

О.В. Прокопів¹, С.А. Лищенко¹, Г.М. Кармазин²

ДИФТЕРІЯ ПОТРЕБУЄ УВАГИ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,

²КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня»

Мета роботи – привернути увагу лікарів до «забутої» дифтерії. Проаналізувати клінічний випадок тяжкої форми дифтерії у вакцинованої дитини та можливі причини летального завершення хвороби.

Матеріали і методи. За результатами аналізу статей, отриманих в результаті пошуку в базах даних PubMed, SCOPUS, Web of Science, MedScape, використовуючи комбінацію термінів «дифтерія у дітей», «вакцинація від дифтерії», «захворюваність на дифтерію», «летальність у щеплених дітей», висвітлено та узагальнено дані літератури, що стосуються захворюваності, закономірностей розвитку несприятливої епідемічної ситуації з дифтерії в умовах зниження колективного антитоксичного імунітету, особливостей клінічного перебігу та лікування дифтерії у дітей, сучасний стан проблеми.

Проаналізовано дані карти стаціонарного хворого та результати протоколу патологоанатомічного дослідження дитини, що померла внаслідок ускладнень тяжкої форми дифтерії.

Результати. Аналізуючи дані фатального перебігу дифтерії у дівчинки віком 4 роки 11 міс., щепленої в повному обсязі, є підстави вважати імовірним обтяжливий вплив на динаміку проявів хвороби нез'ясованих порушень фонові імунологічної реактивності. За таких передумов наявною є незбіжність понять «щепленості» та «імунності» стосовно певної інфекційної хвороби, в нашому випадку – стосовно дифтерії. Можна припустити, що щеплена згідно з календарним планом дитина виявилась неімунною.

Висновки. В умовах підвищення спорадичної захворюваності на дифтерію слід посилити настороженість лікарів стосовно цієї небезпечної хвороби. Наведений клінічний випадок дифтерії у вакцинованої дитини спростовує хибні уявлення про неможливість захворіти на дифтерію щеплених осіб, розвитку у них тяжкої форми хвороби. Своєчасне виявлення джерела збудника визначається, насамперед, ступенем обізнаності лікарів, особливо первинної ланки охорони

здоров'я, з клінічними проявами дифтерії, своєчасною ізоляцією хворих, адекватним лікуванням з досягненням стійкого санаційного ефекту, а також проведенням епідзаходів в осередку інфекції. Необхідною умовою стабілізації епідемічного благополуччя і запобігання захворюваності на дифтерію є обов'язкове охоплення профілактичними щепленнями дифтерійним анатоксинам всього дитячого населення.

Ключові слова: дифтерія, захворюваність, діти, вакцинація.

Упродовж декількох століть серед причин дитячої смертності дифтерія посідала одне з провідних місць, особливо під час епідемічних спалахів, які періодично охоплювали великі регіони. Вакцинація проти дифтерії сприяла різкому зниженню захворюваності та смертності від цієї хвороби. Разюче зниження захворюваності на дифтерію спостерігалось після впровадження у практику розширеної програми імунізації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 1974 р. [1]. Проте комплексом проведених протиепідемічних заходів не вдалося досягти епідемічного благополуччя і, починаючи з 1990-х років, захворюваність на дифтерію в Україні набула характеру епідемії, яка тривала близько 10 років. Ця епідемія була неминучим наслідком численних порушень правил імунізації, особливо впродовж попередніх 15-20 років [2].

На сьогодні викликає занепокоєння чітка тенденція до почастищення кількості повідомлень про випадки дифтерії. За даними ВООЗ, у 2017 р. в усьому світі було зареєстровано 8819 випадків дифтерії. В країнах з найбільшою кількістю випадків 66 % хворих були невакцинованими, 63 % – це діти молодше 15 років [3]. Понад 80 % випадків дифтерії реєструються в Індії та Індонезії [4]. Під час спалаху на острові Ява загальний рівень смертності сягав 28 % [5]. Протягом 2015-2019 рр. спалахи хвороби зареєстровані у В'єтнамі [6], Венесуелі [7] та Ємені [8]. Епідемія дифтерії з домінуванням захворюваності та смертності серед дітей віком до 5 років

