

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

**ДИФТЕРІЯ
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА**

Укладачі 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	5
ПЕРЕДМОВА РОБОЧОЇ ГРУПИ З АДАПТАЦІЇ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ ЗА ТЕМОЮ «ДИФТЕРІЯ»	5
РЕЗЮМЕ	6
ЧАСТИНА ПЕРША ІСТОРІЯ ПИТАННЯ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ	6
1.1. Клінічні характеристики дифтерії	6
1.2. Мікробіологія	7
1.3. Передача та носійство мікрорганізмів, що спричиняють дифтерію	7
1.4 Історія та поточний контроль дифтерії в Англії та Уельсі	8
1.5 <i>Corynebacterium ulcerans</i>	9
1.6 Нетоксигенні <i>C. diphtheriae</i> та <i>C. ulcerans</i>	10
1.6.1. НТТВ штами <i>C. diphtheriae</i> і <i>C. ulcerans</i>	11
1.7 Обґрунтування настанови	11
ЧАСТИНА ДРУГА – ВЕДЕННЯ ТА ОБСТЕЖЕННЯ ВИПАДКІВ ДИФТЕРІЇ ТА ТІСНИХ КОНТАКТІВ	12
2.1 Оцінка ризику випадків	12
2.2 Визначення випадків	12
2.3 Лабораторне підтвердження та строки проведення заходів громадського здоров'я (див. Додаток 1)	14
2.3.1. Бактеріологічне дослідження	14
2.3.2. Визначення токсигенності	15
2.4 Повідомлення про випадки	15
2.5 Група з контролю захворюваності	16
2.6 Ведення випадків підтвердженої чи вірогідної дифтерії, спричиненої <i>C. diphtheriae</i> , <i>C. ulcerans</i> або <i>C. pseudotuberculosis</i> (див. Додаток 2).	17
2.6.1 Ізоляція	17
2.6.2 Направлення	17
2.6.3 Лікування антитоксином	17
2.6.4 Антибіотикотерапія	18
2.6.5 Імунізація	18
2.7 Ведення випадків можливої дифтерії, спричиненої <i>C. diphtheriae</i> , <i>C. ulcerans</i> або <i>C. pseudotuberculosis</i> (див. Додаток 2).	19
2.8 Ведення безсимптомних носіїв	19
2.9. Ведення випадків інфекції, спричиненої нетоксигенними коринебактеріями, що переносять ген токсигенності	20
2.10 Ведення осіб, які мали тісний контакт із хворими на дифтерію, безсимптомними носіями та хворими на дифтерію, спричинену НТТВ коринебактеріями (див. Додаток 3)	20

2.10.1	Визначення для «осіб, які мали тісний контакт»	20
2.10.2	Ведення осіб, які мали тісний контакт з особами із підтвердженим та вірогідним випадком дифтерії, випадком, спричиненим НТТВ коринебактеріями (див. Додаток 2)	20
2.11	Ведення осіб, які мали тісний контакт з особами з позитивним результатом бактеріологічного посіву з носо- та ротоглотки на <i>C. diphtheriae</i> , <i>C. ulcerans</i> або <i>C. pseudotuberculosis</i>	22
2.12	Ведення контактних тварин у підтверджених токсигенних випадках, спричиненими тільки <i>C. ulcerans</i>	22
2.13	Ведення групи НТТВ коринебактерій	22
2.14	Комунікації	23
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	24
	ДОДАТОК 1: АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ ПІДОЗРЮВАНОЇ ДИФТЕРІЇ	28
	ДОДАТОК 2: АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ КОНТАКТНИХ ОСІБ ІЗ ХВОРИМИ З ПІДТВЕРДЖЕНОЮ АБО ВІРОГІДНОЮ ДИФТЕРІЄЮ, НТТВ-ВИПАДКАМИ АБО БЕЗИСМІТОМНИМИ НОСІЯМИ	29
	ДОДАТОК 3: ДОВІДКА ЩОДО ДИФТЕРІЇ: ДЛЯ ВИПАДКІВ ТА ТІСНИХ КОНТАКТІВ	30

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

HPT	Health Protection Teams – Групи з Охорони Здоров'я
ICT	Incident Control Team – Група з Контролю Захворюваності
ИHBSD	Immunisation, Hepatitis, and Blood Safety Department – Відділ імунізації, гепатиту та безпеки крові
NHS	National Health Service – Національна Служба Охорони Здоров'я
NTTB	Штами, що мають ген токсину, але не утворюють токсину (англ. Non-toxigenic toxin gene bearing)
PHE	Public Health England – Громадське Здоров'я Англії
PHW	Public Health Wales – Громадське Здоров'я Уельсу
qПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі
RVPBRU	Respiratory and Vaccine Preventable Vaccine Bacteria Reference Unit – Референтний Відділ з Профілактики Респіраторних та Вакциноконтрольованих Інфекцій
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	Довірчий інтервал
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція

ПЕРЕДМОВА УКЛАДАЧІВ КЛІНІЧНОЇ НАСТАНОВИ «ДИФТЕРІЯ»

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](#)». За даними Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drlz.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-zakliae-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 британський документ [Public Health Control and Management of Diphtheria \(in England and Wales\)](#) 2015 року. Документи ВООЗ з даної теми представлені в клінічній настанові «Ведення і контроль дифтерії». Клінічні настанови розміщені в Реєстрі медико-технологічних документів (<http://mtd.dec.gov.ua>).

Клінічна настанова «Дифтерія» 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.

РЕЗЮМЕ

Дана настанова з ведення дифтерії в Європі була підготовлена Європейським регіоном Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у відповідь на появу дифтерії в колишньому Радянському Союзі та Східній Європі (1). Вперше настанова в Англії та Уельсі була розроблена в 1999 році. Цей перегляд настанови Англії та Уельсу був обумовлений розвитком місцевої епідеміології, у тому числі зростанням кількості випадків *Corynebacterium ulcerans*, впровадженням рутинних методів ПЛР у реальному часі (qПЛР) потенційно токсигенних коринебактерій в квітні 2014 р., а також ідентифікації циркулюючих штамів, що мають ген токсину, але не утворюють токсину (англ. non-toxigenic toxin gene bearing – NTTB) *C. diphtheriae* в Англії.

Ця настанова містить обґрунтування та рекомендації з боротьби з дифтерією в Англії та Уельсі. Вона також враховує нові структури РНЕ (Public Health England – Громадське Здоров'я Англії), створені в квітні 2013 року. Передбачається, що ця настанова буде доповнювати існуючі настанови ВООЗ (1). Оновлена настанова призначена для тих, хто залучений у боротьбу громадської охорони здоров'я з дифтерією, зокрема:

- НРТ (Health Protection Teams – Групи з Охорони Здоров'я) в Центрах РНЕ та РНВ (Public Health Wales – Громадське Здоров'я Уельсу);
- Персонал NHS (National Health Service – Національна Служби Охорони Здоров'я) на місцевому та національному рівнях в Англії та Уельсі.

Ця настанова має два розділи:

Частина перша Історія питання та обґрунтування;

Частина друга Ведення та обстеження випадків дифтерії та тісних контактів.

ЧАСТИНА ПЕРША ІСТОРІЯ ПИТАННЯ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ

1.1. Клінічні характеристики дифтерії

Класична респіраторна дифтерія характеризується підступним настанням мембранозного фарингіту з гарячкою, збільшенням передніх шийних лімфатичних вузлів та набряку оточуючих м'яких тканин, що призводить до появи «бичачої шиї». Мембрана, як правило, сіра, товста, фібриозна і міцно прилягає, хоча не завжди присутня. Дифтерія гортані характеризується поступовим наростанням хрипоти та стридору і частіше за все поширюється на глотку у дітей (2, 3). Дифтерія носа, як правило, має легкий та хронічний перебіг, відзначається одно- або двосторонніми виділеннями з носа, які спочатку прозорі, а потім стають кров'янисті. Дифтерія шкіри зазвичай з'являється на уражених кінцівках, особливо на ногах. Ураження починаються як везикули і швидко утворюють невеликі чітко відмежовані, а іноді й множинні виразки, які важко відрізнити від імпетиго (4). Класичний опис дифтерійних уражень полягає в тому, що вони, як правило, покриті струпом, щільною синьо-сірою мембраною, що трохи припіднята.

Дифтерію більше не діагностують на підставі клінічної картини, оскільки класична респіраторна дифтерія в Англії та Уельсі є рідкісною. Легкі випадки хвороби нагадують стрептококовий фарингіт і класична псевдомембрана глотки може не утворюватися, особливо у вакцинованих. За останні два десятиліття програма вакцинації, що охоплює звичайні програми вакцинації дітей, зберігається приблизно на рівні 95%, більшість випадків дифтерії у Великій Британії зараз мають легкий перебіг у частково імунізованих осіб або у дорослих, які були повністю імунізовані, але мають ослаблений імунітет. Оскільки хвороба стає дедалі більш рідкісною, більшість лікарів не зустрічаються з випадками, тому можуть пропустити клінічний діагноз (2–5). Наприклад, інфекції, спричинені потенційно токсигенними коринебактеріями, рідко включаються в диференційну діагностику фарингіту. Необхідно бути обережним при інтерпретації наявності дифтероїдів, які є комменсалами, як це встановлено останнім шкірним випадком (6). Не всі лабораторії рутинно роблять посіви глоточних мазків на коринебактерії, що додатково збільшує потенційний ризик пропустити діагноз або затриматися із діагностикою (7).

1.2. Мікробіологія

Респіраторна або шкірна форма дифтерії спричиняється токсигенними штамми *C. diphtheriae* і *C. ulcerans*, і дуже рідко *C. pseudotuberculosis*. *C. diphtheriae* – нерухомі грампозитивні бацили, які не утворюють спор та капсули (8). Біохімічно можна виділити чотири біовари *C. diphtheriae*: *gravis*, *intermedius*, *mitis* та *belfanti* (9). У Сполученому Королівстві (Велика Британія) більшість інфекцій в останні роки були спричинені біоваром *mitis* (близько 80%), за яким йде біовар *gravis* (7). Клінічне ведення та ведення в рамках громадського здоров'я ідентичне для всіх токсигенних штамів. Мікробіологія *C. ulcerans* описана в розділі 1.5.

Як *C. diphtheriae* так і *C. ulcerans* можуть продукувати екзотоксин, який спричиняє локальний некроз тканин, а при потраплянні в кров спричиняє системні ускладнення, включаючи міокардит, як наслідок демієлізуючого периферичного невриту. Структурний ген дифтерійного токсину, *tox*, переносить родина коринебактеріофагів. Токсин представляє собою екзотоксин з 535 амінокислот (58 кДа), чия активна форма складається з двох поліпептидних ланцюгів, зв'язаних дисульфідним зв'язком (10). Клініко-епідеміологічне значення нетоксигенних *C. diphtheriae* та *C. ulcerans* незрозуміле. Це детально описано в розділі 1.6.

Лабораторна діагностика полягає в виділенні культури ізоляту *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* у клінічній лабораторії. Загальні методи виявлення, що використовуються в більшості лабораторій, – це мікробіологічний посів на стандартному агарі (або селективному середовищі, що містить телурит). Колонії, що доводиться виявленням каталазозалежних грампозитивних коринеформних паличок, в подальшому можуть бути додатково ідентифіковані за допомогою стандартних біохімічних тестів або методом Матрично активованої лазерної десорбції/іонізації (МАЛДІ) мас-спектрометрії (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight; MALDI-TOF). Ці методи можуть мати гарну специфічність, але підтвердження ідентифікації та визначення токсигенності вимагає подання ізоляту до національної референтної лабораторії, PHE RVPBRU (Respiratory and Vaccine Preventable Bacteria Reference Unit – Референтний Відділ з Профілактики Респіраторних та Вакциноконтрольованих Інфекцій). Ідентифікація та виявлення *tox*-гена проводиться методом qПЛР. Цей аналіз ідентифікує *C. diphtheriae*, *C. ulcerans*/*C. pseudotuberculosis*, плюс визначає наявність *tox*-гена в екстрактах ДНК із поданих ізолятів (11). Аналіз спрямований на ген *rpoB* та А-субодиницю *tox*-гена. Якщо *tox*-ген виявляється, ізолят продовжують тестувати Елек-тестом, щоб виявити експресію токсину (11).

1.3. Передача та носійство мікрорганізмів, що спричиняють дифтерію

Інкубаційний період дифтерії, як правило, становить 2–5 днів (12), але інколи триваліший – до 10-ти днів (13). Загальний шляхом передачі *C. diphtheriae* від людини з респіраторною формою дифтерії – повітряно-крапельний. Альтернативними шляхами передачі є прямий контакт з дифтерійними ураженнями шкіри, інфікованими секретами або інфікованими тваринами (*C. ulcerans*) або споживанням непастеризованих молочних продуктів (*C. ulcerans*).

