

СОГЛАСОВАНО:

ГЛАВНЫЙ ВНЕШТАТНЫЙ СПЕЦИАЛИСТ  
МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ИНФЕКЦИОННЫМ  
БОЛЕЗНЯМ У ДЕТЕЙ  
АКАДЕМИК РАН, ПРОФЕССОР

\_\_\_\_\_ Ю.В.ЛОБЗИН

\_\_\_\_\_ 2015

УТВЕРЖДАЮ:

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ ПРАВЛЕНИЯ  
МЕЖДУНАРОДНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ  
ОРГАНИЗАЦИИ «ЕВРО-АЗИАТСКОЕ ОБЩЕСТВО  
ПО ИНФЕКЦИОННЫМ БОЛЕЗНЯМ» И  
МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ  
ОРГАНИЗАЦИИ «АССОЦИАЦИЯ ВРАЧЕЙ-  
ИНФЕКЦИОНИСТОВ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА И  
ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ»

\_\_\_\_\_ Ю.В. ЛОБЗИН

\_\_\_\_\_ 2015

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ) ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ БОЛЬНЫМ ДИФТЕРИЕЙ

**Организации-разработчики:**

*ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ,*

*Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням»,*

*Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и  
Ленинградской области» (АВИСПО)*

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ) ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ БОЛЬНЫМ ДИФТЕРИЕЙ

## Предисловие

Разработан:	ФГБУ НИИДИ ФМБА России
Внесен:	ФГБУ НИИДИ ФМБА России
Принят и введен в действие:	Утверждено на заседании Профильной комиссии 9 октября 2015г.
Введен впервые:	2015 г.

## Код протокола

91500.	11.	A36.0 A36.1 A36.3 A36.8 A36.9 A36.2	01	-	2015	

91500.	Код отрасли здравоохранения по ОКОНХ
11	Группа нормативных документов в системе стандартизации в отрасли, согласно «Основным положениям стандартизации здравоохранения»
A36.0 A36.1 A36.3 A36.8 A36.9 A36.2	Код класса протокола для нозологических форм (синдромов) принимает значение от A00.0 до Z99.9 (соответственно четырехзначной рубрикации МКБ-10), а для клинических ситуаций — в порядке их классифицирования
01	Порядковый номер варианта протокола принимает значение от 01 до 99
2015	Год утверждения протокола принимает значения 20XX

Кодирование вновь создающихся протоколов происходит таким образом, что внесение дополнений не требует изменения кодов уже существующих протоколов ведения больных. Порядковое значение этих кодов достаточно для проведения разработки и добавления новых протоколов и пересмотра существующих.

## Содержание

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Термины, определения и сокращения
4. Общие положения
  - 4.1. Определения и понятия
  - 4.2. Этиология и патогенез
  - 4.3. Клиническая картина и классификация
  - 4.4. Общие подходы к диагностике
  - 4.5. Клиническая дифференциальная диагностика характера заболевания
  - 4.6. Эпидемиологическая диагностика
  - 4.7. Лабораторная диагностика
  - 4.8. Инструментальная диагностика
  - 4.9. Специальная диагностика
  - 4.10. Обоснование и формулировка диагноза
  - 4.11. Лечение
  - 4.12. Реабилитация
  - 4.13. Диспансерное наблюдение
  - 4.14. Общие подходы к профилактике
  - 4.15. Организация оказания медицинской помощи больным
5. Мониторинг протокола ведения больных
6. Экспертиза проекта протокола ведения больных
7. Библиография
8. Приложения

## Введение

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным дифтерией разработан

Фамилии, имена, отчества разработчиков	Место работы с указанием занимаемой должности, ученой степени и звания	Адрес места работы с указанием почтового индекса	Рабочий телефон с указанием кода города
Шарипова Елена Витальевна	ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Научный сотрудник, кандидат медицинских наук	Санкт-Петербург Ул. Профессора Попова, д. 9 197022	8(812)234-29-87

### 1. Область применения

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным дифтерией предназначен для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