розвинулася в Ємені наприкінці 2017 р. Moghalles S.A. зі співавт. наводять переконливі дані, що сприяли такій ситуації низький рівень охоплення населення імунізацією проти дифтерії, який виник внаслідок колапсу в системі охорони здоров'я через війну в країні. З-поміж 747 випадків відсоток невакцинованих становив 53 %, у 41 % не було даних щодо імунізації, 11 % отримали одну дозу [8]. На півночі Гаїті, починаючи з 2015 р., протягом 3-річного періоду лікувалися 26 дітей з тяжкою формою дифтерії. Рівень смертності при цьому становив 50 %. Сприяли смертності як відсутність вакцинації, так і несвоєчасно розпочате лікування [9]. Вражають наведені дані науковців з Нігерії. У 2020 р. упродовж піврічного періоду з 9 хворих на дифтерію 8 дітей померли. Усі були невакциновані. Причиною такої смертності було і неналежне лікування – діти не отримали антитоксин, основний середник специфічної детоксикації при дифтерії [10].

В Європейському регіоні ВООЗ дифтерія виникає рідко. Протягом 2010-2019 рр. зареєстровано 451 випадок хвороби. У 2019 р. 11 із 48 країн повідомили про 52 випадки [11].

За даними Центру Громадського здоров'я МОЗ, в Україні за період 2010-2021 рр. зареєстровано 77 випадків дифтерії, з них 14 у дітей, летальних – не було [12]. Найвищою захворюваність була в 2019 р., коли на дифтерію захворіли 19 дорослих та 2 дитини. На території Закарпатської області спостерігався спалах серед студентів Ужгородського університету. Кількість хворих сягнула 15 осіб. Всі вони – студенти-іноземці з Індії [13].

Понад 20 років минуло з часу офіційного завершення епідемії дифтерії в Україні. За ці роки значно знизилася настороженість лікарів щодо цієї інфекційної хвороби, ймовірно зменшилась і кількість клініцистів, обізнаних з її клінічними проявами. Численні, клінічно подібні з дифтерією хвороби зумовлюють диференційно-діагностичні труднощі. Надзвичайно актуальною залишається проблема діагностики дифтерії у щеплених. Хибні уявлення про неможливість захворіти на дифтерію щеплених вкрай негативно позначається на показниках летальності. Особливо небезпечні помилки в плані гіподіагностики. Адже при несвоєчасному розпізнаванні тяжких форм дифтерії і відсутності адекватного лікування уже на найбільш ранніх етапах хвороби в чутливих до дифтерійного токсину тканинах настають незворотні зміни. При захворюванні на дифтерію щеплених імовірний навіть летальний вислід [14].

Мета роботи – привернути увагу лікарів до «забутої» дифтерії. Проаналізувати клінічний випадок тяжкої форми дифтерії у вакцинованої дитини та можливі причини летального завершення хвороби.

Матеріали і методи

За результатами аналізу статей, отриманих в результаті пошуку в базах даних PubMed, SCOPUS, Web of Science, MedScape, використовуючи комбінацію термінів «дифтерія у дітей», «вакцинація від дифтерії», «захворюваність на дифтерію», «летальність у щеплених дітей», висвітлено та узагальнено літературні дані, що стосуються захворюваності, закономірностей розвитку несприятливої епідемічної ситуації з дифтерії в умовах зниження колективного анти-токсичного імунітету, особливостей клінічного перебігу та лікування дифтерії у дітей, сучасний стан проблеми.

Проаналізовано дані карти стаціонарного хворого та результати протоколу патологоанатомічного дослідження дитини, що померла внаслідок ускладнень тяжкої форми дифтерії.

Результати досліджень та їх обговорення

Хвора Д., 4 років 11 міс., лікувалась в інфекційній клінічній лікарні (ІКЛ) м. Львова з 29.10. по 6.11.2008 р. з діагнозом «Дифтерія». Поступила на третю добу хвороби у тяжкому стані зі значними ознаками загальної інтоксикації та скаргами на гарячку, біль у горлі, загальну слабкість та утруднене носове дихання.

