

УДК 616.931:314.4

## Заболееваемость дифтерией в Европейском регионе ВОЗ. Рекомендации ВОЗ по контролю, лечению и профилактике дифтерии

Н. Эмироглу

### Diphtheria Situation in the European Region of WHO. WHO Recommendations on Control, Treatment and Management of Diphtheria

N. Emiroglu

#### Введение

В 1990 г. в Российской Федерации началась эпидемия дифтерии, которая к концу 1994 г. охватила все 15 *новых независимых государств* (ННГ). В 1995 г. число случаев дифтерии на территории ННГ составило 88% от общего числа случаев дифтерии, зарегистрированных во всем мире. С 1990 по 1996 гг. количество заболевших дифтерией, зарегистрированных в России, составило 75% от числа всех случаев на территории ННГ (от 59 до 84% в зависимости от года).

С 1990 по 1999 гг. на территории бывшего Советского Союза было зарегистрировано 158 000 случаев дифтерии и 4000 летальных исходов, связанных с данным заболеванием.

#### Эпидемиологическая ситуация

В 1990 г. на территории ННГ было зарегистрировано 1436 случаев дифтерии. К 1992 г. число больных увеличилось до 5815, в 1993 г. – до 19 604 (прирост – 239%), в 1994 г. – до 47 869 (прирост – 144%), достигнув пика в 1995 г., к концу которого общее

число заболевших дифтерией за 5 лет эпидемии насчитывало уже 50 434.

В 1995 г., несмотря на снижение заболеваемости в России дифтерией на 10%, в целом отмечен ее рост, что связано с почти двукратным увеличением общего числа случаев дифтерии в других ННГ. Тем не менее в 1996 г. число новых случаев заболевания уменьшилось на 60% по сравнению с предыдущим годом и составило 20 385.

Снижение заболеваемости дифтерией в России в 1995 г. и других ННГ в 1996 г. явилось результатом внедрения в практику системы мероприятий по контролю над этой инфекцией. Тенденция снижения заболеваемости сохранилась в 1997 и 1998 гг., когда было зарегистрировано соответственно 7182 (снижение на 64%) и 2783 (снижение на 62%) случая дифтерии.

В результате решительных действий, предпринятых в России, а также благодаря сотрудничеству между странами, вовлеченными в эпидемию, и *Межведомственным координационным комитетом по иммунизации* (ПСС), заболеваемость дифтерией в регионе значительно снизилась. В 1999 г. на территории ННГ было зарегистрировано 730 случаев

дифтерии, а в 2000 г. (по предварительным отчетам) – 452.

В начале эпидемии летальность при дифтерии в некоторых странах ННГ достигала очень высокого уровня (более 20%), что объясняется недостатком антитоксической сыворотки и поздним началом лечения. Однако в 1996 г. благодаря своевременному обеспечению стационаров противодифтерийной сывороткой и улучшению лечения больных дифтерией летальность стала ниже 5% в 11 из 15 ННГ.

Возрастное распределение пациентов, вовлеченных в эпидемию, оказалось нетипичным для дифтерии: большинство заболевших составляли подростки и взрослые. Территориальная распространенность эпидемии соответствовала географическому распределению населения. Эпидемия характеризовалась в основном как городская, за исключением стран центральной Азии и Кавказа, где большая часть населения проживает в сельских районах.

С учетом эпидемиологических особенностей все ННГ, охваченные эпидемией, можно разделить на следующие группы.

1. Значительный прогресс в контроле над дифтерией достигнут в Армении, Азербайджане, Беларуси, Эстонии, Казахстане,

Контактный адрес:  
Dr. Nedret Emiroglu  
Regional Adviser on EPI WHO EURO  
Эл. почта: NEM@who.dk

Литве и Молдове, где отмечается низкая заболеваемость, а эпидемия стала контролируемой: в 2000 г. не сообщалось о дифтерии в Армении, а в Эстонии и Литве зарегистрировано 2 случая заболевания, в Азербайджане – 6. Тенденция к снижению заболеваемости наблюдается также в Беларуси, Казахстане и Молдове.

