кровообігу (НК) вміст солі обмежують до 3-5 г на добу, а рідини до 1-1,6 л або дитині дають на 200-300 мл менше від добового діурезу. При ліквідації НК об'єм рідини та солі збільшують. Призначають продукти, збагачені калієм (ізом, курага, горіхи, печена картопля).

Застосовують глюкокортикоїди (особливо при ураженні провідної системи серця в/в 2,5-3 мг/кг, потім зменшують дозу, нестероїдні протизапальні (саліцилати, індометацин, бруфен, напроксен, вольтарен)), антикінінові препарати (ангінін, продектин 0,25 - 0,75 г/добу, контрикал упродовж 3-4 тижнів), антикоагулянти (гепарин 120-150 од/кг, курантил або дипіридамомол 5 мг/кг), кардіотрофічну терапію (поляризувальна суміш - 10% глюкоза 10-15 мг/кг + 1 ОД інсуліну на 3 г глюкози + панангін 1 мл/рік + 2-5 мл 0,25 % розчину новокаїну, рибоксин, кокарбоксілаза, калію оротат, фосфаден, карнітину хлорид).

Призначення серцевих глікозидів у гострий період захворювання протипоказане, оскільки вони енергетично „обкрадають серце”. Їх можна призначити в період згасання гострих запальних явищ.

За наявності СН застосовують діуретики (фуросемід 2-4 мг/кг, верошпирон 1-4 мг/кг). Корекцію порушень ритму і провідності здійснюють індивідуально (при екстрасистолії – ізоптин 0,1мг/кг, анаприлін 1 мг/кг, панангін, обзидан), але слід пам'ятати, що не варто одночасно призначати бета-блокатори та антагоністи кальцію, оскільки можливий розвиток асистолії.

*При ураженні нервової системи* додатково призначають прозерин, піридоксин. Дибазол, що справляє стимульовальну дію на функцію спинного мозку, можна призначати лише у разі стабільного АТ, оскільки він дає гіпотензивний ефект. У період видужання призначають масаж, ЛФК.

*Лікування носіїв коринебактерій дифтерії* проводять в інфекційному стаціонарі. Для цього призначають ті самі антибіотики, що і хворим на дифтерію, впродовж 7 днів, антигістамінні препарати, місцево проводять санацію носоглотки (полоскання розчином фурациліну, марганцевокислого калію,

УФО зіва та носа). Під час госпіталізації носій має бути оглянутий оториноларингологом, необхідно провести такі дослідження: аналіз крові, сечі, ЕКГ, взяти кров для дослідження в РПГА. На 3-4-й день після закінчення лікування антибіотиками проводять контрольні посіви і хворих зі стаціонару виписують.

За наявності хронічних вогнищ інфекції призначають імуномодулюючі препарати (настойка ехінацеї, прополіс, лізоцим, метилурацил). При стійкому носійстві показана тонзилектомія.

Носіїв нетоксигенних штамів доцільно санувати амбулаторно з подальшим контрольним посівом носоглоткового секрету на відповідні живильні середовища.

### **Критерії видужання**

Хворі діти виписуються зі стаціонару після повного клінічного видужання, відсутності ускладнень та припинення виділення збудника захворювання, але не раніше ніж через 2-3 тижні (за наявності 2 негативних посівів слизу з ротоглотки та носа, проведених через 2-3 дні після закінчення антибактеріальної терапії з інтервалом в 2-3 дні). Хворі діти із середньотяжким і тяжким перебігами дифтерії перебувають в стаціонарі не менше ніж 4-5 тижнів, а іноді і довше. Триваліше перебування на лікуванні звичайно обумовлене наявністю ускладнень. Іноді хворих із тяжкими ускладненнями переводять у відповідні стаціонари (неврологічний, кардіологічний) для продовження лікування. Особи з декретованого контингенту допускаються до роботи після додаткового дворазового бактеріологічного дослідження в умовах поліклініки з негативним результатом, але не раніше ніж через 3 дні після виписки з лікарні.

Носіїв нетоксигенних коринебактерій виписують також після одержання 2 негативних бактеріологічних досліджень, зроблених через добу після закінчення лікування з перервою в 2-3 дні.

## **Прогноз**

При катаральній та локалізованій формах дифтерії, як правило, настає повне видужання. При поширеній та гіпертоксичній дифтерії зіва, а також при дифтерії гортані може настати летальний кінець.

## **Диференціальний діагноз**

При дифтерії ротоглотки диференціальний діагноз проводиться з ангінами іншої етіології, паратонзиллярним та заглотковим абсцесом, інфекційним мононуклеозом, епідемічним паротитом, флюсами, остеомієлітом нижньої щелепи.

Дифтерію гортані (справжній круп) диференціюють зі стенозом гортані недифтерійної етіології (несправжнім крупом) - ГРВІ, кором, вітряною віспою, епіглотитом, респіраторним алергозом (алергічним ларингітом зі стенозом).

## **Реєстрація захворювання**

Відомості про захворювання на дифтерію заносяться в інфекційний журнал у поліклініці та історію розвитку дитини. В СЕС направляється термінове повідомлення про випадок захворювання.

## **Диспансеризація**

З метою виявлення пізніх ускладнень дифтерії та проведення реабілітації диспансерне спостереження проводиться лікарем КІЗ та дільничним педіатром за участю кардіолога, невропатолога та ЛОР-лікаря.

При дифтерії, яка мала перебіг без ускладнень, диспансерне спостереження проводиться протягом 6 місяців.

Огляд реконвалесцента дифтерії лікарем кабінету КІЗ проводиться щомісячно. Огляд ЛОР-лікарем - за необхідності. Відвідувати дитячий заклад дитині дозволяється через 2-4 тижні після виписки зі стаціонару.

За наявності дифтерійного міокардиту диспансерне спостереження триває 12 місяців. Перший огляд лікаря кабінету КІЗ проводиться через 7 днів після виписки зі стаціонару. Перші

півроку дитина проходить огляд щомісяця, потім – 1 раз на два місяці. ЕКГ проводиться 1 раз на місяць. ЕХО-КГ - 1 раз на 6 місяців.

Перші 6 місяців діти звільняються від фізичних навантажень, потім призначається спеціальна група ЛФК.

Знімають дітей з диспансерного спостереження після відновлення функціональних можливостей міокарда на ЕХО-КГ, відсутності порушень ритму, але не раніше ніж через 12 місяців.

Діти, в яких дифтерія ускладнилась полірадикулоневритом, перебувають під диспансерним наглядом невропатолога та дільничного педіатра впродовж 6 місяців, при тяжких формах хвороби – до відновлення втрачених функцій.

Термін першого огляду після виписки зі стаціонару не пізніше ніж через місяць, потім - не рідше ніж 1 раз на 3 місяці.

Звільнення від уроків фізкультури триває залежно від обсягу втрачених функцій та залишкових явищ.

У залежності від характеру ускладнень може бути рекомендоване санаторно-курортне лікування в санаторіях відповідного профілю.

Зняття реконвалесцентів з Д - обліку вирішується комісійно.

### **Противідемічний режим та заходи у вогнищі інфекції**

Хворий на дифтерію ізолюється до повного клінічного видужання і бактеріологічного очищення.

В епідеміологічному вогнищі необхідно організувати перевірку стану імунітету. Використовують РПГА, яка дозволяє виявити неімунних відносно дифтерії осіб впродовж кількох годин. За цими особами необхідно встановити медичний нагляд з метою раннього виявлення клінічних симптомів дифтерії.