### 2. Нормативные ссылки

В Протоколе использованы ссылки на следующие документы:

Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);

Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

Приказ Минздравсоцразвития России от 5 мая 2012г. №521н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями», зарегистрирован в Минюсте РФ 10 июля 2012г., регистрационный №24867;

Приказ Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;

Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1629н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;

Приказ Минздрава России от 12 августа 2013 г. № 565н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. № 125н г. Москва «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»;

Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1371н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при дифтерии тяжелой степени тяжести (токсической)», зарегистрирован в Минюсте 11 февраля 2013, регистрационный № 26952;

Приказ Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1436н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при дифтерии легкой степени тяжести (локализованной)», зарегистрирован в Минюсте 26 марта 2013, регистрационный № 27896;

Приказ Минздрава России от 28 декабря 2012 г. № 1585н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при дифтерии средней степени тяжести (распространенная и комбинированная форма)», зарегистрирован в Минюсте 21 марта 2013, регистрационный № 27820;

Методические указания МУ 3.1.3018-12. «3.1.3.1. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за дифтерией» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ от 7 июня 2012 г.

Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика дифтерии» СП 3.1.2.3109-13. Зарегистрировано в Минюсте РФ 20 мая 2014 г. N 32331.

### 3. Термины, определения и сокращения

В документе применяются термины в интерпретации, делающей их однозначными для восприятия медицинскими работниками. Для целей настоящего нормативного документа используются следующие термины, определения и сокращения:

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол)	Нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.
Модель пациента	Сконструированное описание объекта (заболевание, синдром, клиническая ситуация), регламентирующее совокупность клинических или ситуационных характеристик, выполненное на основе оптимизации выбора переменных (осложнение, фаза, стадия заболевания) с учетом наибольшего их влияния на исход и значимых причинно-следственных связей, определяющее возможность и необходимость описания технологии оказания медицинской помощи.
Нозологическая форма	Совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.
Заболевание	Возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма;
Основное заболевание	Заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.
Сопутствующее заболевание	Заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с

	основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.
Тяжесть заболевания или состояния	критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.
Исходы заболеваний	Медицинские и биологические последствия заболевания.
Последствия (результаты)	Исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.
Осложнение заболевания	Присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; - нарушение целостности органа или его стенки; - кровотечение; - развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.
Состояние	Изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.
Клиническая ситуация	Случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.
Синдром	Состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.
Симптом	Любой признак болезни, доступный для определению независимо от метода, который для этого применялся
Пациент	Физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.
Медицинское вмешательство	Выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности;
Медицинская услуга	Медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и

	лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение;
Качество медицинской помощи	Совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.
Физиологический процесс	Взаимосвязанная совокупная деятельность различных клеток, тканей, органов или систем органов (совокупность функций), направленная на удовлетворение жизненно важной потребности всего организма.
Функция органа, ткани, клетки или группы клеток	Составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.
Формулярные статьи на лекарственные препараты	Фрагмент протоколов ведения больных, содержащий сведения о применяемых при определенном заболевании (синдроме) лекарственных препаратах, схемах, и особенностях их назначения.
В тексте документа используются следующие сокращения:	
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОМС	Обязательное медицинское страхование граждан
МКБ-10	Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра
ПМУ	Простая медицинская услуга
ОК ПМУ	Отраслевой классификатор....."Простые медицинские услуги"
МЗ РФ	Министерство здравоохранения Российской Федерации
ОКОНХ	Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства
ФЗ	Федеральный закон

#### 4. Общие положения

Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным дифтерией разработан для решения следующих задач:

- ▲ проверки на соответствие установленным Протоколом требований при проведении процедуры лицензирования медицинской организации;
- ▲ установление единых требований к порядку диагностики, лечения, реабилитации и профилактики больных дифтерией;
- ▲ унификация разработок базовых программ обязательного медицинского страхования и оптимизация медицинской помощи больным детям с дифтерией;
- ▲ обеспечение оптимальных объемов, доступности и качества медицинской помощи, оказываемой пациенту в медицинской организации;
- ▲ разработка стандартов медицинской помощи и обоснования затрат на ее оказание;
- ▲ обоснования программы государственных гарантий оказания медицинской помощи населению, в том числе и детям;
- ▲ проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи объективными методами и планирования мероприятий по его совершенствованию;
- ▲ выбора оптимальных технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации для конкретного больного;
- ▲ защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Область распространения настоящего стандарта — медицинские организации вне зависимости от их форм собственности.