2. Мероприятия по контролю дифтерии еще нуждаются в дальнейшем совершенствовании в Грузии, Кыргызстане, Российской Федерации, Таджикистане, Туркменистане и на Украине.

Эпидемиологическая ситуация значительно улучшилась в Грузии, где в 2000 г. зарегистрировано 26 случаев дифтерии по сравнению с 288 в 1997 г. Отчетливая тенденция к снижению заболеваемости дифтерией отмечается в Российской Федерации, где, по данным ежемесячных отчетов, в 2000 г. зарегистрировано 113 случаев. Улучшилась обстановка в Киргизии, Таджикистане и на Украине.

В Таджикистане, несмотря на очень трудные экономические и социальные условия, в которых реализуется программа по контролю над дифтерией, ситуация значительно улучшилась: в 1999 г. зарегистрировано всего 35 случаев дифтерии по сравнению с 723 в 1997 г.

Увеличение числа случаев дифтерии в Туркменистане в 1999 г. (49 по сравнению с 17, зарегистрированными в 1998 г.) требует тщательного наблюдения.

3. Беспокойство вызывает эпидемиологическая обстановка по дифтерии в Латвии, где отмечается высокая заболеваемость, а данные эпидемиологического надзора отражают типичную для дифтерии эпидемиологическую картину, характеризующуюся высоким охватом вакцинацией детей и неполным охватом взрослого населения. Тенденция к рос-

ту заболеваемости дифтерией (42 случая в 1997 г., 81 – в 1999 г., 221 – по предварительным отчетам, в 2000 г.), вероятно, обусловлена низким охватом вакцинацией взрослого населения и трудностью вовлечения его в процесс иммунизации.

Так, имеется сообщение органов здравоохранения о вспышке дифтерии в военной академии Латвии в августе 2000 г., во время которой заболело 115 курсантов и выявлено 49 носителей токсигенных штаммов коринебактерий. В результате эпидемиологического расследования, проведенного ВОЗ совместно с *центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC)*, эксперты пришли к выводу, что вспышка дифтерии в военной академии была не совсем типичной для данной инфекции: подавляющее большинство курсантов оказалось своевременно вакцинированными. При этом используемый для прививок в Латвии дифтерийный анатоксин был безопасным и эффективным.

Тем не менее количество взрослых, вакцинированных с января 1996 г., было недостаточным для создания необходимого уровня коллективного иммунитета населения. При этом условия совместного проживания курсантов способствовали быстрому распространению инфекции. Немедленно начатое лечение лиц с подозрением на дифтерию и быстрое внедрение в практику системы мероприятий по контролю над вспышкой дифтерии в академии позволило ограничить дальнейшее распространение заболевания.

#### **Призыв к немедленным действиям по контролю дифтерии в ННГ**

В 1995 г. Международная Федерация Красного Креста (IFRC), ЮНИСЕФ и ВОЗ обра-

тились с призывом к немедленным действиям по контролю над дифтерией в ННГ. Правительственные и неправительственные организации совместно с ООН развернули широкомасштабную программу по предоставлению всем ННГ материалов, необходимых для борьбы с эпидемией дифтерии, за ходом которой наблюдал ИСС.

Международными организациями, главным образом странами – членами ИСС, было выделено более 25 млн долларов США на обеспечение вакцинами, антитоксической сывороткой, антибиотиками, шприцами, иглами и оборудованием для «холодовой цепи» (путь вакцины от момента производства до ее введения) и другими средствами.

В Российской Федерации мероприятия по контролю над дифтерией начались в 1992 г. с массовой иммунизации, охватившей в 1992–1994 гг. большую часть взрослого населения. В последующем подобные мероприятия предпринимались и в других ННГ. В Азербайджане, Литве, Молдове и Таджикистане в ходе массовой иммунизации относительно быстро был достигнут высокий охват населения профилактическими прививками (80% и более во всех возрастных группах).

Однако, несмотря на то что оптимальный уровень охвата населения вакцинацией во всех ННГ не был достигнут и не соблюдались соответствующие графики иммунизации, проведенные мероприятия по контролю над дифтерией оказались высокоэффективными.

