

**ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ВЕДЕННЯ І КОНТРОЛЬ ДИФТЕРІЇ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА**

ПРОЕКТ

Склад укладачів клінічної настанови

Голубовская Ольга Антольевна завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, професор, д.мед.н.;

Ліщишина Олена Михайлівна директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України», к.мед.н., ст.н.с.;

Бацюра Ганна Володимирівна доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, к.мед.н.;

Матюха Лариса Федорівна завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, д.мед.н., професор, президент громадської організації «Українська асоціація сімейної медицини»;

Пронюк Христина Омелянівна асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.мед.н.;

Сукач Марина Миколаївна асистент кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, к.мед.н.;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;

Мігель Олександр Володимирович начальник відділу доказової медицини Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;

Шилкіна Олена Олександрівна начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

**Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)**



Рецензенти:

Перегляд клінічної настанови – 2021 рік

ЗМІСТ

Список скорочень	4
ПЕРЕДМОВА УКЛАДАЧІВ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ВЕДЕННЯ І КОНТРОЛЬ ДИФТЕРІЇ».....	5
1. ВВЕДЕННЯ	6
2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДИФТЕРІЇ	7
3. ЦІЛЬОВА ЕЛІМІНАЦІЯ В ЄВРОПІ	10
3.1 ЦІЛЬОВА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ	10
3.2 ОПЕРАТИВНІ ЦІЛІ.....	10
3.2.1 Охоплення	10
3.2.2 Нагляд	10
3.2.3 Відповідь на спалах	10
4. СПОСТЕРЕЖЕННЯ	11
4.1 КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА ДИФТЕРІЇ.....	11
4.2 ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ДИФТЕРІЮ	12
4.2.1 Звітування місцевим органам охорони здоров'я	12
4.2.2 Звітність регіональним та національним органам охорони здоров'я та Європейському регіональному бюро ВООЗ	12
4.2.3 Додаткові звіти про нагляд	13
4.3 ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКІВ.....	13
4.4 ОХОПЛЕННЯ ІМУНІЗАЦІЄЮ	14
4.5 ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ	14
5. ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ	19
5.1 АНАМНЕЗ ТА ОБСТЕЖЕННЯ	19
5.2 ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	20
5.3 ЛІКУВАННЯ.....	20
5.3.1 Дифтерійний антитоксин (ДАТ)	20
5.3.2 Антибіотики	21
5.4 ЗВІТНІСТЬ	22
5.5 ІЗОЛЯЦІЯ.....	22
5.6 ІМУНІЗАЦІЯ.....	22
5.7 ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ВЕДЕННЯ ТІСНИХ КОНТАКТІВ.....	23
5.7.1 Визначення тісних контактів	23
5.7.2 Клінічне спостереження.....	23
5.7.3 Лабораторні дослідження	23
5.7.4 Антибіотики	24
5.7.5 Імунізація.....	24
6. ВЕДЕННЯ СПАЛАХІВ.....	24
6.1. ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЛАХУ	25

6.2 КОНТРОЛЬНІ ЗАХОДИ.....	27
6.2.1 Досягнення високого рівня охоплення постраждалих людей.....	27
6.2.2. Швидке визнання та ведення випадків дифтерії.....	27
6.2.3. Швидке дослідження та ведення осіб, які мали тісний контакт з випадком дифтерії.....	27
Позиція ВООЗ щодо вакцинації.....	27
Первинна вакцинація немовлят	27
Бустерні дози	28
Щеплення з порушенням графіку дітей віком ≥ 1 року, підлітків та дорослих	28
Групи особливого ризику	29
Одночасне введення вакцин	29
Медичні працівники	29
Мандрівники	29
Нагляд	29
Дослідження	30
Список літератури.....	30

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

aP	Позначення для вакцин з ацелюлярним компонентом збудника кашлюка
CRM	Компонент вакцин, що має перехресну реакцію з дифтерійним анатоксином (diphtheria toxin cross-reactive materials)
DPT	Позначення для вакцин, що містять дифтерійний та правцевий анатоксин і компонент збудника кашлюка. Вакцини DTaP містять ацелюлярний компонент збудника кашлюка
DT	Позначення для вакцин, що містять дифтерійний та правцевий анатоксин
HBsAg	Поверхневий антиген вірусу гепатиту В
Hib	Гемофільна інфекція (вакцина проти гемофільної інфекції)
IgG	Імуноглоблін G
Lf	Одиниця флуктуації
PCV	Пневмококова кон'югована вакцина. Семивалентна – PCV7, тринадцятивалентна – PCV13
T	Правцевий анатоксин
Td	Позначення для вакцин, що містять правцевий анатоксин та зменшений вміст дифтерійного анатоксину
Tdap	Позначення для вакцин, що містять правцевий анатоксин, зменшений вміст дифтерійного анатоксину та ацелюлярний компонент збудника кашлюка
wP	Позначення для вакцин, що містять цільноклітинний компонент збудника кашлюка
БЦЖ	Позначення для вакцин проти туберкульозу (Бацилли Кальмета-Герена – Bacilles Calmette-Guerin)
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДАТ	Дифтерійний антитоксин
ДІ	Довірчий інтервал
ПІВ	Позначення для інактивованої вакцини проти поліомієліту
МО	Міжнародна одиниця

ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
РКД	Рандомізоване контрольоване дослідження
США	Сполучені Штати Америки

ПЕРЕДМОВА УКЛАДАЧІВ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ВЕДЕННЯ І КОНТРОЛЬ ДИФТЕРІЇ»

В липні 2018 року в Україні зафіксовано поодинокі випадки дифтерії.

Щеплення проти дифтерії передбачено «Календарем профілактичних щеплень в Україні», що затверджений наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595 «[Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів](#)» (із змінами і доповненнями, внесеними наказами Міністерства охорони здоров'я України від 11 серпня 2014 року N 551, від 26 вересня 2016 року N 996, від 18 травня 2018 року N 947). За даними Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drlez.com.ua>) станом на 16.07.2018 зареєстровані вакцини проти дифтерії, не зареєстровано препаратів протидифтерійного анти毒素у. За інформацією МОЗ України наявна протидифтерійна сироватка (<http://moz.gov.ua/article/news/oberezhno-difterija-moz-zaklikae-vakcinuvati-ditej-i-vakcinuvatisja-doroslim>). Питання охорони громадського здоров'я та медичної допомоги при дифтерії врегульовано більше ніж 30 наказами МОЗ України, частина з яких зареєстровані в Міністерстві юстиції України.

Інформаційний пошук проведено за ключовим словом «diphtheria» серед доступних джерел доказової медицини в базах: WHO, National Guideline Clearinghouse, CDC, IDSA, SIGN, NICE, AWMF, PubMed, DynaMed. За результатами попереднього відбору релевантих публікацій та після оцінок за AGREE II обрано документ ВООЗ «[Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region \(WHO, 1994\)](#)». Також в клінічну настанову включена інформація з документів «[Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017](#)» та «[Duodecim Medical Publications Ltd, Diphtheria \(2017\)](#)». Британський документ представлено в клінічній настанові «Дифтерія». Клінічні настанови розміщені в Реєстрі медико-технологічних документів (<http://mtd.dec.gov.ua>).

Клінічна настанова «Ведення і контроль дифтерії» носить рекомендаційний характер і не повинна розцінюватися як стандарт медичної допомоги. Дотримання положень клінічної настанови не гарантує успішного лікування в конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Остаточне рішення щодо вибору конкретної клінічної процедури або плану діагностики чи лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та інших обставин для проведення діагностики та лікування в конкретному закладі охорони здоров'я.

ВЕДЕННЯ І КОНТРОЛЬ ДИФТЕРІЇ

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

1. ВВЕДЕННЯ

Дифтерія – гостра бактеріальна хвороба мигдаликів, глотки, гортані, носа, шкіри, а іноді і кон'юнктиви або геніталій. Збудником дифтерії є аеробна грампозитивна паличка *Corynebacterium diphtheriae* (біотики *gravis*, *mitis* чи *intermedius*).

Дифтерія – це давня хвороба, що існувала за часів Гіппократа (English 1985). Епідемії були зафіксовані в шістнадцятому та сімнадцятому століттях в Іспанії, у вісімнадцятому столітті – в Новій Англії та дев'ятнадцятому столітті – в Англії, Австрії, Німеччині та Данії. Її описано Bretonneau у 1826 році як клінічний об'єкт, який назвав хворобу дифтерит (з грецької – коріння, що означає шкіру або шкуру, через шкіряний вигляд дифтерійної мембрани/фібринозних нашаруван).

Спочатку в 1884 році Loeffler висіяв мікроорганізм. Упродовж кількох років робота von Behring, Kitasato та інших призвела до виробництва терапевтичного антитоксину, що значно знизило летальність від хвороби. Активна імунізація дифтерійним анатоксином була розроблена в 1930-х роках, проголосивши початок елімінації дифтерії.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Відповідно до свого мандата надавати державам-членам рекомендації з питань політики в галузі охорони здоров'я, ВООЗ видає серію публікацій, як регулярно оновлюються, щодо вакцин та комбінації вакцин проти хвороб, які мають міжнародний вплив на стан здоров'я громадян. В першу чергу ці документи стосуються використання вакцин у масштабних програмах імунізації. Вони узагальнюють суттєву довідкову інформацію про хвороби та вакцини; погоджуються з поточною позицією ВООЗ щодо використання вакцин у всьому світі.

Документи перевіряються зовнішніми експертами та персоналом ВООЗ, а також розглядаються та схвалюються Стратегічною консультативною групою експертів ВООЗ щодо імунізації (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). Для систематичної оцінки якості наявних доказів використовується методологія GRADE. Процес прийняття рішень SAGE відображається в таблиці від доказів до рекомендацій.¹ Опис процесів, що застосовуються для розробки документів щодо позицій вакцини, доступний за посиланням: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Позиційні документи призначені для використання переважно національними службовцями системи охорони здоров'я та керівниками програм імунізації. Вони також можуть представляти інтерес для міжнародних фінансових установ, консультативних груп з вакцин, виробників вакцин, медичної спільноти, наукових засобів масової інформації та широкої громадськості.

Цей позиційний документ замінює документ ВООЗ 2006 року щодо вакцини проти дифтерії.² Він містить останні дані про дифтерію та переглянуті рекомендації щодо оптимальної кількості доз та термінів вакцинації проти дифтерії. З огляду на широке використання комбінованих вакцин, він містить рекомендації щодо узгодження графіків вакцинації для різних антигенів, включених до програм планування імунізації дітей.^{3, 4} Оновлено також рекомендації щодо бустерних доз вакцини проти дифтерії в подальшому житті. Рекомендації щодо використання вакцин проти дифтерії обговорювалися в квітні 2017 року;⁵ докази, представлені на засіданні, можна знайти на сайті: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/presentations_background_docs/en/.

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

2. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ДИФТЕРІЇ

Людина є єдиним резервуаром дифтерії. Хвороба поширюється з краплями видихуваного аерозолі, переважно з носа та горла. Шкірна форма дифтерії поширюється при контакті з предметами, забрудненими виділеннями з інфікованих уражень. Зазвичай для передачі потрібен контакт з випадком дифтерії віч-на-віч. Інкубаційний період становить від 2-х до 5-ти днів, іноді довше. Неліковані пацієнти контагіозні впродовж 2–3 тижнів; лікування антибіотиками зазвичай робить пацієнтів неконтагіозними впродовж 24-х годин.

Дифтерія все ще існує у всіх частинах світу, але знижується у багатьох регіонах після запровадження планової імунізації дифтерійним анатоксином. У Європі поширені програми імунізації були розпочаті в 1940-х роках, і хвороба незабаром була елімінована в багатьох країнах. Захворюваність досягла найнижчого рівня в 1980 році, коли у Регіоні було зареєстровано лише 623 випадки захворювання (рис. 1). З того часу відбулися дві епідемії, перша в 1982–1985 роках, друга – початок 1990 року і продовжується (рис. 1). Ці епідемії в основному стосуються республік колишнього СРСР, зокрема Росії та України (Розширені програми з імунізації 1993 р.). Понад 95% випадків в Європейському регіоні зараз походять з Росії та України.

Поточна епідемія в Росії почалася переважно в Москві та Санкт-Петербурзі, але зараз вона стосується майже всіх регіонів країни. Кількість випадків продовжує зростати: у 1991 році було зареєстровано 1896 випадків захворювання, у 1992 році – 3897 випадків, у 1993 році – 15211 випадків. Захворюваність в 1993 році становила 10,2 на 100 000 населення. Усі вікові групи постраждали, хоча захворюваність серед дітей віком 0–14 років становила приблизно 12 на 100 000, що трохи вище, ніж у людей старше 14-ти років (близько 9 на 100 000). Особливого ризику під час поточної епідемії зазнає медичний персонал, працівники громадського транспорту, безхатченки та алкоголіки.