#### Методология

##### Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

поиск в электронных базах данных.

##### Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE, Clinicalkey ELSEVIER, электронную библиотеку ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)). Глубина поиска составляла 5 лет.

##### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- ▲ Консенсус экспертов;
- ▲ Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

#### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (Таблица 1):**

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок



2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

### **Методы, использованные для анализа доказательств:**

- ▲ Обзоры опубликованных мета-анализов;
- ▲ Систематические обзоры с таблицами доказательств.

### **Описание методов, использованных для анализа доказательств:**

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

### **Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов.

### **Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2)**

Сила	Описание
<b>A</b>	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
<b>B</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+
<b>C</b>	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++

<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2+
----------	--

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs):**

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

#### **Экономический анализ:**

При наличии отечественных данных по эффективности затрат на анализируемые вмешательства в рекомендованных для селекции/сбора доказательств базах данных, они учитывались при принятии решения о возможности рекомендовать их использование в клинической практике.

#### **Метод валидации рекомендаций:**

- ▲ внешняя экспертная оценка;
- ▲ внутренняя экспертная оценка.

#### **Описание метода валидации рекомендаций:**

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

#### **Консультация и экспертная оценка:**

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 09-10 октября 2015г., Санкт-Петербург. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

#### **Рабочая группа:**

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

#### **Основные рекомендации:**

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при

изложении текста рекомендаций.

#### **Ведение протокола:**

Ведение клинических рекомендаций (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям (Протокол) больным дифтерией осуществляется ФГБУ НИИДИ ФМБА России.

Система ведения предусматривает взаимодействие лечебных учреждений со всеми заинтересованными организациями.

### **4. Общие положения**

#### **4.1 Определения и понятия**

Дифтерия - острая инфекционная болезнь, вызываемая токсигенными коринебактериями дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*), характеризующаяся воспалительными изменениями слизистых или кожи с образованием фибриновых пленок и токсическими поражениями ряда органов, преимущественно сердечно-сосудистой и нервной систем. Местом локализации воспаления служат слизистые рото-, носоглотки и верхних дыхательных путей, реже - слизистые конъюнктивы, половых органов, кожные покровы, раневые поверхности.

#### **Эпидемиология заболевания:**

**Дифтерия** - типичная антропонозная инфекция. Источником возбудителя инфекции являются больные различными формами дифтерии или носители токсигенных коринебактерий (*Corynebacterium diphtheriae*), продуцирующие дифтерийный токсин (экзотоксин).

Механизм передачи - капельный, путь передачи - воздушно-капельный и воздушно-пылевой. Возможна передача инфекции через предметы обихода и третьих лиц (контактно-бытовой путь), а также пищевым путем, через инфицированные продукты (молоко).

**Восприимчивость:** контагиозный индекс составляет 15-20%. Наибольшее число заболеваний регистрируется в осенне-зимний период. *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*) обладают значительной устойчивостью к воздействию факторов окружающей среды. Выживаемость на предметах окружающей среды в осенне-весенний период может достигать 5-6 месяцев (в пыли сохраняется 5 нед., в воде и молоке – до 20 сут.) и не сопровождается утратой их патогенных свойств. К числу неблагоприятных факторов для *C. diphtheriae* относятся прямые солнечные лучи, высокая температура и химические агенты (при кипячении - в течение минуты, в 2-3% растворе хлорамина – через 30-40 сек).