Дітей, які контактували з хворим на дифтерію і мають титр АТ нижчий від “захисного”, слід імунізувати одноразово, а серонегативних – дворазово з інтервалом в 30 днів АД - або АД-М анатоксином з подальшою ревакцинацією через 6 місяців. За наявності протипоказань до імунізації необхідні превентивна санація, виведення з вогнища, нагляд.

У вогнищі дифтерійної інфекції діти з ангіною та ларинготрахеїтом зі стенозом розглядаються як підозрілі на дифтерію. Вони підлягають провізорній госпіталізації.

Для контактних встановлюють карантин на 7 днів. У всіх одноразово беруть посів на дифтерію з мигдаликів та носа, за ними проводиться медичний нагляд упродовж усього терміну карантину (щоденне вимірювання температури тіла, огляд слизових оболонок тощо).

Носії нетоксигенних штамів не підлягають госпіталізації та лікуванню антибіотиками. Щодо них вирішується питання діагностики та лікування хронічної патології верхніх дихальних шляхів.

Носіям токсигенних коринебактерій при госпіталізації до відділення до початку антибіотикотерапії дворазово проводиться бактеріологічне дослідження слизу із носоглотки з інтервалом в 1 день.

У санації бактеріоносіїв головне значення мають виявлення та лікування хронічної патології ЛОР-органів. Ізоляція носіїв завершується після отримання 2 негативних результатів бактеріологічного обстеження, які проводяться підряд впродовж 2 днів або через день, не раніше ніж через 3 дні після закінчення курсу антибіотикотерапії.

Питання про відвідування дитячого закладу носіями із затяжним виділенням токсигенних коринебактерій, незважаючи на проведення 2 курсів антибіотикотерапії, вирішується комісією за участю епідеміолога, педіатра та ЛОР-лікаря. Бактеріоносії допускаються в колективи за умови утворення в ньому міцного імунного прошарку.

Нагляд епідеміолога та педіатра за цим колективом припиняється після закінчення процесу носійства. При цьому проводиться бактеріологічне дослідження носія та контактних 1 раз на 2 тижні, а також періодичні медичні огляди дітей. У період перебування в колективі носія токсигенних коринебактерій до нього приймають тільки дітей, які щеплені проти дифтерії.

Причиною стійкого бактеріоносійства у дітей є зниження захисних сил організму, а також хронічні захворювання носоглотки. Для підвищення захисних сил організму проводять:

- вітамінотерапію;
- УФО;
- місцеве лікування йодинолом, лазером, ультразвуком;
- призначають загальнозміцнювальні засоби (метацил, пентоксил тощо).

У сільському населеному пункті при реєстрації тяжкого або повторного захворювання на дифтерію проводяться щоденні огляди середніми медичними працівниками під керівництвом лікаря з метою виявлення всіх хворих із підвищеною температурою тіла та їх провізornoю госпіталізацією.

### **Профілактика**

**Неспецифічна профілактика** дифтерії передбачає організацію і проведення територіального епіднагляду за дифтерійною інфекцією, локалізацію і ліквідацію вогнища інфекції.

Заходи, що проводяться у вогнищі відносно джерела інфекції, передбачають ранню ізоляцію (госпіталізацію) хворих на дифтерію, дітей з підозрою на дифтерію і бактеріоносіїв токсигенних коринебактерій.

З метою впливу на шляхи передачі проводять заключну дезінфекцію (після ізоляції хворого) із використанням 1% - 2% розчину хлораміну, кип'ятіння або застосовують пароформалінові камери. У домашніх умовах дезінфекція приміщення, предметів догляду, посуду, білизни, іграшок проводиться батьками.

### **Специфічна профілактика**

Дифтерія – керована інфекція. Проведення вакцинації у декретовані терміни 95% дитячого населення попереджує епідемічне розповсюдження дифтерії. Для імунізації проти дифтерії застосовують АКДП - вакцину (адсорбовану коклюшно-дифтерійно-правцеву), АДП - анатоксин (адсорбований

дифтерійно-правцевий), АДП-М - анатоксин (адсорбований дифтерійний анатоксин зі зменшеним вмістом антигену).

Вакцинацію АКДП - вакциною проводять дітям з 3-місячного віку. Курс вакцинації складається з трьох внутрішньом'язових ін'єкцій у дозі 0,5 мл кожна з інтервалом 30 днів між щепленнями. Щеплення АКДП - вакциною проводять одночасно із введенням оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ). Першу ревакцинацію АКДП - вакциною проводять одноразово в дозі 0,5 мл у 18 міс. Другу ревакцинацію проводять у віці 6 років АДП - анатоксином у дозі 0,5 мл. АДП-М - анатоксин використовують для III і IV вікової ревакцинації у віці 11 і 14 років по 0,5 мл одноразово.

Вакцинація, як і перенесене захворювання, уже через 1 - 1,5 року не застерігає від зараження і захворювання, але захворювання у правильно щеплених має перебіг набагато легший, ніж у нещеплених. У період виникнення епідемії дітям, а також представникам груп ризику (медичні працівники, вчителі, працівники торгівлі, дитячих дошкільних закладів, транспорту) ревакцинацію проводять щорічно. У позаепідемічний період дітей вакцинують і ревакцинують відповідно до графіка, а дорослих, починаючи з 26 років, - кожні 10 років.

Перенесена дифтерія прирівнюється до однієї ревакцинації.

Таким чином, чітке проведення планових профілактичних щеплень, заходів епідеміологічного нагляду, поліпшення клінічної діагностики, активне спостереження і бактеріологічне обстеження хворих на ангіну забезпечують зниження захворюваності на дифтерію до поодиноких випадків.

## **МЕНІНГОКОКОВА ІНФЕКЦІЯ**

Менінгококова інфекція – антропонозне інфекційне захворювання з краєлинних механізмом передачі, яке спричиняється менінгококом і характеризується великою різноманітністю перебігу патологічного процесу – від безсимптомного бактеріоносійства до тяжких менінгоенцефалітів і фульмінантного менінгококового сепсису.

### **Короткі історичні відомості**

Епідемічні спалахи менінгококового менінгіту були описані ще в глибокій давнині (Аретей, Цельс). Але початком вивчення цієї хвороби вважається 1885 р., коли в Європі розпочалась одна з найбільших епідемій описаного М. Vieusseaux захворювання, яке отримало назву „епідемічний цереброспінальний менінгіт”. Потім це захворювання реєструвалося вже на всіх континентах, але його етіологія була встановлена лише в 1887 р. А. Weichselbaum, а дещо пізніше (1909) була виявлена і серологічна неоднорідність цього збудника.

У подальші роки була виявлена також можливість існування і інших форм взаємодії цього диплокока з організмом людини – здорового носійства (1896), специфічного септичного процесу (1899).

Великою проблемою було і, на жаль, залишається лікування хворих. Випробувана серотерапія (1913) виявилася недостатньо ефективною, до сульфаніламідів (30-ті роки) швидко розвинулась резистентність у менінгококів. Більш ефективними виявилися антибіотики. Дослідження, проведені в 70-х роках, дозволили приготувати вакцину проти окремих серологічних груп збудників.