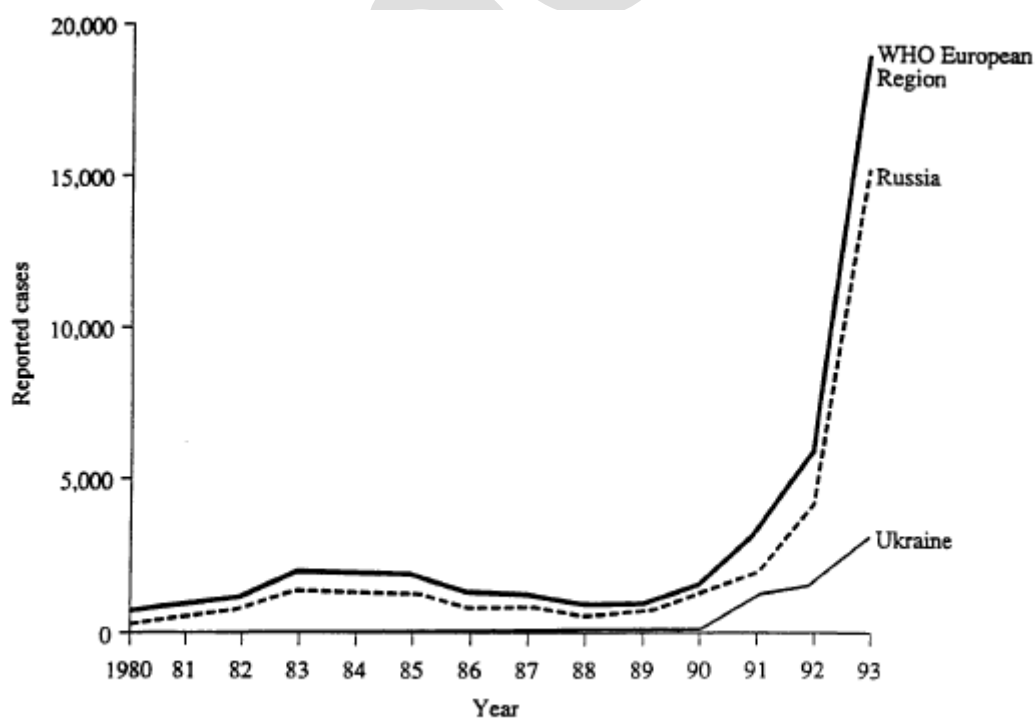


Figure 1. Reported cases of diphtheria in the WHO European Region, Russia and the Ukraine 1980–93

Дифтерія також відновилася в інших республіках колишнього СРСР, в тому числі в Азербайджані (захворюваність 2 на 100 000 в 1993 році), Білорусі (1 на 100 000), Казахстані (0,3 на 100 000), Молдові (0,5 на 100 000), Таджикистані (4 на 100 000) та Узбекистані (0,2 на 100 000).

Основними причинами епідемії в Східній Європі, як видається, є низький рівень вакцинації серед немовлят та дітей, порушення імунітету у дорослих та збільшення руху біженців та інших незахищених верств населення. Додатковими причинами виникнення загальнонаціональної епідемії дифтерії були:

- відсутність узгоджених та агресивних заходів проти епідемії у багатьох сферах, особливо масова імунізація дітей та дорослих з високим ступенем ризику;
- педіатри та інші лікарі були недостатньо обізнані про небезпеку захворювання та про необхідність належної діагностики, лікування випадків та веденням тісних контактів;
- недостатня інформація для широкої громадськості щодо небезпеки захворювання та переваг імунізації;
- останнє, але не менш важливе, відсутність вакцин, антисироваток та антибіотиків у багатьох областях.

В інших європейських країнах дифтерія, головним чином, є спорадичним захворюванням дорослих. Більшість випадків завозять з тропіків, хоча в 1992 та 1993 роках випадки дослідження в Болгарії, Польщі, Норвегії, Естонії, Латвії, Литві та Німеччині були пов'язані епідеміологічно з випадками в колишньому СРСР. У 1993 році в Туреччині було зареєстровано шістьдесят дев'ять випадків захворювання. Час від часу відбувається обмежена передача серед місцевого населення. Протягом 1980-х років в Швеції, Німеччині та Португалії були зареєстровані невеликі спалахи дифтерії. Шведський спалах з 1984 по 1986 рр. стався у осіб, які вживають алкоголь та наркотики. Виявлено 17 випадків клінічної дифтерії та 65 носіїв (Rapraoli et al 1988).

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Протягом всієї історії дифтерія була однією з найстрашніших інфекційних хвороб у всьому світі, яка спричиняла руйнівні епідемії, головним чином серед дітей. Під час тяжких епідемій дифтерії в Європі та Сполучених Штатах Америки (США) у 1880-х роках летальність від респіраторної форми дифтерії в деяких районах досягала 50%. Показники летальності в Європі впродовж першої світової війни знизилися приблизно до 15%, головним чином, внаслідок широкого використання лікування дифтерійним антитоксином (ДАТ). Епідемії дифтерії також спустошили Європу під час Другої світової війни, спричинивши близько 1 млн випадків дифтерії та 50 000 летальних випадків в 1943 році. Вакцини, що містять анатоксин, стали доступними в кінці 1940-х років у Європі та Північній Америці, і було показано, що вони зменшують спалахи дифтерії серед вакцинованих популяцій. У 1970-х роках, перш ніж ці вакцини стали легкодоступними та використовувалися по всьому світу, в країнах з низьким і середнім рівнем доходів щорічно траплялося 1 млн випадків дифтерії, у тому числі 50 000–60 000 летальних випадків.^{6,7}

Після запровадження Розширеної програми з імунізації (РПІ) в 1974 році з вакциною проти дифтерії як однією з оригінальних 6 вакцин РПІ, захворюваність на дифтерією різко скоротилася у всьому світі. Загальна кількість зареєстрованих випадків дифтерії зменшилася на 90% впродовж періоду 1980–2000 рр.^{8,9,10}

Найбільший спалах у недавньому минулому стався в Російській Федерації та колишніх радянських республіках у 1990-х роках. Впродовж 1990–1998 рр. було зареєстровано понад 157 000 випадків дифтерії та 5000 летальних випадків.¹¹

Дифтерія залишається серйозною проблемою для здоров'я в країнах з поганим охопленням масовою вакцинацією. Щорічна кількість зареєстрованих випадків дифтерії (лабораторно або клінічно підтверджена, або епідеміологічно пов'язана) залишається відносно незмінною впродовж останніх 11-ти років. Згідно з останньою оцінкою, 86% дітей у всьому світі отримують рекомендовані 3 дози вакцини, що містять дифтерійний компонент,

відповідно до графіків вакцинації дітей раннього віку, залишаючи 14% без будь-якої вакцинації або з неповною вакцинацією. У всіх країнах існує багато невакцинованих дітей.¹² Повідомлялося, що рівень летальності від дифтерії перевищує 10%, особливо там, де ДАТ недоступний.¹³ У регіонах з помірним кліматом більшість випадків дифтерії зустрічаються в холодну пору року, тоді як в теплішому кліматі передача інфекції має місце протягом року.

Впродовж 2011–2015 рр. Індія мала найбільшу загальну кількість зареєстрованих випадків щороку, з 5-річною загальною кількістю 18 350 випадків, за якою йшли Індонезія та Мадагаскар, де загальна кількість склала 3203 та 1633 повідомлених випадків відповідно. Регіон Південно-Східної Азії був джерелом 55–99% усіх випадків, що реєструвались кожного року впродовж цього періоду. Надалі аналіз показав значне зниження повідомлень ВООЗ про випадки дифтерії, зокрема з регіонів Африки та Східного Середземномор'я. Тому справжній тягар хвороби, ймовірно, буде більшим, ніж повідомлялося.

Нещодавній огляд епідеміології дифтерії показав, що серед випадків дифтерії, що містять інформацію про вік, спостерігається розподіл за віком, і більшість випадків спостерігаються у підлітків та дорослих, що свідчить про зниження захворюваності через посилення вакцинації дітей. У країнах з високим рівнем захворюваності (≥ 10 випадків на рік за ≥ 3 роки впродовж 2000–2015 рр.) 40% були віком понад 15 років в той час, як у країнах з низьким рівнем захворюваності (< 10 випадків на рік за ≥ 3 роки впродовж 2000–2015 років) 66% випадків були віком понад 15 років. Серед випадків дифтерії з відомим статусом вакцинації більшість були невакцинованими, а менша частина була неповністю вакцинована; дуже мало випадків отримали 5 доз вакцини.⁸

Після введення первинної серії дитячої вакцинації проти дифтерії у популяції, де дифтерія ендемічна, були описані 2 епідеміологічні стадії. На першому етапі захворюваність зміщується від переважно дошкільнят до збільшення серед дітей шкільного віку. На другому етапі випадки спостерігаються, перш за все, у підлітків та молодих людей старше 15-ти років.¹⁴ Інфікування дітей молодше 6-ти місяців є рідкістю через наявність материнських антитіл. У епоху до вакцинації гендерні відмінності не спостерігались. Проте, вища захворюваність серед жінок повідомлялася в деяких спалахах серед дорослих у 40-х роках; спостерігалось більше випадків захворюваності серед жінок в період спалаху в 1990-х роках в Російській Федерації та інших країнах колишнього Радянського Союзу. Цей гендерний дисбаланс може відображати нижчу сприйнятливість серед чоловіків, які були вакциновані під час військової служби та/або більш високий ступінь травматизму у чоловіків, при якому вони отримують комбіновану вакцину проти дифтерії-правця.⁷

Контроль дифтерії ґрунтується на первинній профілактиці захворювання шляхом забезпечення високого імунітету населення через вакцинацію та вторинній профілактиці (профілактиці поширенню) шляхом швидкого вивчення тісних контактів для забезпечення негайного лікування інфікованих.

Збудник дифтерії

Corynebacterium є родом грампозитивних аеробних бактерій. Існують різні види роду *Corynebacterium*. Дифтерію спричиняє булавоподібний факультативний анаеробний вид *Corynebacterium diphtheriae*, що існує в 4-х біотипах (*gravis*, *mitis*, *belfanti* and *intermedius*). Ці 4 біотиби трохи відрізняються за морфологією колоній та біохімічними показниками, але не виявлено жодних послідовних відмінностей у поширеності або тяжкості хвороби, що спричиняється різними типами.⁷

Найважливішим фактором вірулентності *C. diphtheriae* є дифтерійний токсин, її екзотоксин. Він кодується висококонсервативною послідовністю гена токсину β -коринебактеріофага, який інтегрується в циркулярну бактеріальну хромосому. Екзотоксин складається з двох фрагментів – А і В. Після приєднання, опосередкованого нетоксичним фрагментом В і проникненням до клітини-хазяїна, високотоксичний фрагмент А відокремлюється і інгібує синтез білка, що призводить до загибелі клітин. За межами клітини-хазяїна екзотоксин є відносно неактивним. На додаток до бактеріального екзотоксину компоненти клітинної стінки, такі як О- та К-антигени є важливими в патогенезі хвороби.

В-коринебактеріофаг може інфікувати нетоксигенні штами двох інших видів *Corynebacterium* – *C. ulcerans* та *C. pseudotuberculosis*, – що призводить до синтезу дифтерійного токсину та трансформації в токсигенні штами.⁷ Обидва є зоонозними агентами без документально підтвердженої передачі від людини до людини. Люди – це природний хазяїн для *C. diphtheriae*, хоча іноді його виділяли у великої рогатої худоби¹⁵ та коней¹⁶.

3. ЦІЛЬОВА ЕЛІМІНАЦІЯ В ЄВРОПІ

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

3.1 ЦІЛЬОВА ЗАХВОРИЮВАНІСТЬ

Метою для європейських держав-членів є елімінація дифтерії у корінного населення до 2000 року. Це означає відсутність місцевих дифтерії, спричиненої токсигенними штамми *Corynebacterium diphtheriae*. Ерадикація (видалення причинного агента) в даний час не вважається можливою, оскільки є невизначені докази того, що вакцинація дифтерійним анатоксином може повністю елімінувати стан носійства.

Елімінація дифтерії повинна бути можливою. Людина є єдиним резервуаром, хвороба є сезонною і таким чином піддається контролю над спалахом, а дифтерійний анатоксин безпечний і ефективний. Проте, існують перешкоди для елімінації. Імунітет, отриманий від вакцинації, створюється не на все життя і спадає, якщо його не підтримувати (Simonsen et al 1987). Серологічні дослідження продемонстрували прогалини в імунітеті до дифтерії, особливо у дорослих популяціях (Christenson and Bottiger 1986, Masterton et al. 1987, Galazka and Kardymowicz 1989). Безсимптомні носії можуть існувати навіть у вакцинованих популяціях. Хвороба не правильно діагностується в країнах з низьким рівнем захворюваності.

3.2 ОПЕРАТИВНІ ЦІЛІ

Для досягнення елімінації в 1992 році групою експертів ВООЗ була запропонована низка оперативних цілей. Нижче наведено резюме:

3.2.1 Охоплення

а) до 1995 року кожна країна Регіону повинна досягти 95% охоплення першого курсу щеплення (DPT3) до 2-х років.

б) жоден район в будь-якій країні не повинен мати менше за 90% охоплення першим курсом до 2-х років до 1997 року.

в) до 1995 року кожна країна повинна включити бустерну дозу вакцини, що містить дифтерійний анатоксин, в шкільному віці (5–14 років) та забезпечити 95% охоплення цією дозою або 90% рівень імунітету, що визначається відповідними серологічними дослідженнями.

3.2.2 Нагляд

а) до 1994 року всі країни повинні мати ефективний епідеміологічний нагляд, щоб забезпечити виявлення кожного випадку та доступ до лабораторій для диференціювання токсигенних від нетоксигенних штамів

б) до 1995 року всі зареєстровані випадки дифтерії повинні бути класифіковані як місцеві або імпортовані.

в) до 1995 року статус протидифтерійного імунітету дорослого населення повинен бути оцінений у всіх країнах відповідними серологічними дослідженнями.

3.2.3 Відповідь на спалах

Виникнення одного випадку вимагає негайних заходів контролю, таких як лікування та ізоляція випадку, а також вакцинації та хіміопротекції контактів. Під час спалаху можуть бути потрібні спеціальні заходи, включаючи масову імунізацію.

Заходи проти спалаху дифтерії докладно описані в розділах 5 і 6 цієї настанови, а резюме наведено на рисунку 2.

4. СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Метою спостереження є надання інформації про те, які можливі профілактичні заходи можуть бути вжиті. Чотири основні показники можуть бути використані для контролю прогресу у ліквідації дифтерії:

- частота захворювань;
- охоплення імунізацією;
- імунітет населення;
- циркулююча токсикогенна *C. diphtheriae*.