**Заболеваемость:** массовая иммунизация детей дифтерийным анатоксином, осуществляемая с 50-х годов, привела к резкому снижению заболеваемости дифтерией и бактерионосительства. В 80-е годы наблюдалось 2 волны заболеваемости дифтерией в Европе первая 1982-1985 и вторая 1989-1997. В Санкт-Петербурге в 1994 году заболеваемость достигла максимального показателя - 52,1 на 100 тысяч населения. На 2004 год заболеваемость среди взрослых и детей по России составила 0,36 и 0,78 на 100 тысяч населения, а по СПб – 0,59 и 0,68 соответственно. В настоящее время регистрируются единичные случаи дифтерии в РФ (2012 г. – 7 случаев; 2013 г. - 2 случая).

#### **4.2 Этиология и патогенез**

##### **Этиология**

Коринебактерии дифтерии представляют собой грамположительные палочки, морфологическим признаком которых являются колболовидные утолщения на концах и расположение микробов в мазках под углом друг к другу в виде римской цифры V. Вид *C.*

*diphtheriae* подразделяется на варианты: *gravis*, *intermedius*, *mitis*. По наиболее стабильному признаку - способности ферментативировать или не ферментативировать крахмал, *C. diphtheriae* в настоящее время подразделяют на 2 варианта: *gravis* и *mitis*. Внутри каждого культурального варианта циркулируют токсигенные и нетоксигенные штаммы. Токсигенные *C. diphtheriae* всех вариантов продуцируют идентичный экзотоксин. Синтез дифтерийного токсина микробными клетками детерминирован геном *tox+*, локализуемым в ДНК лизогенного фага.

Дифтерийный токсин относится к группе бактериальных нейротоксинов и является типичным глобулярным белком. Его молекула - одиночная полипептидная цепь, состоящая из А- и В-фрагментов, соединенных между собой дисульфидными мостиками. При определенных условиях (воздействии протеаз) дисульфидные мостики разрушаются и молекула токсина распадается на 2 изолированных (нетоксичных) фрагмента А и В. Изолированные А- и В-фрагменты не токсичны, но после их смешивания, биологическая активность полностью восстанавливается. Основная функция В-фрагмента заключается в формировании трансмембранных каналов, образование которых вызывает дестабилизацию цитоплазматической мембраны и способствует перемещению А-фрагмента в цитозоль. Проникновение А-фрагмента в клетку приводит к нарушению белкового синтеза и ее гибели.

Помимо экзотоксина *C. diphtheriae* выделяют нейраминидазу, гиалуронидазу, корд-фактор и др. продукты, обладающие биологической активностью. *C. diphtheriae* ферментируют глюкозу, расщепляют цистеин, восстанавливают нитраты в нитриты.

### **Патогенез**

Начальные этапы патогенеза дифтерийного процесса связаны с адгезией и колонизацией *C. diphtheriae*. Через 2-4 дня инкубационного периода *C. diphtheriae* начинают продуцировать помимо дифтерийного токсина ряд факторов, к которым относятся дерматонекротизин (некротоксин), вызывающий некроз клеток в месте локализации возбудителя, гемолизин и ферменты - гиалуронидазу и нейраминидазу и др. Нарушение местной микроциркуляции вызывает порозность сосудов и приводит к формированию экссудата. Под воздействием тромбокиназы, освобождающейся при некрозе эпителия, богатый фибриногеном экссудат свертывается, образуя на поверхности слизистой оболочки фибринозную пленку. По мере увеличения продукции токсина зона поражения становится шире и глубже, а фибринозные наложения быстро трансформируются в плотные, прочно фиксированные пленки. В состав пленок входят фибрин, лейкоциты, эритроциты и клетки поверхностного эпителия. Попытки отделить эти пленки вызывают кровотечение.