Незважаючи на реальні успіхи, досягнуті у боротьбі з менінгококовою інфекцією (таку назву захворювання отримало в 1965р., коли ХІХ Всесвітня асамблея охорони здоров'я започаткувала нову її назву), повністю керованою інфекцією цю патологію назвати не можна: захворювання продовжує

реєструватися практично всюди як у вигляді спорадичних випадків, так і епідемічних спалахів. Забезпечити захист всього населення шляхом щеплення неможливо, враховуючи велику кількість серологічних груп менінгокока, які не дають при імунізації перехресного імунітету, слабку імуногенність представників окремих серогруп, легкість зараження.

### **Етіологія**

Збудником захворювання є менінгокок (*Neisseria meningitidis*), який належить до роду *Neisseria* родини *Neisseriaceae*. Це грамнегативний диплокок діаметром 0,8 - 1,0 мкм, нерухомий, має форму кавового зерна, джгутиків та капсул не має, спор не утворює. На поверхні свіжовиділених штамів виявляються ніжні війки (pili), які полегшують проникнення збудників всередину клітини і проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. У спинномозковій рідині в нейтрофільних гранулоцитах вони розташовуються внутрішньоклітинно.

Менінгококи мають полісахаридну капсулу, за складом специфічного полісахаридного антигену капсули виділяють 13 серологічних груп менінгокока (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W-135, H, I, K, L). Провідними серогрупами менінгококів, що циркулюють в Україні, найбільш вірулентними і такими, що найчастіше викликають захворювання у людини, є менінгококи серогруп A, B і C. Найбільш імуногенними є менінгококи серогруп A, Y і W135, найменш – B. Капсула менінгококів забезпечує захист їх від фагоцитозу. У безкапсульних менінгококів серогрупи B цю функцію виконує полісахаридний антиген B.

Крім капсули, менінгококи мають зовнішню і внутрішню мембрани. Ліпополісахариди зовнішньої мембрани відрізняються навіть в межах однієї серогрупи, тому за їх структурою виділяють серотипи. Так, менінгококи серогрупи B мають близько 11 серотипів.

Менінгококи різних серогруп і серотипів мають також відмінності у структурі і білкових антигенів мембрани (близько

20 серотипів), але всі вони мають ще й спільний білковий антиген.

Менінгокок продукує токсичні речовини, що мають властивості екзо- і ендотоксинів; при руйнуванні бактерій виділяється сильний ендотоксин, який являє собою ліпополісахаридний комплекс. Ендотоксин має багатофакторну ушкоджувальну дію – спричиняє порушення в згортальній системі крові і системі комплементу, зниження тону судин, пірогенний ефект та інше, він також має різко виражені сенсibiliзувальні властивості за рахунок наявності алергізувальної субстанції. Ендотоксин менінгококів у 5-10 разів сильніший від ендотоксину представників родини кишкових бактерій і в разі генералізації процесу призводить до вираженого ушкодження судин з виникненням геморагій. Суттєва роль у патогенезі цих ушкоджень належить пухлинному некротичному фактору, продукція якого макрофагами стимулюється ендотоксином. Менінгокок здатний продукувати гемолізін і виділяти IgA-протеази, які розщеплюють молекули IgA. Менінгококи мають здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Доведена здатність менінгококів до утворення L-форм, з якими пов'язують затяжний перебіг менінгітів.

Він вибагливий до умов культивування: добре росте при підвищеній вологості, рН 7,2-7,4, температурі 36-37°C, 5 - 10% вмісту CO<sub>2</sub> в повітрі, на середовищах, що містять природний нативний людський або тваринний білок (кров, сироватка, молоко, жовток). Аероб і факультативний анаероб. При вирощуванні на живильному середовищі (сироватковий агар) вже майже через добу утворюються дрібні (до 1,5 мм у діаметрі) безколірні ніжні колонії, на рідких (бульйон) – рівномірне помутніння середовища з ніжною плівкою на поверхні.

У біохімічному відношенні менінгококи слабоактивні. Вони не мають протеолітичних ферментів, їх цукролітичні властивості виражені слабо.

Менінгокок чутливий до чинників навколишнього середовища, поза організмом людини при кімнатній температурі

гине за короткий час (близько 30 хв), при температурі +50°C – через 5 хв, при +100 °C – через 30 с; погано переносить низькі температури (при -10 °C гинуть через 2 год). Швидко вбивають менінгококів прямі сонячні промені, (впродовж 2-8 год), дезінфекційні розчини (0,5-1% розчин хлораміну, 3-5% розчин карболової кислоти, 70% розчин етилового спирту) - протягом 1-2 хв. Краще переносять вони дію сухого повітря, ніж підвищену вологість. При кімнатній температурі на інфікованій білизні можуть зберігатися до 12 год.

У матеріалі, отриманому від хворого (ліквор, кров), менінгококи швидко деформуються, змінюючи свою форму і розміри, вони легко піддаються аутолізу. Не витримують менінгококи і конкуренції з іншими бактеріями, тому при випадковому інфікуванні забраного матеріалу іншими збудниками вони швидко гинуть. У зв'язку з цим доставляти матеріал для дослідження потрібно негайно після забору і в оптимальних температурних умовах - на водяній бані при температурі 37°C.

### **Епідеміологія**

Менінгококова інфекція (МІ) є типовим антропонозом. Поширена вона повсюди. Відомі дані про сімейну схильність до МІ. Типові періодичні підвищення захворюваності через 5-7 років, що обумовлено значною мірою зниженням колективного імунітету. Захворювання частіше реєструється в зимово-весняний період, що, можливо, обумовлено загальним зниженням реактивності за зиму. Але сезонність для МІ не дуже виражена, оскільки спорадичні випадки захворювання спостерігаються впродовж усього року.

Хворіють на МІ люди будь-якого віку, однак найбільше сприйнятливі до неї діти у віці до 12-14 років. Показники захворюваності найвищі серед дітей першого року життя. У новонароджених і дітей у віці до 3 міс. МІ спостерігається рідко, оскільки вони захищені материнськими антитілами. Але такий захист практично відсутній при патології, яка обумовлена менінгококом групи В. Крім того, новонароджені особливо

беззахисні перед збудниками цієї групи, бо в їх тканинах є антигени, споріднені з антигенами менінгококів цієї серогрупи. У літературі описане внутрішньоутробне зараження дітей.

Джерелом інфекції є хворий або носій. Механізм передачі інфекції - аерогенний, шлях передачі - повітряно-краплинний. Велике значення для зараження мають скупчення дітей у помешканні, тривалість контакту. Контагіозний індекс при МІ становить 10-15%.

Хворий найбільш заразний на початку хвороби, коли є катаральні прояви хвороби у носі та глотці. Здорові носії менш небезпечні, але кількість їх значно перевищує кількість хворих. Бактеріоносійство виявляється у 2-5% дітей, а в закритих колективах у період епідемії - до 90% осіб. Співвідношення в популяції носіїв і хворих на різні форми МІ коливається в широких межах (від 1:1000 до 1: 20 000) і досягає найбільших величин у період епідемії: встановлено, що якщо кількість носіїв перевищує 20% , то з'являється реальна загроза виникненню епідемії.

Тривалість „здорового” носійства у більшості випадків невелика, організм звільняється від збудників, як правило, за 2 -4 тижні. Можливе тривале (до 2 років) і навіть ремітуюче носійство, яке обумовлене тим, що для позаепідемічного періоду характерна циркуляція гетерогенних штамів, які відрізняються за антигенними властивостями і не дають перехресного імунітету, тоді як у період епідемії склад їх стає більш однорідним.

