



Дифтерия

последнее обновление 5 сентября 2018



ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНИ И ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Возбудителем дифтерии являются бактерии рода *Corynebacterium*, токсигенные штаммы в основном *Corynebacterium diphtheriae* и в редких случаях – *C.ulcerans* и *C.pseudotuberculosis*. Наиболее распространенным типом дифтерии является классическая респираторная дифтерия, обусловленная продуцированием экзотоксина, обычно вызывающего формирование фибринозного налета в верхних дыхательных путях и поражение других органов, обычно сердечной мышцы и периферических нервов. Острая обструкция дыхательных путей, острая системная интоксикация, миокардит и неврологические осложнения обычно приводят к смерти. Инфекция может также поражать кожные покровы (дифтерия кожи). В более редких случаях инфекция может поражать слизистые оболочки других, не связанных с дыхательными путями, локализаций, в частности половых органов и конъюнктивы глаз.

C.diphtheriae передается от человека человеку воздушно-капельным путем и при прямом контакте; в отличие от этого, *C.ulcerans* и *C.pseudotuberculosis* представляют собой зоонозные инфекции и не передаются от человека человеку. Инкубационный период при инфицировании *C.diphtheriae* длится от двух до пяти дней (колеблясь в пределах 1–10 дней). Больной является заразным до тех пор, пока в выделениях органов дыхания присутствуют вирулентные бактерии, что обычно продолжается

в течение двух недель в отсутствии лечения антибиотиками, а иногда и более шести недель. В редких случаях хронические носители могут выделять микроорганизмы в течение шести месяцев или более. Поражения кожи нередко приобретают хронический характер и остаются контагиозными в течение длительного времени. Эффективная антибиотикотерапия (пенициллином или эритромицином) позволяет быстро купировать выделение микроорганизмов за один или два дня.

Во время вспышек дифтерии летальность достигает 10% и даже выше там, где отсутствует антитоксическая противодифтерийная сыворотка (АПДС) (1). В течение последнего десятилетия в мире ежегодно регистрировалось 4000-8000 случаев заболевания дифтерией (2). Данные о заболеваемости дифтерией в мире, сообщаемые в ВОЗ, по всей вероятности, заниженные и не отражают реального бремени болезни из-за неполной отчетности и исключения случаев дифтерии, не связанной с органами дыхания и вызванной другими потенциально токсигенными видами.

Дифтерийный анатоксин, или вакцину для профилактики дифтерии, следует вводить младенцам в виде первичной серии из трех доз, после которых для долгосрочной защиты через определенные промежутки времени вводят три бустерные дозы (3).

Основное внимание в рамках эпиднадзора уделяется заболеванию органов дыхания, вызываемому токсигенными штаммами *Corynebacterium*

Стандарты эпиднадзора, изложенные в этом документе, основное внимание уделяют классической дифтерии дыхательных путей. Это обусловлено тем, что на заболевание дыхательных путей приходится основная доля клинических случаев дифтерии, протекающих в наиболее тяжелой форме и наиболее поддающихся выявлению системами эпиднадзора (4). Эти стандарты эпиднадзора касаются токсигенных штаммов *Corynebacterium (spp.)*, так как нетоксигенные варианты *Corynebacterium spp.* вызывают заболевание в менее тяжелой форме и не относятся к категории управляемых инфекций, поскольку выделяемый токсин является антигеном в отношении состава всех вакцин против дифтерии.

Форма заболевания с поражением кожных покровов и слизистых является клинически важной и может служить источником распространения микроорганизмов, особенно в тропических и недостаточно развитых территориях. Однако проявления болезни, не связанные с дыхательными путями, являются менее распространенными, составляя примерно 2% от всех случаев заболевания дифтерией. Выявление этих случаев заболевания потребует проведения скрининга многих пациентов с неспецифическими определениями случаев.

Бессимптомные случаи заболевания и легкие случаи поражения дыхательных путей обычно выявляются в процессе отслеживания контактов. Помимо этого, страны могут принять решение о проведении расширенного эпиднадзора за дифтерией с включением других анатомических локализаций (кожные покровы, слизистые оболочки), когда в их распоряжении имеется высококачественная система эпиднадзора за дифтерией дыхательных путей.



ОБОСНОВАНИЕ И ЗАДАЧИ ЭПИДНАДЗОРА

Задачами эпиднадзора за дифтерией являются:

- мониторинг бремени болезни и определение закономерностей передачи
- выявление вспышек для проведения эпидрасследования и предотвращения появления новых случаев заболевания
- определение соответствующей политики в отношении вакцинопрофилактики в стране, как например, необходимость во введении бустерных доз или изменение состава вакцины



РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ТИПЫ ЭПИДНАДЗОРА

Эпиднадзор за дифтерией должен проводиться на базе учреждений и в общенациональном масштабе. Поскольку дифтерия стала относительно редким заболеванием, в основе эпиднадзора должны лежать индивидуальные данные. Все поставщики медицинских услуг, отвечающие за выявление случаев, должны регистрировать эти случаи. В идеале для подтверждения случаев заболевания должно

проводиться лабораторное тестирование в отношении всех случаев, подозрительных на дифтерию. Проведение эпиднадзора, основанного на индивидуальных данных, может быть невозможным при крупных вспышках заболевания, когда лабораторное тестирование всех подозреваемых случаев становится трудно выполнимой задачей в организационном плане.



СТАНДАРТНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЛУЧАЯ И ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

СТАНДАРТНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДОЗРИТЕЛЬНОГО СЛУЧАЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВШИХ

Применительно к выявлению случаев определение случая, подозрительного на дифтерию, подразумевает заболевание верхних дыхательных путей, которое характеризуется следующим:

- фарингит, назофарингит, тонзиллит или ларингит
- и**
- наличие фибринозного налета, плотно спаянного с подлежащими тканями глотки, миндалин, гортани и/или носа. Дифтерийный фибринозный налет представляет собой сероватый, плотный, крепко спаянный с тканями экссудат в виде сливных пятен. Всякая попытка удаления налета с высокой степенью вероятности вызывает профузное кровотечение.