З анамнезу життя відомо, що дівчинка росла і розвивалась задовільно, зрідка хворіла на ГРЗ. Щеплена відповідно до календаря профілактичних щеплень. З епіданамнезу відомо, що у старшого брата хворої напередодні боліло горло. Дитина захворіла 27.10, коли з'явилися неспокій, нежить, поганий сон. Наступного дня підвищилася температура тіла до 38-39,5 °С, скаржилась на біль у горлі. Родичі зауважили зміну голосу, утруднене носове дихання, значну загальну слабкість. Ніч з 28.10 на 29.10 провела неспокійно, намагалася спати в напівсидячому положенні. Наступного дня батьки звернулися за медичною допомогою. В лікарні ОХМАТДИТ була оглянута отоларингологом, який скерував дитину для подальшого лікування в інфекційну лікарню з помилковим діагнозом «Гострий тонзиліт. Інфекційний мононуклеоз?».

При ушпиталенні в ІКЛ м. Львова стан хворої тяжкий. Виражені ознаки загальної інтоксикації: гарячка 38,9 °С, слабкість, блідість шкірних покривів. Чіткий набряк підшкірної клітковини шиї під лівим кутом щелепи. Пальпувалися побільшені і болючі підщелепні та задньошийні лімфатичні вузли. Носове дихання різко утруднене. ЧД 38 в 1 хв. При передній риноскопії виявлено гіперемію слизової оболонки носа, значну кількість слизово-гнійного ексудату. Огляд ротоглотки був утруднений у зв'язку з «больовим тризмом». Піднебінні мигдалики набрякли, суцільно вкриті товстим щільним білуватим нальотом з чіткими краями, що поширювався на передні піднебінні

дужки з обох сторін. Виразений набряк перитонзиллярного простору.

Аускультативно в легенях жорстке дихання. Тони серця приглушені, ритмічні з ЧСС 146 уд. за 1 хв, АТ 80/40 мм рт. ст. Живіт доступний пальпації. Печінка незначно виступала з-під краю реберної дуги, селезінка не пальпувалася. Діурез знижений. Випорожнень за останню добу не було. Менінгеальні симптоми не визначалися.

Враховуючи клінічну картину, виставлено діагноз: Комбінована форма дифтерії ротоглотки – поширена, передніх відділів носа – виразково-некротична, гортані (клінічно). Непряма ларингоскопія не проводилась у зв'язку зі значним набряком тканин глотки. За допомогою методу попередньої експрес-діагностики – бактеріоскопії слизу з ротоглотки – виявлено грампозитивні палички, морфологічно подібні до коринебактерій дифтерії. При бактеріологічному дослідженні слизу з ротоглотки було виділено *Corynebacterium diphtheriae*, тип *gravis*, *tox* +.

При ушпиталенні дитина отримала ПДС у дозі 50 тис. МО, з них 20 тис. – довенно; цефтріаксон, неспецифічну детоксикаційну терапію. Протягом першої доби перебування у стаціонарі на фоні розпочатого лікування всупереч очікуванням стан хворої не лише не покращився, але й погіршився – з'явився періодичний неспокій, посилювався фарингеальний стеноз, набряк підшкірної клітковини поширився до ключиці, на обличчя та в завушні ділянки, набув щільності. Наростали явища дихальної недостатності, у зв'язку з чим хвора була переведена в реанімаційне відділення, де проведено інтубацію трахеї та розпочато інтенсивну терапію. Додатково введено 30 тис. МО ПДС на 2-гу добу, та 20 тис. – на 3-ю добу лікування. Спостерігалася незначна короткотривала позитивна динаміка місцевих і загальних проявів хвороби: зменшився набряк перитонзиллярного простору, плівки поступово відходили, залишаючи на своєму місці ерозивну поверхню, стабілізувалася центральна і периферична гемодинаміка (АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС 94-100 за 1 хв). Набряк підшкірної клітковини шіі суттєво зменшився. На 5-ту добу лікування дитину екстубовано.

За даними ЕКГ-дослідження, протягом всього періоду перебування в стаціонарі спостерігалася негативна динаміка: від синусової тахікардії та ішемічних змін у міокарді до появи суправентрикулярних групових екстрасистол, зниження вольтажу зубців і повної АВ-блокади. Водночас наростали клінічні прояви серцевої недостатності – кардіомегалія, збільшення розмірів печінки (+4 см), набряки, асцит.