Говорячи про „здорове” носійство менінгококів, логічно було б вживати термін „субклінічний перебіг МІ”, оскільки про прихований перебіг інфекційного процесу у таких „здорових” осіб свідчить поява у них специфічних антитіл уже через 10 - 14 днів після інфікування. А про те, що носійство виконує роль побутової імунізації, свідчить той факт, що воно практично ніколи не переходить в клінічно виражену форму хвороби, яка зазвичай виникає тільки при первинному інфікуванні.

Хворі на генералізовані форми МІ не відіграють суттєвої ролі в розповсюдженні інфекції, оскільки вони через тяжкість стану швидко ізолюються, до того ж збудник перебуває в замкнутому

просторі (кров, ліквор, внутрішні органи). Але у таких хворих практично завжди виявляються ознаки місцевих запальних змін у носі, ротоглотці, тому додержуватися обережності потрібно і при спілкуванні з такими хворими.

### **Патогенез**

Вхідними воротами для менінгокока є слизові оболонки верхніх дихальних шляхів, частіше носоглотки. У місці перебування менінгокока у більшості випадків патологічний процес не розвивається - виникає "здорове" носійство. Проте це інфекційний процес, супроводжується він активацією місцевих захисних реакцій (секреторні імуноглобуліни, інтерферон, лізоцим тощо), кінцевим результатом дії яких є очищення слизової оболонки від мікроорганізмів. Разом з тим уже в процесі носійства підвищується, хоча й повільно, рівень специфічних антитіл у сироватці крові внаслідок проникнення збудників та їх антигенів у кров'яне русло в незначних кількостях, не здатних спричинити захворювання. Рідше розвивається локалізований запальний процес - менінгококовий назофарингіт. На певних стадіях захворювання фагоцитоз може мати незавершений характер: менінгококи захоплюються макрофагами і хоча

не розмножуються в них, але і не знищуються, що є одним із факторів, які сприяють генералізації інфекції.

В основі розвитку генералізованого процесу лежать найрізноманітніші фактори, пов'язані як з менінгококом (вірулентність, інфікуюча доза), так і з особливостями організму людини (дефіцит IgG, IgA, зниження фагоцитарної активності нейтрофілів, місцева сенсibiliзація тканин внаслідок попередніх захворювань, особливо вірусних, тощо).

Менінгокок у кров'яне русло може потрапляти безпосередньо із вогнища з макрофагами, що містять менінгококи, або лімфогенним шляхом. Результатом цього може бути як транзиторна безсимптомна бактеріємія, так і розвиток менінгококового сепсису.

Менінгокок може подолати гематоенцефалічний бар'єр і викликати запальний процес у оболонках і речовині мозку.

Важливу роль у захисних реакціях організму відіграють антитіла сироватки і специфічний секреторний IgA. Специфічні групові антитіла до менінгокока утворюються в результаті тривалого бактеріоносійства. Носійство нетипованих менінгококів супроводжується утворенням антитіл і до менінгококів серотипів А, В й С. Бактерицидні антитіла, що перехресно реагують з менінгококами, можуть утворюватися при зараженні іншими грамнегативними та грампозитивними мікроорганізмами. Цим пояснюється той факт, що найбільш тяжкі форми МІ часто спостерігаються у абсолютно здорових дітей, які до того ніколи не хворіли. Діти можуть одержувати трансплацентарно материнські антитіла, які виявляються у них протягом трьох перших місяців життя, що різко знижує захворюваність на МІ в цьому віці. Потім до восьмого місяця життя рівень антитіл знижується або перестає визначатися. Надалі рівень специфічних антитіл поступово підвищується, досягає концентрації 4,79 мг/л у більш ніж 97% дітей, старших 5 років. Групові специфічні гемаглютинуючі антитіла виявляються у змивах із носоглотки в осіб, що перенесли менінгококові захворювання. Поява групових специфічних IgA-антитіл пов'язана з посиленням місцевого імунітету до МІ.

У патогенезі генералізованих форм МІ головну роль відіграє ендотоксин. Механізми, що формують системну запальну відповідь на ендотоксин, лежать в основі патогенезу септичного шоку, в тому числі і при МІ. Проникнення в кровообіг ендотоксинів грамнегативних бактерій призводить до формування шок-індукованої "ендотеліопатії". У наш час судинний ендотелій визнається головним чинником регуляції артеріального тиску. Це було підтверджено відкриттям найбільш потужного вазодилататора, що був ідентифікований як оксид азоту (NO). NO є бактерицидним агентом, і його продукція зростає при інфекційних процесах. Він є головною причиною септичної вазодилатації і гіпотензії. Продукція NO безпосередньо впливає на тяжкість перебігу МІ. Масивний викид у кровообіг NO та інших медіаторів запалення визначає підвищення судинної проникності і набряки, які поєднуються з гіповолемією і

вазодилатацією, - картину, характерну для септичного шоку і синдрому поліорганної недостатності. МІ частіше спостерігається у осіб з дефіцитом компонентів комплементу C5-C9, а блискавичні форми - у дітей з природженими порушеннями альтернативного шляху активації комплементу. Головною медіаторною ланкою менінгококового сепсису і шоку в наш час вважаються цитокіни (фактор некрозу пухлин - TNF $\beta$  інтерлейкіни, інтерферони тощо). Вони виділяються активованими ендотоксином моноцитами і лімфоцитами. Рівень TNF $\beta$  корелює з імовірністю летального кінця при менінгококцемії. Наслідками медіаторного вибуху є: септичний аутоканібалізм, підвищення капілярної проникності, деструкція тканин. Важливу роль у пато- і танатогенезі МІ відіграє ДВЗ - синдром, механізми розвитку якого тісно пов'язані з загальними принципами розвитку сепсису, шоку і поліорганної недостатності.

Блискавичні форми МІ асоціюються з розвитком гострої надниркової недостатності внаслідок крововиливу - синдрому Уотерхауза-Фрідеріксена. Це, однак, не є чинником, що визначає тяжкість гемодинамічних розладів, а швидше відбиває тяжкість ураження мікроциркуляторного русла і надзвичайну активність патологічного процесу.

Важлива ланка патогенезу МІ - набряк мозку. Він, як і септичний шок, є головною безпосередньою причиною летального кінця. Мозок є джерелом утворення цитокінів, продукція яких при ушкодженні нейронів зростає і визначає підвищену проникність судин для води і лейкоцитів. Виявляється значна кореляція між інфільтрацією поліморфноядерними лейкоцитами і внутрішньочерепним тиском, кількістю води в корі, що свідчить про важливу роль запалення в патогенезі набряку мозку і порушень внутрішньомозкового кровообігу при критичних станах. Значне підвищення внутрішньочерепного тиску на тлі тяжких гемодинамічних розладів може призвести до критичного зниження церебрального перфузійного тиску і припинення мозкового кровообігу або до формування мозкових гриж і синдромів дислокації мозку.

Таким чином, один і той самий клінічний симптом, що виникає у хворого з МІ, може мати різні причини і механізми розвитку і, отже, потребує диференційованого підходу до призначення патогенетичної терапії.

### **Класифікація менінгококової інфекції**

На Україні прийнята класифікація менінгококової інфекції за В.І. Покровським (1965 р.) У відповідності до неї розрізняють:

1 Первинно - локалізовані форми:

- менінгококоносійство;
- гострий назофарингіт.