Все страны изменили стратегию иммунизации детей, сократив перечень противопоказаний, ограничив использование при проведении первичного комплекса иммунизации низкоэффективных вакцин против диф-

терии и увеличив тем самым долю детей, привитых своевременно высокоиммуногенными препаратами. Одновременно с ростом числа вакцинированных увеличилось также и число заболевших среди иммунизированного населения. Однако заболевание у вакцинированных протекало, как правило, в значительно более легкой форме.

В мероприятия по контролю над дифтерией вовлекались общественные организации и образовательные учреждения, а также система подготовки медицинских работников. Эти мероприятия осуществлялись в условиях тесного сотрудничества между ННГ и международными организациями, обеспечивавшими их реализацию, – Международной федерацией Красного Креста, ЮНИСЕФ, ВОЗ, центрами по контролю и профилактике заболеваний и программами PATH и BASIC (по инициативе USAID).

Сформированная в 1993 г. при участии 20 стран Западной и Восточной Европы, США, Австралии и Юго-Восточной Азии *Европейская лабораторная рабочая группа по дифтерии* (ELWGD) сотрудничает и координирует деятельность по поддержке стран, нуждающихся в совершенствовании системы надзора, в целях раннего выявления больных дифтерией и контактных лиц путем тщательного микробиологического контроля и создания сети национальных и международных лабораторий.

Создание этой группы дало возможность микробиологам европейских стран, особенно ННГ, сотрудничать со специалистами в области диагностики дифтерии и устанавливать связи между ведущими институтами и лабораториями.

### **Рекомендации ВОЗ по контролю, лечению и профилактике дифтерии**

Дифтерия представляет собой распространенное тяжелое инфекционное заболевание, способное к эпидемическому распространению.

План действий по профилактике и контролю дифтерии в Европейском регионе ВОЗ включает 3 основных направления:

- 1) первичную профилактику заболевания путем создания высокого уровня коллективного иммунитета, достигаемого массовой иммунизацией населения;
- 2) раннюю диагностику и соответствующее ведение пациентов с дифтерией;
- 3) срочное эпидемиологическое расследование в очаге заболевания и соответствующее ведение контактных лиц.

Программы всех европейских стран направлены на достижение высокого охвата населения профилактическими прививками путем плановой вакцинации, ликвидацию «пробелов» в иммунизации взрослого населения, точную диагностику и соответствующее ведение пациентов с дифтерией и контактных лиц.

#### **А. Цели иммунизации**

- В каждом районе охват вакцинацией (3 дозы вакцины АКДС) детей в возрасте до 2 лет должен достигать 95%.
- В каждом районе детям школьного возраста должна проводиться *бустерная иммунизация* вакциной, содержащей дифтерийный анатоксин, при этом охват прививками в данной возрастной группе должен достигать 95%
- Охват вакцинацией взрослого населения должен составлять не менее 90%, при этом бустерную иммунизацию (предпочтительнее

анатоксином АДС-М) следует проводить каждые 10 лет.

При выявлении низкого уровня иммунитета в какой-либо возрастной, социальной или этнической группе следует разработать и реализовать программу мер по повышению уровня коллективного иммунитета. Она может включать бустерную иммунизацию через определенные интервалы времени, массовую вакцинацию населения или другие возможности иммунизации.

Массовая иммунизация лиц в возрасте старше 25 лет, относящихся к группе высокого риска (медицинские работники, военнослужащие, работники общественной сферы, часто контактирующие с населением в ходе выполнения профессиональных обязанностей, лица без определенного места жительства, больные алкоголизмом) проводится вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин (предпочтительнее использовать анатоксин АДС-М).

В случае возникновения вспышки заболевания и соответствующей эпидемиологической ситуации:

- в массовую иммунизацию должно быть вовлечено все взрослое население;
- дополнительно следует провести массовую иммунизацию детей в школах и дошкольных учреждениях, чтобы гарантированно обеспечить у всех детей протективный уровень специфического иммунитета; она включает завершение или выполнение первичного комплекса иммунизации у детей с незавершенной вакцинацией и неиммунизированных детей, а также бустерную иммунизацию детей с законченной вакцинацией, у которых от последнего введения вакцины прошло более 5 лет.