В зависимости от характера эпителия, выстилающего слизистую оболочку места поражения, воспаление может быть крупозным или дифтеритическим. Крупозное воспаление развивается на слизистой оболочке, покрытой однослойным цилиндрическим эпителием - в дыхательных путях. При изолированном дифтерийном крупе в отличие от всех других локализаций признаков интоксикации, обусловленной дифтерийным экзотоксином, не бывает. Это объясняется недостаточно прочной связью образовавшейся фибринозной пленки с подлежащей тканью, обилием слизи в промежутке между пленкой и *membrana propria*, в результате чего резко уменьшается всасывание токсина в кровь. Изолированная дифтерия дыхательных путей (гортани, трахеи, бронхов) опасна не столько токсическими проявлениями, сколько асфиксией и вторичными осложнениями органов дыхания. В патогенезе стенотического дыхания при крупе исключительную роль играет рефлекторный спазм гортанных мышц. Крупозное воспаление, не давая выраженной интоксикации, вызывает обструкцию дыхательных путей с развитием гипоксемического состояния, вплоть до развития гипоксемической энцефалопатии.

При развитии процесса на слизистых оболочках, покрытых многослойным плоским эпителием - в ротоглотке, некротизируется не только эпителиальный покров, но и подслизистая ткань, пленка при этом плотно соединена с тканями и с трудом отделяется - дифтеритическое воспаление. Только развитие дифтеритического воспаления может

привести к развитию токсических форм заболевания.

Дифтерийный токсин вызывает порозность не только эндотелия кровеносных сосудов, но и парез лимфатических сосудов, что является причиной формирования отека. Отек возникает сначала в области миндалин, затем распространяется не только на шею, но и на грудную клетку. Токсин с поверхности миндалин проникает в интерстициальное пространство, всасывается преимущественно в лимфатическую систему шеи и через грудные лимфатические протоки попадает в общую систему кровообращения. В приносящих лимфатических сосудах и узлах шеи возникает специфическое воспаление, способствующее частичной или полной блокаде лимфооттока. Застой токсичной лимфы приводит к пропотеванию ее в окружающие ткани и на фоне повышенной проницаемости кровеносных сосудов возникает отек подкожной клетчатки, граница которого соответствует уровню блокады лимфатической системы шеи.

Токсин образующийся на месте размножения *S. diphtheriae*, попадает в лимфо- и кровотоки разносится по всему организму и очень быстро фиксируется различными тканями (эритроцитами, нервными клетками, печенью, селезенкой, надпочечниками, почками, мышцами), но специфически поражает сердечную мышцу, нервную систему, почки. Поражение сердца обусловлено нарушением метаболических процессов в кардиомиоцитах, а также изменениями проводящей системы сердца. Поражение проводящей системы сердца приводит к замедлению атрио-вентрикулярной проводимости, что проявляется удлинением интервала р-Q более 0,12 сек. и другими нарушениями проводимости. Поэтому при дифтерийных кардитах даже при развитии сердечной недостаточности категорически нельзя вводить сердечные гликозиды, которые обладая выраженным инотропным действием, могут вызвать полную атрио-вентрикулярную блокаду, развитие периода Самойлова-Венкельбаха и остановку сердца в фазе систолы. Собственно миокардиты развиваются при тяжелых токсических формах дифтерии и характеризуются быстрым развитием сердечной недостаточности. Дифтерийный токсин избирательно повреждает сократительные и проводящие кардиомиоциты.

Поражение нервной системы, особенно ее периферического и вегетативного отделов (отмечается уже с 3-4 дня болезни) обусловлены дегенерацией нервных волокон, миелиновых оболочек. Утрата миелина приводит к заметному снижению скорости проведения нервных импульсов. Сильнее поражаются нервы, ближе расположенные к месту первичного дифтерийного процесса, а также два верхних шейных симпатических узла и автономные узлы сердца. При благоприятном исходе заболевания дифтерийная демиелинизация периферических нервных стволов постепенно сменяется ремиелинизацией, которая хорошо развивается и может быть полной.

Со стороны почек отмечаются (в тяжелых случаях с 4-5 дня болезни) изменения по типу инфекционно-токсического нефроза.