2 Гематогенно-генералізовані форми:

- менінгококцемія (типова, блискавична, хронічна);
- менінгіт;
- менінгоенцефаліт;
- змішана форма (поєднання менінгококцемії і менінгіту).

3 Рідкісні форми (ендокардит, перикардит, пневмонія, іридоцикліт тощо).

За тяжкістю перебіг МІ буває:

- легкий;
- середньої тяжкості;
- тяжкий;
- дуже тяжкий (гіпертоксичний, фульмінантна форма).

Основні критерії тяжкості перебігу - ступінь токсикозу, надниркової недостатності, вираженість і швидкість прогресування ознак ураження ЦНС, розвиток ІТШ і ДВЗ-синдрому.

За тривалістю виділяють гострий (до 3 міс.), затяжний (більш 3 міс.) і хронічний (більше 6 міс.) перебіги МІ. Хронічні менінгококцемія і менінгіт мають рецидивний перебіг.

При формулюванні діагнозу МІ визначають нозологію - менінгококова інфекція, потім клінічну форму згідно з класифікацією, тяжкість перебігу хвороби, ускладнення, супутні захворювання.

## Приклад формулювання діагнозу

- 1 Гострий менінгококовий назофарингіт, легкий перебіг.
- 2 Гострий менінгококовий менінгоенцефаліт, перебіг середньої тяжкості.

## Клініка

### I Локалізовані форми

**Менінгококоносійство** клінічних проявів не має. Для переважної більшості людей контакт із менінгококом залишається непоміченим. Діагноз устанавлюють на підставі виділення збудника з носоглотки і (або) ретроспективно за наростанням титру специфічних антитіл.

### Менінгококовий назофарингіт

Якщо зараження все-таки відбувається, тоді через **інкубаційний період**, який триває від 2 до 10 днів (у середньому 2-4 дні), виникають клінічні прояви захворювання.

Це найбільш поширена форма захворювання, яка характеризується гострим початком та переважно легким перебігом. Виявляється дана форма, головним чином, у осередках МІ при обстеженні осіб, які спілкувалися з хворими. При легкій формі менінгококового назофарингіту протягом 2-3 днів спостерігаються закладеність носа з незначними слизисто-гнійними виділеннями, гіперемією, сухістю слизової оболонки задньої стінки глотки та гіпертрофією лімфоїдної тканини, субфебрильною температурою. Мигдалики часто бувають набряклими, збільшеними в розмірах. Збільшуються також підщелепні та шийні лімфатичні вузли. Самопочуття хворих при цьому може залишатися цілком задовільним.

При середньотяжкому перебігу назофарингіту температура тіла підвищується до 38 - 39°C, з'являються головний біль, біль при ковтанні, сухий кашель, нежить, запаморочення, зниження апетиту. При огляді хворого виявляють блідість шкіри, ін'єкцію судин кон'юнктиви, тахікардію, значно виражені ознаки фарингіту. При лабораторному обстеженні визначаються

помірний нейтрофільний лейкоцитоз, збільшена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ).

Перебіг менінгококового назофарингіту може набувати і досить тяжких форм, що частіше спостерігаються у дітей. У таких випадках виявляються виражені симптоми інтоксикації, з'являється менінгеальний синдром. Це проявляється сильним головним болем, блюванням, збудженням, загальною гіперестезією, затьмаренням свідомості. У немовлят часто спостерігається напруження і випинання тім'ячка, корчі, значно погіршуються центральна та периферійна гемодинаміка, можливі проноси.

При зниженні захисних сил організму, особливо імунної системи, порушенні проникності гісто-гематичних бар'єрів організму менінгококовий назофарингіт може трансформуватися в генералізовані форми МІ.

## **II Генералізовані форми**

**Менінгококцемія** – одна з найтяжчих форм менінгококової інфекції.

При розвитку менінгококцемії стан дитини швидко погіршується. З'являється і швидко поширюється висипка, що спочатку може бути плямисто-папульозною, розеольозною. Потім висипка набуває типового геморагічного характеру (петехії, "зірчасті" геморагії, екхімози). Найбільш характерна локалізація висипки - тулуб і нижні кінцівки (особливо сідниці, гомілки). Елементи щільні на дотик, трохи виступають над поверхнею шкіри. Поява висипки у вигляді екхімозів, пурпури свідчить про несприятливий прогноз. При тяжкому перебігу захворювання висипка може вкривати весь тулуб і кінцівки, а в дистальних відділах набувати характеру поширених крововиливів із нерівними, але досить чіткими контурами, що мають спочатку вигляд „трупних плям”, а згодом плям, які поступово темніють, набуваючи червонувато-фіолетового забарвлення. В особливо тяжких випадках крововиливи на кінцівках, зливаючись, утворюють зону поширених уражень. Такі зміни практично несумісні з життям. Обличчя звичайно без висипу, але крововиливи можуть з'являтися на мочках вух,

вушних раковинах, кінчику носа, щоках. Шкіра між крововиливами бліда.

Слід пам'ятати, що велика кількість висипу, його характер (дрібні геморагії або поширені крововиливи) є надійним критерієм тяжкості стану хворого.

У подальшому дрібні геморагії пігментуються, а потім зникають безслідно. Великі елементи нерідко вже у перші дні хвороби некротизуються, згодом вкриваються кірками, після відторгнення яких залишаються різної глибини дефекти тканин, які можуть залишати після себе рубці. Можливі некроз і суха гангрена вушних раковин, носа, фаланг пальців і навіть кистей і стоп.

Одночасно з появою висипки, що може збільшуватися і поширюватися з дуже великою швидкістю (похвилинно), посилюється гарячка (підвищення температури тіла більше  $40^{\circ}\text{C}$  спостерігається в 60% пацієнтів), відзначаються м'язові болі, можуть з'являтися менінгеальні знаки, судоми. При тяжкому і блискавичному перебігах МІ (групою ризику є діти з паратрофією, тимомегалією, аспленією) виникають ознаки шоку: артеріальна гіпотензія, тахікардія, зниження перфузії нігтьових лож, шкіра холодна на дотик за наявності гіпертермії. Занепокоєння, збудження змінюються протрацією і комою, виникають задишка, гіпоксемія, інші прояви респіраторного дистрес-синдрому, олігоурія. За відсутності ефективного лікування прояви септичного шоку наростають, розвивається ДВЗ-синдром. З'являються "трупні" плями, може розвинути гангрена дистальних відділів кінцівок, вушних раковин, висипка набуває зливного, некротичного характеру, виникають крововиливи в склеру, слизові оболонки ока, порожнини рота. Смерть настає у результаті рефрактерного септичного шоку або набряку мозку з його дислокацією і вклинюванням. При сприятливому перебігу захворювання можливе ураження суглобів у вигляді синовітів або артритів. У патологічний процес втягаються дрібні суглоби (кисті, стопи), великі суглоби уражаються рідше. Старші діти скаржаться на біль, відзначаються гіперемія шкіри, припухлість параартикулярних

тканин, обмеження рухливості. Частіше суглоби уражаються за типом поліартритів, моноартрити спостерігаються рідше. Перебіг артритів при МІ доброякісний. У судинній оболонці очей можуть розвиватися увеїт, іридоцикліт. При увеїті судинна оболонка ока набуває "іржавого" кольору, описані випадки панофтальміту. Рідше спостерігаються пневмонії, ураження репродуктивної системи. Іноді при менінгококцемії можуть розвиватися плеврити, пієліти, ендо-, міо- і перикардити. Нерідко розвиваються ураження нирок, гепатолієнальний синдром.