З 5-ї доби лікування (7-ма доба хвороби) прогресивно знижувався діурез (770 мл на 5-ту добу до 95 мл на

8-му добу лікування). Параклінічно – наростання показників сечовини (від 8,6 ммоль/л до 31,2 ммоль/л) і креатиніну (від 0,195 ммоль/л до 0,43 ммоль/л). У загальному аналізі сечі з першого дня перебування у стаціонарі рівень білка 0,33 г/л, лейкоцити 5-10 в п/з, надалі поява гіалінових циліндрів 8-10 в п/з, свіжих еритроцитів 8-10 в п/з, змінених еритроцитів до 6-8 в п/з.

У загальному аналізі крові хворої при ушпиталенні анемія – Hb 108 г/л, лейкоцити $15,1 \times 10^9$ /л, паличкоядерні 17 %, сегментоядерні 62 %, лімфоцити 13 %, моноцити 8 %. ШОЕ 18 мм/год, тромбоцити $189,0 \times 10^9$ /л. В подальшому рівень лейкоцитів підвищувався до $42,3 \times 10^9$ /л, утримувався нейтрофіліоз та посилювалася анемія (Hb 82 г/л).

Протягом усього періоду стаціонарного лікування спостерігалися зміни в коагулограмі хворої. Зокрема, рівень фібрिनотенору зростав до 6,0 г/л, протромбіновий час – до 18-20 с, протромбіновий індекс знижувався і коливався в межах 68-83 %.

Дитині проводилася безперервна корекційна інтенсивна терапія, включаючи середники відновлення об'єму циркулюючої рідини, глюкокортикостероїди, сечогінні, інгібітори ангіотензинперетворювального фермента, дезагреганти, адреноміметики, кардіопротектори (цитохром С). До лікування були залучені суміжні спеціалісти – кардіолог, нефролог.

На 9-й день захворювання у хворої виник парез м'якого піднебіння та тріада Молчанова (ритм галопу, біль у животі, блювання). На 10-й день стан дитини значно погіршився за рахунок наростання поліорганної недостатності та гіпоксичної енцефалопатії (судоми, порушення свідомості). Рівень АТ і гемодинаміки підтримувалися введенням допаміну. На 11-й день хвороби посилились розлади центральної і периферичної гемодинаміки, на фоні судом з'явилися розлади дихання, у зв'язку з чим хвора була переведена на ШВЛ. Того ж дня настала зупинка серця, проводився комплекс реанімаційних заходів, які виявилися неефективними. Констатовано біологічну смерть.

Діагноз клінічний: Комбінована форма дифтерії (*C. diphtheriae*, *tox*+), ротоглотки – поширена, гортані – плівчаста, носа – катарально-виразкова. Тосикоз II-III ст. Ускладнення: Ранній дифтерійний міокардит. ССН II-III ст. Стеноз гортані II-III ст., ДН II ст. Гострий токсичний нефроз, ниркова недостатність; ранній дифтерійний полінейропатії – парез м'якого піднебіння, м'язів глотки і гортані. Енцефалопатія, набряк головного мозку. Патологоанатомічний діагноз збігся з клінічним: Дифтерія, комбінована форма: виразково-некротичний тонзиліт, катарально-виразковий риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт. Ускладнення: Міокардит дифузний альтеративно-інтерстиційний. Дифтерій-

на полінейропатія, парез м'язів глотки і гортані (за клінічними даними). Реактивна гіперплазія селезінки та периферичних лімфоїдних структур. Внутрішньосудинне згортання крові, вогнищеві геморагії у внутрішніх органах. Парціальний тубулярний некроз нирок. Геморагічно-некротична гастродуоденоентеропатія. Гідроперикард, білатеральний гідроторакс, асцит. Паренхіматозна дистрофія внутрішніх органів. набряк головного мозку. Імунний статус – акцидентальна інволюція тимуса IV-V ст.

Смерть дівчинки настала на 12-й день захворювання від поліорганної недостатності, в першу чергу серцевої, на ґрунті дифузного міокардиту.

Дифтерія – гостра інфекційна хвороба з повітряно-краплинним механізмом передачі збудника. В основному викликається токсигенними штамами *Corynebacterium diphtheriae*, іноді токсигенними штамами *C. ulcerans* [15] і *C. pseudotuberculosis* [16]. Типовим наслідком специфічної токсемії при дифтерії є розвиток розладів серцево-судинної, нервової та ренальної систем. При тяжких формах хвороби, пізно розпочаючи та неадекватному лікуванні неминуче одночасне суттєве ураження декількох органів-мішеней з розвитком поліорганної недостатності.