Тісність контакту і його тривалість є важливими у детермінації поширення хвороби; а для поширення, як правило, потрібен тривалий тісний контакт, як повідомляється в дослідженні, що виявило більший ризик у дітей, які проживають в гуртожитку (14). За відсутності чітких доказів про передачу дифтерії можуть бути застосовані принципи, що застосовуються при веденні менінгококової інфекції у громадській охороні здоров'я. Контакти, які вважаються такими, що мають ризик – це ті, які мали тривалий тісний контакт з хворою на дифтерію людиною чи відомим носієм в домашніх умовах або з тим, хто мав тимчасовий тісний контакт, за умови, що вони підлягали безпосередньому повітряно-крапельному впливу крупних крапель чи секретів. Шкірна форма дифтерії може поширюватися шляхом прямого контакту з шкірними ураженнями. Контакт із предметами, що забруднені виділенням інфікованих людей або тварин, можуть відігравати роль у передачі інфекції (12, 15).

Безсимптомне носійство токсигенних коринебактерій може відбуватися впродовж інкубаційного періоду дифтерії, під час одужання або протягом невизначеного часу у здорових людей. Пацієнти, які одужують від дифтерії, можуть зберігати коринебактерії в глотці або носі протягом багатьох тижнів (10). Носійство може бути зупинене антибіотикотерапією: еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин та пеніцилін, імовірно, будуть ефективними; проте, може вимагатись тестування на антимікробну чутливість (див. Розділ 2.6.4).

У Західній Європі носійство та хвороба стали дуже рідкісними після введення планової імунізації; а виділення мікроорганізмів від здорових людей трапляється надзвичайно рідко. Дослідження, що вивчало носійство, проведене протягом семи місяців (у 2007–2008 роках) у десяти європейських країнах, виявило лише шість токсигенних штамів *C. diphtheriae*: у двох пацієнтів з клінічними проявами з Латвії (країна з найбільшою частотою випадків дифтерії в Євросоюзі) і чотири (два випадки, два носія) були з Литви, де останній випадок був зафіксований у 2002 році (16).

Є деякі докази того, що шкірна форма дифтерії може передаватися частіше за респіраторну форму (17). У тропічних країнах дифтерійні ураження шкірні можуть представляти собою резервуар інфекції. У обох випадках (випадки та контакти з випадками шкірної форми дифтерії) може розвинути респіраторна форма дифтерії. (8, 17). У Великій Британії та Європі більшість шкірних форм дифтерії обумовлені імпортованими токсигенними інфекціями *C. diphtheriae* (7, 18–22), хоча були зареєстровані деякі випадки, спричинені *C. ulcerans* (7, 23, 24). У 2011 році у Великій Британії була виявлена шкірна інфекція, спричинена *C. ulcerans*, яка була отримана від свійських тварин (6), а в 2014 році було повідомлено про випадки, які були від безпосереднього контакту з собакою, інфікованою штамом *C. ulcerans* (особисте повідомлення) Іноді у пацієнтів розвивається респіраторна форма дифтерії після шкірної форми (25). Більш детальна інформація про передачу *C. ulcerans* є в розділі 1.5.

1.4 Історія та поточний контроль дифтерії в Англії та Уельсі

Дифтерія – це хвороба, про яку необхідно повідомляти, згідно з [Законом про інфекційні хвороби \(повідомлення\)](#) від 1889 року та оновленими правилами 2010 року. Лікарі Англії та Уельса зобов'язані сповіщати «відповідного службовця», як правило, через НРТ (Health Protection Team – Група Охорони Здоров'я) про всі випадки дифтерії, які діагностуються клінічно, включаючи шкірну форму (26).

Згідно з цими правилами лабораторії зобов'язані повідомляти про ізоляти *C. diphtheriae* та *C. ulcerans*. РНЕ також вимагає повідомляти про ізоляти *C. pseudotuberculosis* (27). Лабораторії повинні повідомити НРТ у Центрах РНЕ та РНВ; всі подібні ізоляти повинні бути направлені до національної референтної лабораторії для тестування токсигенності (див. Розділ 2.3.2).

У 1914 р. внаслідок дифтерії в Англії та Уельсі (28) було 59 324 випадків захворювання та 5 863 смертей. Масова імунізація була введена в 1942 р., а до 1957 р. було лише 37 випадків та чотири смерті. Упродовж останніх 50-ти років в Англії та Уельсі відбулася значна зміна епідеміології дифтерії.

Спочатку дифтерію контролювали через повідомлення про клінічну хворобу. У огляді, що охоплює період з 1970 по 1987 рр., було повідомлено про 92 випадки дифтерії, з яких 21 був отриманий за кордоном або через контакт з пацієнтом, який інфікувався за кордоном (29). Рутинне лабораторне спостереження розпочалося в Англії та Уельсі в 1986 році, і дозволяє проводити моніторинг нетоксигенної *C. diphtheriae* на додаток до випадків дифтерії. Дані з 1986 року доступні на веб-сайті РНЕ (19). Дані спостережень показують, що впродовж 1986–2013 рр. було отримано 2 662 ізоляти *C. diphtheriae*, з яких 68 (2,6%) були токсигенними. Спостерігалось збільшення лабораторних звітів про нетоксигенні випадки *C. diphtheriae* з 58 у 1992 році, до 294 у 2000 році, а потім до 39 у 2009 році; з тих пір вони залишаються приблизно на рівні 30–60 випадків на рік. Це збільшення повідомлень може бути пов'язано з встановленням більшої кількості випадків, оскільки лабораторії громадської охорони здоров'я

в цей час були заохочені регулярно проводити скринінг мазків на коринебактерії після відродження дифтерії в колишньому Радянському Союзі (30).

Як *C. diphtheriae*, так і *C. ulcerans* є причинами дифтерії у Великій Британії. До початку 90-х років токсигенні інфекції частіше були спричинені *C. diphtheriae*, ніж *C. ulcerans*, тоді як з 1990-х років *C. ulcerans* переважає в якості причини токсигенної інфекції у Великій Британії (для більш детальної інформації про *C. ulcerans* див. Розділ 1.5). Вид збудника не може бути пов'язаний з клінічною картиною. Від початку лабораторного спостереження, що розпочалось у 1986 р., клінічна картина у понад 85% токсигенних інфекцій не була класичною респіраторною дифтерією як для *C. diphtheriae* (59 з 68 ізолятів, 86,8%), так і *C. ulcerans* (59 з 66 ізолятів, 89,4 %) (див. розділ 2.2 для визначення випадків). Проте як *C. ulcerans*, так і *C. diphtheriae* призводили до тяжких або летальних хвороб з шістьма летальними випадками між 1986 і 2013 роками, чотири з яких були спричинені *C. ulcerans* (19).

Фактори ризику отримання цих двох видів частково відрізняються. Оцінка факторів ризику базується на інформації стандартизованих факторів ризику, зібраної з 1995 року; супутня інформація про тварин була додана в 2003 році після визнання ризику (31). Основним фактором ризику всіх типів дифтерії є відсутність вакцинації; крім того, *C. diphtheriae* асоціюється з подорожами в ендемічні країни. Раніше *C. ulcerans* асоціювалися зі споживанням сирих молочних продуктів, але останнім часом асоціюється з контактами з свійськими тваринами. У огляді 62 випадків *C. ulcerans* протягом 1986–2008 рр. сім з 59 (12%) випадків *C. ulcerans* були зареєстровані в результаті споживання сирого молока чи молочних продуктів, один з них також мав контакт з худобою. Проте всі 19 випадків, про які повідомлялося в період між 2003 та 2008 роками, мали контакти із свійськими тваринами (кішками та собаками) (7). З 2008 року у всіх семи випадках *C. ulcerans* повідомлялося про контакт із свійськими тваринами; у трьох випадках також був відзначений контакт із дикими тваринами. Докази стосовно передачі інфекції свійськими тваринами людям обмежені внаслідок невеликої кількості випадків, високої поширеності контакту із свійськими тваринами у загальній популяції та відсутності мазків у тих, хто перебував у контакті із свійськими тваринами (19). Проте докази повільно накопичуються. У Великій Британії була підозра, що шкірна інфекція, спричинена *C. ulcerans*, у 2011 році була отримана від свійських тварин (6), а в 2014 році було повідомлено про випадок безпосереднього контакту із собакою, інфікованою токсигенною *C. ulcerans* (особисте повідомлення).

1.5 *Corynebacterium ulcerans*

C. ulcerans вперше було описано в 1926 році, коли мікроорганізм було виділено з уражень глотки людей і, як відомо, продукував дифтерійний токсин (32). Це було пов'язано з класичною дифтерією (23, 33–36), а також з легкими симптомами (37–41). У Великій Британії з цією інфекцією було пов'язано кілька летальних випадків (7, 42).

C. ulcerans можуть інфікувати вим'я корів, а в минулому спостерігали зв'язок між інфекцією *C. ulcerans* та споживанням сирого молока та непастеризованих молочних продуктів (37, 38). Дані мікроорганізми, виявляється, мають широкий діапазон і виділялися у багатьох свійських та диких тварин; зовсім недавно інфекції, спричинені токсигенними *C. ulcerans*, асоціювалися з контактами зі свійськими та дикими тваринами (18, 43). Ніколи не було задокументовано поширення інфекції від людини до людини, а більшість мазків із тісних контактів були негативними (35, 37, 40, 44), хоча в двох випадках в 1996 та 1998 рр. токсигенні *C. ulcerans* були виявлені у безсимптомних пацієнтів, які контактували із випадками, що підвищувало можливість передачі від людини людині (7).

У 1997 році після двох повідомлень про випадки мембранозного фарингіту, спричинені токсигенними *C. ulcerans*, Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC; США) рекомендували, щоб люди, які мали експозицію до індексного випадку, отримували лікування подібне до лікування випадків, які зазнали експозиції до токсигенної *C. diphtheriae*. Пізніше, в 2011 році, це було переглянуто і рекомендовано вакцинувати неімунізованих контактних осіб, а не проводити антибіотикопрофілактику. Це було рекомендовано тому, що існує мало інформації про передачу цього мікроорганізму від людини до людини (45, 46). Оскільки було

зафіксовано передача токсигенних *C. ulcerans* від людини до людини (7) у Сполученому Королівстві рекомендується хіміопротекція контактів з токсигенними штамми.

1.6 Нетоксигенні *C. diphtheriae* та *C. ulcerans*

Хоча частіше виділяються нетоксигенні коринебактерії, ніж токсигенні штами, їх клінічне та епідеміологічне значення залишається неясним. Більшість мікроорганізмів, які колонізують організм людини, в тому числі ті, які вважаються непатогенними, за певних обставин можуть спричиняти хворобу (47). Добре встановлено, що здатність продукувати токсини опосередкована інфікуванням бактерій бактеріофагами і не пов'язана з біотипом (48); проте, механізм патогенності нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* погано зрозумілий (49).

Приклади, що ілюструють різноманітні клінічні прояви нетоксигенних коринебактерій, включають два історичні випадки, коли в лабораторії випадково люди проковтували нетоксигенний *C. diphtheriae biovar mitis*, що в подальшому клінічно проявлялося дифтерією з болем у горлі і тонзиллярною мембраною (50). У Австралії впродовж 1993 року було зареєстровано сім агресивних випадків ендокардиту, спричиненого нетоксигенним *C. diphtheriae biovar gravis*, включаючи чотири великих судинних ускладнення та одну смерть (51). Інші випадки ендокардиту, спричинені нетоксигенними штамми, були зареєстровані в Індії (52), Сполучених Штатах Америки (53), Польщі (54), Новій Зеландії (55) та Англії (56). Нетоксигенні штами також асоціюються із захворюванням людей з вадами імунітету (57), а при рецидивуючих фарингітах – у молодих людей (30). Наприклад, про шкірні ураження повідомлялося серед популяції канадських безпритульних (58), а останнім часом спостерігається збільшення виявлення випадків нетоксигенних штамів *C. diphtheriae* у Шотландії, у всіх випадках з постійним болем у горлі (59).

Кількість ізолятів нетоксигенних *C. diphtheriae* з глоткових мазків, відібраних від дітей та молодих людей з болем у горлі в Англії та Уельсі (підтверджені Public Health Laboratory Service Streptococcus and Diphtheria Reference Unit Streptococcus та Reference Reference Unit) збільшилась з 17 у 1990 році до 294 в 2000 році. Частина цього збільшення чисельно може бути пов'язана із більшим виявленням завдяки скринінгу звичайних глоткових мазків (30). Біотипування показало, що збільшення було в основному за рахунок нетоксигенних *C. diphtheriae biovar gravis*. Коли епідемія в Європі спала, виділені ізоляти *C. diphtheriae* з глоткових мазків зменшилися до 68 у 2006 р., та до 26 у 2013 р., що свідчить про повернення багатьох лабораторій до скринінгу мазків на *C. diphtheriae* тільки у тих випадках, які клінічно показані (60). У період з 2003 по 2013 рр. виявлено 14 нетоксигенних ізолятів *C. ulcerans*, з яких 12 було отримано з глоткових мазків.