Некоторые страны могут расширить определение подозрительного случая, включив следующее:

- заболевание в легкой форме без образования фибринозного налета
- незаживающие язвы у лиц, посетивших страны, эндемичные в отношении дифтерии, или страны со вспышками дифтерии

ОКОНЧАТЕЛЬНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ СЛУЧАЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- **Лабораторно подтвержденный случай заболевания.** К категории лабораторно подтвержденного случая относится лицо с *Corynebacterium spp.*, выделенной путем посева, и оказавшееся положительным на образование токсина независимо от симптоматики. Во всех случаях токсигенность должна быть подтверждена фенотипическим Электестом. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) может служить дополнением к системе эпиднадзора и считаться лабораторным подтверждением в зависимости от результата анализа эпидемиологических данных и клинических проявлений случая заболевания. Лабораторно подтвержденные случаи могут быть в дальнейшем поделены на три подкатегории в зависимости от проводимого в стране типа эпиднадзора.
 - » Лабораторно подтвержденные случаи классической дифтерии дыхательных путей, соответствующие определению подозрительного случая и лабораторно подтвержденному, как описано выше.
 - » Лабораторно подтвержденные случаи респираторной/бессимптомной дифтерии в легкой форме, сопровождающиеся некоторыми

симптомами со стороны дыхательных путей, такими как фарингит и тонзиллит, без образования фибринозного налета или без очевидной симптоматики (как правило, выявляемые путем отслеживания контактов).

- » Лабораторно подтвержденные случаи дифтерии, не вовлекавшие дыхательные пути, включают поражение кожи или слизистых оболочек, не относящихся к дыхательным путям (например, глаз, ушей или половых органов), из которых путем посева выделяют *Corynebacterium* spp. и получают положительные результаты теста на токсинообразование.
- **Эпидемиологически связанный случай.** Эпидемиологически связанный случай по своему определению соответствует подозрительному случаю и имеет эпидемиологическую связь с лабораторно подтвержденным случаем. В этой ситуации определенное лицо имело непосредственный физический или воздушно-капельный контакт с лабораторно подтвержденным случаем заболевания в 14-дневный период до начала фарингита.
- **Клинически совместимый случай.** Этот вариант случая заболевания соответствует определению подозрительного случая, но не связан с результатом подтверждающего лабораторного теста и эпидемиологически не связан с лабораторно подтвержденным случаем.

➤ **Случай с отклоненным диагнозом.**

Случай с отклоненным диагнозом - это подозрительный случай, который соответствует одному из нижеприведенных критериев:

- » позитивный в отношении *Corynebacterium* spp., но отрицательный в отношении Элек-теста (нетоксигенный вариант *Corynebacterium*)

или

- » отрицательная ПЦР в отношении гена дифтерийного токсина (tox-гена).

➤ **Классификация бессимптомных случаев или случаев в легкой форме.**

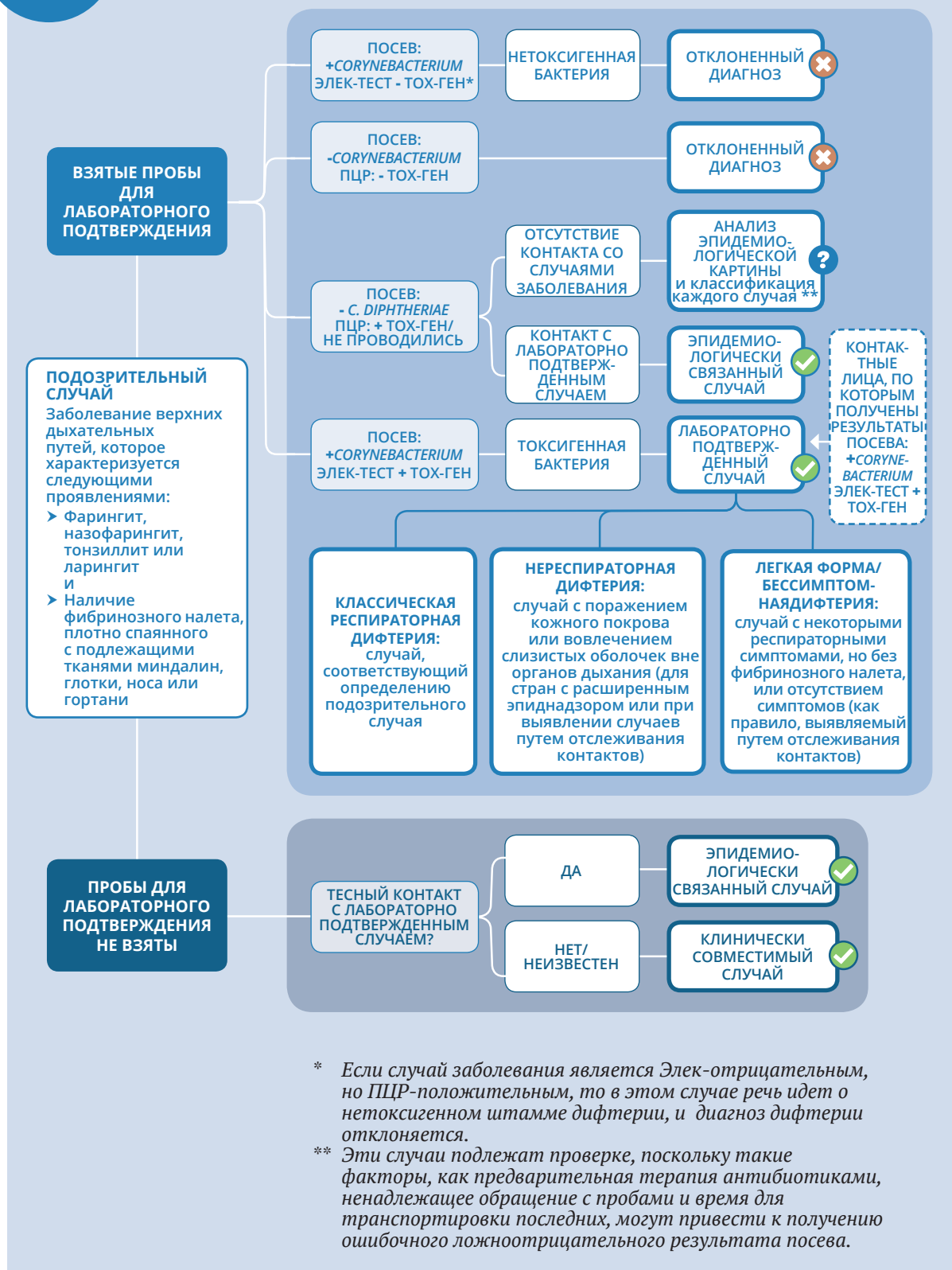
Иногда в процессе расследования вспышек, при которых изучаются контакты, может быть выявлено лицо с *Corynebacterium* и признаками токсигенности, однако при этом оно не соответствует определению подозрительного случая, поскольку заболевание протекает бессимптомно или проявляется исключительно в легкой форме. Эти случаи должны регистрироваться как лабораторно подтвержденные, так как их лечение и ответные меры сектора здравоохранения такие же, как и в отношении других лабораторно подтвержденных случаев.