4.1 КЛІНІЧНА ДІАГНОСТИКА ДИФТЕРІЇ

Дифтерія настільки рідкісна, що більшість лікарів ніколи не бачили випадків. Для того, щоб допомогти лікарям розпізнати дифтерію, мають бути розроблені та широко розповсюджені клінічні настанови, що супроводжуються ілюстративними фотографіями, настанови повинні бути доступними у вигляді плакатів та листівок в кабінетах лікарів, дитячих медичних клініках, відділеннях для постраждалих від захворювань та інших приміщеннях, де можуть виникати випадки дифтерії.

Для клінічних цілей зручно класифікувати хворобу відповідно до анатомічної локалізації ураження. Трапляються такі види дифтерії: (1) тонзиллярна (та, що стосується зіву), (2) глоткова, (3) гортанна або ларинготрахеальна, (4) носова і (5) нереспіраторна, яка включає шкірні рани і ураження кон'юнктиви, вуха та геніталій.

Коментар робочої групи: робоча група наголошує на тому, що заяви про «рідкісність» дифтерії слід розглядати з огляду, що це оригінальний переклад документа 1994 року.

Класична респіраторна дифтерія характеризується підступним початком, а мембранозний фарингіт (*фарингіт з фібринозними нашаруваннями*) низькою температурою. Хоча не завжди присутні, нашарування зазвичай сірого або білого кольору, гладкі, товсті, фібринозні і міцно прилягаючі (рис. 3, стор. 18). Обсяг нашарувань може варіюватися від невеликої плями на одному мигдалику до широкого ураження як мигдаликів, язичка (*uvula*), м'якого піднебіння, так і стінки глотки. Горло помірно болить при дифтерії зіву або фаринготонзиллярній дифтерії з дещо збільшеними та болісними шийними лімфатичними вузлами, у тяжких випадках відзначається припухлість та набряк шиї. Дифтерія гортані характеризується поступовим збільшенням хрипоті та стридору, і найчастіше це виникає як продовження ураження глотки у дітей. Дифтерія носа, як правило, легка і частіше хронічна, відзначається одностороннім або двостороннім виділенням з носа, яке спочатку є серозним, а згодом стає серозно-геморагічним. Інкубаційний період дифтерії зазвичай становить від двох до п'яти днів, але іноді може бути довшим.

Попередній діагноз ґрунтується на наявності нашарувань, особливо якщо вони поширюються на язичок (*uvula*) і м'яке піднебіння, у поєднанні із тонзилітом, фарингітом або шийною лімфаденопатією або серозно-геморагічним виділенням з носа.

У більшості випадків серцеві прояви з'являються протягом другого тижня хвороби. Чим ширше локальне ураження, тим більше затримується початок терапії ДАТ, тим частіше відбувається міокардит. Пізні ефекти дифтерії з'являються через 2–6 тижнів. Вони включають параліч черепно-мозкових та периферичних нервів та міокардит (які можуть виникати як на ранніх, так і на пізніх стадіях хвороби) і часто є тяжкими. Прояви невриту з'являються після варіабельного латентного періоду, переважно двосторонні з ураженням моторних, а не сенсорних функцій, і зазвичай повністю минають. Найпоширеніший прояв дифтерійного невриту – це легкий параліч піднебіння. Він буває протягом третього тижня і характеризується «носовим» голосом та назальною регургітацією. Інші прояви невриту включають окулярний параліч (параліч м'язів акомодатії, що спричиняє розмитість зору) та параліч діафрагми та кінцівок (часто не відрізняються від синдрому Гієна-Барре). Частота випадків летальності за 50 років змінилася на 5–10%.

Дифтерію слід підозрювати при диференційній діагностиці бактеріального та вірусного фарингіту, ангіни Венсана, інфекційного мононуклеозу, сифілісу та кандидозу ротової порожнини. Діагноз верифікується бактеріологічним дослідженням уражень.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Передача *C. diphtheriae* відбувається від людини до людини через краплі видихуваного аерозолу і тісний фізичний контакт. Передача може також відбуватися через дифтерійне ураження шкіри, як це було задокументовано в деяких районах тропіків та в умовах поганої гігієни. Шкірна форма дифтерії частіше зустрічається у теплому кліматі та в умовах поганої гігієни та перенаселеності.⁷ *C. diphtheriae* розмножується на поверхні слизової оболонки, але також може проявлятися як шкірна форма. Загалом, вушна, вагінальна, кон'юнктивальна та шкірна форма дифтерії складає приблизно 2% випадків.⁷ Захворюваність та летальність від токсикогенної *C. diphtheriae* обумовлюється дифтерійним токсином. Передача нетоксигенної *C. diphtheriae* чутливим особам часто призводить до транзитного безсимптомного глоточного носійства або легкої клінічної форми дифтерії.

Інфекція може спричиняти респіраторну або шкірну форму дифтерії, а в окремих випадках може призвести до системної дифтерії. Респіраторна форма дифтерії зазвичай проявляється після інкубаційного періоду, що триває 2–5 днів (діапазон 1–10 днів). Залежно від анатомічної локалізації, респіраторна форма дифтерії може бути носовою, глотковою або гортанною або будь-яким їх поєднанням. Глоткова форма дифтерії є найпоширенішою формою. Початок зазвичай відносно повільний і характеризується легкою гарячкою та ексудативним фарингітом з прогресуванням симптомів впродовж 2–3 днів. У класичних випадках ексудат організовується в псевдомембрану – фібринозні нашарування, – яка поступово утворюється в носі, глотці, мигдалинах або гортані. Фібринозні нашарування, як правило, несиметричні, сіро-білі на вигляд і міцно прикріплені до нижче розташованої тканини. Спроби видалити фібринозні нашарування призводять до кровотеч. Фібринозні нашарування можуть поширюватися на порожнину носа та гортань, спричиняючи обструкцію дихальних шляхів, що потребує невідкладної медичної допомоги, яка часто вимагає трахеотомії. Передні шийні лімфатичні вузли значно збільшуються, а у деяких пацієнтів спостерігається значне запалення та набряки навколишніх тканин («вигляд бичачої шиї») з більшою захворюваністю та летальністю.⁷

Абсорбція дифтерійного токсину в кровоток призводить до токсичного ураження таких органів, як серце, нирки та периферичні нерви. Ступінь абсорбції токсинів при респіраторних формах дифтерії значною мірою залежить від анатомічної локалізації ураження, ступеня ураження слизової оболонки та тривалості періоду, впродовж якого не отримувалося лікування.

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

4.2 ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ДИФТЕРІЮ

4.2.1 Звітування місцевим органам охорони здоров'я

Важливо, щоб всі підозрілі випадки дифтерії були швидко ідентифіковані та належним чином досліджені. Про дифтерію слід повідомляти у всіх країнах регіону. Для негайного повідомлення про підозри повинна використовуватися стандартна форма звіту про захворювання, вірогідні та підтверджені випадки відповідальним місцевим органам охорони здоров'я.

4.2.2 Звітність регіональним та національним органам охорони здоров'я та Європейському регіональному бюро ВООЗ

Залежно від епідеміологічної ситуації, національні органи охорони здоров'я повинні приймати рішення щодо правил подання звітів (підозри та/або підтверджені випадки,

включаючи негайні, щотижневі або щомісячні звіти) в різних рівнях системи охорони здоров'я.

Всі підтверджені випадки повинні бути класифіковані як місцеві або завезені (інфекція, отримана за кордоном). Про всі підтверджені випадки необхідно щомісячно повідомляти до Європейського регіонального бюро ВООЗ. «Нульові» звіти також повинні надаватися.

Про будь-який спалах, включаючи два або більше пов'язаних епідеміологічно підтверджених випадки, необхідно негайно повідомляти національному органу охорони здоров'я та ВООЗ.

4.2.3 Додаткові звіти про нагляд

Оскільки хвороба зустрічається рідко, багато лікарів не оцінюють важливість звітування. Тому може бути необхідно доповнити систему звітування активним наглядом, щоб виявити всі випадки. Це можна зробити кількома способами:

- систематичний огляд усіх лабораторних звітів про *C. diphtheriae* для забезпечення передачі штамів до національної референтної лабораторії для підтвердження та тестування токсигенності,
- регулярний огляду лікарняних записів для виявлення пропущених випадків,
- перегляд свідоцтв про смерть.

4.3 ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКІВ

Випадки слід класифікувати як підозрювані, вірогідні або підтверджені. Підтверджені випадки слід класифікувати як місцеві чи завезені (інфекція, отримана за кордоном). У класифікації випадків слід використовувати наступні визначення випадків:

Підозрюваний випадок

- ларингіт *або* назофарингіт *або* тонзиліт **плюс**
- фібринозні нашарування;

Вірогідний випадок

- підозрюваний випадок **плюс**
- одна з таких характеристик:
 - попередній (<2 тижнів) контакт із підтвердженим випадком дифтерії,
 - епідемія дифтерії в даний час в районі,
 - стридор,
 - збільшення/набряк шиї,
 - петехіальні крововиливи в слизовій оболонці або шкірі,
 - токсична недостатність кровообігу,
 - гостра ниркова недостатність,
 - міокардит та/або руховий параліч через 1–6 тижнів після початку хвороби,
 - смерть.

Підтверджений випадок

- вірогідний випадок **плюс**
- виділення токсигенного штаму *C. diphtheriae* із типової ділянки (носа, горла, виразки шкіри, рани, кон'юнктиви, вуха, піхви) **або** чотирикратне або більше підвищення сироваткового антитоксину, але **тільки** тоді, коли обидва сироваткові зразки були отримані до введення дифтерійного токсину або ДАТ.

Примітка: Демонстрація продукції токсинів рекомендована, але не вимагається в типових випадках. Мікроскопічне дослідження прямого мазка клінічного зразка не є достатньо точним, щоб замінити культуральне обстеження.

N.V. Хвороба, спричинена *Corynebacterium ulcerans* та нетоксигенними *C. diphtheriae*, виключені з цього визначення.

Коментар робочої групи: мікроскопічне дослідження прямого мазка клінічного зразка може використовуватися як додатковий метод експрес-діагностики, хоча і не є достатньо точним та не може замінити культурального обстеження.

4.4 ОХОПЛЕННЯ ІМУНІЗАЦІЄЮ

Охоплення дітей слід оцінювати на місцевому та національному рівні, використовуючи методи, рекомендовані ВООЗ (наприклад, використовуючи дані, що були представлені, або результати, отримані в дослідженні щодо охоплення вакцинацією).

Оцінка охоплення повинна проводитися окремо для первинних серій вакцин, що містять дифтерійний анатоксин (як правило, DPT) у немовлят, а також для ревакцинації доз вакцин DT або Td у людей похилого віку. Для первинної серії знаменником повинна бути цільова популяція, а чисельником число завершених курсів (третя доза), що призначається. Охоплення слід оцінювати серед дітей віком до 24-х місяців або молодше. Оцінка повинна проводитися не рідше одного разу на рік.

4.5 ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ

Для досягнення елімінації необхідний мінімальний рівень імунітету у дітей 90% та 75% у дорослих. Періодичні серологічні обстеження повинні проводитися, звертаючи особливу увагу на дорослих старше 30-ти років, чий імунітет не був посилений природною інфекцією.

Для епідеміологічних цілей мінімальний захисний рівень вважається 0,01 МО/мл дифтерійного антитоксину в зразку сироватки (див. [Лабораторну настанову](#)). Для індивідуального захисту бажаний вищий рівень – 0,1 МО/мл. Проте в більшості людей його не легко підтримувати протягом тривалого періоду часу.

Лабораторні процедури для вимірювання антитіл слід узгоджувати з референтною ДАТ-сироваткою ВООЗ (див. [Лабораторний настанову](#)).

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Вакцини, що містять дифтерійний анатоксин, є одними з найстаріших вакцин у сучасному застосуванні. Перші підходи до активної імунізації проти дифтерії ґрунтувалися на суміші токсину та ДАТ. Такі вакцини широко використовувались в США у 1914 році. У 1923 році вакцина, що містила дифтерійний анатоксин, була розроблена шляхом детоксикації формальдегідом дифтерійного токсину. У 1926 році був розроблений більш імуногенний преципітований алюмінієм дифтерійний анатоксин. У 1940-х рр. дифтерійний та правцевий анатоксини і антигени кашлюка були об'єднані в дифтерійно-правцеву-кашлюкову вакцину (DTP), що широко використовувались у всьому світі.⁷

Характеристика вакцини, вміст, дозування, введення, зберігання

Дифтерійні вакцини містять інактивованій токсин (анатоксин), адсорбований на ад'ювант (зазвичай це гідроксид або фосфат алюмінію). В багатодозові флакони додають консервант, хоча деякі виробники¹⁰ випускають монодозні препарати, що готуються без консервантів. Концентрація анатоксину виражається як одиницях флокуляції (Lf) і визначається як кількість анатоксину, що флокулює (зв'язує) 1 одиницю міжнародного референтного ДАТ. Сила анатоксину вимірюється в міжнародних одиницях (МО), як це визначено провокаційним аналізом у морських свинок або серологічним аналізом у морських свинок або мишей.²⁰ Згідно з рекомендаціями ВООЗ²², вища ефективність дифтерійної вакцини (D), яка використовується для імунізації дітей віком до 6-ти років, повинна бути не менше 30 МО на дозу. Вакцини, що містять компоненти правець-дифтерія (Td, знижена доза дифтерійного анатоксину) і правець-дифтерія-ацеллюлярний кашлюк (Tdap), ліцензовані для використання у дітей з 5-річного віку та 3-х років відповідно. Таке зменшення дифтерійного анатоксину мінімізує реактогенність в місці ін'єкції, але є достатнім для того, щоб спричинити синтез антитіл у дітей старшого віку та дорослих.