**Примечание.** Все используемые вакцины должны соответст-

воваться требованиям, предъявляемым ВОЗ. Для вакцинации детей в возрасте старше 7 лет и взрослых следует использовать вакцины, содержащие низкие дозы дифтерийного анатоксина.

По рекомендациям ВОЗ, единственное противопоказание к вакцинации против дифтерии и столбняка – неврологические осложнения в анамнезе или тяжелые аллергические реакции на предшествующее введение вакцины. Легкие формы заболевания, курсы иммуносупрессивной терапии, беременность и хронические заболевания не являются противопоказаниями к вакцинации.

## Б. Надзор за дифтерией

### Определение случая заболевания дифтерией

*Клиническая картина:* заболевание, характеризующееся ларингитом или фарингитом, или тонзиллитом с трудно снимающимися пленчатыми налетами на миндалинах, стенке глотки и/или в полости носа.

### Лабораторные критерии диагностики дифтерии:

- выделение *C. diphtheriae* из клинического материала (типичная локализация: нос, ротоглотка, язвы на коже, раны, конъюнктивы, ухо, влагалитце);

- или нарастание титра специфических антител в парных сыворотках в 4 и более раз при условии, что кровь для исследования взята до введения анатоксина или антидифтерийной сыворотки.

### Классификация случая заболевания

Каждый случай дифтерии должен быть классифицирован как вероятный или подтвержденный. Подтвержденные случаи заболевания дифтерией, в свою очередь, следует подразделять на местные или завозные.

Для классификации случаев дифтерии необходимо пользоваться следующими определениями:

- *вероятный* – заболевание, по клинической картине соответствующее дифтерии;

- *подтвержденный* – вероятный случай, подтвержденный лабораторными методами или эпидемиологически связанный с другим, лабораторно подтвержденным случаем дифтерии.

**Примечание.** Заболевания, вызванные *C. ulcerans* или нетоксигенными штаммами *C. diphtheriae*, не входят в определение случая заболевания дифтерией.

Лица с положительными результатами культурального исследования на *C. diphtheriae*, но не имеющие клинических проявлений заболевания, то есть бессимптомные носители, не рассматриваются как вероятные или подтвержденные случаи дифтерии.

Микроскопическое исследование нативных мазков не является достаточно точным методом диагностики и не может заменить культуральное исследование материала.

### Рекомендуемые виды мероприятий эпидемиологического надзора за дифтерией

1. Ежемесячное сообщение в центральные органы эпидемиологической службы сводных данных о всех вероятных и подтвержденных случаях заболевания дифтерией на местном уровне. Для всех уровней эпидемиологического надзора обязательно предоставление отчетов даже при отсутствии случаев дифтерии.

2. При возникновении вспышки заболевания следует немедленно провести эпидемиологическое расследование в очаге и собрать необходимые данные о всех выявленных случаях заболеваний.

3. Для стран с низким охватом населения вакцинацией рекомен-

дуется немедленно извещать центральные органы эпидемиологической службы о каждом вероятном или подтвержденном случае дифтерии, зарегистрированном на местном уровне.

## В. Ведение больных дифтерией

### Сбор анамнеза и физическое обследование

Каждому пациенту с дифтерией должно быть проведено всестороннее клиническое обследование. Необходимо также собрать следующую информацию о пациенте:

- *паспортные* данные – фамилия, имя, отчество, возраст, пол, место жительства, название лечебного учреждения, данные о лечащем враче и т. д.;

- *лабораторные* данные – характер материала для культурального исследования, дата взятия материала;

- *клинические* данные – дата начала заболевания, клинические симптомы, проводимое лечение (антибактериальная терапия, введение антидифтерийной сыворотки);

- *эпидемиологические* данные – состояние специфического иммунитета, сведения о поездках, перечень контактировавших с пациентом лиц, включая детей, посещающих детские дошкольные учреждения.

### Лабораторные методы исследования дифтерии

До начала антибактериальной терапии необходимо взять материал для исследования из ротоглотки и носа и/или образцы налетов и/или материал с пораженных участков кожи. До начала введения противодифтерийной антидифтерийной сыворотки следует провести серологическое исследование с целью определения содержания дифтерийного антитоксина, так как обнаружение его в сыворотке крови ниже защит-

ного уровня ( $<0,001$  МЕ/мл) даже при отрицательном результате культурального исследования может свидетельствовать в пользу диагноза дифтерии.