Посилений нагляд, проведений в середині 1990-х років, показав, що у 66% випадків не було виділено жодного іншого патогена, але рідко були задіяні вірусні культури (30). Оскільки більшість випадків гострого фарингіту спричиняються вірусними інфекціями, це може свідчити про те, що гострі захворювання не були спричинені ізолятами *C. diphtheriae* (61). Навіть якщо вони були б отримані та оброблені в ідеальних умовах, глоточна культура не може достовірно диференціювати гостру інфекцію від хронічного носійства (62). Дослідження розглядали поширеність нетоксигенних *C. diphtheriae* у глоткових мазках (30, 63–66). Проте, не представилося можливим визначити, чи нетоксигенна *C. diphtheriae* була причиною фарингіту, чи вона була просто колонізатором, особливо за відсутності контрольної групи.

Нещодавнє багаторічне дослідження в Європі показало, що в Туреччині частота носійства нетоксигенних коринебактерій коливається від нуля (Болгарія, Фінляндія, Греція, Ірландія, Італія) до 4,0 на 1000 (95% ДІ 2,0–7,1), хоча нульові оцінки можуть бути пов'язані з малими вибірками (16).

Клінічне ведення випадків нетоксигенних коринебактерій залежить від проявів захворювання та місця ураження: докладні інструкції щодо лікування не входять до сфери застосування цієї настанови. Незважаючи на те, що для більшості людей, які не мають токсигенних штамів, не потрібні дії охорони громадського здоров'я, для осіб з НТТВ *C. diphtheriae* слід розглянути подальше обстеження та ведення (див. Розділ 1.6.1).

1.6.1. НТТВ штами *C. diphtheriae* і *C. ulcerans*

Нетоксигенному *C. diphtheriae*, як правило, не вистачає всього *tox*-гена. Як виключення деякі нетоксигенні штами також можуть мати варіанти *tox*-гена який не може проявитися фенотипічно. Ці штами позначені як НТТВ. ПЛР, що використовується RVPBRU, здатна виявити деякі з цих нефункціональних версій *tox*-гена, при цьому НТТВ, як правило, виявляються ПЛР *tox*-позитивним, Елек-негативним. Спочатку ці штами були описані під час епідемії дифтерії в країнах колишнього Радянського Союзу Європейського регіону ВООЗ в 90-х роках (67). У дослідженні 828 нетоксигенних штамів *C. diphtheriae*, виділених у різних регіонах Росії в 1994–2002 роки, було встановлено, що приблизно 14% є НТТВ і відрізняються від штамів, що продукують епідемічний токсин як у біотипі, так і в риботипі.

Чотири штами НТТВ *C. diphtheriae* були виділені від людей у Сполученому Королівстві з березня 2011 року по червень 2012 року, а один ізолят від kota (68). З серпня по жовтень 2014 року у Сполученому Королівстві було виділено п'ять штамів НТТВ *C. diphtheriae*; три були епідеміологічно пов'язані, а два були пов'язані географічно (De Zoysa та інші, неопубліковані дані). Ретроспективні аналізи культур виявили НТТВ *C. diphtheriae* у Канаді (з 1999–2003 рр.) (69) та Румунії (з 1963 по 2007 рр.) (70). Подібні штами НТТВ *C. ulcerans* також були виділені від диких тварин у Німеччині, що свідчить про потенційні резервуари для інфікування людини (71, 72).

Як було описано раніше, виявлення цих штамів НТТВ було зумовлено, в основному, використанням методів ПЛР (як стандартних, так і в реальному часі), орієнтованих на *tox*-ген, разом із використанням Елек-тесту. (розділ 1.2).

Розглянуто низку механізмів, які могли б дозволяти НТТВ коринебактеріям ставати токсигенними. Залежно від версії *tox*-гена, генетичне перетворення може дозволяти їм повернутися до функціонального стану. Імовірність цього залежить від типу генетичного перетворення і це складно визначити кількісно. Крім того, як будь-яка нетоксигенна коринебактерія потенційно токсигенних видів, мікроорганізм може зазнати лізогенізації фагом, що забезпечить появу нової копії функціонального *tox*-гена. В межах Великої Британії існує низький ризик виникнення токсигенності бактерій при лізогенезі фагом.

Відомо, що НТТВ коринебактерії не спричиняють дифтерії, і тому пацієнтів не лікують антитоксигеном, якщо у них не проявляються ознаки системної хвороби. Проте, через їх більш високий (хоч і неможливо кваліфікувати) ризик спричинити токсигенність, рекомендується застосування антибіотиків таким же чином, як і при повністю токсигенних (наприклад, Елек-позитивні штами, що утворюють токсин). Це стосується як пацієнтів, так і безсимптомних носіїв. Також доцільно ініціювати відстеження тісних контактів з «випадком» (див. Розділ 2.9.2).

1.7 Обґрунтування настанови

Випадки підтвердженої дифтерії рідкісні, і було б незвичним для місцевої охорони здоров'я мати особистий досвід ведення випадків. Збільшення ідентифікації нетоксигенних штамів у відповідності із рекомендацією рутинного скринінгу мазків з глотки на *C. diphtheriae* призвело до збільшення очікувань, що охорона здоров'я на місцевому рівні представить рекомендації на основі попередніх мікробіологічних даних (60), спонукаючи до удосконалення оригінальної настанови 1999 року (73). Затримка із початком лікування випадку може виявитися фатальною, а якщо не будуть негайно розпочаті заходи контролю, то це призведе до більш широкого поширення хвороби в громаді. З іншого боку, існує ризик неправильного застосування антибіотиків та антитоксигенів.

Тому ця настанова спрямована на те, щоб:

- 1) підтримувати обізнаність лікарів та спонукати розглядати дифтерію як частину диференційних діагнозів;
- 2) сприяти охороні здоров'я при проведенні оцінки ризику;
- 3) надати чітке уявлення про клінічні дії та дії охорони громадського здоров'я, які мають виконуватися на основі оцінки ризику щодо різних потенційно токсигенних коринебактерій.

ЧАСТИНА ДРУГА – ВЕДЕННЯ ТА ОБСТЕЖЕННЯ ВИПАДКІВ ДИФТЕРІЇ ТА ТІСНИХ КОНТАКТІВ

2.1 Оцінка ризику випадків

Ведення випадків з підозрою на дифтерію включає оцінку ризику з метою визначення необхідності дій структур громадського здоров'я перед отриманням лабораторного підтвердження токсигенного штаму. Місцева НРТ має здійснити оцінку ризику разом з групою RVPBRU PHE Коліндейла або черговим лікарем. Інформація, яку необхідно з'ясувати в кожному випадку для оцінки ризику, включає:

Демографічні показники

- Ім'я, дата народження, стать, етнічність, місце народження, номер Національної служби охорони здоров'я
- Адреса, включаючи поштовий індекс, номер телефону
- Ім'я та контактна інформація (адреса та телефонний номер)

Клінічні дані

- Симптоми та ознаки – початок і тяжкість симптомів¹; наявність класичних респіраторних симптомів (наявність болю в горлі, підвищення температури тіла, сірої плівки, що тісно спаяна з тканинами та кровоточить при спробі зняти, на мигдаликах або слизовій носа), інших клінічних проявів (наприклад, ураження середнього вуха, зовнішніх статевих органів, гортані), ураження шкіри
- Результати лабораторних досліджень (місцевої та/або референс-лабораторії) – анатомічна ділянка взятих зразків, результати токсигенності, якщо вони наявні, або інформація щодо часу їх очікування, та будь-які інші виявлені мікроорганізми
- Імовірні диференційні діагнози, наприклад, гемолітичний стрептокок групи А, *Staphylococcus aureus*, ураження ротоглотки, спричинене *Candida albicans*, *Arcanobacter haemolyticum*, *Borelia vincenti* (ангіна Венсана), аденовірусом, вірусом Епштейна-Барра, *Herpes simplex*, *Haemophilus influenzae*
- Прийом препаратів – деякі препарати рідко можуть спричинювати утворення плівчастих нашарувань, наприклад метотрексат.

Епідеміологічні дані

- Історія імунізації (вакцинація та ревакцинація, включаючи дати).
- Професія, наприклад, робота в клінічній мікробіологічній лабораторії та ін, де потенційно можна заразитися токсигенними штамами *Corynebacterium spp.*
- Протягом останніх 10-ти днів пацієнт:
 - мав контакт з хворим із підтвердженим діагнозом?
 - подорожував закордон в зону підвищеного ризику (особливо, Індійський півострів, Південно-Східна Азія, Африка, Південна Америка, держави колишнього Радянського Союзу та Східна Європа)?
 - мав контакт з тими, хто перебував у зоні підвищеного ризику?
 - мав контакт з будь-якими тваринами (у тому числі свійськими тваринами, відвідування ферми або зоопарку)?
 - вживав нещодавно непастеризоване молоко або молочні продукти.

2.2 Визначення випадків

Випадки слід класифікувати відповідно до клінічних та лабораторних критеріїв (див. нижче). Вони прийняті згідно попередніх визначень епідеміологічної документації (4, 62).

¹ Зверніть увагу, що у попередньо імунізованої/частково імунізованої людини може спостерігатися тільки біль у горлі, навіть якщо вона інфікована штаммом, що виробляє токсин

Підтверджений випадок токсигенної інфекції

- Класична дифтерія органів дихання² ТА
- АБО лабораторне підтвердження токсигенного штаму³, АБО
- Епідеміологічний зв'язок з лабораторно підтвердженим випадком, спричиненим токсигенним штамом.

АБО

- Лабораторне підтвердження токсигенного штаму³ з іншими клінічними симптомами дифтерії⁴.

Вірогідний випадок токсигенної інфекції

- Класична дифтерія органів дихання³ ТА
- Відсутність лабораторного підтвердження (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* поки не виділили з відповідного зразка або штам був виділений, ОДНАК, статус токсигенності ще не був підтверджений) ТА
- Відсутність епідеміологічного зв'язку з лабораторно підтвердженим випадком токсигенної інфекції

АБО

- пацієнт у надзвичайно тяжкому стані із виділеною культурою *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis*, ОДНАК з відсутністю даних щодо токсигенності (наприклад, дифтерія гортані).

АБО

- Інші симптоми дифтерії⁴ з підтвердженим епідеміологічним зв'язком з лабораторно підтвердженим випадком³.

Можливий випадок токсигенної інфекції

- Інші симптоми дифтерії⁴ (див. 2.1.2) ТА
- Виділення культури *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* з мазку з ротоглотки, шкіри або іншого відповідного матеріалу, ОДНАК статус токсигенності ще не підтверджено.

Безсимптомний носій токсигенного штаму

- Немає симптомів ТА
- Лабораторне підтвердження токсигенного штаму³ з будь-якої анатомічної ділянки.

Випадок інфекції, спричиненої НТТВ коринебактеріями

- Інші симптоми дифтерії⁴ (див. 2.1.2) ТА
- Виділення НТТВ коринебактерій (підтверджено методом ПЛР, тест Елека негативний) з глотки, шкіри або іншого відповідного мазка,

Безсимптомний носій НТТВ коринебактерій

- Немає симптомів ТА
- Лабораторне підтвердження НТТВ коринебактерій (підтверджено методом ПЛР, тест Елека негативний), виділених з будь-якої анатомічної ділянки.

² **Класична дифтерія органів дихання:** пацієнт із ураженням верхніх дихальних шляхів, що характеризується болем у горлі, невисокою гарячкою та плівчастими нашаруваннями на мигдаликах, слизовій глотки або носа, що погано знімаються шпателем.

³ **Лабораторне підтвердження токсигенного штаму:** Виділення референс-лабораторією з матеріалу хворого коринебактерій, що продукують дифтерійний токсин (за ПЛР та/або тестом Елека). Для визначення тактики дій у сфері охорони здоров'я виявлений методом ПЛР нетоксигенний штам, що переносить тох-ген, вважається лабораторно підтвердженим.

⁴ **Інші клінічні симптоми дифтерії:** пацієнт з легкими симптомами ураження органів дихання без наявних плівчастих нашарувань або пацієнт з ураженням шкіри, для яких отримано лабораторне підтвердження наявності *C. diphtheriae* або *C. ulcerans* в мазку з ротоглотки або шкіри. Дуже рідко спостерігаються ураження ендокарду, гортані, кон'юнктиви, середнього вуха та статевих органів.

Виключення дифтерії

- Якщо виділено інші мікроорганізми або нетоксигенні штами коринебактерій, то ці випадки не розглядаються як вірогідний або можливий.