### **Хронічна менінгококцемія**

Хронічна менінгококцемія - нині спостерігається дуже рідко. Захворювання триває більше 6 місяців, має перебіг з періодами підвищення температури тіла, розеольозно-папульозною або геморагічною висипкою, інколи вузлуватою еритемою, артритами. Гарячка неправильного ремітуючого типу буває від кількох тижнів до 1-2 місяців, після чого настає ремісія. Хронічна менінгококцемія патогенетично пов'язана з ендокардитом, що має латентний перебіг, ізольованим фібринозно-гнійним перикардитом, гнійним артритом і реєструється у хворих із набутими чи спадково обумовленими порушеннями імунної системи.

### **Менінгококовий менінгіт**

Менінгококовий менінгіт частіше розвивається гостро, раптово. Одним із перших симптомів у дітей старшого віку є стійкий головний біль розпирального характеру, часто він виникає одночасно з підвищенням температури тіла до 39-40°C. Рання ознака менінгіту - загальна гіперестезія, підвищена чутливість до світлових та звукових подразників. З'являється занепокоєння, що іноді змінюється загальмованістю. Можливий біль по ходу хребта, нервових стовбурів і корінців. Відзначається повторне, нерідко багаторазове блювання, воно з'являється з першого дня хвороби, не пов'язане з вживанням їжі і не приносить полегшення. У маленьких дітей виникає типова поза - на боці із закинutoю головою і приведеними до живота ногами, у старших дітей така поза буває рідко. У дітей раннього віку часто

виникають судоми, виявляються випинання і напруження великого тім'ячка. Менінгеальні симптоми можуть визначатися з першого дня, однак найбільш вираженими вони стають на 2-3-й день хвороби. Відзначаються ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського, у дітей раннього віку можна виявити симптоми Лессажа, Мейтуса. Нерідко спостерігається осередкова неврологічна симптоматика: пірамідні знаки, ураження черепних нервів (III, VI, VII, VIII пари), що обумовлено локальними судинними розладами у головному мозку. Як для менінгіту, так і для менінгококцемії характерна поява герпетичного висипу на губах.

Зміни в аналізі периферичної крові схожі на ті, що характеризують менінгококцемію.

Внутрішньочерепний лікворний тиск у переважній більшості хворих вищий за норму. СМР опалесціювальна, або молочно-білого чи жовтуватого кольору. Кількість клітин збільшується від десятків до кількох тисяч в мкл переважно за рахунок нейтрофілів. Вміст білка в СМР збільшується від 0,6 до 4-6 г/л і більше, реакції Панді та Нонне-Апельта різко позитивні. Вміст цукру в СМР, як правило, зменшений або в межах норми. При дослідженні СМР на початку захворювання зміни її можуть бути мінімальними чи зовсім відсутніми, в деяких випадках - мати так званий серозний характер.

Нині у зв'язку з широким амбулаторним застосуванням антибактеріальних препаратів збільшилася кількість атипичних форм менінгіту. Можливий підгострий перебіг захворювання з субфебрильною або навіть нормальною температурою тіла, незначною інтоксикацією, лікворною гіпотензією: менінгеальні симптоми з'являються пізно, головний біль помірний, рідко відзначаються нудота та блювання. Перебіг хвороби може набувати хвилеподібного характеру, незважаючи на відповідну антибактеріальну терапію.

Тривалість захворювання визначається насамперед своєчасністю розпізнавання хвороби і адекватністю лікування. У разі рано розпочатого лікування (у 1-шу добу) швидко настають поліпшення і зворотний розвиток патологічних симптомів, у

більшості таких хворих стан покращується раніше, ніж санується спинномозкова рідина.

У дітей раннього віку нерідко на перший план виходить розвиток дисфункції кишечника, що може ускладнити своєчасну діагностику захворювання.

У більшості хворих виявляється поєднання менінгіту і менінгококцемії.

### **Менінгоенцефаліт**

Менінгоенцефаліт частіше спостерігається у дітей раннього віку. При цій формі захворювання з перших годин домінує енцефалітична симптоматика: рухові порушення, порушення свідомості, ураження черепно-мозкових нервів, гемо- і монопарези.

Ураження черепних нервів має перебіг у вигляді токсичного або інфільтративного невриту. Найчастіше до процесу залучаються III і IV пари нервів із розвитком диплопії, птозу, анізокорії, стробізму, а також VII і VIII пари. Може виникати ураження слухового нерва з вираженим зниженням слуху (в минулому одна з основних причин глухоти).

Описують затяжне (до 2 міс.) хвилеподібне чергування періодів поліпшень і загострень перебігу менінгоенцефаліту з повільною нормалізацією складу спинномозкової рідини. Частіше воно спостерігається у дітей з гіпотрофією, рахітом, ексудативним діатезом.

Останніми роками в клініці все частіше виявляється менінгококовий менінгоенцефаліт у поєднанні з менінгококцемією. При цьому спостерігаються симптоми, характерні для обох клінічних форм захворювання: в одних випадках більш виражені симптоми ураження ЦНС, в інших - прояви сепсису. Основне завдання лікаря полягає у вирішенні питання про характер ураження ЦНС у цих випадках - токсичне з розвитком енцефалопатії і менінгізму чи запальне. Надійним методом диференціальної діагностики між цими двома станами є спинномозкова пункція.

## Ускладнення менінгококової інфекції

На фоні менінгококцемії в гострий період хвороби можуть виникати такі ускладнення:

-ІТШ, його виникнення може спровокувати і призначення сильнодіючих антибіотиків, які справляють бактерицидний вплив; критерії діагностики ІТШ:

ІТШ 1-го ступеня (компенсований): гострий початок, гіпертермія. Загальна гіперестезія, збудження, руховий неспокій, стан тривоги. Обличчя перекривлене. Може бути біль у животі, суглобах, м'язах. Шкіра бліда, ціаноз губ, акроціаноз. Елементи геморагічної висипки дрібні, але швидко збільшуються. Тахікардія, помірна задишка, АТ в межах норми або підвищений. Діурез знижений.

ІТШ 2-го ступеня (субкомпенсований): збудження змінюється на загальмованість, прострацію. Зберігаються гіперестезія, блідість шкіри. Висипка великих розмірів, з некрозами, ціаноз носа, вушних раковин, кистів, ступнів. Значна тахікардія, глухість тонів серця. Температура тіла в нормі або субнормальна. Пульс слабкого наповнення. АТ 85/60 - 60/20 мм рт. ст. (11,3/8 - 8/2,7 кПа), олігурія. Декомпенсований ацидоз, гіпоксемія, гіпокаліємія.

ІТШ 3-го ступеня (декомпенсований): тотальний ціаноз, "трупні плями", гіпотермія, анестезія, анурія. Пульс ниткоподібний або не визначається. АТ 50/0-20/0-0/0 мм рт. ст. (6,7/0 - 2,7/0 - 0/0 кПа), тони серця глухі. Свідомість збережена, але можливі марення, привиди. Виражені метаболічний ацидоз, глибока гіпоксемія. При розвитку набряку-набухання головного мозку (ННГМ) виникають судоми, порушується свідомість до повної втрати;

- ГНН (як преренальна, так і зумовлена ураженням самих нирок);

- ДВЗ-синдром, на фоні якого можуть виникати сильні кровотечі;

- гостра наднирково-залозова недостатність (синдром Уотерхауса-Фрідеріксена);

- набряк легень;

- набряк мозку внаслідок токсичного ураження ЦНС;
- панофтальміт.