См. Рисунок 1 с кратким описанием процесса окончательной классификации случая заболевания.

РИСУНОК

1

Окончательная классификация случая





ЭПИДРАССЛЕДОВАНИЕ СЛУЧАЕВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиницист должен в течение 24 часов направить уведомление в органы здравоохранения о любом выявленном случае, подозрительном на дифтерию, чтобы организовать введение АПДС заболевшему. Независимо от прививочного статуса заболевшего службы общественного здравоохранения должны провести эпидрасследование случая в пределах 48 часов после получения извещения.

При эпиднадзоре, основанном на индивидуальных данных, форма эпидрасследования случая должна заполняться по каждому случаю и выявленным

близким контактам. Все случаи, подозрительные на дифтерию, подлежат изоляции, и до начала терапии антибиотиками у них должны быть взяты две пробы диагностического материала (мазки из носа и зева с места расположения и вокруг фибринозного налета). Затем, не ожидая получения лабораторного подтверждения, следует безотлагательно приступить к лечению заболевших лиц (см. Рисунок 2).



ВЗЯТИЕ ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА

Две пробы диагностического материала должны быть взяты от каждого подозрительного на дифтерию случая при первом контакте с ним: мазок из зева и мазок из носа. Для взятия мазка из зева следует пользоваться аппликатором с ватным тампоном. Получение диагностического материала (предпочтительно с края фибринозного налета или непосредственно с него) следует осуществлять в условиях непосредственной визуализации. Что касается мазка из носа, то пробу берут из ноздрей с помощью аппликатора с ватным тампоном на конце.

В идеальном варианте пробы материала следует брать до начала терапии антибиотиками. Впрочем, такие пробы берут даже после начала курса лечения антибиотиками. Следует снабдить клиницистов расходными материалами в достаточном количестве, а также обучить их технике взятия проб диагностического материала, чтобы обеспечить получение мазков у максимально большего числа пациентов до начала лечения. Необходимо заранее организовать соответствующие условия для транспортировки проб во избежание задержек, которые могут возникать в случае, когда работникам

здравоохранения приходится выезжать на места для сбора проб диагностического материала.

Взятые мазки должны быть маркированы соответствующим образом с указанием индивидуального идентификационного номера и источника получения пробы. Диагностические пробы следует поместить в соответствующие транспортные среды (транспортную среду Амиеса или среду Стюарта) или поместить сухие мазки в пакетики с кварцевым гелем. Необходимо быстро доставить эти пробы в лабораторию при температуре 2–8°C. Если возможно, проба фибринозного налета должна быть также получена и помещена в физиологический раствор (не формалин). В идеале, пробы диагностического материала должны быть отправлены в лабораторию в пределах 24 часов с момента их сбора и поступить в лабораторию в пределах двух дней после их взятия, поскольку любые задержки могут отрицательно повлиять на возможность изоляции бактерии. Порядок обращения с культурой микроорганизмов, взятой с раневой поверхности, должен быть таким же, как и в случае обращения с мазками из носа и зева.



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Диагноз дифтерии подтверждается на основании результата посева микроорганизма из полученных проб и демонстрации продукции токсина путем реакции иммунопреципитации (модифицированного Элек-теста).

- Исследование клинических проб следует проводить путем первичного посева на кровяной теллуритовой среде, а затем на цистиновой среде (Тинсдейла) для дифференциации изолятов. Следует использовать скрининг и биохимические тесты для определения видовой принадлежности. В основе подтверждающего анализа на дифтерию лежит фенотипическое выявление токсина (Элек-тест).
- Подтверждение наличия *Corynebacterium* не должно базироваться на прямой микроскопии мазков с подозрительных участков поражения с использованием таких традиционных методов окрашивания, как окрашивание по Граму, Альберту, Нейссеру или Леффлеру.
- Диагностические пробы могут оказаться отрицательными, если до их получения пациент принимал антибиотики, если проба оказалась некачественной, или если возникла задержка ее тестирования вследствие задержки ее транспортировки. Необходимо учитывать эти моменты при проведении окончательной классификации.
- Определение видовой принадлежности может быть подтверждено микробиологическими тестами, такими как API Coryne или система VITEK. Важными биохимическими тестами для идентификации *C. diphtheriae* являются каталазный тест (+); тест на редукцию нитратов (+); продуцирование кислоты из глюкозы, мальтозы и гликогена/крахмала и гидролиз мочевины (уреаза-).
- ПЦР может быть выполнена прямо на материале мазка для выявления наличия субъединиц А и В гена дифтерийного токсина (tox). Однако в некоторых случаях наличие tox еще не подтверждает продукцию токсина, поэтому положительные результаты ПЦР всегда должны быть подтверждены Элек-тестом при наличии изолята. ПЦР доступна лишь в некоторых референс-лабораториях и не должна подменять собой бактериальный посев в качестве основного и золотого стандарта диагностического теста. Вместе с тем, в некоторых ситуациях (например, при получении проб после начала терапии антибиотиками, неудовлетворительном качестве проб или задержке их тестирования по причине несвоевременной доставки) ПЦР может дать положительный результат, а посев – отрицательный. Эти случаи подлежат проверке с целью уточнения их классификации (см. Рисунок 1).
- Агентство общественного здравоохранения Англии является Сотрудничающим центром ВОЗ и готово проводить подтверждающие тесты, в том числе и на токсигенность, для всех регионов.
- Тестирование подозрительных колоний микроорганизмов на чувствительность к антибиотикам может проводиться в качестве вспомогательного геста для информирования программ относительно лечения антибиотиками случаев заболевания и их контактов.