2.3 Лабораторне підтвердження та строки проведення заходів громадського здоров'я (див. Додаток 1)

Після виділення коринебактерій у місцевій мікробіологічній лабораторії підтвердження буде базуватися на подальших дослідженнях, проведених РНЕ RVPBRU. Іноді доцільно розпочинати проведення протиепідемічних заходів до отримання підтвердження від RVPBRU. Це рішення має бути прийняте, в ідеалі, за погодженням з командою РНЕ RVPBRU в Коліндейлі або черговим лікарем, а також на основі оцінки ризику наступним чином:

Для **підтвердженого** або **вірогідного** випадку дифтерії або безсимптомного носія токсигенних штамів *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis*, негайно розпочинають повні протиепідемічні заходи, не чекаючи результатів дослідження токсигенності.

Для **можливих** випадків дифтерії протиепідемічні заходи, як правило, можуть бути відкладені до тих пір, поки не будуть отримані результати тесту токсигенності, після чого ці випадки будуть розглядатися як підтверджена токсигенна інфекція або випадок інфекції, спричиненої нетоксигенним штамом коринебактерії, що переносить ген токсигенності, або діагноз дифтерії буде виключено.

Уразі **можливих** випадків дифтерії в деяких ситуаціях мають бути розглянуті певні дії охорони громадського здоров'я (такі як ініціатива взяття мазка та проведення хіміопрфілактики, а також відсторонення від роботи осіб, які мали тісний контакт, серед професій із високим ризиком) перш ніж стануть доступними результати токсичності. До таких ситуацій належать:

- Якщо існують епідеміологічні фактори, що підвищують вірогідність виділення токсигенного штаму(див. 2.1) АБО
- Якщо існує високий ризик для громадського здоров'я, але клінічна або епідеміологічна інформація недостатня або відсутня, наприклад, підозра на дифтерію у медичного працівника з нез'ясованим вакцинальним статусом, який перебував в ендемічному регіоні ТА
- Результати тесту токсигенності навряд чи будуть доступні протягом 24-х годин.

Після отримання результатів тесту токсигенності:

- Для підтвердженого випадку токсигенної інфекції – протиепідемічні заходи проводяться в повному обсязі по відношенню до тих, хто мав тісний контакт.
- Для випадку, спричиненого НТТВ коринебактеріями (підтверджено ПЛР, тест Елека негативний), слід розглядати проведення протиепідемічних заходів по відношенню до тих, хто мав тісний контакт (обговорити з RVPBRU).
- Для випадку, коли діагноз дифтерії виключено, необхідно припинити подальші протиепідемічні заходи: припиняється епідемічне розслідування та дії по відношенню до контактних осіб. Рідко, коли при обстеженні контактної особи було зроблено мазок і отримано культуру *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis*, необхідно провести тестування на токсигенність та оцінку ризику.

2.3.1. Бактеріологічне дослідження

Забір мазків для проведення бактеріологічного дослідження (з носа, ротоглотки, рани або ураження шкіри) необхідно проводити до початку антибактеріальної терапії. Якщо є нашарування, то за можливості, мазок слід взяти з-під нього, або частину нашарування необхідно видалити.

Однак, навіть якщо антибіотикотерапію вже розпочали, забір матеріалу для дослідження все одно слід проводити.

Лікарі мають попередити місцеву лабораторію про підозру на дифтерію.

2.3.2. Визначення токсигенності

Всі потенційно токсигенні культури коринебактерій (*C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis*) повинні бути направлені до РНЕ RVPBRU для підтвердження, ідентифікації збудника та визначення токсигенності (74).

Ідентифікація/підтвердження та визначення токсигенності спочатку виконуються за допомогою ПЛР у реальному часі (qПЛР) ДНК даного зразка. Ті зразки, де отримано позитивний результат ПЛР на наявність гена токсигенності, направляються на тест Елека на виявлення токсигенності.

Не дивлячись на те, що зразки, в яких наявний ген токсигенності за ПЛР, будуть в подальшому направлені на тест Елека, **подальші дії мають бути розпочаті як по відношенню до токсигенних випадків, не чекаючи результату цього тесту.**

Як сказано вище, рідко спостерігаються штами *C. diphtheriae*, які є позитивними на наявність гена токсигенності ПЛР, але не експресують токсин, тобто є негативними при тесті Елека (див. Розділ 1.6.1). Це спостерігається дуже рідко у Великій Британії (68). Вони не спричиняють дифтерію, і тому пацієнти не отримують лікування антитоксином. Якщо їх виявляють у пацієнтів з клінічними проявами або у безсимптомних носіїв, то таким пацієнтам призначається, однак, антибіотикотерапія в повному обсязі, як і при виявленні токсигенних штамів (див. Розділ 2.9).

Направлення зразка для тестування токсигенності

Повідомте RVPBRU (телефон 0208 327 7887) перед направленням потенційно токсигенних зразків для тестування на токсигенність протягом робочого дня в будні дні. Поза робочого часу, будь ласка, повідомте чергового лікаря у Коліндейлі за номером 0208 200 4400. Завжди використовуйте [Форми для запиту RVPBRU \(R3\)](#)⁵ та залишайте повні контактні телефонні номери у формі. Направити зразки за адресою:

Respiratory and Vaccine Preventable Bacteria Reference Unit (RVPBRU),
Bacteriology Reference Department,
Public Health England - Colindale,
61 Colindale Avenue,
London NW9 5HT

Щоб забезпечити своєчасне тестування зразків, ми рекомендуємо відправляти зразки кур'єром, а не службою доставки.

Робота служби

Зразки, отримані до 12 години протягом робочого тижня з понеділка по п'ятницю, обробляються протягом дня, а результат отримується до кінця робочого дня. Результати зі зразків, отриманих після 12 годин з понеділка по четвер, повідомляються на наступний день (або раніше, залежно від часу надання зразків). Зразки, отримані між 12 год п'ятниці до 12 год суботи будуть оброблятися і повідомлені в суботу після обіду (або раніше). Зразки, отримані після 12 годин в суботу, як правило, обробляються в понеділок. Подібним чином служба працює по понеділкам в Банківські свята. Важливо зателефонувати перед тим, як надсилати зразки для перевірки у суботу чи святкові дні, інакше вони не будуть оброблятися. Якщо вам потрібні додаткові деталі поза робочими годинами, будь ласка, зв'яжіться з колегою, який працює у Коліндейлі (0208 200 4400). Результати тестування будуть повідомлятися за телефоном за номером, вказаним у формі запиту (R3).⁵ Переконайтеся, що надано повну контактну інформацію для надання звітності.

2.4 Повідомлення про випадки

Повідомлення повинно бути зроблено відповідно до обов'язків, наведених у розділі 1.4. Лікарі мають повідомляти про всі випадки, незалежно від того, чи вони є підтвердженими,

⁵ Форма для запиту RVPBRU (R3) доступна за посилання:

<https://www.gov.uk/government/publications/vaccine-preventable-bacteria-section-request-form>

вірогідними або можливими, та про безсимптомних носіїв, телефоном в той же день в місцевий відділ НРТ.

Мікробіологічні лабораторії мають повідомляти про **всі** випадки виділення *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* і, в ідеалі, *C. pseudotuberculosis* телефоном в місцевий відділ НРТ.

Окрім обов'язкової процедури повідомлень, зв'язок має бути налагоджений між відділенням мікробіології, лікарями-інфекціоністами, лікарями інших спеціальностей, лікарями загальної практики, лікарем місцевої служби охорони здоров'я та РНЕ ІНБСД (Immunisation, Hepatitis, and Blood Safety Department – Відділ імунізації, гепатиту та безпеки крові) Коліндейла та RVPBRU. Місцеві НРТ повинні обговорити ті випадки, інформація про які надійшла поза робочим часом, з черговим лікарем у РНЕ Коліндейла (0208 200 4400).

На рис. 1 зображено взаємозв'язок місцевої лабораторії, місцевої служби охорони здоров'я Клінічне повідомлення, референс-лабораторії та ІНБСД та РНЕ Коліндейла.

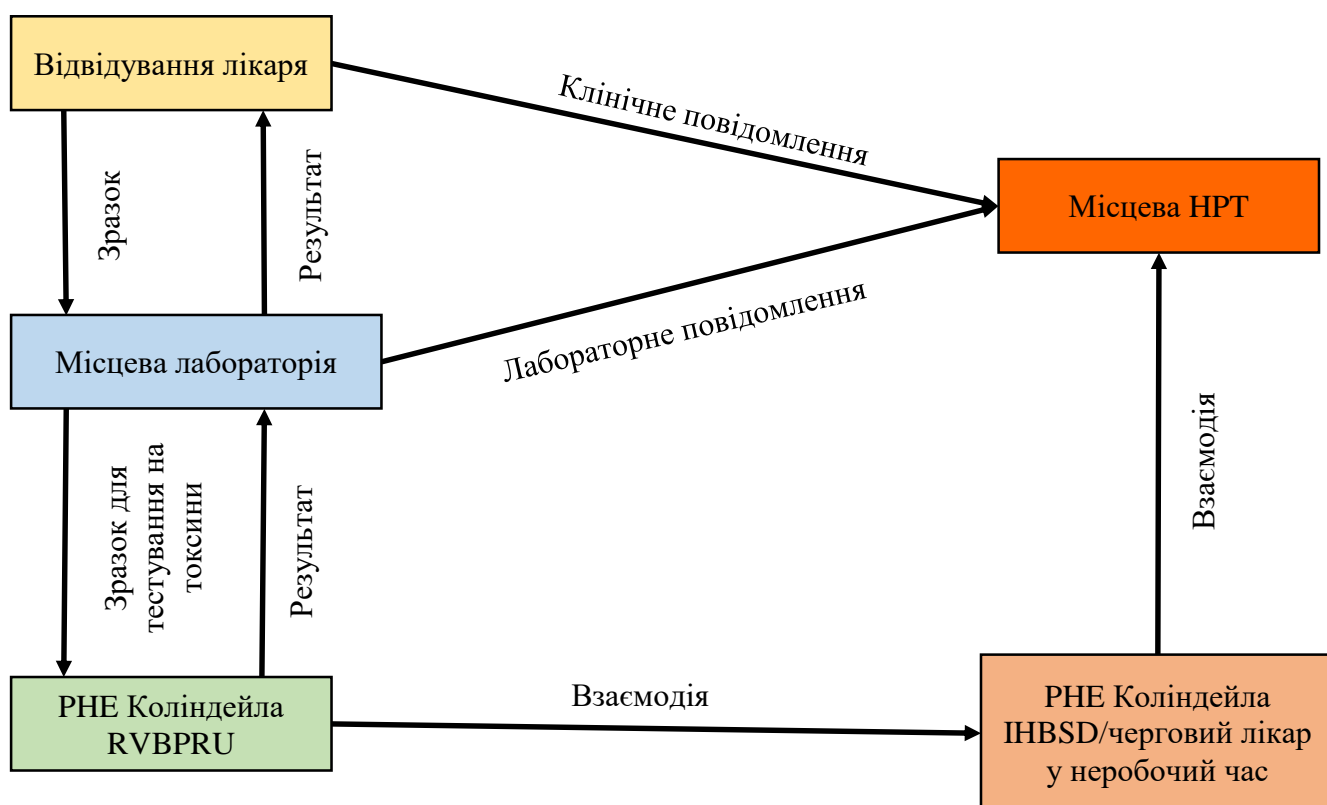


Рис.1. Схема визначення випадків та взаємодія між відділами

2.5 Група з контролю захворюваності

Для більшості випадків підтвердженої чи вірогідної дифтерії слід скликати ІСТ (Incident Control Team – Група з Контролю Захворюваності) [Група з контролю спалаху (Outbreak Control Team (ОСТ) в Уельсі)]. Склад групи може змінюватись залежно від місцевих умов, але, як правило, вона включає:

- заступника директора з охорони здоров'я;
- консультанта з питань контролю за інфекційними хворобами/консультант з охорони здоров'я;
- місцевого консультанта-мікробіолога;
- консультуючого лікаря, відповідального за догляд за пацієнтом;
- консультанта з інфекційних хвороб;
- медсестру з інфекційного контролю;
- представника від РНЕ Коліндейла (ІНБСД та RVPBRU)
- групу по роботі з комунікаціями.

Крім того, директор Центру РНЕ, директор Громадського Здоров'я місцевої влади (тільки для Англії) та консультант-епідеміолог з Місцевої служби епідеміології мають бути

повідомлені, і можуть бути включені до ІСТ^{6,7}. Національний центр має повідомляти про підтверджені випадки відповідній секції Департаменту охорони здоров'я.