Стрімкий розвиток хвороби та її летальне завершення у щепленої дитини змусило ще раз задуматись про можливі причини виникнення тяжкої форми дифтерії, адже клінічний досвід довів ефективність імунізації, що різко знизила захворюваність та виникнення тяжких форм дифтерії як у дорослих, так і у дітей.

З аналізу преморбідного фону можна припустити, що дитина не належала до так званої групи ризику (дітей, які часто хворіють), адже, зі слів мами, росла здоровою, на респіраторні інфекції хворіла зрідка. При з'ясуванні епіданамезу не виявлено жодного бактеріоносія *C. diphtheriae* у контактних осіб. Хвороба почалася гостро і швидко прогресувала. Ознаки інтоксикації були значними, а напівсидяче положення хворої в нічний час свідчило про затруднене дихання, що відображало наявність фарингального стенозу вже наприкінці 2-ї доби хвороби. Поява набряку в підщелепній ділянці на тлі значної інтоксикації, больового синдрому, лімфаденіту, набряку м'яких тканин ротоглотки та наявності типових для дифтерії плівок, що поширювалися на піднебінні дужки, дає змогу віднести цю клінічну форму дифтерії до тяжкої. З перших годин перебування у стаціонарі на фоні медичної допомоги, що надавалася в повному обсязі, всупереч очікуванням стан хворої неухильно погіршувався: наростав набряк підшкірної основи шиї, фарингеальний стеноз.

Виникнення та розвиток дифтерії у вакцинованих осіб можуть бути зумовлені періодичними провалами

імунітету [17, 18]. В окремих випадках при інфекційному процесі створюються умови для вичерпання наявного антитоксину дифтерійними антигенами з розвитком стану гіпо- і деімунізації. На цьому тлі виникає в ході інкубаційного періоду тимчасова сприйнятливості і додаткові дози дифтерійного токсину призводять до маніфестації процесу [19].

Відомо, що дитина була щеплена згідно з календарним планом. Стосовно імунності на момент захворювання ствердно відповісти немає можливості, оскільки рівень антитоксичних антитіл не визначали у зв'язку з відсутністю діагностикуму. Проте, з моменту клінічної маніфестації інфекційного процесу дія дифтерійного токсину проявляється імунною відповіддю з участю наявних антитіл та продукцією нових, що, з одного боку, може спричинити стан тимчасової сприйнятливості, з другого – наростання початкового рівня антитоксичних антитіл за рахунок утворення їх у процесі хвороби ще до ушпиталення. Проте відомо, що визначення протективного серологічного імунітету в РПГА не відображає істинний вміст токсинзв'язуючих антитіл.

У ході патологоанатомічного дослідження виявили акцидентальну інволюцію тимусу 4-5 ступеня (атрофія органа), що є ознакою вираженого імунодефіциту. Серед причин акцидентальної інволюції тимусу 4-5 ст. інфекційні захворювання, гемобластози і злоякісні пухлини, цитостатики та гормональні препарати, стресовий фактор, рентгенівське випромінювання. В нормі вікова інволюція тимусу відбувається у 6-8 років. Значний імунодефіцит у дитини на момент патологоанатомічного дослідження не можна вважати фоновим, оскільки він міг розвинутих протягом хвороби.

Однією з причин летального висліді тяжкої форми дифтерії у щепленої дитини поряд з пізнім ушпиталенням можна вважати генетично детерміновану (надмірну) імунну відповідь організму на антигенну стимуляцію дифтерійним токсином. Впровадження у практику імуногенетичних методів дослідження дозволило б на ранніх етапах прогнозувати перебіг дифтерії, своєчасно вносити корекцію в терапію, зменшити відсоток ускладнень, а головне – розробити програму селективної вакцинації.

Аналізуючи дані фатального перебігу дифтерії у дівчинки віком 4 роки 11 міс., щепленої в повному обсязі, є підстави вважати імовірним обтяжливий вплив на динаміку проявів хвороби нез'ясованих порушень фонові імунної реактивності. За таких передумов є незбіжність понять «щепленості» та «імунності» стосовно певної інфекційної хвороби, в нашому випадку – стосовно дифтерії. Можна припустити, що щеплена згідно з календарним планом дитина виявилась неімунною.