СБОР ДАННЫХ, ОТЧЕТНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ

Следует иметь в виду, что сведения о контактах и случаях заболевания необходимо регистрировать отдельно. Контакты не нужно включать в число заболевших лиц, если они лабораторно не подтверждены, или если у них не выявлены симптомы, характерные для дифтерии.

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ДАННЫХ

► Демографические сведения

- » Ф.И.О. (если есть опасения по поводу соблюдения конфиденциальности, Ф.И.О. можно исключить при наличии индивидуального идентификационного номера)
- » Индивидуальный идентификационный номер случая
- » Дата рождения (или возраст, если дата рождения неизвестна)
- » Пол
- » Место жительства (город, район и область)

► Отчетная информация

- » Дата направления уведомления в органы здравоохранения
- » Дата проведения эпидрасследования

► Клиническая информация

- » Дата начала заболевания (первый день проявления фарингита)
- » Признаки и симптомы
 - Фарингит
 - Назофарингит
 - Тонзиллит
 - Ларингит
 - Фибринозный налет. При наличии такового уточните локализацию (зев, нос, миндалины и т.п.)
 - Лихорадка
 - Системное заболевание (сердце, головной мозг и др.)

- Кожные поражения
- Вовлечение других органов, не относящихся к дыхательным путям. Если да, где именно?

» Статус госпитализации

- Дата поступления в стационар
- » Исход (пациент выжил, умер или неизвестно)

• Дата смерти

» Вариант лечения

- Антибиотик
- Тип, нет или неизвестно
- Дата введения первой дозы
- Антитоксическая противодифтерийная сыворотка
- Да, нет или неизвестно
- Дата введения антитоксической противодифтерийной сыворотки

► Лабораторные методы и результаты

- » Взятая/ые проба/ы диагностического материала
- » Дата взятия пробы
- » Проба/ы, взятая/ые до начала терапии антибиотиками
- » Типы взятых проб: из носа, зева, раны, фибринозного налета, другого места (уточнить)
- » Дата поступления проб/ы в лабораторию
- » Посев
 - Положительный на
 - *Corynebacterium diphtheriae*
 - *Corynebacterium ulcerans*
 - *Corynebacterium pseudotuberculosis*
 - Отрицательный
 - Неизвестный/сомнительный результат
- » Элек-тест: положительный, отрицательный, не проводился, неизвестный/сомнительный результат

- » ПЦР: положительная, отрицательная, не проводилась, неизвестный/сомнительный результат (дифференцируйте, нацелена ПЦР на *C.diphtheriae* или tox-ген)
 - Проба не подверглась анализу (если была получена)
- Прививочный статус
 - » Число полученных доз вакцины в период до начала заболевания (по памяти, если документального подтверждения нет)
 - » Тип вакцины против дифтерии (АДС, АБКДС, АДС-М, АБКДС-М или другие комбинации) и даты введения доз вакцины
- Эпидемиологические данные
 - » Является ли лицо контактом лабораторно подтвержденного случая (впишите его/ее номер ID)
 - » Близкий контакт кого-либо, кто путешествовал в течение недели до начала заболевания. Если да, куда они выезжали
 - » Контакт с животными; употребление непастеризованных молочных продуктов
 - » Путешествие в предыдущие 10 дней от начала заболевания. Если да, куда
- Классификация случая
 - » Окончательная классификация случая: лабораторно подтвержденный, эпидемиологически связанный и клинически совместимый случай; отклоненный диагноз
 - » Подклассификация: классическая респираторная дифтерия, легкая форма/бессимптомная, кожная форма

ТРЕБОВАНИЯ К ОТЧЕТНОСТИ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Назначенные учреждения для предоставления отчетности на всех уровнях должны с определенной периодичностью (еженедельно или ежемесячно) направлять сведения о подозрительных, лабораторно подтвержденных, эпидемиологически связанных и клинически совместимых случаях и об отсутствии случаев заболевания (нередко именуется как «нулевая

отчетность»). Международные медико-санитарные правила (ММСП) не требуют отчетности о случаях заболевания дифтерией. Данные по дифтерии входят в ежегодно заполняемую Единую форму отчетности ВОЗ/ЮНИСЕФ (ЕФО).

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ВАРИАНТЫ АНАЛИЗА ДАННЫХ

Суммарное число случаев дифтерии – это сумма лабораторно подтвержденных, эпидемиологически связанных и клинически совместимых случаев.