У випадках інфекції, спричиненої токсигенними *C. ulcerans*, до ІСТ/ОСТ слід включити місцевого представника АРНА (Animal and Plant Health Agency – Агенство охорони тварин та рослин), якщо підозрюється, що джерелом інфекції є тварини та/або непастеризоване молоко ферм Великої Британії, або імпортовані молочні продукти. Представник АРНА забезпечує інформування DEFRA (Department for Environment, Food and Rural Affairs – Департамент довкілля, продовольства та сільських територій) про деталі випадку, а також, якщо це буде необхідно, місцевих колеґ-ветеринарів.

2.6 Ведення випадків підтвердженої чи вірогідної дифтерії, спричиненої *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* (див. Додаток 2).

2.6.1 Ізоляція

Необхідно ізолювати хворих з підтвердженими або вірогідними випадками в лікарні та запровадити заходи попередження розповсюдження інфекційної хвороби з повітряно-крапельним механізмом передачі, наприклад, використання рукавичок, фартуху та хірургічної маски (75). Продовжуйте ізолювати доти, доки дві культури з носа та ротоглотки (або з ураження шкіри при дифтерії шкіри), взяті щонайменше через 24 години після завершення антибіотиків, є негативними для токсигенних *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* (9).

Якщо випадок легкий і не потребує госпіталізації, радимо обмежити контакт хворого з іншими до закінчення відповідного курсу антибіотиків, наприклад, хворому не можна відвідувати лікаря загальної практики для подальших обстежень.

Також доцільно взяти мазки з носа та ротоглотки у осіб, які мали тісний контакт (див. Розділ 2.9).

2.6.2 Направлення

Вірогідні або підтверджені випадки дифтерії мають бути направлені до спеціалізованого інфекційного відділення/консультанта.

2.6.3 Лікування антитоксином

Дифтерійний антитоксин слід застосовувати лише для підтверджених або вірогідних випадків дифтерії в лікарні. Дифтерійний антитоксин слід призначати у випадку класичної дифтерії органів дихання, не чекаючи лабораторного підтвердження.

У більшості випадків дифтерії шкіри значне поглинання токсину є малоімовірним, і тому ризик призначення антитоксину зазвичай вважається таким, що значно перевищує його користь. Тим не менше, якщо виразка при дифтерії шкіри є достатньо великою (тобто більше 2 см²), і особливо якщо вона має вигляд мембранозної, призначення антитоксину є оправданим (76).

Дифтерійний антитоксин отримують із сироватки коней, і тому анафілактичні реакції зустрічаються частіше, ніж при лікуванні людським імуноглобуліном. Пробу на чутливість до чужорідного білку слід проводити, як описано в «Короткому описі характеристик препарату» (Summary of Product Characteristics – SPC). Потрібно дотримуватися місцевих правил для лікування анафілаксії.

Коментар робочої групи: станом на квітень 2018 року в Україні медична допомога при алергії надається відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію», що затверджен наказом МОЗ України

⁶ Документ РНЕ «[Ведення спалаху інфекційних хвороб: оперативні вказівки](#)» містить детальну інформацію про групу з контролю захворюваності, яка доступна за посиланням <https://www.gov.uk/government/publications/communicable-disease-outbreak-management-operational-guidance>

⁷ Документ Уряду Уельсу «[План ведення спалаху інфекційної хвороби в Уельсі](#)» доступний за посиланням <http://wales.gov.uk/topics/health/protection/communicabledisease/publications/outbreakplan/?lang=en>

від 30.12.2015 № 916 та доступний в Реєстрі медико-технологічних документів за посиланням <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/55-medykamentozna-alerhiia>.

Зверніться до співробітника РНЕ RVPBRU або чергового лікаря, якщо розглядаєте питання використання антитоксину (0208 200 4400). Вони нададуть поради щодо подробиць поточного запасу та дозування, оскільки виробники змінюються, а дозування специфічні для кожного виробника (докладніше в довіднику з імуноглобулінів <https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use>). Також надайте детальну інформацію про контактних в одній з п'яти центрів громадського здоров'я.

Коментар робочої групи: станом на квітень 2018 в Україні інформація щодо способу використання лікарського засобу представлена в Інструкціях до медичного застосування. Зі змістом інструкції до конкретного лікарського засобу можна ознайомитися в Державному реєстрі лікарських засобів України (<http://www.drlz.com.ua>).

2.6.4 Антибіотикотерапія

Необхідно лікувати підтверджені або вірогідні випадки, щоб усунути мікроорганізм і запобігти поширенню. Це не замінює лікування антитоксином.

Всі мазки на дослідження слід забирати до початку антибіотикотерапії. Якщо її уже розпочато, то мазки все одно треба взяти.

Емпіричним вибором антибіотиків є макроліди (еритроміцин, азитроміцин або кларитроміцин) або бензилпеніцилін, всі вони активні *in vitro* проти *C. diphtheriae* та *C. ulcerans* (77). При непереносимості еритроміцину (за наявності шлунково-кишкових побічних ефектів), слід призначати альтернативний макролід, такий як азитроміцин або кларитроміцин (1). Парентеральний бензилпеніцилін або еритроміцин необхідно застосовувати до тих пір, поки пацієнт не зможе легко ковтати, після чого слід продовжувати пероральне використання еритроміцину або пеніциліну V, використовуючи дозу відповідно до Британського Національного Формуляру (British National Formulary – BNF). При тяжкій хворобі можна призначати і бензилпеніцилін, і еритроміцин парентерально, доки не будуть отримані результати чутливості до антибіотиків. У Великій Британії недостатньо інформації щодо антибіотикочутливості циркулюючих штамів *C. diphtheriae* та *C. ulcerans*.

Коментар робочої групи: в Україні щороку оновлюється Державний формуляр лікарських засобів. Чинний випуск доступний на сайті Державного експертного центру МОЗ України (<http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>).

Антибіотикотерапію слід продовжувати впродовж 14-ти днів на основі місцевих даних про антибіотикочутливість. Після завершення антибіотикотерапії елімінація збудника повинна бути підтверджена негативним результатом бактеріологічного посіву мазка з носоглотки при респіраторній формі дифтерії, а у випадках дифтерії шкіри – мазком з носоглотки та шкіри. Якщо все-таки відбувається виділення культури коринібактерій після припинення антибіотикотерапії, після обговорення з місцевими мікробіологами слід призначити додатковий курс лікування антибіотиками ще на 10 днів.

Лікування підтверджених чи вірогідних випадків дифтерії шкіри також включає ретельну обробку ураження.

2.6.5 Імунізація

Перенесена інфекція не завжди є запорукою вироблення адекватного рівня антитоксичних антитіл, тому у випадках підтвердженої або вірогідної дифтерії пацієнти повинні отримувати бустерні дози вакцини, що містить дифтерійний анатоксин, або імунізацію відповідно до віку і отриманих щеплень (рис. 2). Для дорослих з повною вакцинацією в анамнезі (п'ять доз вакцини, що містять дифтерійний анатоксин) найкращим варіантом є вакцина, що містить протиправцевий анатоксин/протидифтерійний анатоксин в низькій дозі/інактивовану вакцину проти поліомієліту (Td/IPV). Якщо остання доза була введена протягом останніх 12 місяців, то введення бустерної дози непотрібно.

Пацієнти мають бути імунізовані після досягнення клінічної стабільності.

Додаткову інформацію про вакцинацію проти дифтерії дивіться в розділі 15 «Зеленої Книжки» РНЕ: Імунізація проти інфекційних хвороб, що доступна на сайті <https://www.gov.uk/government/publications/diphtheria-the-green-book-chapter-15>.

Коментар робочої групи: порядок проведення профілактичних щеплень в Україні передбачений «[Календарем профілактичних щеплень в Україні](#)», що затверджений наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595 (із змінами та доповненнями) та зареєстрований в Міністерстві юстиції України 10.10.2011 за №1159/19897.

Рисунок 2. Рекомендована вакцинація відповідно до віку та стану у випадках підтвердженої або вірогідної дифтерії

Якщо протягом останніх 12 місяців вакцина, що містить дифтерійний анатоксин, не вводилася:

Імунізовані діти віком до 10 років: одна ін'єкція адсорбованої вакцини, що містить дифтерійний анатоксин (наприклад, Td/IPV, dTaP/IPV або DTaP/IPV)

Імунізовані діти у віці більше 10 років і дорослі: одна ін'єкція адсорбованої вакцини в низькій дозі, що містить дифтерійний анатоксин для дорослих (наприклад, Td/IPV)

Неімунізовані діти віком до 10 років: три ін'єкції адсорбованої вакцини, що містить повну дозу дифтерійного анатоксину (наприклад, DTaP/IPV/Hib) з інтервалами в 1 місяць

Неімунізовані діти у віці старше 10 років і дорослі: три ін'єкції адсорбованої вакцини, що містить дифтерійний анатоксин в низькій дозі (наприклад, Td/IPV) з інтервалами в 1 місяць

Невідомий анамнез вакцинації: якщо немає достовірної історії попередньої імунізації, слід припустити, що пацієнт неімунізований та призначити вакцинацію за вищенаведеною схемою.

2.7 Ведення випадків можливої дифтерії, спричиненої *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis* (див. Додаток 2).

Слід вжити наступних заходів:

- **Ізоляція:** ізолювати пацієнтів з можливою дифтерією, які перебувають у лікарні відповідно до розділу 2.6.1, і закрити шкірні ураження. Пацієнтам з можливою дифтерією, які перебувають вдома, слід порадижити обмежити контакти з тими, хто не проживає з ними, до отримання результатів мікробіологічного дослідження. Переконайтеся, що зразки надсилаються в РНЕ RVPBRU для визначення токсигенності (див. 2.3.2). Зв'яжіться з мікробіологами в місцевій або референс-лабораторії.
- **Направлення:** випадки можливої дифтерії повинні бути оцінені місцевим клініцистом, щоб переконатись, що немає клінічних симптомів, властивих класичній дифтерії (і тому їх слід розглядати як вірогідний випадок).
- **Лікування:** Лікування випадку проводиться лише на основі клінічних даних. Антибіотикотерапія повинна включати макролід (еритроміцин/klarитроміцин) або відповідний пеніцилін (див. 3.3.4).
- **Імунізація.** Більшість випадків можливої дифтерії будуть перекласифіковані після результатів токсигенності, і можна вирішити питання про вакцинацію. Якщо неможливо перекласифікувати, забезпечте необхідну імунізацію (рис. 2).

2.8 Ведення безсимптомних носіїв

Безсимптомних носіїв токсигенних штамів слід лікувати антибіотиками за тією схемою, що і контактних осіб, з подальшим дослідженням мазків з носо- та ротоглотки або шкіри, зробленими по завершенню терапії для підтвердження елімінації збудника.

2.9. Ведення випадків інфекції, спричиненої нетоксигенними коринебактеріями, що переносять ген токсигенності

Осіб, у яких підтверджено наявність нетоксигенного штаму коринебактерій, що переносять ген токсигенності, слід лікувати антибіотиками (див. Розділ 1.6.1), і їм необхідно запропонувати вакцинацію згідно з рис. 2 у якості запобіжного заходу. Для підтвердження ерадикації необхідно взяти мазки з носо- та ротоглотки або шкіри для бактеріологічного дослідження після завершення курсу антибіотикотерапії.

2.10 Ведення осіб, які мали тісний контакт із хворими на дифтерію, безсимптомними носіями та хворими на дифтерію, спричинену NTTB коринебактеріями (див. Додаток 3)

2.10.1 Визначення для «осіб, які мали тісний контакт»

Оскільки ризик зараження безпосередньо пов'язаний з близькістю та тривалістю контакту, профілактика необхідна, коли контакт з хворим або носієм був тривалим в умовах місця проживання або коли мав місце тимчасовий тісний контакт безпосередньо з великими краплями або секретами (згідно принципів, прийнятих для менінгококової інфекції) або якщо відбувся контакт з відкритою ранюю при дифтерії шкіри.

Приклади контактів, які слід розглянути для призначення профілактики, наведені на рисунку 3.

- Ті, хто проживають в одному домі/квартирі із хворим,
- студентських гуртожитках – ті, хто проживає на одному коридорі/в квартирі зі спільною кухнею із хворим – відповідно до місцевої ситуації.
- Поцілунки / сексуальні контакти хворого на дифтерію.
- Медичні працівники, які виконували реанімаційні заходи (штучне дихання рот-в-рот) або інкубацію хворого на дифтерію або обробляли рану при дифтерії шкіри. Див. Розділ 2.12 для ведення групи випадків.

Рисунок 3. Приклади контактів, які слід розглянути для призначення профілактики

Ризик передачі в інших випадках повинен оцінюватися в індивідуальному порядку місцевим керівником у галузі охорони здоров'я. Види контактів, які навряд чи потребують профілактики:

- друзі, родичі та опікуни, які регулярно відвідують будинок хворого;
- контактні в шкільному класі;
- ті, хто працює на одному робочому місці;
- Медичний персонал, який мав контакт з хворим на дифтерію без забруднення виділеннями з дихальних шляхів або рани.