#### Лечение дифтерии

При подозрении на дифтерию специфическое лечение противодифтерийной сывороткой и антибиотиками следует начать немедленно, не ожидая результатов бактериологического исследования. Основа лечения дифтерии – введение специфической антитоксической сыворотки. В то же время необходимо назначить антибактериальную терапию с целью эрадикации возбудителя и предупреждения распространения заболевания.

*Противодифтерийная антитоксическая сыворотка* должна назначаться немедленно, так как отсроченное ее введение значительно увеличивает риск развития поздних осложнений, таких, как миокардит и полинейропатия.

Перед введением сыворотки пациенту следует поставить пробу на определение гиперчувствительности к лошадиной сыворотке, а при необходимости назначить десенсибилизирующую терапию. Доза антитоксической сыворотки зависит от локализации и распространенности патологического процесса, выраженности интоксикации и длительности заболевания (см. таблицу). Однако применяемые на практи-

ке дозы сыворотки могут варьировать в зависимости от рекомендации производителей и национальных служб здравоохранения.

При развитии картины острой анафилаксии в ответ на введение специфической сыворотки следует немедленно ввести внутривенно 0,2–0,5 мл адреналина в разведении 1:1000.

Введение антитоксической сыворотки при дифтерии кожи и ран, вероятно, не имеет практического значения. Однако некоторые специалисты применяют от 20 000 до 40 000 ЕД специфической сыворотки в связи с имеющимися сообщениями о возможном развитии при данной форме заболевания токсических осложнений.

*Антибиотики.* Антибиотиками выбора при дифтерии являются эритромицин или пенициллин. Из препаратов группы пенициллина предпочтителен бензилпенициллин прокаин для внутримышечного введения (для детей – 25 000–50 000 ЕД/кг в сутки, для взрослых – 1,2 млн ЕД/сут в 2 введения).

Вместо пенициллина может быть рекомендована ступенчатая терапия эритромицином: сначала препарат вводится парентерально (40–50 мг/кг в сутки, максимальная суточная доза – 2 г) до тех пор, пока глотание у пациента станет безболезненным, затем эритромицин принимается внутрь 4 раза в сутки.

В качестве альтернативного препарата может использоваться феноксиметилпенициллин (внутри по 125–250 мг 4 раза в сутки).

Общая длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 14 дней. Больной обычно перестает быть контактиозным уже через 48 ч от начала приема антибиотиков. Полная эрадикация возбудителя из организма должна быть подтверждена двукратными отрицательными результатами бактериологического исследования, выполненного после окончания лечения.

*Изоляция пациентов.* Пациент должен находиться в условиях строгой изоляции до получения отрицательных результатов бактериологического исследования материала из ротоглотки и носа, проведенного не ранее чем через 24 ч после отмены антибиотиков. Все предметы, с которыми непосредственно контактировал пациент, а также предметы, загрязненные его выделениями, должны дезинфицироваться во время нахождения пациента в условиях изоляции.

*Иммунизация.* Перенесенная манифестная форма дифтерии **не гарантирует** формирования естественного специфического иммунитета. В связи с этим пациенты с клинически выраженными формами заболевания **должны быть вакцинированы до выписки из стационара.**

#### Рекомендуемые дозы противодифтерийной антитоксической сыворотки и пути ее введения в зависимости от клинической формы дифтерии

| Клиническая форма дифтерии  | Доза сыворотки, ЕД | Путь введения                   |
|---|--------------------|---------------------------------|
| Дифтерия носа   | 10 000–20 000      | Внутримышечный                  |
| Локализованная дифтерия ротоглотки                                    | 15 000–25 000      | Внутримышечный или внутривенный |
| Распространенная дифтерия ротоглотки или дифтерия гортани             | 20 000–40 000      | Внутримышечный или внутривенный |
| Дифтерия нескольких локализаций или поздно диагностированная дифтерия | 40 000–60 000      | Внутримышечный или внутривенный |

Ранее не вакцинированным лицам следует немедленно ввести 1 дозу вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, а в последующем завершить первичный вакцинальный комплекс, состоящий не менее чем из 3 доз вакцины.