- Число случаев окончательной классификации с распределением по месяцам, годам и географическим территориям
- Показатели заболеваемости по месяцам, годам и географическим территориям
- Число случаев по полу и возрастным группам (предлагаемые возрастные группы: < 1, 1–4, 5–9, 10–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–64, ≥ 65)
 - » В рамках дополнительного анализа можно рассмотреть число случаев заболевания по годам рождения, чтобы проследить в течение определенного времени эффект принадлежности к определенной когорте
 - » В некоторых территориях число случаев заболевания может оказаться слишком небольшим для проведения качественного анализа данных, поэтому для понимания эпидемиологической картины можно проанализировать суммарное число случаев за многие годы
- Повозрастные показатели заболеваемости и показатели заболеваемости по вторичным административным единицам по месяцам и годам
- Число случаев по числу полученных доз, результатам лабораторных исследований, типу лечения. Прививочный статус следует, по возможности, разбить на категории в зависимости от числа доз, поскольку определение частичного или полного прививочного статуса трудно сравнивать в разных странах, в которых используются разные календари прививок

- Время, прошедшее после введения последней дозы вакцины против дифтерии
- Показатель летальности
- Доля случаев заболевания, получивших АПДС
- Доля случаев по видовой принадлежности *Corynebacterium*
- Процент случаев по их подклассификации (классическая респираторная дифтерия, легкая форма заболевания/бессимптомная, кожная форма)
- Использование данных для принятия решений
- Используйте описания случаев (например, по возрасту или вторичному административному уровню) в качестве обоснования пересмотра политики и стратегий в области вакцинации и принятия корректирующих мер
- Проводите мониторинг показателя летальности и, если он высокий, установите причину (неудовлетворительное ведение случаев, дефицит антибиотиков/антитоксической противодифтерийной сыворотки, несвоевременное обращение больных за медицинской помощью и др.), чтобы предпринять корректирующие действия
- Определите по возрастной показатель заболеваемости, географическую территорию и сезонность заболевания дифтерией, чтобы иметь представление о группах риска и периодичности риска.
- Проводите мониторинг показателя заболеваемости с учетом прививочного статуса с целью оценки влияния мер борьбы с болезнью, определения неэффективности вакцины и сбора фактических данных для модификации политики и стратегии вакцинации, включая необходимость в бустерных дозах и сроки их введения
- Выявляйте вспышки и осуществляйте меры борьбы с ними, включая необходимость проведения вакцинации и определение потребности проведения наверстывающей вакцинации и ее возрастного диапазона
- Проводите эпидрасследование вспышек для понимания эпидемиологической ситуации, установления причин возникновения вспышки (как например, проблемы с вакцинацией, неэффективность вакцины, нарастание численности восприимчивого населения, снижение иммунитета, появление нового токсигенного штамма) и обеспечения надлежащего ведения случаев
- Доля случаев, подвергнувшихся лабораторному тестированию, должна быть высокой (> 80%); если это не так, то необходимо усилить сбор проб диагностического материала для лабораторного подтверждения

Данные эпиднадзора в отношении случаев дифтерии должны использоваться в сочетании с данными охвата иммунизацией и, если возможно, данными выборочных серологических обследований с распределением по географическим территориям, чтобы выявить такие территории, где эффективность реализации программы неудовлетворительная.



ПОКАЗАТЕЛИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭПИДНАДЗОРА

Оценка эпиднадзора должна проводиться по меньшей мере ежегодно, чтобы была уверенность в способности страны четко выполнять задачи

эпиднадзора. Ниже предлагаются показатели эффективности эпиднадзора.

ТАБЛИЦА

1

Показатели эффективности эпиднадзора за СВК

СВОЙСТВО ЭПИДНАДЗОРА	ПОКАЗАТЕЛЬ	ЦЕЛЬ	КАК ДЕЛАТЬ РАСЧЕТ (ЧИСЛИТЕЛЬ/ЗНАМЕНАТЕЛЬ)	ПРИМЕЧАНИЯ
ПОЛНОТА ОТЧЕТНОСТИ	Доля назначенных учреждений, направляющих отчетные данные относительно дифтерии, даже при отсутствии случаев (нулевая отчетность)	$\geq 80\%$	Суммарное число полученных отчетов / общее число отчитывающихся учреждений x 100 (за определенный период времени)	
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ОТЧЕТНОСТИ	Доля подразделений системы эпиднадзора, своевременно направляющих отчетные данные на национальный уровень, даже при отсутствии случаев	$\geq 80\%$	Число подразделений системы эпиднадзора в стране, направляющих свои отчеты к установленному сроку / число подразделений системы эпиднадзора в стране x 100	На каждом уровне отчеты должны поступать точно в установленное время или до его наступления
АДЕКВАТНОСТЬ ЭПИДРАССЛЕДОВАНИЯ	Процент случаев заболевания, адекватно расследованных, от всех случаев с подозрением на дифтерию	$\geq 80\%$	Число случаев с подозрением на дифтерию, в отношении которых проведено адекватное расследование / общее число случаев с подозрением на дифтерию x 100	<i>Примечание 1:</i> Адекватное расследование, включая заполнение формы эпидрасследования, взятие пробы диагностического материала из носа и зева, составление списка близких контактов <i>Примечание 2:</i> В любом случае, если что-либо из вышеперечисленного не сделано, то расследование считается неадекватным
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ЭПИДРАССЛЕДОВАНИЯ	Процент от всех случаев с подозрением на дифтерию, расследование которых началось в пределах 48 часов после получения извещения	$\geq 80\%$	Число случаев с подозрением на дифтерию, в отношении которых расследование началось в пределах 48 часов после получения извещения / число случаев с подозрением на дифтерию x 100	
СБОР ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	Процент от всех случаев с подозрением на дифтерию, у которых были взяты две пробы диагностического материала (мазок из зева и мазок из носа)	$\geq 80\%$	Число случаев с подозрением на дифтерию, в отношении которых были взяты 2 пробы диагностического материала / число случаев с подозрением на дифтерию x 100	Если в ходе эпидрасследования наблюдается увеличение числа случаев, эпидемиологически связанных, то их число следует исключать из знаменателя