Досвід з іншими інфекційними хворобами з повітряно-крапельним механізмом передачі свідчить, що ризик передачі хвороби на літаку є низьким, особливо якщо контакт із хворою людиною становить менше восьми годин (76). Контакт із хворим в громадському транспорті також становить низький ризик. Максимальний інкубаційний період для дифтерії становить 10 днів; однак тривалість може бути більшою у безсимптомних носіїв, але є мало доказів. Таким чином осіб, які мали тісний контакт, слід визначити за 10 днів з моменту появи симптомів дифтерії у хворої особи. Для безсимптомних носіїв – виявити наявних осіб, які мали тісний контакт; якщо є підозра на час інфікування, визначте осіб, які мали тісний контакт, з цього моменту та будь-яких недавніх контактних осіб, які можуть бути вразливими до інфекції.

2.10.2 Ведення осіб, які мали тісний контакт з особами із підтвердженим та вірогідним випадком дифтерії, випадком, спричиненим NTTB коринебактеріями (див. Додаток 2)

Веденням цих випадків займається місцева НРТ.

i) Розслідування та моніторинг осіб, які мали тісний контакт

Інформування та самоконтроль: Персонал охорони здоров'я має інформувати осіб, які мали тісний контакт, про те, що вони можуть захворіти на дифтерію, а також пояснити симптоми (підвищення температури, біль у горлі, набрякання шийних лімфатичних вузлів, поява мембранозних нашарувань) і порадити їм терміново звертатися за медичною допомогою при появі подібних ознак. Слід встановити епідеміологічний анамнез, оскільки особа, яка мала тісний контакт, може бути джерелом інфекції. Особам, які мали тісний контакт, слід рекомендувати самоконтроль протягом 10-ти днів з дати останнього контакту з хворою особою. Для тих, хто не може виконувати самоконтроль (наприклад, діти), персонал охорони здоров'я повинен підтримувати зв'язок з особами, відповідальними за догляд за цією особою (наприклад, сімейні лікарі, особи, що доглядають за будинком, сім'я).

Взяття мазків: Персонал охорони здоров'я повинен повідомити сімейному лікарю про ситуацію та надати інформаційний лист про дифтерію (Додаток 3). Вони, в свою чергу, повинні організувати взяття мазків у осіб, які мали тісний контакт, що має включати мазки з носо- та ротоглотки, а також з будь-яких уражень шкіри; робиться перед призначенням хіміопрфілактики. Це дозволить виявити безсимптомних носіїв.

ii) Хіміопрфілактика осіб, які мали тісний контакт

Після взяття мазків з носо- та ротоглотки, особам, які мали тісний контакт із хворими з підтвердженою чи вірогідною дифтерією та безсимптомними носіями, слід призначити прфілактику антибіотиками, незалежно від результату бактеріологічного дослідження для того, щоб:

- лікувати хворобу в інкубаційному періоді ТА
- запобігти носійству і тим самим зменшити ризик розповсюдження серед інших чутливих осіб.

Рекомендованими засобами для хіміопрфілактики є еритроміцин (7 днів) або одна внутрішньом'язова (в/м) ін'єкція бензилпеніциліну в дозуванні, рекомендованому Британським національним формуляром (British National Formulary – BNF).

Якщо є непереносимість еритроміцину, слід приймати альтернативний макролід, такий як азитроміцин або кларитроміцин.

Якщо початкові мазки є позитивними на наявність коринібактерій, їх слід вести відповідно до розділу 2.10.

Примітка: Дифтерійна антитоксична сироватка більше не застосовується у Великій Британії для прфілактики дифтерії через ризик гіперчутливості.

iii) Відсторонення від роботи осіб, які мали тісний контакт, серед професій з підвищеним ризиком

Особи, які мали тісний контакт із особами із підтвердженими або вірогідними випадками дифтерії та безсимптомними носіями, які працюють на наступних посадах, пов'язаних з високим ризиком поширення хвороби, повинні бути відсторонені від роботи та розпочати хіміопрфілактику.

- Ті, хто працюють з обробкою продуктів харчування (особливо ті, хто займається виробництвом молочних продуктів – для *C. ulcerans*).
- Медичні та соціальні працівники.
- Ті, хто працюють з невакцинованими дітьми.

Цей список не є повним, і можуть існувати інші випадки, коли відсторонення було б доречним. Рішення про відсторонення осіб, які мали тісний контакт, має здійснюватися місцевим органом охорони здоров'я на основі індивідуальної оцінки ризику.

Усім контактним особам необхідно взяти мазки з носо- та ротоглотки на дослідження до початку хіміопрфілактики. Якщо початкова культура є негативною, вони можуть повернутися до роботи, продовжуючи хіміопрфілактику. Якщо початкова культура є позитивною, то вони повинні залишатися відстороненими від роботи до отримання результату дослідження мазків з носо- та ротоглотки, взятих через 24 години після закінчення курсу

хіміопротекції. Вони можуть повернутися до роботи після отримання негативного результату бактеріологічного дослідження.

iv) Вакцинація осіб, які мали тісний контакт

Особи, які мали тісний контакт із особами з підтвердженою або вірогідною дифтерією та безсимптомними носіями, повинні бути імунізовані вакциною, що містить дифтерійний анатоксин, за винятком випадків, коли впродовж попередніх 12-ти місяців була проведена вакцинація дифтерійним анатоксином. Будь ласка, зверніть увагу на графік, наведений на рис. 2.

2.11 Ведення осіб, які мали тісний контакт з особами з позитивним результатом бактеріологічного посіву з носоглотки на *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* або *C. pseudotuberculosis*

Необхідно негайно відправити відповідні зразки для визначення токсигенності. Якщо у контактної особи з'явилися симптоми хвороби, починайте антибіотикотерапію як необхідно у відповідності з клінічною ситуацією. Якщо симптоми відсутні, дочекайтесь результату токсигенності.

Після отримання результатів токсигенності, дійте наступним чином:

- безсимптомний випадок з нетоксигенним штамом – відмінити антибіотики;
- безсимптомний випадок з токсигенним штамом – вести в подальшому як безсимптомного носія (розділ 2.8);
- симптоматичний випадок з виявленим нетоксигенним штамом – вести відповідно до клінічної ситуації;
- симптоматичний випадок з виявленим токсигенним штамом – вести як підтверджений випадок (розділ 2.6);
- безсимптомний та симптоматичний випадок з виділеним нетоксигенним штамом коринебактерії, що переносить ген токсигенності (ПЛР+, тест Елека-) – вести як випадок, спричинений нетоксигенним штамом коринебактерії, що переносить ген токсигенності (розділ 2.9).

2.12 Ведення контактних тварин у підтверджених токсигенних випадках, спричиненими тільки *C. ulcerans*

Обговоріть з групою контролю над поширеністю/спалахом інфекційних хвороб та АЗТР (Агенція зі здоров'я тварин та рослин), щоб прийняти рішення щодо відповідних дій щодо виявлення та ведення потенційного тваринного джерела (джерел) та оцінки ризику серед тваринних господарств, таких як ферми, де існує потенціал для контакту з декількома тваринами або видами.

Іноді може виникнути необхідність визначити носійство у потенційних тваринних джерел, взявши зразки на дослідження, коли, наприклад, непастеризоване молоко або молочні продукти, або тварина, знаходилися у тісному контакті з підтвердженим випадком або підозрюваним джерелом. АЗТР та РНЕ RVPBRU порадить з приводу забору та аналізу тваринних зразків. Інфекція *C. ulcerans* не є хворобою, що підлягає реєстрації у тварин, і навряд чи вона буде покрита страховими полісами свійських тварин. Тому перед тестуванням контактних тварин важливо обговорити наслідки отримання позитивного результату з власником, а саме: i) вартість будь-яких приватних консультацій ветеринарів; ii) вартість і потенційний результат лікування антибіотиками, включаючи можливі побічні ефекти, iii) забір мазків для підтвердження кліренсу, і iv) необхідність подальшого лікування. Ветеринарному персоналу АЗТР необхідно обговорити ветеринарні питання з власниками. У двох випадках, коли у собаки та людини було виявлено невизначений штам, виявилось, що 10-денний курс комбінації спіраміцину та метронідазолу сприяв звільненню організму собаки від мікроорганізмів (78).

2.13 Ведення групи НТТВ коринебактерій

З розробкою ПЛР-діагностики почали виявляти групи НТТВ коринебактерій (*C. diphtheriae/C. ulcerans*), хоча і рідко. Визначення групи нетоксигенних коринебактерій, що

переносять ген токсигенності, має супроводжуватися визначенням типу нуклеотидної послідовності в RVPBRU для підтвердження зв'язку між зразками. Подальші дії включають:

- скликання ІСТ (див. Розділ 2.5);
- ведення випадку (див. Розділ 2.6);
- розглядання активного ведення осіб, які мали тісний контакт із випадками дифтерії (у більшості випадків є доречним). ІСТ має вирішити, чи відповідає конкретний випадок визначенню «особи, яка мала тісний контакт» (див. Розділ 2.9). Наприклад, в медичних установах медичні працівники, які не виконували відповідних індивідуальних захисних заходів, можуть вважатися особами, які мали тісний контакт;
- обговорення випадку з IHBSD PHE Коліндейла.

2.14 Комунікації

Поширюйте інформацію негайно та відповідним чином контактним, щоб допомогти зрозуміти, звести до мінімуму тривогу та запобігти розповсюдженню чуток (довідкову інформацію можна див. в Додатку 3).

Подумайте про інформування закладів, таких як школи та дитячі садки, а в деяких ситуаціях та за необхідності – у більш широких масштабах.

При випадку підтвердженої дифтерії необхідно зробити повідомлення в пресі. Основні положення можуть включати:

- виникнення випадку;
- шанс розповсюдження дифтерії невисокий, оскільки більшість людей імунізовані;
- особам, які мали тісний контакт із особами з підтвердженою дифтерією, необхідно взяти мазки на дослідження та провести профілактику антибіотиками;
- необхідно перевірити вакцинальний статус осіб, які мали контакт, і за необхідності запропонувати імунізацію.

Місцевий орган охорони здоров'я повинен використовувати цю можливість, щоб підкреслити загальну важливість вакцинації у профілактиці інфекційних хвороб.

Коментар робочої групи: інформація щодо розробників настанови та інших учасників представлена в оригінальному документі і доступна на [сайті PHE](#).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