У пізніші терміни, переважно у період реконвалесценції, іноді виникають:

- гангрена (частіше пальців верхніх і нижніх кінцівок) як наслідок глибоких масивних крововиливів; у цих випадках доводиться проводити ампутацію;

- анкілоз суглобів після перенесеного гнійного артрити. Вчасне лікування (у тому числі оперативне, введення в суглоб антибіотиків після видалення гною) нерідко повертає суглобу рухомість;

- постінфекційний міокардіосклероз;
- сліпота після перенесеного панофтальміту.

### **Хронічна менінгококцемія**

Хронічна менінгококцемія може супроводжуватися розвитком:

- вузлуватої еритеми;
- підгострого менінгококового ендокардиту;
- нефриту.

У розвитку таких ускладнень основна роль належить дії не самого менінгокока, а ІК.

При **менінгококовому менінгоенцефаліті** гострий період може мати перебіг з такими ускладненнями:

1 *Гостре набухання і набряк мозку* як наслідок токсикозу, гіперпродукції спинномозкової рідини, надлишкового введення рідини. Клінічними ознаками цього стану є різкий головний біль, порушення свідомості, руховий неспокій, судоми, повторне блювання, розлади дихання, підвищення АТ і тиску спинномозкової рідини. Прогностично несприятливе ураження дихального центру.

2 *Вклинення довгастого мозку у великий потиличний отвір*. Найчастіші причини - різкий набряк мозку, неправильно проведена спинномозкова пункція. При розвитку зсуву мозку у ростокаудальному напрямку наростає глибина коми, згасають корнеальні рефлекси, з'являються анізокорія, інші знічні і

окуломоторні порушення (міоз, що змінюється мідріазом, косоокість), декортикаційна і децеребраційна пози, з'являються патологічні ритми дихання. Можлива поява тріади Кушинга (брадикардія, артеріальна гіпертонія, порушення ритму дихання). Смерть настає на фоні зупинки дихання.

3 *Синдром церебральної гіпотензії* виникає внаслідок інтенсивної дегідратації в результаті зловживання діуретиками, наявністю кишкового синдрому, блювання. Він проявляється зниженням внутрішньочерепного тиску (церебральний колапс), спаданням шлуночків мозку (вентрикулярний колапс). На фоні ознак зневоднення (сухість шкіри і слизових оболонок, спрага, зниження тургору тканин, западання великого тім'ячка) зникають менінгеальні знаки і сухожилльні рефлексії, виникають судоми, м'язова гіпотензія, ступор.

4 *Епендиматит (вентрикуліт)* розвивається при несвоєчасному і неадекватному лікуванні. Проявляється симптомами менінгоенцефаліту, наростаючими розладами свідомості, появою патологічних поз, опістотонусу, рефрактерними до терапії судомами. Характерна для цього ускладнення ксантохромія ліквору, різко підвищений рівень білка при незначному цитозі. Ліквор, отриманий при вентрикулярній пункції, буває гнійним. На очному дні - застій сосків зорових нервів. Прогноз несприятливий.

5 Субдуральний випіт частіше виникає у маленьких дітей. На фоні малозміненої спинномозкової рідини погіршується стан, підвищується температура тіла, нерідко вона набуває гектичного характеру, з'являються вогнищеві симптоми (характер їх залежить від локалізації випоту). Великі випоти можуть організовуватися, призводити до стійких парезів, психічних розладів.

6 У разі виникнення крововиливів у ділянку дна IV шлуночка можлива раптова смерть від припинення роботи серця або зупинки дихання.

У пізні терміни (іноді через декілька місяців після виписки зі стаціонару) можуть розвинути:

- глухота внаслідок стійкого ушкодження слухового нерва;
- зниження інтелекту;

- гідроцефалія внаслідок порушення ліквородинаміки (особливо у маленьких дітей);
- епілепсія.

При всіх формах захворювання можлива активація латогенної інфекції (найчастіше herpes simplex). Після перенесеної генералізованої форми менінгококової інфекції, особливо її тяжкого перебігу, формується тривалий астеничний синдром.

### **Наслідки захворювання**

За відсутності лікування летальність при менінгококовій інфекції досягає майже 100%, навіть за вчасно розпочатого лікування помирає 10-20 із 100 захворілих осіб. За інформацією МОЗ України, летальність від менінгококової інфекції становить 9%, від менінгококцемії-20%. Необхідно підкреслити, що летальність при цій інфекції практично не змінилася за останні 30 років. Серед усіх випадків менінгококцемії 10 - 20% класифікуються як фульмінантні, що супроводжуються 80-100% летальністю, середня тривалість життя при них становить 9 годин при коливанні від 2 до 20 годин.

Серед лікованих хворих на менінгоенцефаліт летальність становить 3-5%. Нерідко виникають невиліковні ускладнення (глухота, сліпота, недоумство, гідроцефалія, епілепсія).

Прогностично небезпечними ознаками при МІ слід вважати такі:

- 1 Велику кількість петехій на шкірі, особливо некротичних.
- 2 Низький АТ.
- 3 Гіпотермію або значну гіпертермію.
- 4 Лейкопенію в крові, великий ЛП.
- 5 Значну тромбоцитопенію, низький протромбіновий індекс.
- 6 Низький плеоцитоз у СМР при дуже тяжкому стані хворого або значну білково-клітинну дисоціацію в СМР.

Якщо у хворого наявні 5-6 цих ознак, тоді імовірність летального кінця МІ наближається до 100%, при 3-4 ознаках - близько 80%. Негативний прогноз має місце також при пізньому звертанні хворого за медичною допомогою, пізній діагностиці та

госпіталізації в профільний лікувальний заклад: 4-й день захворювання та пізніше.

### **Показання до лабораторного обстеження**

Лабораторна діагностика МІ здійснюється бактеріологічним методом шляхом виділення та ідентифікації збудника, імунологічним - шляхом виявлення специфічних антигенів у рідинах організму (ліквор, кров тощо) або антитіл у сироватці крові.

Матеріалами для бактеріологічного дослідження можуть бути:

а) при генералізованих формах - проби СМР, крові, ексудату з петехій, слизу із задньої стінки ротоглотки;

б) при локалізованих формах - слизу із задньої стінки ротоглотки;

в) трупний матеріал.

Лабораторне обстеження проводять із діагностичною метою та за епідеміологічними показаннями. З діагностичною метою обстежують хворих на МІ, із підозрою на неї та при менінгітах іншої невірусної етіології.

За епідеміологічними показаннями обстежують осіб, що контактували з хворими на МІ.

### **Діагностика менінгококової інфекції**

Діагностика МІ повинна проводитися швидко, одночасно з початком терапії. Попередній діагноз ставиться на підставі клінічних даних: гострий початок (нерідко батьки пам'ятають години і хвилини початку захворювання), виражена інтоксикація, висока гарячка, наявність геморагічної екзантеми, головний біль, блювання, ознаки подразнення мозкових оболонок, порушення гемодинаміки і мікроциркуляції. Бактеріологічне дослідження передбачає посіви крові, слизу з носоглотки, ліквору. Проводиться клінічне дослідження крові з підрахунком кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули, визначення ШОЕ і кількості тромбоцитів. Звичайно у хворих на МІ відзначаються

лейкоцитоз із нейтрофільним зміщенням уліво, підвищена ШОЕ. Відсутність лейкоцитозу, різке "омолодження" формули крові, нормальна або знижена ШОЕ, тромбоцитопенія спостерігаються при блискавичних формах і відбивають несприятливий прогноз.