В даний час для використання у дітей дифтерійний анатоксин доступний виключно у комбінації з правцевим анатоксином (Т) як DT, або з антигенами проти правця та кашлюку (DTP). Компонент кашлюка може бути цілюноклітинний (wP) або ацеллюлярний (aP) (DTwP і DTaP) в залежності від того, чи були вбиті організми кашлюку, чи включені один або кілька високоочищених індивідуальних антигенів проти кашлюку. DTwP або DTaP також можуть бути об'єднані з додатковими вакцинними антигенами, такими як поверхневий антиген

вірусу гепатиту В (HBsAg) та *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) як п'ятивалентні вакцини та з інактивованою вакциною проти поліомієліту (ІПВ) як шестивалентні вакцини. Для планової імунізації немовлят ці комбіновані вакцини ліцензовані для застосування у серіях вакцинації, що складаються із 3-х доз, починаючи якнайшвидше від 6-тижневого віку з мінімальним інтервалом у 4 тижні між дозами, а потім бустерною дозою у віці 15–18 місяців (залежно від продукту).²³ У всьому світі використовується широкий спектр графіків вакцинації, деякі з них включають понад 7 доз вакцини, що містять дифтерійний анатоксин.

Більшість вакцин, що містять дифтерійний анатоксин, вводять у вигляді дози 0,5 мл лише внутрішньом'язово.

Вакцини, що містять дифтерійний анатоксин, повинні зберігатися при температурі 2–8°C. Якщо вакцини були заморожені, їх не слід використовувати.

Імуногенність, ефективність та дієвість

Хоча дані свідчать про те, що високий рівень материнських антитіл впливає на імунну реакцію немовляти (призводить до зниженої імунної відповіді після перших двох доз вакцини, яка містить дифтерійний компонент), у більшості немовлят виробляються захисні рівні антитіл після завершення повної 3-дозової первинної серії вакцинації. Після первинної серії вакцинації, що містить DTP, у 94–100% дітей рівень антитіл до дифтерії перевищує 0,01 МО/мл.²¹ Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) 3-дозової первинної серії вакцинації DTwP-Hib, починаючи з віку 6–8 тижнів з інтервалами у 4 тижні між дозами показали, що серозахист (0,1 МО/мл або більше) було отримано у 93,9–100% дітей.²⁴

РКД порівнювало імуногенність рідкої комбінованої вакцини, що містила дифтерійний та правцевий анатоксин, 5-валентний ацелюлярний компонент збудника кашлюку, ІПВ та Hib з вакциною DTaP-ІПВ/Hib, призначеною для застосування у віці 3, 5 та 12 місяців. Отримані в результаті показники серозахисту до дифтерійного токсину ($\geq 0,1$ МО/мл) становили 95,1% (95% ДІ: 92,1–97,2%) та 90,3% (95% ДІ: 86,7–93,2%) відповідно.²⁵

При порівнянні відповідей антитіл до дифтерії, індукованих комбінованою вакциною (ами) DTP-НерВ-Hib (включаючи вакцини DTwP та DTaP) з рівнями, отриманими при окремо введених вакцинах DTP-Нер В та Hib, немає суттєвих відмінностей (ВР 0,91; 95% ДІ: 0,59–1,38).²⁶ Подібні серологічні реакції досягаються за допомогою серії первинної вакцинації з трьома дозами у дорослих віком >18 років.²⁷ Не було знайдено жодних доказів з тривалості захисного імунітету після триразової первинної серії вакцинації дорослих.

Хоча РКД не проводились з оцінки ефективності дифтерійного анатоксину порівняно з перенесеною дифтерією, існують достовірні дані, отримані в результаті обсерваційних досліджень, що ефективність імунізації дифтерійними анатоксинами ефективна порівняно із клінічною респіраторною формою дифтерії.

Профілактичне застосування жарознижувального засобу призводить до статистично значущого зниження відповіді антитіл, хоча систематичний огляд показав, що рівні антитіл до дифтерії були вище захисного порогу у тих, хто профілактично отримував антипіретики.²⁸

Більшість доказів дієвості походять з місць спалахів. Під час епідемії в 1940–1941 рр. у Галіфаксі (Канада)²⁹ серед тих, хто був вакцинований (більшість людей отримали 3 основних дози), щомісячна захворюваність на дифтерію знизилася до 24,5 на 100 000 населення, це приблизно одна сьома частина показника серед невакцинованих дітей за той же період (168,9 на 100 000). У Сполученому Королівстві (Велика Британія)³⁰ в 1943 році показник клінічної форми респіраторної дифтерії серед неімунізованих осіб був в 3,5 рази вищий, ніж у тих, хто був імунізований вакциною проти дифтерії, і летальність була в 25 разів вища. Під час спалаху в Техасі (США) у 1970 році³¹ виявлено, що лише 2 з 205 повністю вакцинованих учнів початкової школи (отримали щонайменше 3 дози вакцини) інфікувалися; ризик розвитку симптомів дифтерії у невакцинованих дітей був у 30 разів вищий серед невакцинованих дітей і у 11,5 разів вищий серед тих, хто був не повністю вакцинований, порівняно з повністю вакцинованими. Впродовж 1981–1982 рр. в Ємені³² захисна ефективність дифтерійного анатоксину, оцінена методом випадок-контроль, виявилася 87% серед тих, хто отримав ≥ 3 доз.

Найновіші дані про дієвість вакцин отримані впродовж епідемії в 1990-х роках в країнах колишнього Радянського Союзу. Ці дані вказують на те, що фактори, що впливають на епідемію, включають скупчення сприйнятливих осіб серед дорослих та дітей та соціальні фактори, такі як велика кількість мігрантів. Проблеми, пов'язані з якістю вакцини, поставкою вакцин або доступом до постачальників вакцин, значною мірою не сприяли епідемії.³³ Дослідження з дизайном випадок-контроль показали, що ≥ 3 доз дифтерійного анатоксину спричиняли 95,5% (95% ДІ: 92,1–97,4%) захисну ефективність серед дітей віком до 15-ти років. Захист збільшився до 98,4% (95% ДІ: 96,5–99,3%) після ≥ 5 доз цієї вакцини. Результати, отримані з України в 1992 році,³⁴ свідчать про те, що ефективність ≥ 3 доз становила 98,2% (95% ДІ: 90,3–99,9%), а дані з Російської Федерації в 1993 році³⁵ показали, що ефективність ≥ 3 доз становила 96,9% (95% ДІ: 94,3–98,4%), збільшуючись до 99,0% для ≥ 5 доз (95% ДІ: 97,7–99,6%).

Систематичний огляд доказів показує, що первинна вакцинація двома дозами призводять до суттєво низьких титрів анитоксину, ніж первинна вакцинація трьома дозами. Проте, ця різниця не зберігається впродовж другого року життя, а після бустерної дози не впливає на клінічний захист. У огляді також було встановлено, що бустерна вакцинація протягом другого року життя після 2-дозової або 3-дозової первинної серії суттєво збільшує титр анитоксину.³⁶ Що стосується ефекту тривалості інтервалу між первинними дозами, то дані свідчать про те, що прискорений графік (2, 3, 4 місяці, 3, 4, 5 місяців, 2, 4, 6 місяців) призводить до вдвічі нижчих титрів анитілу при вимірюванні після третьої дози або протягом другого року життя порівняно з більш тривалим графіком вакцинації (з інтервалом близько 6-ти місяців між другою та третьою дозами).³⁶ З імунологічних причин інтервал 6 місяців між другою первинною та третьою дозою (2р+1) призводить до більш тривалого захисту, ніж 3 дози з інтервалами 1 місяць (3р+0).²¹ Проте, метою ранньої вакцинації немовлят 3 дозами вакцини, що містять ДТР, з інтервалом 4–8 тижнів є забезпечення раннього захисту від кашлюка, оскільки тяжкий перебіг кашлюка та летальність від нього майже цілком обмежені першими тижнями і місяцями життя.⁴

Вакцинація призвела до значного зменшення захворюваності на дифтерію в усьому світі, а також відповідає за вироблення популяційного захисту. Вважається, що з метою підтримки захисту багатьох людей/захисту громади та зменшення загрози спалаху на популяційному рівні повинно підтримуватися охоплення вакцинами 80–85%.⁷ Оскільки у неімунізованих людей, які живуть серед високо вакцинованих популяцій, може розвинути респіраторна форма дифтерії, кожна людина повинна бути належним чином захищена вакцинацією.

Тривалість захисту і потреби ревакцинації у дітей

За відсутності природної стимуляції серозахисту дані свідчать, що імунітет після 3-х доз первинної вакцинації з часом зменшується.^{7,8} Тому для забезпечення постійного захисту необхідні бустерні дози. Проте, оптимальне число потрібних бустерних доз та інтервалу між дозами залишається невизначеним. Систематичний огляд показав, що були доступні лише обмежені дані щодо тривалості захисної ефективності та/або імуногенності 3-дозового первинного плюс 3-дозового бустерного графіків до досягнення повноліття.³⁷ Дані двох великих репрезентативних популяційних досліджень з Нідерландів³⁸ щодо використання повної 3-дозової первинної серії плюс 3-х бустерних доз до підліткового віку вказують на те, що цей графік призводить до дуже високого рівня серозахисту, який перевищує поріг основного захисту (0,01 МО/мл) до віку 39-и років і потенційно довше. Перші 4 дози у серії мали активність >60 МО, тоді як останні 2 дози мали активність >5 МО. Серозахист 94,6% (95% ДІ: 87,3–100%) для основного захисту спостерігався навіть у віковій групі 35–39 років. У віковій групі 35–39 років спостерігався серозахист 37,8% (95% ДІ: 22,2–53,5%) вище порога базового захисту (0,1 МО/мл). Зважаючи на низьку кількість зареєстрованих випадків дифтерії в Нідерландах та високий рівень охоплення вакцинацією в останні роки, можна припустити, що існує мало шансів контактувати з інфекцією, яка б забезпечила природню стимуляцію серозахисту. Отже, спостережуваний високий рівень захисного імунітету, ймовірно,

пов'язаний із 6-дозовим графіком вакцинації, що застосовується в країні. Ці дані вказують на те, що після 3-дозового первинного плюс 3-дозового бустерного графіка, застосування бустерних доз кожні 10 років може не бути необхідним для осіб середнього віку.³⁹

Серед жінок, які отримали повну DTP-вмісту первинну серію (3 дози) у Португалії в дитинстві та принаймні одну бустерну (n=22), жодна з них не була сприйнятливою до 25-ти років після останньої дози. Всі ті, хто отримав щонайменше 6 доз (n=17), мали рівні антитіл проти дифтерії вище порогового значення для повного захисту з моменту останньої дози до 38-ми років.⁴⁰ Перехресне дослідження поширеності серозахисту в одному штаті США моделювало напівперіод специфічного імунітету проти дифтерії (>0,01 МО/мл) від 27 років (95% ДІ: 18–51 років).⁴¹ Дані Великої Британії свідчать про високий рівень антитіл у осіб віком 16–34 років у 2009 році, більшість з яких отримали рекомендовані 5 доз дифтерійного анатоксину з останньою дозою у підлітковому віці (середня геометрична концентрація – 0,15 МО/мл).⁴² Аналогічно, дані з Сингапуру вказують на 96% поширеність серозахисту від дифтерії у осіб віком 6–40 років.⁴³

Серологічні дослідження показують, що в деяких умовах висока частка дорослих схильні до дифтерії. Проте різні схеми імунізації у дитинстві, ревакцинація під час військової служби, вплив природного контакту з токсикогенними *C. diphtheriae*, а також відмінності в серологічних методах ускладнюють міжнародне порівняння таких даних.

Безпека вакцин

Дифтерійний анатоксин є однією з найбезпечніших вакцин. Тяжкі реакції зустрічаються нечасто, і на сьогодні не описані анафілактичні реакції, що пов'язані з компонентом дифтерії. Проте, широко зустрічаються локальні реакції в місці ін'єкції, хоча рівень повідомлень дуже відрізняється (від <10 до >50%). Частота небажаних явищ залежить від таких факторів, як історія вакцинації, рівень антитіл до ДАТ перед вакцинацією, комбінація вакцин, включаючи дифтерійний анатоксин, та введenu дозу анатоксину. Локальні реакції та біль у місці ін'єкції виникають частіше зі збільшенням кількості доз та у поєднанні з правцевим анатоксином чи протикашлюковими антигенами.⁴⁴

Легкі побічні ефекти після DTwP, які вводяться як первинні, так і бустерні дози, у немовлят та дітей, включають локальні реакції (50%) та системні реакції, такі як підвищення температури тіла >38°C та подразнення (40–75%), сонливість (33–62%), втрата апетиту (20–35%), блювання (6-13%). Легкі побічні ефекти подібні, але бувають рідше після введення вакцин, що містять ацелюлярні кашлюкові антигени, порівняно з вакцинами, що містять клітинні антигени кашлюку. Більш тяжкі несприятливі події нечасті і можуть включати підвищення температури, що перевищує 40,5°C (0,3% вакцинованих), фебрильні судоми (8 на 100 000 доз) або гіпотонічні реакції (0–291 на 100 000 доз). Під час первинної імунізації тяжкі несприятливі події, що виникають після DTaP, подібні до тих, що спостерігаються після DTwP, але трапляються рідше. Рідко реєструвалися судоми, постійний плач, гіпотонічно-гіпореактивні епізоди та температура тіла вище 40°C при використанні DTaP.⁴⁵ Між DTwP та гострою енцефалопатією не було встановлено причинно-наслідкових зв'язків.

У дорослих частота локальних реакцій частіше спостерігається при ревакцинації, що містять 12 Lf, порівняно з 5 або 2 Lf дифтерійного анатоксину.⁴⁶ Такі спостереження призвели до рекомендації надання низькодозових дифтерійних анатоксинів (Td) для імунізації осіб віком ≥7 років. Клінічні дослідження показали, що DT та DTaP є порівнянними з точки зору як локальної, так і системної реактогенності при використанні для первинної вакцинації немовлят. Великі локальні реакції спостерігаються у 1–2% ревакцинованих DTaP. Доступні дані дозволяють припустити, що як правцевий, так і дифтерійний анатоксини сприяють реактогенності Td та DT.⁴⁵

Групи особливого ризику

Вагітні жінки. Вакцинація під час вагітності не є необхідною для захисту новонароджених від дифтерії, але комбіновані вакцини, що містять дифтерійний, кашлюковий і правцевий компоненти, можуть бути використані для захисту немовлят від правця та кашлюка. Вакцинація під час вагітності також служить для підвищення імунітету та

збільшення тривалості захисту тих, хто не отримав повний набір рекомендованих бустерних доз; це стосується всіх 3 антигенів.