СВОЙСТВО ЭПИДНАДЗОРА	ПОКАЗАТЕЛЬ	ЦЕЛЬ	КАК ДЕЛАТЬ РАСЧЕТ (ЧИСЛИТЕЛЬ/ЗНАМЕНАТЕЛЬ)	ПРИМЕЧАНИЯ
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ СБОРА ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	Процент от всех случаев с подозрением на дифтерию, у которых были взяты пробы диагностического материала до начала лечения антибиотиками	$\geq 80\%$	Число случаев с подозрением на дифтерию, в отношении которых пробы диагностического материала были взяты до начала лечения антибиотиками / число случаев с подозрением на дифтерию, в отношении которых были взяты пробы диагностического материала $\times 100$	
ДОЛЯ ТЕСТИРОВАНИЯ НА ТОКСИГЕННОСТЬ	Доля проб диагностического материала, протестированных на токсигенность Элек-методом	$\geq 80\%$	Число проб диагностического материала, протестированных на токсигенность Элек-методом / число полученных проб $\times 100$	Показатель используется только в отношении лабораторий государственного сектора
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ДОСТАВКИ ПРОБ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА	Доля проб диагностического материала, полученных лабораторией в пределах 2 дней со времени сбора	$\geq 80\%$	Число проб диагностического материала, полученных лабораторией в пределах 2 дней со времени сбора / число проб $\times 100$	Показатель используется только в отношении лабораторий государственного сектора
СВОЕВРЕМЕННОСТЬ ОТЧЕТНОСТИ В ОТНОШЕНИИ ЛАБОРАТОРНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	Доля проб диагностического материала, протестированных методом посева, при условии получения результата в пределах 3 дней после получения пробы	$\geq 80\%$	Число проб диагностического материала, протестированных методом посева, при условии получения результата в пределах 3 дней после получения пробы / число проб, протестированных методом посева $\times 100$	



ВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Ведение всех подозрительных на дифтерию случаев заболевания требует соблюдения следующих шагов (см. Рисунок 2):

1. **Изоляция.** При дифтерии дыхательных путей необходимо обеспечить изоляцию капельных частиц, выделяемых больными из органов дыхания; следует соблюдать меры предосторожности при контакте с больными дифтерией кожи. Изоляция должна продолжаться вплоть до получения подтверждения элиминации микроорганизма на основании отрицательных результатов посева двух проб диагностического материала, полученных с интервалом не менее 24 часов после завершения лечения антибиотиками. Если же в учреждении нет соответствующих возможностей для изоляции, то между пациентами должна быть установлена ширма для ограничения потенциальной передачи инфекции и минимизации контактов между больным дифтерией и другими пациентами в лечебном учреждении.
2. **Взятие мазков из носа и зева для посева.** Мазки следует брать как можно скорее после возникновения подозрения на дифтерию, лечение не должно задерживаться в ожидании результатов лабораторного тестирования.
3. **АПДС.** Основой лечения дифтерии является АПДС. Течение болезни и исход зависят от того, насколько скоро от начала заболевания это лечение антитоксической противодифтерийной сывороткой проводится; по истечении примерно трех дней от начала заболевания риск возникновения осложнений и фатального исхода повышается с каждым днем

задержки введения АПДС. Если подозрение на наличие дифтерии большое, лечение АПДС должно начинаться безотлагательно до получения результатов лабораторного тестирования, причем в тяжелых случаях заболевания предпочтение отдается введению препарата внутривенно, во всех остальных случаях – внутримышечно. Вводимая доза АПДС колеблется в зависимости от места инъекции, распространенности процесса и времени, прошедшего от начала заболевания, а также от степени тяжести инфекции.

4. **Лечение антибиотиками.** Антибиотики (пенициллин или эритромицин) элиминируют бактерии и продукцию токсинов, предотвращают дальнейшее распространение и ограничивают носительство, которое может сохраняться даже после клинического выздоровления. Лечение должно продолжаться две недели. Лечение следует проводить в виде парентерального введения препарата вплоть до восстановления у пациента способности глотать без затруднений.
5. **Иммунизация в период выздоровления, если это необходимо.** Формирование защитного иммунитета не всегда происходит после выздоровления. Поэтому лицам на этапе выздоровления от дифтерии следует получить рекомендуемый для соответствующего возраста полный курс вакцинации дифтерийным анатоксином.

С дополнительной информацией по ведению случаев заболевания можно ознакомиться на сайте <https://openwho.org/courses/diphtheria-clinical-management>



ОТСЛЕЖИВАНИЕ И ВЕДЕНИЕ КОНТАКТОВ

Следует проводить мониторинг тесных контактов с целью выявления признаков и симптомов заболевания в течение 10 дней с момента последнего контакта с подозрительным на дифтерию случаем. Принято считать, что в круг тесных контактов, как минимум, входят члены домохозяйства и другие лица, непосредственно контактировавшие с заболевшим. К этой же категории могут быть отнесены лица, обеспечивающие уход за больными, родственники, сексуальные партнеры, студенты-однокурсники и друзья, регулярно посещающие дом. Медицинский персонал, подвергавшийся воздействию выделений из полости рта или органов дыхания или соприкасавшийся с раневой поверхностью больного, также подлежит мониторингу. В идеале персонал системы эпиднадзора должен ежедневно общаться с контактами с целью мониторинга новых симптомов, однако объем мониторинга зависит от наличия соответствующих ресурсов системы здравоохранения.

До начала профилактического лечения антибиотиками у всех тесных контактов следует взять один мазок из носа и один мазок из зева.

- Семидневный профилактический курс лечения антибиотиками (пенициллином или эритромицином) показан для тесных контактов. Если результат посева оказываются положительным в отношении токсигенных штаммов *Corynebacterium*, то такой контакт подлежит лечению антибиотиками, как случай дифтерии, в течение двух недель (АПДС не показана в

отношении бессимптомных случаев или случаев без наличия фибринозного налета). Следует провести расследование новых контактов и обеспечить надлежащее ведение случая, включая изоляцию. Этот контакт должен быть теперь классифицирован, как лабораторно подтвержденный случай.