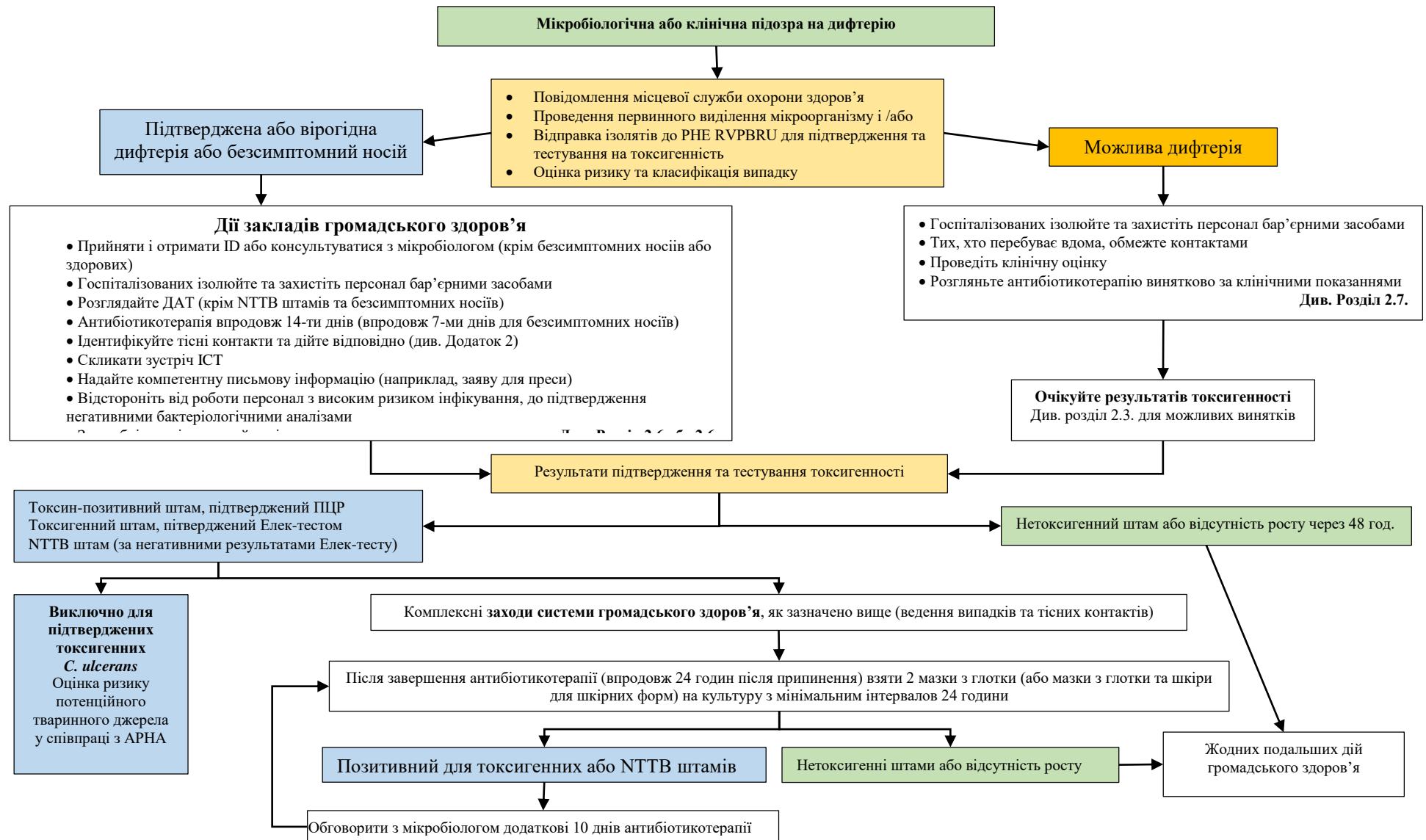
1. Begg N. Manual for the management and control of diphtheria in the European Region. Copenhagen: World Health Organisation; 1994.
2. Ganeshalingham A, Murdoch I, Davies B, Menson E. Fatal laryngeal diphtheria in a UK child. *Arch Dis Child*. 2012;97(8):748-9.
3. Farizo KM, Strelbel PM, Chen RT, Kimbler 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(1):59-68.
4. Skin Conditions. In: Maegrath B, editor. *Clinical Tropical Diseases*. 9th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989.
5. Bowler IC, Mandal BK, Schlecht B, Riordan T. Diphtheria--the continuing hazard. *Arch Dis Child*. 1988;63(2):194-5.
6. Health Protection Agency. A case of toxigenic cutaneous *Corynebacterium ulcerans* Health Protection Report. 2011; 5(50).
7. Wagner KS, White JM, Crowcroft NS, De Martin S, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect*. 2010;138(11):1519-30.
8. MacGregor RR. *Corynebacterium Diphtheriae*. In: Mandell, Bennett, Dolin, editors. *Principles and Practice of Infectious diseases*. 7th ed. Orlando, FL: Saunders Elsevier; 2009. p. 2687-95.
9. Efstratiou A, George RC. Microbiology and Epidemiology of Diphtheria. *Reviews in Medical Microbiology*. 1996;7(1):31-42.
10. Clarridge J, Popovic T, Inzana T. Diphtheria and other corynebacterial and coryneform infections. In: Collier LB, A.; Sussman, M. , editor. *Topley and Wilson's microbiology and microbial infections*. 10th ed. London: Arnold; 1998. p. 348-52.
11. De Zoysa A, Fry NK, Efstratiou A, Harrison T. Detection of diphtheria toxin gene-bearing and non-toxin gene-bearing *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans*/*Corynebacterium pseudotuberculosis* using a quadruplex Rotor-Gene Q PCR assay. *European Scientific Conference on Applied Infectious Diseases Epidemiology (ESCAIDE)*; 5-7 November 2014 Stockholm, Sweden 2014.
12. Heymann D. Diphtheria. In: DL H, editor. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. Washington DC: American Public Health Association; 2004. p. 171-6.
13. Centers for Disease Control and Prevention. *Pinkbook: Epi and Prev of VPD*. 12th ed. Atlanta, GA: CDC; 2012.
14. Dudley S. *The spread of droplet infection in semi-isolated communities: diphtheria*. London: HMSO; 1926.
15. McGouran DCR, Ng SKF, Jones MR, Hingston D. A case of cutaneous diphtheria in New Zealand. *N Z Med J*. 2012;125(1350):93-5.
16. Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kupreviciene N, Paberza R, et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(4):519-25.
17. Koopman JS, Campbell J. The role of cutaneous diphtheria infections in a diphtheria epidemic. *J Infect Dis*. 1975;131(3):239-44.
18. Wagner KS, White JM, Lucenko I, Mercer D, Crowcroft NS, Neal S, et al. Diphtheria in the postepidemic period, Europe, 2000-2009. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(2):217-25.
19. Public Health England. *Diphtheria - Epidemiological data*. London: PHE; 2014 [cited 30th March 2014]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/diphtheria-guidance-data-and-analysis#epidemiology-and-surveillance>.
20. Lindhusen-Lindhé E, Dotevall L, Berglund M. Imported laryngeal and cutaneous diphtheria in tourists returning from western Africa to Sweden, March 2012. *Euro Surveill* [Internet]. 2012; 17(23):[776-83 pp.]. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/22720740>.

21. Orouji A, Kiewert A, Filser T, Goerdts S, Peitsch WK. Cutaneous diphtheria in a German man with travel history. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(2):179-80.
22. Wren MW, Shetty N. Infections with *Corynebacterium diphtheriae*: six years' experience at an inner London teaching hospital. *Br J BiomedSci.* 2005;62(1):1-4.
23. Wagner J, Ignatius R, Voss S, Hopfner V, Ehlers S, Funke G, et al. Infection of the skin caused by *Corynebacterium ulcerans* and mimicking classical cutaneous diphtheria. *Clin Infect Dis.* 2001;33(9):1598-600.
24. Corti MA, Bloemberg GV, Borelli S, Kutzner H, Eich G, Hoelzle L, et al. Rare human skin infection with *Corynebacterium ulcerans*: transmission by a domestic cat. *Infection.* 2012;40(5):575-8.
25. de Benoist AC, White JM, Efstratiou A, Kelly C, Mann G, Nazareth B, et al. Imported cutaneous diphtheria, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):511-3.
26. Department of Health. Health protection legislation guidance 2010. London: Department of Health; 2010.
27. Public Health England. Notifications of Infectious Diseases (NOIDs). London: PHE; 2014 [cited 2014 March 30th]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/notifications-of-infectious-diseases-noids>.
28. General R. Seventy-seventh annual report of the registrar general of births, deaths and marriages in England and Wales (1914). London: 1916.
29. Begg N. Imported diphtheria, England and Wales:1970-1987. In: Steffen RL, H.; Haworth,J.; Bradley,D;, editor. *Travel medicine (proceedings of the first conference on international travel medicine)*. London: Springer-Verlag; 1988.
30. Reacher M, Ramsay M, White J, De Zoysa A, Efstratiou A, Mann G, et al. Nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: an emerging pathogen in England and Wales? *Emerg Infect Dis.* 2000;6(6):640-5.
31. De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4377-81.
- Gilbert R, Stewart F. *Corynebacterium ulcerans*: a pathogenic microorganism resembling *C. diphtheriae*. *J Lab Clin Med.* 1926;12:756-61.
33. Fakes RW, Downham M. Toxic reaction to *Corynebacterium ulcerans*. *Lancet.* 1970;1(7641):298.
34. Sing A, Bierschenk S, Heesemann J. Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. *Clinical infectious diseases.* 2005;40(2):325-6.
35. Meers PD. A case of classical diphtheria, and other infections due to *Corynebacterium ulcerans*. *Journal of Infection.* 1979;1:139-42.
36. Gubler JG, Wust J, Krech T, Hany A. [Classical pseudomembranous diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1990;120(48):1812-6.
37. Hart RJ. *Corynebacterium ulcerans* in humans and cattle in North Devon. *J Hyg (Lond).* 1984;92(2):161-4.
38. Bostock AD, Gilbert FR, Lewis D, Smith DC. *Corynebacterium ulcerans* infection associated with untreated milk. *J Infect.* 1984;9(3):286-8.
39. Mattos-Guaraldi AL, Sampaio JL, Santos CS, Pimenta FP, Pereira GA, Pacheco LG, et al. First detection of *Corynebacterium ulcerans* producing a diphtheria-like toxin in a case of human with pulmonary infection in the Rio de Janeiro metropolitan area, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2008;103(4):396-400.
40. Pers C. Infection due to “*Corynebacterium Ulcerans*”, Producing Diphtheria Toxin. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Series B: Microbiology.* 1987;95(1-6):361-2.
41. Kisely S, Price S, Ward T. ‘*Corynebacterium ulcerans*’: a potential cause of diphtheria. *Communicable disease report CDR review.* 1994;4(5):R63-4.

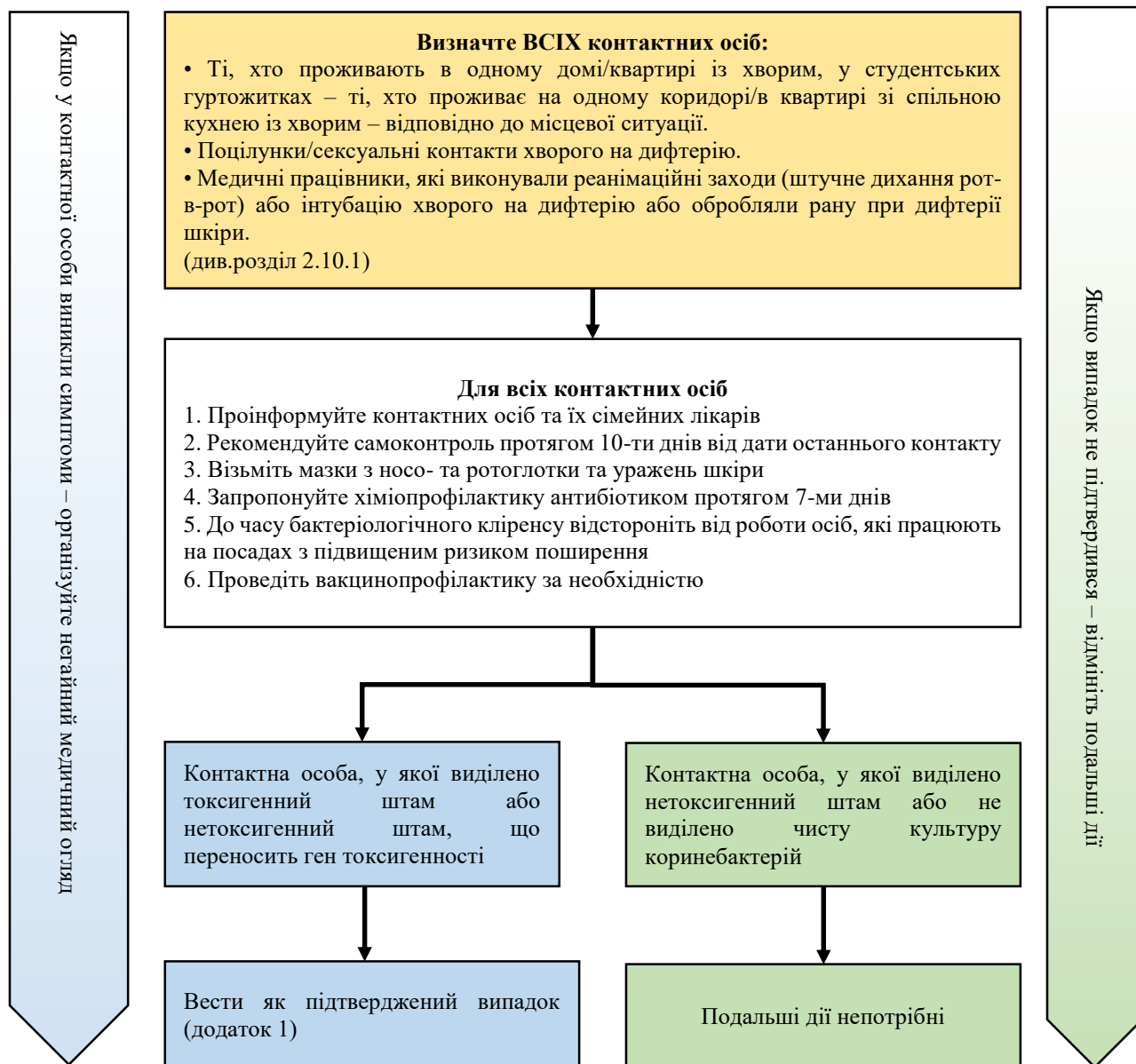
42. Leek MD, Sivaloganathan S, Devaraj SK, Zamiri I, Griffiths GD, Green MA. Diphtheria with a difference--a rare *Corynebacterium* fatality with associated apoptotic cell death. *Histopathology*. 1990;16(2):187-9.
43. Dominik MM, Regina K, Anja B, Christina K, Torsten S-W, Michael H, et al. Zoonotic Transmission of Toxigenic *Corynebacterium ulcerans* Strain, Germany, 2012. *Emerging Infectious Disease journal*. 2015;21(2):356.
44. Olson ME, Goemans I, Bolingbroke D, Lundberg S. Gangrenous dermatitis caused by *Corynebacterium ulcerans* in Richardson ground squirrels. *J Am Vet Med Assoc*. 1988;193(3):367-8.
45. Centers for Disease Control. Notes from the field: respiratory diphtheria-like illness caused by toxigenic *Corynebacterium ulcerans*---Idaho, 2010. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(3):77.
46. Control CfD, Prevention. Respiratory diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*--Terre Haute, Indiana, 1996. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 1997;46(15):330.
47. Stokes EJ, Ridgway GL, Wren M. *Clinical microbiology*: Edward Arnold; 1987.
48. Collier RJ. Diphtheria toxin: mode of action and structure. *Bacteriol Rev*. 1975;39(1):54-85.
49. Ott L, Höller M, Gerlach RG, Hensel M, Rheinlaender J, Schäffer TE, et al. *Corynebacterium diphtheriae* invasion-associated protein (DIP1281) is involved in cell surface organization, adhesion and internalization in epithelial cells. *BMC microbiology*. 2010;10(1):2.
50. Barksdale L, Garmise L, Horibata K. Virulence, toxinogeny, and lysogeny in *Corynebacterium diphtheriae*. *Ann N Y Acad Sci*. 1960;88(5):1093-108.
51. Tiley SM, Kociuba KR, Heron LG, Munro R. Infective endocarditis due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae*: report of seven cases and review. *Clin Infect Dis*. 1993;16(2):271-5.
52. Menon T, Senthilkumar S, Pachaiyappan P. Native valve endocarditis caused by a nontoxigenic strain of *Corynebacterium diphtheriae*. *Indian journal of pathology & microbiology*. 2010;53(4):899-900.
53. Belko J, Wessel DL, Malley R. Endocarditis caused by *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(2):159-63.
54. Zasada AA, Zaleska M, Podlasin RB, Seferynska I. The first case of septicemia due to nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in Poland: case report. *AnnClinMicrobiolAntimicrob*. 2005;4:8.
55. Muttaiyah S, Best E, Freeman J, Taylor S, Morris A, Roberts S. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis: a case series and review of the treatment approach. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(9):e584-e8.
56. Booth LV, Ellis C, Wale MC, Vyas S, Lowes JA. An atypical case of *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis and subsequent outbreak control measures. *J Infect*. 1995;31(1):63-5.
57. Wojewoda CM, Koval CE, Wilson DA, Chakos MH, Harrington SM. Bloodstream infection caused by nontoxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in an immunocompromised host in the United States. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2170-2.
58. Lowe CF, Bernard KA, Romney MG. Cutaneous diphtheria in the urban poor population of Vancouver, British Columbia, Canada: a 10-year review. *J Clin Microbiol*. 2011;49(7):2664-6.
59. Edwards B, Hunt AC, Hoskisson PA. Recent cases of non-toxicogenic *Corynebacterium diphtheriae* in Scotland: justification for continued surveillance. *J Med Microbiol*. 2011;60(Pt 4):561-2.
60. Djemal K, Bevan V. PHLs Standard Operating Procedure for the investigation of throat swabs (B. SOP 9). *PHLS MICROBIOLOGY DIGEST*. 1996;13:230-5.
61. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infectious disease clinics of North America*. 2007;21(2):449-69.
62. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics*. 1996;97(6 Pt 2):949-54.