Систематичний огляд⁴⁷ показав, що біль у місці ін'єкції реєстрували частіше серед вагітних жінок, які отримували Tdap, ніж плацебо (ВР 5,68, 95% ДІ: 1,54–20,94%). Проте, прояв інших локальних (еритема, індурація) та системних (гарячка, головний біль, нездужання, міалгія) реакцій впродовж 7 днів після вакцинації статистично не відрізнялися у реципієнтів вакцини та плацебо. Зазначені локальні та системні реакції були переважно легкої або помірної інтенсивності. Жодна тяжка побічна реакція, що спостерігалася у матерів та новонароджених дітей, не була пов'язаною із впливом вакцинації. Гестаційний вік, маса тіла при народженні, бали за шкалою Апгар та неонатальні ускладнення значущо не відрізнялися у дітей, народжених вакцинованими або невакцинованими матерями. Докази іншого систематичного огляду показують, що антенатальне застосування комбінованої Tdap, впродовж другого або третього триместру вагітності, засноване на рекомендації щодо проведення вакцинації впродовж вагітності проти кашлюка,⁴ не пов'язано з клінічно значущою шкодою для плоду чи новонародженого. Медичні події серед вагітних жінок у вакцинованих та невакцинованих групах подібні.⁴⁸

ВІЛ-інфіковані: серед дітей, інфікованих ВІЛ 1-го типу (ВІЛ-1) 70,8% синтезували захисні титри антитіл після введення дифтерійного анатоксину, який вводився на 6, 10 та 14 тижнях, порівняно з 98,5% серед ВІЛ-1 негативних дітей ($p < 0,05$). Геометричні середні титри антитіл до дифтерії були значно нижчими у дітей з ВІЛ-1, ніж у неінфікованих дітей. Побічні реакції, пов'язані з вакцинами, були однаково низькими у всіх дітей.⁴⁹ Множинний лінійний регресійний аналіз показав нижчі рівні антитіл до дифтерії, незалежно від інтервалу між останньою бустерною дозою та оцінкою антитіл серед жінок, інфікованих ВІЛ-1, порівняно із неінфікованими жінками. Після бустерної дози середні рівні антитіл до дифтерії були вищими у неінфікованих, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок.⁵⁰

Одночасне введення вакцин

Одночасне введення вакцин, що містять DTap або DTwP та інших дитячих вакцин не заважає виробленню антитіл на будь-який з включених антигенів. Це стосується первинної імунізації та подальших ревакцинацій.

Одночасне введення вакцин, що містять дифтерійний анатоксин, з БЦЖ, пневмококовою кон'югованою вакциною (PCV) та ППВ, оральною вакциною проти поліомієліту (ОПВ), кору, кору та краснухи, а також вакцини проти кору, паротиту та краснухи, кон'югованою вакциною проти менінгококу, вакциною проти гепатиту В, ротавірусною вакциною, вакциною проти вітряної віспи та Ніб вакциною є безпечною і не призводить до зниження імуногенності.^{51, 52} Також одночасно можна вводити Tdap або Tdap у комбінації з ППВ, не викликаючи клінічно значущих імунологічних перешкод між будь-якими включеними антигенами. Вакцини проти вірусу папіломи людини можуть бути спільно використаними з вакцинами, що містять дифтерійний компонент.^{53, 54, 55} Вакцина проти дифтерії для дорослих (для бустерних введень) може вводитися одночасно з тривалентною інактивованою вакциною проти грипу.⁵⁶

Кон'юговані вакцини, які містять дифтерійний анатоксин або білки-носії [як, наприклад, матеріали, що мають перехресну реакцію (CRM), з дифтерійним токсином], можуть стимулювати бустерну відповідь на дифтерію у осіб, які раніше були імунізовані проти дифтерії. Дослідження на тваринах показали, що носії білка CRM не продукують достатніх рівнів захисту від дифтерії в наївних реципієнтів. Одночасне введення дифтерійного анатоксину з вакцинами, що містять протеїн CRM, не має негативного впливу на імуногенність вакцини.⁷ Супутнє введення кон'югованих з CRM вакцин може посилити імунну відповідь на дифтерію та її стійкість після вакцинації проти дифтерії.⁵⁷ Наприклад, вакцинація кон'югованими вакцинами з менінгококовими полісахаридами (з CRM, як білком-носієм), що вводяться спільно з Td формою вакцини для дорослих, призводила до вищих геометричних середніх концентрацій антитіл до ДАТ (120,0 МО/мл проти 8,4 МО/мл), ніж лише Td. Посилення дифтерійного захисту спостерігалася у дітей у Великій Британії після

імунізації з CRM-вмісною пневмококовою кон'югованою вакциною (PCV7). Введення CRM-кон'югантних вакцин раніше за введення Tdap може спричинити значно вищу і більш стійку відповідь проти дифтерії, ніж при введенні після Tdap.⁵⁸ Вакцинація Tdap перед введенням PCV13 суттєво знизила відповідь 7 із 13 пневмококових серотипів у дорослих.⁵⁹ Це пояснюється супресією антигенної детермінанти білком-носієм, тобто наявність попереднього антитіла до білка-носія має потенціал для придушення подальшої імунної відповіді на антиген, кон'югований з тим же носієм.⁶⁰

Вартість-ефективність

Вартість-ефективність дифтерійного анатоксину, введеного з комбінованими вакцинами проти дифтерії-правця-кашлюка, була оцінена в США. За оцінками в 1997 році вакцинація запобігла 276 750 випадкам захворювання та 27 675 летальним випадкам від дифтерії.⁶¹ Виявилось, що DTwP та DTaP є економічно вигідними як з точки зору соціальної системи, так і з точки зору системи охорони здоров'я. Крім того, аналіз DTaP в рамках загального рутинного графіку вакцинації в США в 2001 році передбачав економію на суму понад 2 млрд. доларів США за прямими витратами та 24 млрд. доларів США загальних витрат на попереджені випадків дифтерії.^{7, 62}

5. ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

Рекомендації, викладені в цій настанові, за деякими винятками, опубліковані нещодавно Farizo та його колегами (1993 р.), Американською академією педіатрії (1994 р.) та [Американською асоціацією громадського здоров'я](#) (1990 р.).

5.1 АНАМНЕЗ ТА ОБСТЕЖЕННЯ

При кожному випадку дифтерії повинна бути отримана наступна інформація (див. також інструкцію лабораторії):

Деталі про пацієнта	Ім'я, вік, стать Адреса місця проживання (а також дитячі ясла або дитячий садок, якщо такі є) Лікарня, куди поступив Лікар, що веде пацієнта
Лабораторні деталі	Джерело зразка (-ів) Дата (-и) забору зразків
Клінічні деталі	Симптоми Дата початку захворювання Лікування: антибіотики, ДАТ
Епідеміологічна інформація	Статус імунізації Історія недавніх подорожей Список контактних осіб, включаючи дитячі ясла та дитячі садки

Клінічне обстеження

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Зазвичай клінічна діагностика дифтерії спирається на встановленні факту фарингіту з фібринозними нашаруваннями. Лікування слід розпочати негайно, не чекаючи результатів лабораторного обстеження, хоча для підтвердження випадку рекомендується проводити лабораторне обстеження підозрілих випадків.

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

Клінічне обстеження повинно включати вимірювання температури, пальпацію шийних лімфатичних вузлів та обстеження стінок глотки, мигдаликів, вузлів та порожнини носа на наявність фібринозних нашарувань (мембрани). Обережно слід шукати рани та інші ураження шкіри, оскільки ці ураження можуть поширювати хворобу.

5.2 ЛАБОРАТОРНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Перед початком антибіотикотерапії слід взяти мазки з горла та мазки з носоглотки для посіву. Якщо наявні нашарування, зразки повинні бути отримані з нашарувань або під їхнім краєм. Також повинні бути взяті мазки з будь-яких ран або уражень шкіри. Повний опис методів збору зразків наведено в додатку [Лабораторної настанови](#).

Зразок сироватки повинен бути отриманий перед введенням ДАТ для вимірювання антитіл до дифтерійного токсину, оскільки демонстрація рівня антитіл нижче захисного (<0,01 МО/мл) може підтвердити діагноз, якщо культури є негативними.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Матеріал для посіву повинен бути отриманий шляхом мазка з країв уражень слизової оболонки, поміщений у відповідне транспортне середовище (культуральне середовище Amies або Stuart в пакетах з льодом; або сухі мазки у саше з силікогелем), а потім негайна інокуляція в кров'яний агар та середовища з телуритом, наприклад, середовище Tinsdale. Підозрілі колонії можуть бути перевірені на продукцію токсинів за допомогою модифікованого Електесту (тесту імуноної преципітації) для виявлення токсину; цей стандартний аналіз займає 24–48 годин. Позитивна культура з продукуючою токсин *C. diphtheriae* підтверджує етіологічний діагноз. Ген токсину дифтерії (*tox*) може бути виявлений безпосередньо в ізолятах *C. diphtheriae* з використанням методів полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Проте, у деяких випадках наявність *tox*-гена не підтверджує продукцію токсину; тому позитивні результати ПЛР повинні бути підтверджені методом імунопреципітації.⁷

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

5.3 ЛІКУВАННЯ

Бактеріологічне обстеження може зайняти кілька днів. Якщо існує сильна підозра на дифтерію, слід негайно розпочати специфічне лікування ДАТ та антибіотиками, поки бактеріологічні дослідження все ще очікують на розгляд. Лікування ДАТ (див. нижче) все ще є основою лікування; антибіотикотерапія також необхідна для ерадикації інфекції та запобігання поширенню.

5.3.1 Дифтерійний антитоксин (ДАТ)

Дифтерійний антитоксин (ДАТ) – це гіперімунна кінська сироватка. ДАТ лише нейтралізує циркулюючий токсин, який ще не зв'язався із тканинами організму, тому швидке введення має критичне значення. Затримка при застосуванні підвищує ризик віддалених наслідків, таких як міокардит та неврит.

Перед введенням ДАТ пацієнта слід перевірити на чутливість до кінської сироватки, а при необхідності десенсибілізувати. Введена доза ДАТ залежить від місця розташування і ступеня вираження дифтерійних нашарувань (*дифтерійної мембрани*), ступеня токсичності та тривалості хвороби. У наступній таблиці вказується запропонований діапазон дозування для різних клінічних ситуацій (згідно з Krugman та ін., 1992). Ця схема широко використовується у багатьох країнах світу. Проте, можуть існувати варіанти, рекомендовані виробниками ДАТ та національними органами охорони здоров'я:

Таблиця. Рекомендоване дозування ДАТ для різних типів дифтерії

Тип дифтерії	Дозування (од)	Маршрут
Назальний	10000–20000	Внутрішньом'язово
Тонзиллярний	15 000–25 000	Внутрішньом'язово або внутрішньовенно
Глотковий або гортанний	20000–40 000	Внутрішньом'язово або внутрішньовенно
Комбіновані типи або затримка діагностики	40 000–60 000	Внутрішньовенно

Якщо розвивається гостра анафілаксія, епінефрин (0,2–0,5 мл розчину 1:1000) слід негайно вводити внутрішньовенно.

ДАТ, вірогідно, не має значення для шкірного захворювання, хоча деякі заклади використовують від 20 до 40 тисяч од. ДАТ, оскільки повідомлялось про токсичні ускладнення (Американська академія педіатрії, 1994 рік). Рекомендується енергійне очищення рани милом та водою та введення антибіотиків (див. нижче).

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення ДАТ (поліклональних антитіл IgG), отриманого з коней, є високоефективним і є «золотим» стандартом для лікування дифтерії. На дифтерійний токсин, який вже потрапив до клітини хазяїна, не впливає ДАТ. Тому, щоб зменшити ускладнення та летальність, ДАТ слід вводити якомога швидше після початку захворювання, у тяжких випадках переважно внутрішньовенно.¹⁷

Вся терапевтична доза повинна вводиться одночасно. Рекомендована кількість ДАТ коливається в межах 20 000–100 000 од., при цьому для людей з великими локальними ураженнями та з більшим часом з моменту захворювання рекомендується більша доза ДАТ. Для дітей та дорослих доза однакова. Можливі несприятливі події, такі як анафілаксія.¹⁸ Глобальний доступ до ДАТ обмежений, оскільки більшість виробників припинили виробництво, а в Європі та інших країнах нещодавно з'явилися епізоди затримки або відсутності кінського ДАТ.

Новітні підходи до пасивної імунізації включають розробку моноклональних антитіл до дифтерійного токсину та розробку рекомбінантних модифікованих молекул рецепторів дифтерійного токсину для зв'язування дифтерійного токсину. Ефективність моноклональних антитіл продемонстрована в доклінічних моделях, але клінічні розробки займуть ще кілька років.¹⁹

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

5.3.2 Антибіотики

Антибіотикотерапія необхідна для очищення організму та запобігання поширенню; це **не замінює** лікування ДАТ. Антибіотиками вибору є еритроміцин або пеніцилін. Рекомендовані режими дозування:

Пеніцилін, переважно внутрішньом'язовий прокаїн пеніцилін G (від 25 000 до 50 000 од./кг/день для дітей та 12 млн. од./день для дорослих; доза розподіляється на два введення) **або** парентеральний еритроміцин (40–50 мг/кг/день), максимум 2 г/день, доки пацієнт не зможе легко ковтати, після чого може бути замінений на еритроміцин, розподілений на чотири прийоми, або пероральний пеніцилін V (125–250 мг чотири рази на день).

Лікування антибіотиками слід продовжувати впродовж 14-ти днів.