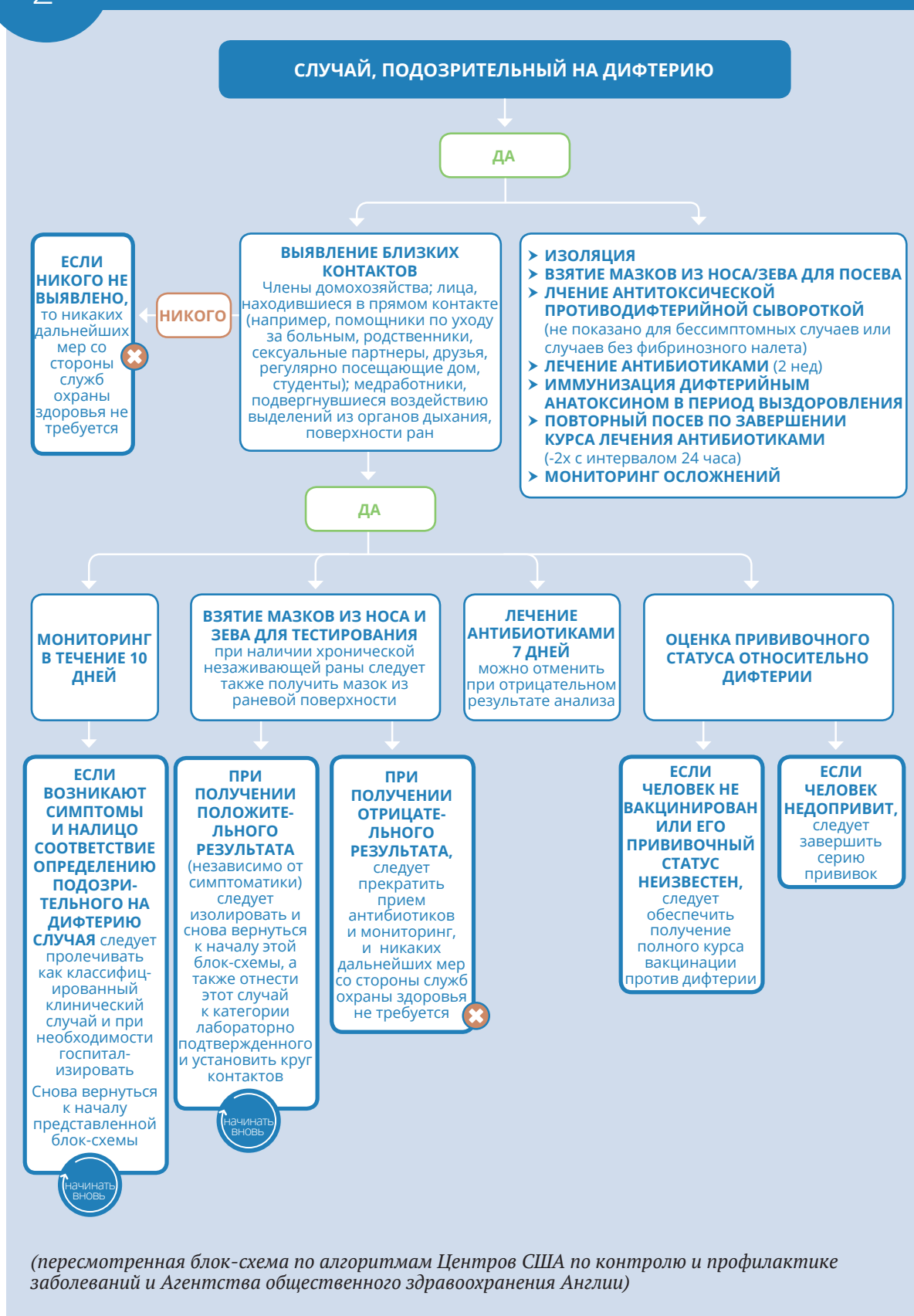
- Если результат посева в отношении нетоксигенных штаммов *Corynebacterium* оказывается положительным, то такое контактное лицо должно получить полный курс лечения антибиотиками и повторно протестировано, хотя в этом случае оно не классифицируется, как лабораторно подтвержденный случай.
- Если результат обследования на *Corynebacterium* оказывается отрицательным, то антибиотики и мониторинг можно отменить.

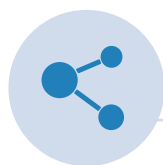
Введение анитоксической противодифтерийной сыворотки не рекомендуется в качестве постэкспозиционной профилактики среди контактов, поскольку данные о ее пользе весьма ограничены.

Следует оценить прививочный статус тесных контактов. Непривитые контактные лица должны получить полный курс вакцинации препаратом, содержащим дифтерийный анатоксин. Недопривитые контакты должны получить дозы вакцины, необходимые для завершения серии прививок (1) (см. Рисунок 2).

РИСУНОК
2

Ведение случая заболевания и отслеживание контактов





ЭПИДНАДЗОР, ЭПИДРАССЛЕДОВАНИЕ И ОТВЕТНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В УСЛОВИЯХ ВСПЫШКИ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ «ВСПЫШКА»

Единственный лабораторно подтвержденный случай заболевания дифтерией должен служить основанием для принятия ответных мер со стороны общественного здравоохранения. Два связанных по времени и месту возникновения случая, из которых хотя бы один подтвержден лабораторно, считаются вспышкой дифтерии.

ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИДНАДЗОРА ВО ВРЕМЯ ВСПЫШКИ

Во время вспышек вы можете идентифицировать дополнительные случаи заболевания на основании выявления фарингита с фибринозным налетом без лабораторного подтверждения. При этом настоятельно рекомендуется провести лабораторное расследование подозрительных на дифтерию случаев. Не следует в ожидании лабораторного подтверждения откладывать лечение на более поздний срок. В зависимости от размера вспышки страна может решить не тестировать все подозрительные случаи, чтобы не перегружать лабораторную службу. В этой ситуации определение эпидемиологически связанного случая может быть расширено с включением связи с другим эпидемиологически связанным случаем, а не с лабораторно подтвержденным случаем. Эту цепочку связей необходимо отслеживать лишь на протяжении примерно двух-трех инкубационных периодов (около трех недель), по истечении которых любые новые выявленные случаи должны подвергаться тестированию для подтверждения продолжающейся вспышки, обусловленной токсигенной дифтерией. Как только наберется пять подтвержденных случаев токсигенной дифтерии, выявление эпидемиологической связи с другими эпидемиологически связанными случаями может быть продолжено. Процесс повторного подтверждения дифтерии среди новых случаев должен проводиться через каждые два-три инкубационных периода. Следует составить и вести список случаев заболевания. Может потребоваться модификация формы эпидрасследования, позволяющей фиксировать новые факторы риска.