63. Wilson AP, Efstratiou A, Weaver E, Allason-Jones E, Bingham J, Ridgway GL, et al. Unusual non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in homosexual men. *Lancet*. 1992;339(8799):998.
64. Wilson AP, Ridgway GL, Gruneberg RN, Efstratiou A, Colman G, Cookson B. Routine screening for *Corynebacterium diphtheriae*. *Lancet*. 1990;336(8724):1199.
- Jephcott AE, Gillespie EH, Davenport C, Emerson JW, Moroney PJ. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in a boarding school. *Lancet*. 1975;1(7914):1025-6.
66. Sloss JM, Faithfull-Davies DN. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* in military personnel. *Lancet*. 1993;341(8851):1021.
67. Mel'nikov VG, Kombarova S, Borisova O, Volozhantsev NV, Verevkin VV, Volkovoï KI, et al. [*Corynebacterium diphtheriae* nontoxigenic strain carrying the gene of diphtheria toxin]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2004(1):3-7.
68. Zakikhany KN, S; Efstratiou, A;. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene bearing (NTTB) *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom. *Eurosurveillance* 2014;In progress.
69. Dewinter LM, Bernard KA, Romney MG. Human clinical isolates of *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* collected in Canada from 1999 to 2003 but not fitting reporting criteria for cases of diphtheria. *J Clin Microbiol*. 2005;43(7):3447-9.
70. Dinu S, Damian M, Badell E, Dragomirescu CC, Guiso N. New diphtheria toxin repressor types depicted in a Romanian collection of *Corynebacterium diphtheriae* isolates. *J Basic Microbiol*. 2014;54(10):1136-9.
71. Contzen M, Sting R, Blazey B, Rau J. *Corynebacterium ulcerans* from diseased wild boars. *Zoonoses Public Health*. 2011;58(7):479-88.
72. Rau J, Blazey B, Contzen M, Sting R. [*Corynebacterium ulcerans* infection in roe deer (*Capreolus capreolus*)]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2012;125(3-4):159-62.
73. Bonnet JM, Begg NT. Control of diphtheria: guidance for consultants in communicable disease control. World Health Organization. *Commun Dis Public Health*. 1999;2(4):242-9.
74. Berger A, Hogardt M, Konrad R, Sing A. Detection Methods for Laboratory Diagnosis of Diphtheria. *Corynebacterium diphtheriae* and Related Toxigenic Species: Springer; 2014. p. 171-205.
75. Coia J, Ritchie L, Adisesh A, Makison Booth C, Bradley C, Bunyan D, et al. Guidance on the use of respiratory and facial protection equipment. *Journal of Hospital Infection*. 2013;85(3):170-82.
76. Department of H. Immunisation against infectious disease: Department of Health; 2011 [cited 2014 December 13th]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>.
77. Engler KH, Warner M, George RC. In vitro activity of ketolides HMR 3004 and HMR 3647 and seven other antimicrobial agents against *Corynebacterium diphtheriae*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2001;47(1):27-31.
78. Hogg RA, Wessels J, Hart J, Efstratiou A, De Zoysa A, Mann G, et al. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria. *The Veterinary record*. 2009;165(23):691-2.

ДОДАТОК 1: АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВИПАДКІВ ПІДОЗРЮВАНОЇ ДИФТЕРІЇ



ДОДАТОК 2: АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ КОНТАКТНИХ ОСІБ ІЗ ХВОРИМИ З ПІДТВЕРДЖЕНОЮ АБО ВІРОГІДНОЮ ДИФТЕРІЄЮ⁸, НТТВ-ВИПАДКАМИ АБО БЕЗИСМІТОМНИМИ НОСІЯМИ



⁸ Дивись пункт 2.3 щодо ведення контактів із можливими випадками дифтерії

ДОДАТОК 3: ДОВІДКА ЩОДО ДИФТЕРІЇ: ДЛЯ ВИПАДКІВ ТА ТІСНИХ КОНТАКТІВ

Що таке дифтерія?

Дифтерія – це контагіозна та потенційно небезпечна для життя інфекція, спричинена токсином (отрутою), продукованим бактеріями *Corynebacterium diphtheriae* і *Corynebacterium ulcerans*, які є двома найбільш поширеними бактеріями, що можуть спричинити дифтерію, але вона також може бути спричинена *Corynebacterium pseudotuberculosis*, хоча дуже рідко.

Які симптоми?

Симптоми зазвичай починаються через два–п'ять днів після інфікування. Симптоми залежать від місця інфікування, але найбільш тяжка форма дифтерії уражає горло і глоткові мигдалики. Ця форма відома як **дифтерія оргінів дихання**.

Першими симптомами, як правило, є біль у горлі, втрата апетиту та помірне підвищення температури. Протягом 2–3 днів утворюється мембрана (нашарування) над горлом та мигдаликами, яка може ускладнити ковтання та дихання. Інфекція також може спричинити припухлість лімфатичних залоз та тканин з обох боків шиї (іноді це називається «бичача шия»).

Бактерії, відповідальні за дифтерію, можуть викликати невеликі виразки шкіри, які утворюють більші виразки, як правило, на уражених кінцівках, зокрема на ногах. Ця форма хвороби відома як **дифтерія шкіри**. Виразки важко відрізнити від імпетиго.

Хвороба може також спричинитися нетоксигенними штамми бактерій дифтерії; в цих випадках хвороба, як правило, має легший перебіг, хоча в деяких випадках вона також може бути тяжкою.

Як поширюється?

Бактерії дифтерії можуть уражати рот, ніс, горло або шкіру інфікованих людей. Вони зазвичай поширюються коли людина контактує з крапельками, які поширюються повітряно-крапельним шляхом після того, як інфікована людина чхнула або кашлянула. Рідше інфекція може поширюватися через тісний контакт із ураженнями шкіри людини з шкірною формою хвороби. Як правило, необхідний тривалий тісний контакт для передачі інфекції іншим способом.

Інфекція *Corynebacterium ulcerans* асоціюється зі споживанням непастеризованого молока або через тривалий тісний контакт з тваринами (наприклад, через роботу на фермі або в якості ветеринара).

Як запобігти захворюванню?

Вакцинація проти дифтерії захищає від хвороби і дуже ефективна. Вона забезпечує захист від хвороби шляхом продукції антитіл до дифтерійного токсину. Вакцина виготовляється з очищеного інактивованого токсину штамів *C. diphtheriae* і стимулює організм продукувати антитіла проти дифтерійного токсину, тому, якщо в майбутньому людина вступає в контакт з дифтерією, імунна система організму зможе захистити себе.

Вакцинація проти дифтерії проводиться в рамках програми первинної вакцинації у Великій Британії. Всі немовлята повинні отримувати курс первинної імунізації: 3 дози вакцини проти дифтерії впродовж першого року життя, зазвичай на 2-му, 3-му і 4-му місяці. Дітям слід отримати першу ревакцинацію у віці від 3,5 до 5-ти років, а другу – від 13-ти до 18-ти років.

Оскільки ця програма вакцинації є високоефективною, в сучасних умовах дифтерія в Сполученому Королівстві зустрічається надзвичайно рідко, і більшість випадків у Великій Британії зараз є легкими інфекціями у частково імунізованих осіб або у дорослих, які повністю імунізовані, але мають знижений імунітет.

Як діагностується?

Діагноз встановлюється на підставі клінічного обстеження та аналізу мазків (лабораторне обстеження), які зазвичай беруть з горла, а також іноді з виразок у випадку

дифтерії шкіри. Для виявлення токсинів та підтвердження діагнозу необхідні спеціальні лабораторні обстеження.

Що трапиться, якщо я чи член моєї сім'ї захворіє на дифтерію?

Лікар призначить антибіотики для лікування дифтерії, і в деяких випадках вони також будуть вводити антитоксин.

Особам, які знаходяться в тісному контакті з інфікованою особою, наприклад, членам сім'ї, які мешкають в одному будинку або знаходяться в тісному контакті, буде запропоновано скринінг на збудника дифтерії. Особи з тісним контактом також будуть отримувати лікування антибіотиками. Людина вважається вже не заразною після того, як вона отримала повний курс лікування антибіотиками.

Якщо у вас дифтерія або тісний контакт з тими, у кого дифтерія, і ви ще не були щеплені проти цієї хвороби, вам буде запропоновано повний курс вакцинації. Якщо ви були раніше вакциновані, але це було більше 12-ти місяців тому, вам буде запропонована ревакцинація для підвищення вашого імунітету проти інфекції.

У Великій Британії дифтерія є хворобою, яка підлягає реєстрації, а це означає, що коли лікар підозрює у когось дифтерію, він повинен повідомити органи охорони здоров'я. Якщо вам або тим, хто перебуває(ав) у тісному контакті з вами, виставлено діагноз дифтерії, ваш місцевий центр громадської охорони здоров'я Англії зв'яжеться з вами, щоб дати поради щодо дій, спрямованих на захист вас та оточуючих вас людей.

Де я можу отримати більше інформації?

Інтернет-джерела інформації, які ви можете виявити корисними:

<https://www.gov.uk/government/collections/diphtheria-guidance-data-and-analysis>

<http://www.nhs.uk/conditions/Diphtheria/Pages/Introduction.aspx>

Якщо ви стурбовані тим, що ви або хтось із вас близький до дифтерії, будь ласка, терміново зверніться за медичною допомогою.