Коментар робочої групи: станом на 11.04.2018 препарати прокаїну пеніциліну G (прокаїн бензилпеніцилін; АТС-код: J01CE09), парентеральні форми еритроміцину (АТС-код: J01FA01), препарати пеніциліну V (феноксиметилпеніцилін; АТС-код: J01CE02) в Україні не зареєстровані.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Антибіотики (пеніцилін або еритроміцин) впливають на продукцію бактерій і синтез токсинів, запобігають подальшій передачі інфекції неінфікованим особам та обмежують носійство, яке може зберігатися навіть після клінічного одужання. Лікування слід продовжувати впродовж двох тижнів.⁷

Лікування дихальних шляхів має вирішальне значення для пацієнтів з гострим утрудненням дихання або наявністю гортанних фібринозних нашарувань. Втручання для запобігання ризику раптової асфіксії включають трахеотомію або механічне видалення трахеобронхіальних фібринозних нашарувань та/або інтубацію, штучну вентиляцію легень та, можливо, екстракорпоральну мембранну оксигенацію (ЕСМО), де це можливо. Пацієнти також повинні постійно стежити за розвитком серцевих ускладнень.⁷

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

5.4 ЗВІТНІСТЬ

Про всі випадки (підозрювані, вірогідні та підтвержені) слід негайно повідомити телефоном до місцевого органу охорони здоров'я (також див. 4.2). На цьому етапі також слід шукати консультацію національного відділу епідеміології за інфекційними хворобами та референтної лабораторії.

5.5 ІЗОЛЯЦІЯ

Пацієнт повинен перебувати у суворій ізоляції, поки не буде продемонстровано бактеріологічний кліренс негативними посівами з носоглотки та горла, які отримані принаймні через 24 години після закінчення лікування.

В той час, коли пацієнт знаходиться в ізоляції, всі предмети, з якими безпосередньо контактував пацієнт та предмети, забруднені виділеннями пацієнта, повинні бути продезінфіковані.

5.6 ІМУНІЗАЦІЯ

Клінічна дифтерія не обов'язково в подальшому формує природний імунітет. Тому пацієнти з дифтерією повинні бути щеплені до моменту виписки із лікарні. Невакциновані раніше особи повинні негайно отримувати дозу вакцини, яка містить дифтерійний анатоксин (переважно Td), і повною мірою завершити повний первинний курс (не менше трьох доз). Частково вакциновані особи повинні закінчити початковий курс відповідно до рекомендованого національного графіка щеплень; повністю вакциновані особи повинні отримувати бустерні дози, за винятком тих випадків, коли останню дозу отримано протягом останніх 5-ти років, у цьому випадку активна імунізація не потрібна.

Вставити фрагмент з

Duodecim Medical Publications Ltd, Diphtheria (2017)

Лікування

- Пацієнтів із симптомами слід лікувати в лікарні в умовах ізоляції від крапель аерозолі. Безсимптомних людей можна лікувати вдома.
- У дітей необхідно забезпечити прохідність дихальних шляхів на початковій стадії.
- Всіх пацієнтів слід лікувати антибіотиками (пеніцилін, рокситроміцин, кларитроміцин, азитроміцин або еритроміцин). Спочатку препарат слід вводити внутрішньовенно. Дифтерійний анитоксин слід вводити якомога раніше.
- Отримайте бактеріальну культуру з горла від людей, які мали тісний контакт, лікуйте їх антибіотиками (бензатин-пеніциліном, 600 000–1,2 млн. одиниць одноразово внутрішньом'язово або рокситроміцином, кларитроміцином, азитроміцином або еритроміцином в стандартній дозі впродовж 7–10 днів) та вакцинують їх.

- Коли виникає підозра на дифтерію, лікування антитоксинам має бути розпочато ще до підтвердження діагнозу. Антитоксин є корисним лише тоді, коли він застосовується впродовж 3-х днів від появи симптомів.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

Природно набутий імунітет

Імунітет до хвороби залежить в основному від наявності антитіл проти токсинів дифтерії (IgG). Також певну роль може відігравати клітинно-опосередкований імунітет. Взагалі, існує хороша кореляція між клінічним захистом та рівнем антитіл дифтерійного антитоксину (антитіла) у крові, незалежно від того, чи це є результатом перенесеної хвороби, чи результатом вакцинації. При вимірюванні з використанням аналізу нейтралізації токсину концентрація антитіл до дифтерії 0,01 МО/мл вважається мінімальним рівнем, необхідним для певної міри захисту. Рівні антитіл 0,1 МО/мл або вище забезпечують повний захист, а рівні 1,0 МО/мл або вище, пов'язані з тривалим захистом від дифтерії.²⁰ Рідко повідомлялося про дифтерію у осіб, які мали рівень антитіл більш високий, ніж захисний.

Після одужання інколи не утворюється захисний імунітет. Отже, особам, які перенесли дифтерію, варто отримати повний курс вакцинації дифтерійним анатоксином під час одужання.²¹

Трансплацентарні материнські антитіла забезпечують пасивний імунітет новонародженим впродовж перших кількох місяців життя.²¹

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

5.7 ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ВЕДЕННЯ ТІСНИХ КОНТАКТІВ

5.7.1 Визначення тісних контактів

Будь-хто, хто був у тісному контакті з випадком дифтерії, спричиненим токсигенною *C. diphtheriae* протягом попередніх семи днів, повинен розглядатися як особа, яка має ризик. Контакти випадків, пов'язаних з нетоксигенними *C. diphtheriae* або *C. ulcerans* (включаючи токсигенні *C. ulcerans*), не піддаються ризику. Тісні контакти включають:

- членів сім'ї;
- друзів, родичів та опікунів, які регулярно відвідують будинок;
- поцілунки/сексуальні контакти;
- шкільні класні контакти;
- тих, хто працює в одному робочому приміщенні;
- персонал системи охорони здоров'я, який зазнає впливу виділеного секрету ротоглотки.

5.7.2 Клінічне спостереження

Всі тісні контакти (як визначено вище) повинні бути клінічно оцінені щодо симптомів та ознак дифтерії і перебувати під щоденним спостереженням протягом семи днів з дати останнього контакту з випадком дифтерії. Щоденне спостереження повинно включати перевірку горла на наявність нашарувань та вимірювання температури. Особи, які мали тісний контакт, повинні отримувати пеніцилін, переважно одну дозу бензатину пеніциліну внутрішньом'язового.

Повинен бути оцінений стан імунізації. Детальніше про антибіотикопрофілактику та імунізацію при тісних контактах див. в розділах 5.7.4 та 5.7.5.

5.7.3 Лабораторні дослідження

Частота носійства токсигенних *C. diphtheriae* серед домашніх контактів з випадком дифтерії може становити 25%. Важливо визначати асимптоматичних носіїв, оскільки вони можуть передавати збудника. Крім того, виявлення носія серед тісних контактів може бути підтвердженням діагнозу дифтерії за відсутності бактеріологічного підтвердження. Під час пошуку випадків дифтерії та носіїв від осіб, які мали близькі контакти, незалежно від стану

вакцинації повинні бути отримані мазки із носа та глотки. Особи, які мали тісні контакти, також повинні бути перевірені на наявність ран або уражень шкіри. Будь-які такі ушкодження повинні бути промиті, оскільки вони можуть бути джерелом інфекції.

Примітка. Ризик інфікування безпосередньо пов'язаний зі ступенем тісноти та тривалістю контакту. Пошук інфікованих осіб, які мали контакт, повинен обмежуватися обставинами, в яких може статися тісний респіраторний або фізичний контакт. Широкі дослідження на носійство трудомісткі, дорогі та непродуктивні.

Якщо отримана позитивна культура від особи, яка мала тісний контакт, слід вжити наступних заходів:

- носії повинні уникати тісного контакту з неналежним чином вакцинованими особами;
- визначити осіб, які мали тісний контакт з носіями, та продовжувати профілактичні заходи, описані для осіб, які мали тісний контакт з випадком дифтерії. Профілактичні заходи щодо осіб, які мали тісний контакт з носіями, важливі, але вони повинні розглядатися як менш пріоритетні, ніж контрольні заходи щодо осіб, які мали контакт з випадком дифтерії;
- повторити посів як мінімум через два тижні після закінчення антибіотикотерапії, щоб переконатися у досягненні ерадикації збудника дифтерії. Особи, які продовжують носити збудника дифтерії після лікування пеніциліном або еритроміцином, повинні отримувати додатковий 10-денний курс перорального еритроміцину і подавати зразки для спостереження за культурою.

5.7.4 Антибіотики

Рекомендована схема для осіб, які мали тісний контакт:

Одна доза внутрішньом'язового бензатину пеніциліну (600 000 од. для дітей <6 років та 1,2 млн. од. для осіб старше 6-ти років); або прийнятна альтернатива – 7–10-денний курс еритроміцину (40 мг/кг/день для дітей та 1 г/д для дорослих), але його не рекомендують через поганий комплаєнс.

Посів можна повторити після антибіотикопрофілактики.

5.7.5 Імунізація

Всі особи, які мали тісний контакт та раніше отримали менше трьох доз вакцини, що містить дифтерійний анатоксин, або мають невідомий статус імунізації, повинні отримати негайну ін'єкцію вакцини, що містить дифтерійний анатоксин, після чого завершити повний цикл імунізації відповідно до рекомендованого національного графіка щеплень. Особи, які мали контакт та раніше отримали три дози вакцини, також повинні отримати негайну бустерну дозу, за винятком, коли останню дозу було отримано за попередні 12 місяців (у цьому випадку не потрібна бустерна доза).

Заходи з ведення осіб із випадками дифтерії та осіб, які мали тісний контакт з випадками дифтерії, наведено на рисунку 2.

6. ВЕДЕННЯ СПАЛАХІВ

Основна відповідальність за планування та координацію дій з контролю над спалахом дифтерії повинна спиратися на «Національний (або регіональний) комітет з контролю за дифтерією» під головуванням міністра охорони здоров'я (або головного працівника охорони здоров'я регіону, що постраждав) та складатися з відповідних експертів, які надають послуги та повинні відігравати активну роль під час епідемії. Хоча Комітет має бути за складом невеликим, залежно від адміністративної організації відповідної країни, членство в комітеті може потребувати розгляду представництва, наприклад:

- вищих посадових осіб державних служб, наприклад, фінансів, транспорту, зв'язку, поліції, збройних сил;
- медичного персоналу, наприклад, спеціалістів з імунізації, епідеміологічного нагляду, інфекційних хвороб, педіатрії, мікробіології;
- фармацевтів, відповідальних на національному (або регіональному) рівнях за постачання вакцин, ліків тощо;

- представників засобів масової інформації;
- представники регіонів (районів), в основному постраждалих, і
- при великих спалах, міжнародних організацій на спеціальних засадах (ВООЗ, ЮНІСЕФ, ПРООН), урядових та неурядових організацій (наприклад, USAID, IFRC, MSF, CDC).

«Національний (або регіональний) координатор з контролю за дифтерією» (див. нижче) повинен виступати секретарем «Комітету з контролю за дифтерією».

Спеціалісти з питань охорони здоров'я, які працюють як члени комітету, повинні готувати рішення комітету, тісно співпрацюючи з секретарем.

«Національний (або регіональний) координатор з контролю за дифтерією»: на підставі рішень «Національного (або регіонального) комітету з контролю за дифтерією» на національному або регіональному рівні відповідальність за **імплементацию** процедур з контролю за дифтерією повинна спиратися на окрему особу медичної служби, визначену за посадою, наприклад, «Координатор з контролю за дифтерією». Призначений координатор повинен бути лікарем визнаної компетенції, а його повноваження і обов'язки повинні бути чітко визначені. Його компетенція повинна охоплювати, наскільки це можливо, наступне: досвід управління, епідеміологію інфекційних хвороб, відповідні аспекти медицини інфекційних хвороб та лабораторну діагностику.

Координатор повинен підтримувати відповідний персонал, включений у національну адміністративну структуру.

6.1. ДОСЛІДЖЕННЯ СПАЛАХУ

Має бути реалізовано виявлення активних випадків дифтерії, щоб переконатись у відсутності будь-яких випадків. Це може включати повсякденний телефонний зв'язок з лікарнями, лабораторіями та школами з активним спостереженням за будь-якими підозрілими випадками, які слід досліджувати згідно з протоколом, описаним у розділі 5. Випадки слід класифікувати як підозрілі, вірогідні або підтвержені; їх слід аналізувати відповідно до віку і статі, дати початку захворювання і географічного розподілу.

Досліджуваний випадок слід класифікувати як місцевий чи завезений.

Ефективність вакцини повинна бути оцінена за методом скринінгу ВООЗ (Orenstein et al., 1985). Якщо ефективність є низькою, то слід планувати подальші аналітичні дослідження для оцінки ефективності (наприклад, дослідження з дизайном випадок-контроль або когортні), а причини низької ефективності повинні розслідуватися (використання вакцини зі зменшеними імуногенними властивостями, неадекватний холодний ланцюг тощо).

Необхідно також розглянути потребу в серологічному дослідженні.