Слід зазначити, що помилковий діагноз отоларинголога (гострий тонзиліт, інфекційний мононуклеоз?) при первинному зверненні за медичною допомогою свідчить про зниження настороженості лікарів до дифтерії. Проте відомо, що клінічні прояви захворювань, що супроводжуються ураженням ротоглотки, можуть бути дуже схожими і помилки в діагностиці високо ймовірні.

Причини розвитку тяжких форм дифтерії, спорадичних випадків і спалахів на сьогодні продовжують вивчатися. В останні роки проводяться дослідження щодо ролі антигенних детермінант збудника, які підтримують гуморальний імунітет [20]. Повногеномне секвенування (WGS) дозволяє детально досліджувати передачу патогенів, сприяє швидкій ідентифікації бактерійного збудника та його токсину і є критично важливим елементом своєчасного лікування пацієнтів та запобігання спалахам [21]. Стандартизоване генотипування штаму в масштабі геному допоможе відстежити передачу та географічне поширення *C. diphtheriae*. Уніфікована геномна таксономія штамів *C. diphtheriae* забезпечує можливість для досліджень екології, еволюції та гете-

рогенності вірулентності серед субліній *C. diphtheriae* [22].

Висновки

1. В умовах підвищення спорадичної захворюваності на дифтерію слід посилити настороженість лікарів стосовно цієї небезпечної хвороби.

2. Наведений клінічний випадок дифтерії у вакцинованої дитини спростовує хибні уявлення про неможливість захворіти на дифтерію щеплених осіб, розвитку у них тяжкої форми хвороби.

3. Своєчасне виявлення джерела збудника визначається, насамперед, ступенем обізнаності лікарів, особливо первинної ланки охорони здоров'я, з клінічними проявами дифтерії, своєчасною ізоляцією хворих, адекватним лікуванням з досягненням стійкого санаційного ефекту, а також проведенням епідзаходів в осередку інфекції.

4. Необхідною умовою стабілізації епідемічного благополуччя і запобігання захворюванням на дифтерію є обов'язкове охоплення профілактичними щепленнями дифтерійним анатоксином всього дитячого населення.