Лицам с незаконченным курсом вакцинации следует завершить первичный комплекс иммунизации согласно национальному календарю профилактических прививок.

### **Г. Выявление и ведение контактных лиц**

#### **Определение лиц, находившихся в тесном контакте с больным дифтерией**

Лица, находившиеся в предыдущие 7 дней в тесном контакте с больным дифтерией (до его выявления), вызванной токсигенными штаммами *C. diphtheriae*, составляют группу риска заражения дифтерией. К лицам, находившимся в тесном контакте с пациентом, относятся:

- члены семьи;
- друзья, родственники и персонал, регулярно посещающий место проживания больного;
- половые партнеры или лица, имевшие интимные контакты с больным;
- контакты в школе;
- лица, работающие с больным в одном помещении;
- медицинские работники, контактировавшие с выделениями из ротоглотки больного.

#### **Медицинское наблюдение**

За лицами, тесно контактировавшими с больным дифтерией, должно быть установлено медицинское наблюдение в течение 7 дней с момента последнего контакта с целью раннего выявления симптомов заболевания. При первом появлении симптомов дифтерии этим лицам следует ввести противодифтерийную анитоксическую сыворотку.

#### **Лабораторное обследование**

Частота носительства токсигенных штаммов *C. diphtheriae* у лиц из внутрисемейных контактов может превышать 25%. Выявление инфицированных среди контактных должно ограничиваться условиями, в которых мог иметь место интимный физический контакт или воздушно-капельная передача возбудителя.

Всем контактным лицам должно быть проведено культуральное исследование мазков из носа и ротоглотки независимо от их вакцинального статуса. Контактные лица также должны быть обследованы на наличие ран и повреждений кожи, а в случае их обнаружения необходимо провести бактериологическое исследование материала, взятого с пораженных участков.

В отношении контактных лиц, у которых получены положительные результаты культурального исследования, должны быть приняты следующие меры:

- бактерионосители должны избегать тесных контактов с неадекватно вакцинированными лицами;
- необходимо установить круг лиц, находившихся в тесном контакте с носителем, и провести по отношению к ним те же профилактические мероприятия, что и в отношении лиц, контактировавших с больным дифтерией; профилактические мероприятия в отношении лиц, контактировавших с носителем, считаются важными, но менее приоритетными, чем мероприятия в отношении лиц, имевших тесный контакт с больным дифтерией;
- повторить культуральное исследование не ранее чем через 2 нед после завершения курса антибактериальной терапии, чтобы гарантировать полную эрадикацию возбудителя; лица, продол-

жающие выделять коринебактерии, должны пройти дополнительный курс лечения эритромицином в течение 10 дней, а затем дополнительное бактериологическое обследование.

#### **Антибиотикопрофилактика**

У контактных лиц рекомендуется применять следующие режимы антибиотикопрофилактики:

- бензатин бензилпенициллин – внутримышечно однократно (для детей в возрасте менее 6 лет – 600 000 ЕД, для детей старше 6 лет и взрослых – 1,2 млн ЕД);
- эритромицин – в течение 7–10 дней (для детей – 40 мг/кг в сутки, для взрослых – 1 г/сут); этот антибиотик является приемлемой альтернативой, однако не может быть рекомендован в качестве основного препарата из-за низкой комплаентности;
- выявленные среди населения носители токсигенных штаммов коринебактерий также должны получить курс антибактериальной терапии (хронические носители, не прошедшие лечение, могут выделять возбудитель в течение 6 мес и более).

#### **Иммунизация**

Всем контактным лицам с незаконченным курсом вакцинации (то есть получившим менее 3 доз дифтерийного анатоксина), а также лицам с неизвестным прививочным анамнезом следует ввести бустерную дозу вакцины, содержащей дифтерийный анатоксин, а затем завершить вакцинацию согласно действующему календарю профилактических прививок.

Контактные лица, окончившие курс вакцинации, также должны подвергнуться бустерной иммунизации, но только при условии, что она не проводилась в течение последних 12 мес.