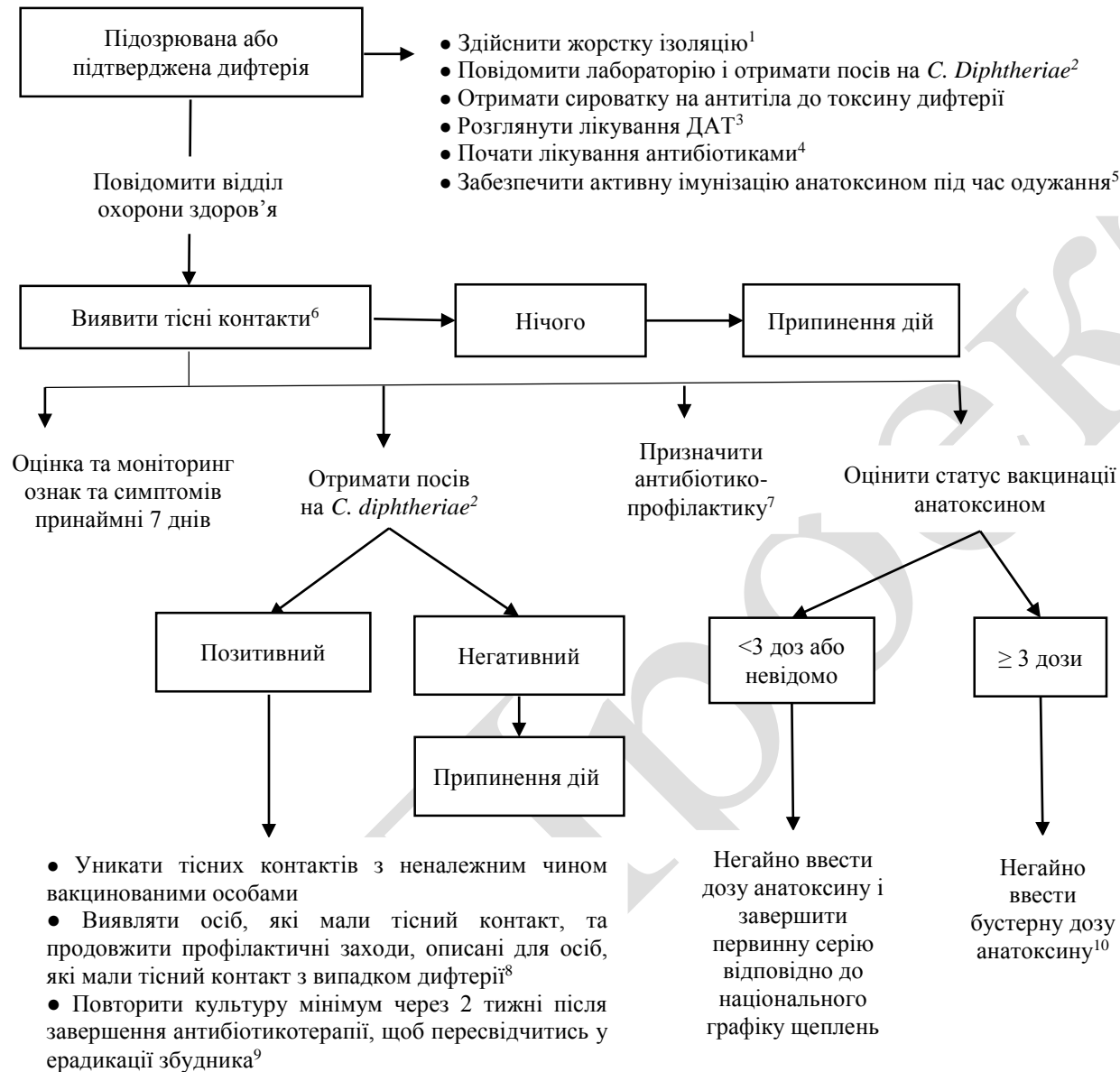


Рис. 2. Дифтерія: рекомендації щодо ведення осіб з випадками дифтерії та обстеження осіб, які мали тісний контакт з випадком дифтерії

1 Підтримання ізоляції поки елімінація збудника не буде отримана з негативних культур двох зразків, отриманих, принаймні через 24 години після завершення антибіотикотерапії.

2 Для посіву повинні бути отримані як носові, так і глоткові мазки, а також мазок з будь-яких ран або шкірних уражень.

3 Рекомендована доза і спосіб введення залежать від ступеня і тривалості хвороби. Детальні рекомендації наведені розділі 5.3.1 цієї настанови.

4 Антибіотикотерапія не замінює лікування ДАТ. В/м прокаїн пеніцилін G (25 000–50 000 од/кг/день для дітей і 1,2 млн. од/день; доза розподіляється на два прийоми) або парентеральний еритроміцин (40–50 мг/кг/д), максимум 2 г/д), доки пацієнт не стане легко ковтати, після чого може бути замінений на пероральний еритроміцин, розподілений на 4 прийоми, або пероральний пеніцилін V (125–250 мг чотири рази на день); рекомендований загальний період лікування 14 днів.

5 Вакцинація необхідна, оскільки клінічна дифтерія не обов'язково формує імунітет.

6 Тісні контакти включають членів сім'ї та інших осіб, які мають безпосередній контакт із випадком дифтерії (наприклад, опікуни, родичі чи друзі, які регулярно відвідують будинок), а також медичний персонал, який піддався впливу респіраторної секреції особи з дифтерією.

7 Одна доза в/м бензатин пеніциліну G (600 000 од. для дітей <6 років та 1,2 млн. од. для дорослих). Прийнятна альтернатива – 7–10-денний курс перорального еритроміцину (40 мг/кг/день) для дітей та 1 г/день для дорослих), але його активно не рекомендують через поганій компласнс.

8 Профілактичні заходи можуть бути розширені на осіб, які мали тісні контакти, носіїв, але вони повинні розглядатися як менш пріоритетні, ніж заходи контролю за особами, які мали контакт з випадком дифтерії

9 Особи, які продовжують носити збудника після лікування пеніциліном або еритроміцином, повинні отримувати додатковий 10-денний курс перорального еритроміцину та повинні подавати зразки для подальших посівів.

10 Бустерна доза не потрібна, якщо попередню дозу було отримано менше, ніж 12 місяців тому.

Адаптовано з: [Farizo KM et al. Clin Infect Dis 1993;16: 59-68](#)

6.2 КОНТРОЛЬНІ ЗАХОДИ

Основними принципами контролю над спалахом дифтерії є:

- досягнення високого рівня охоплення вакцинами ураженого населення,
- оперативне розпізнання та лікування випадків дифтерії,
- швидке дослідження та ведення осіб, які мали тісний контакт з випадками дифтерії.

6.2.1 Досягнення високого рівня охоплення постраждалих людей

З самого початку повинні бути прийняті цілі, запропоновані групою експертів ВООЗ в 1992 році (розділ 3.2.1):

- кожен район має забезпечити 95% охоплення первинною імунізацією (DPT3) дітей віком до 2-х років;
- кожен районі має забезпечувати наявність бустерних доз вакцини, яка містить дифтерійний анатоксин, для дітей шкільного віку, а охоплення цією дозою має складати 95%;
- для того, щоб всі діти були добре захищені від дифтерії, в школах та дошкільних установах додатково слід проводити масову імунізацію: завершення курсу первинної імунізації у неімунізованих або неналежним чином імунізованих дітей та введення бустерної дози у дітей з повною вакцинацією, якщо останню ін'єкцію вакцини робили більше 5-ти років тому.

Крім того, **масова імунізація дорослих** старших 25-ти років з використанням вакцин, що містять дифтерійний анатоксин (бажано Td), повинна проводитись у осіб, які належать до груп високого ризику.

До **груп підвищеного ризику** відносяться медичні працівники, представники збройних сил, держслужбовці, які часто стикаються з громадськістю, вчителі, безхатченки та алкоголіки. Для імунізації деяких з цих груп (наприклад, в установах соціальної допомоги) потрібні спеціальні інформаційні програми.

Якщо вимагає епідеміологічна ситуація, все доросле населення повинно бути включено до масової імунізації.

Повинні проводитися дні імунізації, використовуватися центри імунізації та мобільні пункти імунізації. У селах та невеликих містах може бути дуже корисною імунізація, що проводиться від хати до хати. Ключ до успіху – належна підготовка у співпраці з місцевими організаціями та засобами масової інформації.

Список протипоказань, розроблений ВООЗ (Розширена програма з імунізації, 1988 р.), має бути прийнятий на національному рівні. Рекомендується терміново переглянути інструкції до всіх вакцин, що містять дифтерійний анатоксин, щоб не включати невиправданих протипоказань.

6.2.2. Швидке визнання та ведення випадків дифтерії

Виявлення випадків дифтерії слід розпочати, як описано в розділі 6.1., а ведення відповідно до протоколу, викладеного у розділах 5.1–5.6.

6.2.3. Швидке дослідження та ведення осіб, які мали тісний контакт з випадком дифтерії

Його слід проводити відповідно до протоколу, визначеному в розділі 5.7.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

ПОЗИЦІЯ ВООЗ ЩОДО ВАКЦИНАЦІЇ

Всі діти в усьому світі повинні бути імунізовані проти дифтерії. Недавні спалахи дифтерії в ряді країн відображають неадекватне охоплення вакцинацією та продемонстрували важливість підтримання високого рівня охоплення в дитячих програмах імунізації. Кожна країна повинна прагнути до своєчасної вакцинації з повною первинною серією плюс бустерні дози. Ті, хто не імунізований, знаходяться в групі ризику, незалежно від оточення.

Первинна вакцинація немовлят

Оскільки дифтерійний анатоксин доступний виключно (майже) у фіксованих комбінаціях з іншими антигенами, програми імунізації повинні гармонізувати графіки

імунізації між дифтерією, правцем та кашлюком. Для вакцинації немовлят вакцина, що містить DTP, часто включає в себе інші антигени, заплановані одночасно, такі як Hib, ИПВ та гепатит В, для зменшення кількості ін'єкцій.

Рекомендується первинна серія вакцини з 3-х доз, яка містить дифтерійний анатоксин, причому перша доза призначається у віці 6 тижнів. Подальші дози слід вводити з інтервалом щонайменше 4 тижні між дозами. Третя доза першої серії повинна бути завершена, за можливості, до 6-ти місяців. Якщо початок або завершення первинної серії було відкладено, відсутні дози слід вводити якнайшвидше з інтервалом щонайменше 4 тижні між дозами.

Необхідність ранньої вакцинації немовлят вакциною, що містить DTP, полягає в тому, щоб забезпечити швидкий захист від кашлюка, оскільки тяжкий перебіг та летальні випадки від кашлюка практично повністю обмежуються першими тижнями та місяцями життя.

Первинна серія (з 3-х доз) є основою для побудови тривалого імунітету до дифтерії. Враховуючи історично низький рівень охоплення в багатьох країнах, важливим є надання первинної серії особам, які пропустили ці дози у дитинстві. У будь-якому віці ті, хто не вакцинований або неповністю вакцинований проти дифтерії, повинні отримувати дози, необхідні для завершення вакцинації.

Бустерні дози

Програми з імунізації повинні забезпечувати, щоб у дитинстві та підлітковому віці передбачалось 3 бустерних дози вакцини, що містить дифтерійний анатоксин. Ця серія забезпечить захист впродовж всього підліткового та дорослого віку. Бустерні дози проти дифтерії слід вводити в комбінації з правцевим анатоксином, використовуючи той же графік, тобто у віці 12–23 місяці, 4–7 років та 9–15 років, використовуючи рецептури вакцин, відповідно віку. Враховуючи збільшення очікуваної тривалості життя у всьому світі, залишається з'ясувати, чи може бути потрібна бустерна доза в подальшому житті, щоб гарантувати довічний захист.⁶³

Національний графік вакцинації може бути скоригований у межах зазначених вище років, щоб дозволити програмам адаптувати свої графіки на основі місцевої епідеміології, строків доз вакцинації та інших планових втручань та інших програмних питань.

Зі збільшенням кількості дітей, які відвідують школу в усьому світі, все більш важливі програми імунізації, спрямовані на дітей шкільного віку. Це особливо актуально для бустерних доз вакцини, що містить дифтерійний анатоксин. Друга бустерна доза може бути дана приблизно у віці початкової школи та третя бустерна доза після завершення початкової школи або на початку середньої школи. Скринінг на статус вакцинації при вступі до школи також може забезпечити ефективну можливість наздогнати будь-які пропущені щеплення та зменшити ризик виникнення спалахів хвороб, яким можна запобігти вакцинацією у шкільному віці. Шкільний підхід до імунізації може бути пов'язаний з іншими важливими медичними заходами у дітей та підлітків.

Щеплення з порушенням графіку дітей віком ≥ 1 року, підлітків та дорослих

Необхідно зробити можливості для забезпечення або завершення повного 3-дозового дифтерійного анатоксину для тих, хто не був вакцинований або не був повністю вакцинований в дитинстві. Для дітей віком 1–7 років, які раніше не вакциновані, рекомендований основний графік – 3 дози з мінімальним інтервалом в 4 тижні між першою та другою дозами та інтервалом щонайменше 6 місяців між другою та третьою дозами DTP вакцини. Використовуючи Td або Tdap комбіновану вакцину, рекомендована схема для первинної імунізації у дітей старшого віку (>7 років), підлітків та дорослих – 3 дози з мінімальним інтервалом в 4 тижні між першою та другою дозами та інтервалом не менше 6 місяців між другою та третьою дозами. Необхідні дві наступні бустерні дози, з використанням комбінованих вакцин Td або Tdap, з інтервалом щонайменше 1 рік між дозами (див. [Вакцини з правця: документ ВООЗ](#)).⁶⁴

Оскільки реакції на бустерну вакцинацію можуть бути виявлені з інтервалом 25–30 років, не потрібно повторювати серії первинної вакцинації, коли бустерні дози затримуються.

Для подальшого посилення імунітету проти дифтерії рекомендується використовувати Td, а не TT (*tetanus toxoid*) під час вагітності для захисту від правця матері та новонародженого в контексті пренатальної допомоги, а також після профілактики правця після травм. Сприятливою можливістю для турової імунізації вакциною, що містить дифтерійний анатоксин, можуть бути інші щепленнями, такі, як щеплення підлітків проти вірусу папіломи людини, або планова імунізація при вступі на військову службу чи інші установи з аналогічними вимогами.

Групи особливого ризику

Вакцини, що містять дифтерійний анатоксин, можуть застосовуватись у людей з ослабленим імунітетом, у тому числі ВІЛ-інфікованих, хоча імунна відповідь може бути меншою, ніж у людей з повною імунокомпетентністю. Усі ВІЛ-інфіковані діти повинні бути вакциновані проти дифтерії відповідно до рекомендованого графіку щеплень для загальної популяції. Не встановлено необхідності додаткових бустерних доз для ВІЛ-інфікованих або осіб з іншим вродженим або набутиим імунодефіцитом.