Аналіз сечі звичайно свідчить про токсичне подразнення нирок - з'являються сліди білка, поодинокі еритроцити, циліндри. При ГНН, що розвивається, в сечі збільшується кількість білка, еритроцитів, зернистих циліндрів.

У обов'язковому порядку проводяться коагулологічні тести: протромбіновий індекс, час згортання, активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), концентрація фібриногену і продуктів деградації фібрину. При середньотяжких формах часто відзначаються гіперкоагуляція (час згортання менше 3 хв), тяжкі і блискавичні форми супроводжуються коагулопатією споживання, розвитком гіпокоагуляції, фібринолізу, появою в крові патологічних форм фібрину, продуктів його деградації.

Аналіз спинномозкової рідини. Результати дослідження залежать від періоду хвороби. У перші години хвороби на фоні типової клініки менінгоенцефаліту рідина може залишатися прозорою з невисоким (кілька сотень клітин) змішаним цитозом. Але часто вже в першу добу вона стає каламутною, в клітинному складі 80-90% припадає на частку нейтрофілів, у забарвлених мазках виявляються диплококи, розміщені внутрішньоклітинно в нейтрофілах. Високий (від кількох сотень до кількох тисяч клітин в  $1 \text{ мм}^3$ ) цитоз поєднується з невисоким вмістом білка (клітинно-білкова дисоціація). Рівень глюкози помірно знижений. Реакція Нонне-Апельта (++++).

У разі проведення пункції спинномозкову рідину набирають у 4 пробірки: першу відправляють для загальноклінічного дослідження в загальноклінічну лабораторію, другу (стерильну) - в бактеріологічну лабораторію для посіву, третю - у біохімічну лабораторію, четверту (якщо рідина прозора) - залишають у відділенні для виявлення плівки (для виключення туберкульозного менінгіту).

Культуру менінгокока можна виділити, коли висіяти досліджуваний матеріал (кров, спинномозкову рідину, виділення

з носоглотки, плевральну рідину тощо) на сироватковий агар та інші елективні середовища. Перед відправленням до лабораторії спинномозкову рідину чи інший досліджуваний матеріал слід зберігати в термостаті при температурі + 37°C, але не більше ніж 2-3 год, враховуючи нестійкість менінгокока в навколишньому середовищі. Відповідь із лабораторії отримують не раніше ніж на 4-ту добу після посіву. Бажано матеріал для посівів брати до призначення антибактеріальної терапії, тому що навіть одноразове приймання антибіотика знижує вірогідність виявлення менінгокока.

Після виділення збудника труднощі виникають при його ідентифікації за серогрупами; для цього використовують РА.

Групоспецифічний менінгококовий антиген можна виявити у досліджуваному матеріалі за допомогою реакцій імуноелектрофорезу, преципітації, латекс-аглютинації тощо. Усі вони досить специфічні, не дають перехресних реакцій з іншими збудниками.

Останніми роками почали використовувати ПЛР, особливе значення вона має під час обстеження хворих, у спинномозковій рідині та крові яких збудники не виявляються.

За допомогою цих реакцій можна дослідити сечу, оскільки саме нирками збудник і його компоненти виводяться з організму. Але необхідно обов'язково поєднувати дослідження сечі з дослідженням інших біологічних рідин за однією методикою.

Серологічні дослідження - виявлення протименінгококових антитіл (групоспецифічних у РЗК, РПГА тощо)- використовують для ретроспективної діагностики. Терміни появи антитіл визначають клінічною формою хвороби, її тяжкістю. Дослідження крові проводять у динаміці з інтервалом 7-12 днів.

### **Додаткові методи діагностики**

*Додаткові методи діагностики* - ЕЕГ, комп'ютерна томографія, ЕКГ, ФКГ - проводять у динаміці.

ЕЕГ дозволяє уточнити наявність структурних змін у мозку за їх біоелектричною активністю, а комп'ютерна томографія особливо допомагає в уточненні діагнозу за наявності гематом,

гідроцефалії та інших великих уражень мозку. До обстеження хворого часто залучаються інші спеціалісти: окулісти (огляд очного дна), невропатологи, оториноларингологи, кардіологи, реаніматологи.

### Критерії діагнозу

Діагноз *менінгококового назофарингіту* допомагають поставити такі клінічні прояви:

- двобічний риніт з гнійним (слизисто-гнійним) виділенням;
- гранульозний фарингіт з гнійною "доріжкою";
- помірно виражені явища інтоксикації;
- помірний нейтрофільний лейкоцитоз.

Виявлення внутрішньоклітинно розміщених диплококів у назофарингеальних мазках і тим більше виділення культури менінгокока підтверджує діагноз.

Для *менінгококцемії* характерні:

- гострий початок захворювання;
- назофарингіт, що передує (ознака непостійна);
- виражений загальноінтоксикаційний синдром;
- висока температура тіла (до розвитку ІТШ);
- геморагічний висип, що локалізується спочатку на склерах, кон'юнктиві, кистях, стопах, сідницях;
- поява поширених геморагій з некрозами (у тяжких випадках);
- полісистемність уражень;
- виникнення у деяких хворих уже в перші години хвороби таких небезпечних ускладнень, як ІТШ, ДВЗ-синдром, ГНН;
- виражений нейтрофільний лейкоцитоз. Збудник може бути виявлений у крові, шкірних висипах.

При *менінгококовому менінгоенцефаліті* для підтвердження діагнозу мають значення:

- назофарингіт, що передує;
- гострий початок захворювання;
- стійкий розлитий головний біль, що супроводжується блюванням, яке не приносить полегшення;

— наявність менінгеальних знаків, вогнищевих симптомів, ознак ураження речовини мозку в поєднанні з геморагічними висипками на шкірі (навіть поодинокими). Це дуже важлива ознака, оскільки ізольовані ураження ЦНС дуже важко за клінічними ознаками відрізнити від гнійного менінгоенцефаліту іншої етіології;

— гнійний характер спинномозкової рідини, наявність у ній поза- і внутрішньоклітинно розміщених грамнегативних диплококів;

— нейтрофільний лейкоцитоз;

— швидкий ефект від антибактеріальної терапії в адекватних дозах.

## ***СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ***

1. Деміховська О.В. Проблеми діагностики дифтерійної інфекції на сучасному етапі//Медичні перспективи. - №4. - 1998. - С. 48-49.
2. Инфекционные болезни у детей: Учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов/ Под ред. В.Н. Тимченко, Л.В. Быстрыковой. - СПб.: Спецлит, 2001.- 560с.
3. Мостюк А.І., Бичківська Є.І., Прохопів О.В. Сучасна дифтерія: причини інтенсифікації епідемічного процесу, дискусійні аспекти верифікації діагнозу, епідеміологічні особливості // Сучасні інфекції. - № 2. - 2002. - С. 68-75.
4. Печинка А.М., Дука А.К., Шестакова И.В. Дифтерія: Современные аспекты клиники, диагностики лечения и профилактики // Медицинские вести. - №1. - 1997. - С. 26-29.
5. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей. - М.: ГЭОТАР – МЕД, 2001. - 824с.