Література

- World Health Organization. (1974). *World Health Organization expanded programme on immunization*. WHA 27.57 Geneva. 28–9 <https://apps.who.int/iris/handle/10665/92778>
- Mostiuk, A. I., Mariyevsky, V. I., Prokopiv, O. V. (1996). *Diphtheria*. Lviv: Svit, 1996. 208 p. [in Ukrainian].
- Clarke, K. E., MacNeil, A., Hadler, S., Scott, C., Tiwari, T. S., & Cherian, T. (2019). Global epidemiology of diphtheria, 2000–2017. *Emerging Infectious Diseases*, 25 (10), 1834. DOI: 10.3201/eid2510.190271.
- Kandi, V., & Vaish, R. (2019). Diphtheria or Streptococcal Pharyngitis: A case report highlighting the diagnostic dilemma in the post-vaccination era. *Cureus*, 11 (11). DOI: 10.7759/cureus.6190.
- Rusmil, K., Chairulfatah, A., Fadlyana, E., & Dhamayanti, M. (2016). Wabah Difteri di Kecamatan Cikalong Wetan, Kabupaten Cianjur, Jawa Barat, Indonesia. *Sari Pediatri*, 12 (6), 397-403. DOI: 10.14238/sp12.6.2011.397-403
- Kitamura, N., Le, T. T., Le, L. T., Nguyen, L. D., Dao, A. T., Hoang, T. T., ... & Yoshida, L. M. (2020). Diphtheria outbreaks in schools in central highland districts, Vietnam, 2015–2018. *Emerging Infectious Diseases*, 26(3), 596. DOI: 10.3201/eid2603.191027.
- Lodeiro-Colatosti, A., Reischl, U., Holzmann, T., Hernández-Pereira, C. E., Rísquez, A., & Paniz-Mondolfi, A. E. (2018). Diphtheria outbreak in amerindian communities, Wonken, Venezuela, 2016–2017. *Emerging Infectious Diseases*, 24 (7), 1340. DOI: 10.3201/eid2407.171712.
- Moghalled, S. A., Aboasba, B. A., Alamad, M. A., & Khader, Y. S. (2021). Epidemiology of Diphtheria in Yemen, 2017-2018: Surveillance Data Analysis. *JMIR Public Health and Surveillance*, 7(6), e27590. DOI: 10.2196/27590
- Exavier, M. M., Paul Hanna, M., Muscadin, E., Freishstat, R. J., Brisma, J. P., & Canarie, M. F. (2019). Diphtheria in children in northern Haiti. *Journal of Tropical Pediatrics*, 65(2), 183-187. DOI: 10.1093/tropej/fmy021. PMID: 29688558.)
- Abubakar, M. Y., Lawal, J., Dadi, H., & Grema, U. S. (2020). Diphtheria: a re-emerging public health challenge. *International Journal of Otorhinolaryngology and Health and Neck Surgery*, 6(1), 191-193. doi:<http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20195713>
- Muscat, M., Gebrie, B., Efstratiou, A., Datta, S. S., & Daniels, D. (2022). Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019. *Eurosurveillance*, 27(8), 2100058. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.8.2100058. PMID: 35209973; PMCID: PMC8874865.)
- Incidence of diphtheria in Ukraine in 2010–2019*. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselennya-ukraini>
- Rubtsova, Y. I., Oberemko, S. V., Rosul, M. M. (2021). Dynamics of Diphtheria incidence in the Transcarpathian Region of Ukraine in the vaccination era. *Wiad Lek.*, 74(4):1019-1023. DOI: 10.36740/WLek202104139 [in Ukrainian].
- Pechinka, A. M. (2003). Some features of the course of the disease and the vaccination status of those who died from diphtheria. *Suchasni infektsii*, 3, 87-89 [in Ukrainian].
- Strauss, R. A., Herrera-Leon, L., Guillén, A. C., Castro, J. S., Lorenz, E., Carvajal, A., ... & Eibach, D. (2021). Molecular and epidemiologic characterization of the diphtheria outbreak in Venezuela. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10. doi: 10.1038/s41598-021-85957-1. PMID: 33737710; PMCID: PMC7973433.
- Selim, S. A., Mohamed, F. H., Hessain, A. M., & Moussa, I. M. (2016). Immunological characterization of diphtheria toxin recovered from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23 (2), 282-287. ISSN 1319-562X, <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2015.11.004>.

17. Galazka, A., & Kardymowicz, B. (1989). Immunity against diphtheria in adults in Poland. *Epidemiology & Infection*, 103 (3), 587-593. DOI: 10.1017/s0950268800030983
18. Masterton, R. G., Tettmar, R. E., Pile, R. L. C., Jones, J., & Croft, K. F. (1987). Immunity to diphtheria in young British adults. *Journal of Infection*, 15 (1), 27-32. DOI:10.1016/s0163-4453(87)91351-x
19. Van Le, T., Nguyen, Q. H., Nguyen, T. T. T., Duong, T. T. N., Ly, T. T. T., Pham, T. N., ... & Vien, C. C. (2022). The evaluation of anti-diphtheria toxoid antibodies in healthy population in Kon Tum, Vietnam: a population-based study. *IJID Regions*, 3, 171-176. DOI: 10.1016/j.ijregi.2022.03.019
20. De-Simone, S. G., Gomes, L. R., Napoleão-Pêgo, P., Lechuga, G. C., de Pina, J. S., & da Silva, F. R. (2021). Epitope mapping of the diphtheria toxin and development of an ELISA-specific diagnostic assay. *Vaccines*, 9 (4), 313. DOI: 10.3390/vaccines9040313.
21. Seth-Smith, H. M., & Egli, A. (2019). Whole genome sequencing for surveillance of diphtheria in low incidence settings. *Frontiers in Public Health*, 7, 235. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00235.
22. Guglielmini, J., Hennart, M., Badell, E., Toubiana, J., Criscuolo, A., & Brisse, S. (2021). Genomic epidemiology and strain taxonomy of *Corynebacterium diphtheriae*. *Journal of Clinical Microbiology*, 59 (12), e01581-21. DOI: 10.1128/JCM.01581-21.