Однчасне введення вакцин

Введення перших трьох доз вакцини, що містять дифтерійний анатоксин, разом з іншими дитячими вакцинами не перешкоджає імунній відповіді на будь-який з цих інших антигенів після первинної або бустерної вакцинації. Всі вакцини, які узгоджуються з попередньою історією вакцинації дитини, можуть бути введені протягом одного візиту. Зокрема, вакцину з дифтерійним анатоксином можна застосовувати разом з вакцинами БЦЖ, вірусу папіломи людини, ПІВ, оральною вакциною проти поліомієліту (ОПВ), РСV, ротавірусу, кору, паротиту та краснухи та кон'югованими менінгококовими вакцинами. CRM-кон'юговані вакцини (такі як Ніб, пневмококові та менінгококові вакцини) можна вводити разом із вакциною з дифтерійним анатоксином або до цього, але не після вакцини з дифтерійним анатоксином в рамках програми рутинної вакцинації.

Коли протягом одного відвідування щеплення проводять двома вакцинами, їх слід вводити в різні кінцівки. Коли щеплення проводять трьома вакцинами, дві можна вводити в одну кінцівку, а третю – в іншу кінцівку. Місця ін'єкції в тій самій кінцівці повинні бути щонайменше на відстані одна від одної 2,5 см, щоб можна було диференціювати локальні реакції. Є ефективні [рекомендовані методи](#) для пом'якшення болю під час вакцинації.⁶⁵

Медичні працівники

При ендемічних ситуаціях та спалахах хвороби працівники охорони здоров'я можуть мати більший ризик інфікуватися дифтерією, ніж загальне населення. Тому особлива увага повинна приділятися імунізації працівників охорони здоров'я, які можуть піддаватися впливу *C. diphtheriae* на роботі. Усі медичні працівники повинні вчасно проходити імунізацію, як це рекомендовано в їх національних графіках вакцинації.

Мандрівники

Мандрівники, як правило, не мають особливого ризику розвитку дифтерії, якщо вони не подорожують до ендемічних країн або не потрапляють в умови спалаху. Вони повинні дотримуватися рекомендацій щодо вакцинації для населення в цілому та забезпечити свій захист вакцинацією проти дифтерії перед поїздкою.

Нагляд

Ефективні національні системи нагляду та звітності з аналізом даних на рівні районів важливі в усіх країнах. Країни повинні звітувати про всі наявні дані про випадки дифтерії, включаючи дані з їх інтегрованої системи спостереження за хворобами та бази даних відповідей. Необхідно повідомляти про випадки дифтерії, спричиненої *C. diphtheriae* (і *C. ulcerans*, де доступні лабораторні потужності), для країн, які мають визначені можливості для лабораторного підтвердження.

Епідеміологічний нагляд, який забезпечує раннє виявлення спалахів дифтерії, має бути в усіх країнах. Всі країни повинні мати доступ до лабораторій для надійної ідентифікації

токсикогенних *C. diphtheriae*. Потужність лабораторії повинна бути зміцнена там, де це необхідно.

Дослідження

Імунна недостатність може траплятися у старших вікових групах через зменшення імунітету, проте наявних даних недостатньо для підтвердження глобальних рекомендацій щодо вакцинації в цих групах. Подальші дослідження, включаючи серонагляд, необхідні для отримання інформації про тривалість захисту та можливу потребу в бустерних дозах у старших вікових групах.

Вплив материнської вакцинації Td або Tdap на імунну реакцію немовляти на кон'юговані вакцини, що містять дифтерійний анатоксин або CRM, недостатньо вивчений.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region (WHO, 1994)

American Academy of Paediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. Twenty-third Edition. Illinois: 1994.

American Public Health Association. Control of Communicable Diseases in Man. Benenson AS (ed). Fifteenth Edition. Washington: 1990.

Christenson, B, and Bottiger, M. Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984. Scand J Infect Dis 1986; 18:227-33.

English, PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. Paediatrics 1985; 76:1-9.

Expanded Programme on Immunization. Contraindications for vaccines used in EPI. Weekly Epidem Rec 1988; 37: 279-81.

Expanded Programme on Immunization. Outbreak of diphtheria, update. Russian Federation. WHO Weekly Epidem Rec 1993; 19:134-8.

Farizo, KM, Strebelt, PM, Chen, RT, Kimbler, A, Cleary, TJ, Cochi, SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation and control. Clin Infect Dis 1993; 16:59-68.

Galazka, A and Kardymowicz, B. Immunity against diphtheria in adults in Poland. Epidem Inf 1989; 103:587-93.

Krugman, S, et al. Diphtheria. In: Infectious Diseases of children. Mosby Year Book, Ninth Edition: 1992.

Masterton, RG, Tettman, RE, Pile, RLC, Jones, J and Croft, KF. Immunity to diphtheria in young British adults. J Inf 1987; 15:27-32.

Orenstein, WA, et al. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull WHO 1985; 63:1055-68.

Rappuoli, R, Peragini, M, Falsen, E. Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden. N Eng J Med 1988; 318:12-14.

Simonsen, O, Kjeldsen, K, Bentzon, MW and Heron, I. Susceptibility to diphtheria in populations vaccinated before and after elimination of indigenous diphtheria in Denmark. Acta path microbiol immunol Scand 1987; 95: 225-31.

World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fortieth Report. Technical Report Series 1990, no. 800, pp. 88-179.

Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017

1. Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations. http://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf, accessed January 2017.
2. See No. 3, 2006, pp. 21–32.
3. See No. 6, 2017, pp. 53–76.

4. See No. 35, 2015, pp. 433–460.
5. See No. 22, 2017, pp. 301–320.
6. Walsh JA and Warren KS. Selective primary health care: an interim strategy for disease control in developing countries. *N Engl J Med.* 1979;301(18):967–974.
7. Tiwari TSP and Wharton M. Chapter 19: Diphtheria Toxoid. In Plotkin's Vaccines, 2017;Seventh Edition:261–275.
8. Review of the Epidemiology of Diphtheria- 2000-2016. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua1, accessed April 2017.
9. WHO. Diphtheria reported cases. Available at http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tsincidediphtheria.html, accessed April 2017.
10. WHO/UNICEF. Joint Reporting Form. Available at http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/reporting/reporting/en/, accessed April 2017.
11. Dittmann S et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned. *J Infect Dis.* 2000;181(1):S10-S22.
12. World Health Organization. Immunization coverage fact sheet. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/>, accessed June 2017.
13. Centers for Disease Control and Prevention, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 13th Edition, Immunology and Vaccine-Preventable Diseases – Pink Book – Diphtheria. Available at <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>, accessed June 2017.
14. Galazka A. The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl 1):52–59.
15. Dhanashekar R et al. Milk-borne infections. An analysis of their potential effect on the milk industry. *Germs.* 2012;2:101–109.
16. Leggett BA et al. Toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* isolated from a wound in a horse. *Vet Rec.* 2010;166:656–657.
17. World Health Organization. Management of the child with a serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries. Geneva, 2000. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42335/1/WHO_FCH_CAH_00.1.pdf, accessed July 2017.
18. World Health Organization. Model Formulary 2008. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s16879e/s16879e.pdf>, accessed June 2017.
19. World Health Organization. Diphtheria anti-toxin (DAT) supply issues: brief review and proposition. SAGE meeting, 2017. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/3_Diphtheria_anti_toxin.pdf?ua=1, accessed June 2017.
20. World Health Organization. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of diphtheria vaccines (adsorbed). WHO Technical Report Series No. 980, Annex 4. 2014;66:211-270. Available at http://www.who.int/biologicals/vaccines/Diphtheria_Recommendations_TRS_980_Annex_4.pdf?ua=1, accessed May 2017.
21. World Health Organization. Scheifele DW and Ochnio JJ. Immunological basis for vaccination series. Diphtheria Update 2009. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44094/1/9789241597869_eng.pdf, accessed April 2017.
22. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of DT-based combined vaccines. WHO Technical Report Series No. 980, Annex 6. 2014.335–406. Available at http://who.int/biologicals/vaccines/Combined_Vaccines_TRS_980_Annex_6.pdf?ua=1, accessed June 2017.
23. World Health Organization. List of prequalified vaccines. Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, accessed July 2016.

24. Cherian T et al. Safety and immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type B vaccine given in combination with DTaP at 6, 10 and 14 weeks of age. *Indian Pediatr.* 2002;39(5):427–436.
25. Vesikari T et al. Randomized, Controlled, Multicenter Study of the Immunogenicity and Safety of a Fully Liquid Combination Diphtheria–Tetanus Toxoid–Five-Component Acellular Pertussis (DTaP5), Inactivated Poliovirus (IPV), and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) Vaccine Compared with a DTaP3-IPV/Hib Vaccine Administered at 3, 5, and 12 Months of Age. *Clin Vaccine Immunol.* 2013; 20(10):1647–1653.
26. Bar On ES et al. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* B (HIB) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; Issue 4. Art. No.: CD005530.
27. Myers MG et al. Primary immunization with tetanus and diphtheria toxoids: reaction rates and immunogenicity in older children and adults. *JAMA.* 1982;248:2478–2480.
28. Das R et al. The Effect of Prophylactic Antipyretic Administration on Post-Vaccination Adverse Reactions and Antibody Response in Children: A Systematic Review. *PloS One.* 2014. Available at <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106629>, accessed July 2017.
29. Wheeler SM et al. Epidemiological observations in the Halifax epidemic. *Am J Public Health.* 1942;32:947–956.
30. Stuart G. A note on diphtheria incidence in certain European countries. *Br Med J.* 1945;2:613–615.
31. Miller LW et al. Diphtheria immunization: effect on carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child.* 1972;123:197–199.
32. Jones EE et al. Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic. *Bull World Health Organ.* 1985;63:287–293.
33. Markina SS et al. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl. 1):S27-S34.
34. Chen RT et al. Ukraine, 1992: first assessment of diphtheria vaccine effectiveness during the recent resurgence of diphtheria in the former Soviet Union. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl.1):178–183.
35. Bisgard KM et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: a case-control study in Russia. *J Infect Dis.* 2000;181(Suppl.1):184–187.
36. World Health Organization. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1, accessed April 2017.
37. World Health Organization. Diphtheria vaccine. Review of evidence on vaccine effectiveness and immunogenicity to assess the duration of protection ≥ 10 years after the last booster dose. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/2_Review_Diphtheria_results_April2017_final_clean.pdf?ua=1, accessed April 2017.
38. Swart EM et al. Long-Term Protection against Diphtheria in the Netherlands after 50 Years of Vaccination: Results from a Seroepidemiological Study. *PLoS ONE* 11(2):e0148605.
39. GRADE table. Duration of protection. Grading of scientific evidence: Duration of protection – Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_GRAD_duration.pdf
40. Goncalves G et al. Levels of diphtheria and tetanus specific IgG of Portuguese adult women, before and after vaccination with adult type Td. Duration of immunity following vaccination. *BMC Public Health.* 2007;7:109.
41. Hammarlund E et al. Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Cross-sectional Analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62:1111–1118.
42. Wagner K et al. Immunity to tetanus and diphtheria in the UK in 2009. *Vaccine.* 2012;30:7111–7117.

43. Oh HML et al. Seroprevalence of pertussis, and diphtheria and poliovirus antibodies among healthcare personnel in Singapore. Poster presented at: 10th Healthcare Infection Society International Conference Edinburgh, Scotland, 2016.
44. World Health Organization. Safety from randomized controlled trials and observational studies of pertussis vaccines. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/8_Safety_DTP_RCTs_obs_studies_draft.pdf?ua=1, accessed April 2017.
45. World Health Organization. Information sheet. Diphtheria, Pertussis, Tetanus Vaccines. Available at http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1, accessed May 2017.
46. O Simonsen et al. Revaccination of adults against diphtheria. I: Responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70-year-old persons with low serum antitoxin levels. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C]*. 1986;94:213–218.
47. Demicheli V et al. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD002959.
48. McMillan M et al. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol*. 2017;129:560–573.
49. Ryder RW et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*. 1993;122(5Pt1):697–702.
50. Bonetti T et al. Tetanus and diphtheria antibodies and response to a booster dose in Brazilian HIV-1-infected women. *Vaccine*. 2004;22(27–28):3707–3712.
51. King GE et al. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:394–407.
52. Dolan S et al. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf, accessed April 2017.
53. GlaxoSmithKline Biologicals SA Cervarix. Summary of Product Characteristics. Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=179, accessed May 2017.
54. Merck. Gardasil. Summary of Product Characteristics. Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=178, accessed May 2017.
55. Merck. Gardasil 9. Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003852/WC500189111.pdf, accessed May 2017.
56. Adacel, package insert. Toronto, Ontario, Canada: Sanofi Pasteur Limited; Available at https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/PreviewVaccine.aspx?nav=0&ID=315, accessed July 2017.
57. Bröker M. Potential protective immunogenicity of tetanus toxoid, diphtheria toxoid and Cross Reacting Material 197 (CRM197) when used as carrier proteins in glycoconjugates. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12:664–667.
58. Bröker M et al. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations. *Vaccine*. 2017;35:3286–3294.
59. Tashani M et al. Tetanus–diphtheria–pertussis vaccine may suppress the immune response to subsequent immunization with pneumococcal CRM197-conjugate vaccine (coadministered with quadrivalent meningococcal TT-conjugate vaccine): a randomized, controlled trial. *Journal of Travel Medicine*. 2017;24(4). Available at <https://doi.org/10.1093/jtm/tax006>, accessed July 2017.
60. Findlow H and Borrow R. Interactions of conjugate vaccines and co-administered vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016; 12: 226–230.
61. Ekwueme DU et al. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(8):797–803.

62. Zhou F et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(12):1136–1144.
63. Evidence to recommendation table. Evidence to recommendation table – Available at http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria_evidence_recommendation_table.pdf
64. See No. 6, 2017, pp. 53–76.
65. See No. 39, 2015, pp. 505–510.

ПРОЕКТ