Следует отметить, что ПЦР, как правило, считается дополнительным методом по отношению к посеву и Элек-тесту; при очень большой вспышке ПЦР может использоваться в качестве автономного подтверждающего теста, пока токсигенная дифтерия подтверждена на основании результатов посева и Элек-теста у не менее пяти заболевших. Однако посеву и Элек-тесту по-прежнему отводится важное место при возникновении крупных вспышек; посев и Элек-тест должны быть проведены, если выявлены новые подозрительные случаи в новой территории при отсутствии эпидемиологической связи с существующей вспышкой. Кроме того, при вспышке, продолжающейся длительный период времени, необходимо ежемесячно проводить посев и Элек-тест не менее 5 проб диагностического материала, взятых у больных с подозрением на дифтерию без какой-либо эпидемиологической связи со случаем, подтвержденным методом ПЦР. Это помогает привести ограниченные ресурсы в соответствие с существующими на местах трудностями в странах или с дефицитом ресурсов, где высока вероятность вспышки дифтерии, а также подтвердить, что вспышка токсигенной дифтерии все еще продолжается.

Эпидрасследование контактов может выявлять бессимптомные случаи, случаи респираторной дифтерии в легкой форме без наличия фибринозного налета или не связанные с дыхательными путями проявления заболевания. Такие случаи подлежат выявлению и учету, как лабораторно подтвержденные или эпидемиологически связанные. Их лечение должно проводиться в соответствии с описанием в вышеприведенном разделе **Ведение клинических случаев**.

При очень больших вспышках эпиднадзор, основанный на индивидуальных данных, и меры по отслеживанию контактов могут оказаться практически невыполнимыми, и взамен можно прибегнуть к эпиднадзору на основе обобщенных данных. Страны должны принимать это решение с учетом эпидемиологической

ситуации и имеющихся ресурсов. Несмотря на это, предпочтение всегда отдается эпиднадзору, основанному на индивидуальных данных, так как отслеживание контактов и постэкспозиционная профилактика могут играть роль спасительной профилактической стратегии.

ОТВЕТНЫЕ МЕРЫ ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В основе реагирования на вспышки лежит усиленная вакцинация против дифтерии в рамках комбинированного подхода по проведению селективных или неселективных прививочных мероприятий и укрепления действующих служб.

РЕАГИРОВАНИЕ НА ВСПЫШКУ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ОХВАТА ВАКЦИНАЦИЕЙ

При выявлении первого случая заболевания дифтерией или небольшого кластера случаев среди населения с высоким уровнем охвата вакцинацией следует организовать мониторинг лиц, контактировавших с заболевшим дифтерией, организовать сбор проб диагностического материала, лечение антибиотиками и

проведение вакцинации, как описано выше. Контакты, оказавшиеся лабораторно положительными, подлежат наблюдению вплоть до получения отрицательных результатов двух последовательных посевов после проведенного лечения.

РЕАГИРОВАНИЕ НА ВСПЫШКУ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ОХВАТА ВАКЦИНАЦИЕЙ

Следует предпринять те же шаги, как и при реагировании на вспышку среди населения с высоким уровнем охвата вакцинацией, но с безотлагательным проведением более масштабной массовой прививочной кампании. Стратегия вакцинации должна основываться на особенностях эпидемиологии болезни в пострадавших территориях и может включать вакцинацию взрослых. Могут использоваться несколько стратегий вакцинации, такие как подворная вакцинация, в стационарных пунктах вакцинации и вакцинация в школах.



БИБЛИОГРАФИЯ

ЦИТИРУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper - August 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(31):417–36 (http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1).
2. World Health Organization. Diphtheria [website]. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/diphtheria/en/).
3. Tiwari TSP, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: *Vaccines*, 6th edition, Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Amsterdam, Netherlands: Elsevier Saunders; 2013.
4. Wagner K, Zakikhany K, White J, Amirthalingham G, Crowcroft N, Efstratiou A. Diphtheria surveillance. In: *Corynebacterium diphtheriae and related toxigenic species*, Burkovski A, editor. The Netherlands: Springer Publishing; 2014.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

5. Commission spécialisée en Maladies transmissibles / Haut conseil de la Santé Publique. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie: Rapport du groupe de travail. Paris: Haut conseil de la Santé Publique; March 4 2011. https://www.pasteur.fr/sites/default/files/hcspr20110304_conduitediphterie.pdf
6. Public Health England. Diphtheria Guidelines Working Group. Public health control and management of diphtheria (in England and Wales): 2015 guidelines. London: Public Health England; 2015 (<http://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-public-health-control-and-management-in-england-and-wales>).
7. Faulkner A, Acosta A, Tiwari TSP. Diphtheria. In: *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 5th edition. Atlanta, USA: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2011 (<https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>).
8. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book 2015. Elk Grove Village, IL, USA: American Academy of Pediatrics; 2015.
9. Pan American Health Organization. Control of Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Haemophilus influenzae type b, and Hepatitis B: Field Guide. Washington, D.C.: Pan American Health Organization (Scientific and Technical Publication No. 604); 2005 (http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/FieldGuide_Pentavalent_1stEd_e.pdf).
10. World Health Organization. Diphtheria: Clinical management of respiratory diphtheria [website]. Geneva: World Health Organization (<https://openwho.org/courses/diphtheria-clinical-management>).