DIPHTHERIA REQUIRES ATTENTION: CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND OWN OBSERVATIONS

O.V. Prokopiv¹, S.A. Lyshenyuk¹, H.M. Karmazyn²

¹Danylo Halytskyi Lviv National Medical University,

²Lviv Regional Infectious Clinical Hospital

SUMMARY. *The aim of the work is to draw doctors' attention to «forgotten» diphtheria and to analyze the clinical case of a severe form of diphtheria in a vaccinated child and the possible causes of the fatal outcome of the disease.*

Materials and methods. *According to the results of the article analysis obtained by searching in the databases PubMed, SCOPUS, Web of Science, MedScape, using the combination of terms «diphtheria in children», «diphtheria vaccination», «diphtheria incidence», «lethality in vaccinated children», we highlighted and summarized literary data related to the incidence, patterns of development of the unfavorable epidemic situation with diphtheria in the conditions of a decrease in collective antitoxic immunity, features of the clinical course and treatment of diphtheria in children, the current state of the problem.*

The data of the inpatient card and the results of the pathological examination protocol of a child who died due to complications of a severe form of diphtheria were analyzed.

Results. *Analyzing the data of the fatal course of diphtheria in a girl aged 4 years and 11 months, who was fully vaccinated, there are reasons to believe that unexplained violations of background immunological reactivity had an aggravating effect on the dynamics of disease manifestations. Under such preconditions, there is a discrepancy between the concepts of «vaccination» and «immunity» related to a certain infectious disease, in our case – in relation to diphtheria. It can be assumed*

that the child vaccinated according to the calendar plan was non-immune.

Conclusions. *In the conditions of increasing sporadic incidence of diphtheria, doctors' alertness regarding this dangerous disease should be increased. The given clinical case of diphtheria in a vaccinated child disproves the misconceptions about the impossibility of vaccinated persons contracting diphtheria and developing a severe form of the disease. Timely detection of the source of infection is determined, first of all, by the degree of doctors' awareness, especially in primary health care, of the clinical manifestations of diphtheria, timely isolation of patients, conducting adequate treatment with the achievement of a sustainable remedial effect, as well as the implementation of epidemiological measures in the focus of infection. A necessary condition for the stabilization of epidemiological well-being and prevention of diphtheria is mandatory coverage of the entire child population with preventive vaccinations with diphtheria toxoid.*

Key words: *diphtheria; incidence; children; vaccination.*

Відомості про авторів:

Прокопів О.В. – д. мед. н., професорка кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; e-mail: ovprokopiv@ukr.net

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Лишеньюк С.А. – к. мед. н., доцентка кафедри дитячих інфекційних хвороб ЛНМУ ім. Данила Галицького; e-mail: svitlana0210@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>

Кармазин Г.М. – к. мед. н., завідувачка діагностичним відділенням КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня». e-mail: karmazyn1@i.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Information about the authors:

Prokopiv O. V. – MD, Professor of Pediatric Infectious Diseases Department of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; e-mail: ovprokopiv@ukr.net

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-9449-5793>

Lyshenyuk S. A. – PhD, associate professor of Pediatric Infectious Diseases Department of Danylo Halytskyi Lviv National Medical University; e-mail:svitlana0210@ukr.net

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-9869-4204>.

Karmazyn H. M. PhD, Head of the diagnostic department of the Lviv Regional Infectious Clinical Hospital; e-mail: karmazyn1@i.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7407-7447>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 2.09.2022 р.



У ВИДАВНИЦТВІ ТНМУ «УКРМЕДКНИГА» ВИЙШЛА НОВА КНИГА!

Емерджентні інфекції : навч. посіб. / [М. А. Андрейчин, В. Д. Москалюк, М. М. Корда та ін.] ; за ред. М. А. Андрейчина і В. Д. Москалюка. – Тернопіль : ТНМУ, 2022. – 296 с.

У навчальному посібнику наведено сучасні уявлення про походження і причини виникнення емерджентних інфекцій та описано найбільш актуальні з них (каліфорнійський грип, геморагічна гарячка Ебола, COVID-19, віспа мавп та ін.). Відомості про кожну інфекцію містять основні дані про історію її відкриття, актуальність, етіологію, епідеміологію, патогенез, клінічні прояви, діагностику, диференційну діагностику, лікування і профілактику, а також подано тестові питання для самоконтролю отриманих знань.

Для студентів медичних університетів, інтернів, а також епідеміологів, інфекціоністів і сімейних лікарів.

З питань замовлення книги звертайтеся у відділ реклами і збуту ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського за телефоном (0352) 52-80-09.