Токсическое поражение при дифтерии охватывает и другие органы и системы. Нередко в течение 1-й недели болезни бывает выражена картина токсического гастрита в виде катарально-геморрагического воспаления слизистой оболочки желудка, иногда с поверхностными некрозами. Отмечается небольшое увеличение селезенки за счет полнокровия и гиперплазия фолликулярного аппарата. Поражение органов дыхания, особенно у детей младшего возраста, опасно развитием асфиксии и осложнением пневмонией вследствие присоединения вторичной микрофлоры.

При дифтерии имеет место бактериемия, о чем свидетельствует выделение из крови и мочи больных *S. diphtheriae*. Бактериемия, не имея решающего значения в патогенезе дифтерии, наблюдается при летальных исходах. Однако патогистологические изменения во внутренних органах умерших от дифтерии не имеют каких-либо специфических особенностей от присутствия дифтерийной палочки.

Традиционно считалось, что наличие антитоксического иммунитета препятствует данной схеме формирования дифтерийной инфекции, однако особенностью последнего эпидемического подъема заболеваемости дифтерией, явилось широкое вовлечение в

эпидемический процесс привитых детей и наличие даже у вакцинированных больных токсических форм дифтерии. Степень тяжести дифтерии обусловлена как прививочным статусом больного, так и его неспецифической иммунореактивностью. Заболевание локализованной формой при отсутствии защитных титров анитоксических антител у непривитых обусловлено активацией опсоно-фагоцитарной системы и экстренного запуска каскада неспецифических факторов резистентности (цитокинов, интерферона). Заболевание токсической формой дифтерии у привитых детей обусловлено тем, что дифтерийный токсин не вызывает активации клеток иммунологической памяти. Кроме того, гиперэргическая реакция цитокиновой системы усугубляет развитие инфекционного процесса.

### **4.3. Клиническая картина и классификация**

#### **4.3.1. Наиболее частые симптомы и синдромы дифтерии**

Клиническая картина зависит от формы болезни. При нетоксических формах дифтерии ротоглотки заболевание начинается с умеренно выраженных симптомов интоксикации: вялости, повышения температуры (до 38-39°С в течение 2-4 дней), жалоб на боль в горле, в основном, при глотании, головной боли, бледности кожных покровов.

При катаральной форме налетов на миндалинах нет. Ввиду трудности дифференциации катаральной формы дифтерии ротоглотки от бактерионосительства диагноз «Катаральная форма дифтерии ротоглотки» может быть выставлен не только при выделении токсигенных коринебактерий дифтерии, но и при отсутствии обнаружения налетов, при условии непрерывного наблюдения за пациентом с первого дня контакта с больным дифтерией или с носителем токсигенных коринебактерий дифтерии, а так же при серологической верификации (рост титров анитоксинов через 2 недели в 4 раза и более, при условии взятия крови на обследование до введения противодифтерийной сыворотки). В клинической практике преимущественно выделяют две формы локализованной дифтерии ротоглотки – островчатая и пленчатая. К локализованной дифтерии ротоглотки относятся те формы дифтерии ротоглотки, при которых фибриновые налеты не выходят за пределы небных миндалин. При островчатой форме дифтерии в ротоглотке отмечается увеличение, отечность миндалин и небных дужек, неяркая гиперемия с цианотичным оттенком, формирование фибринозного выпота в глубине крипт и на выпуклой поверхности миндалин. Отек преобладает над инфильтрацией, приводя к равномерному шарообразному увеличению миндалин, сглаженности их поверхностной структуры. При пленчатой форме вначале налеты имеют вид полупрозрачной розовой пленки, затем пропитываются фибрином и к концу первых началу вторых суток становятся фибринозными пленками с гладкой поверхностью беловато-серого цвета и перламутровым блеском. Отделение шпателем свежих дифтерийных пленок с поверхности миндалин удается легко и без кровоточивости тканей. В последующем образуется довольно толстая пленка, плотная, чаще сплошная, трудно снимающаяся. При насильственном отторжении под пленкой на поверхности миндалин хорошо видны кровоточащие эрозии. Будучи опущена в воду, пленка не растворяется, не тонет и не утрачивает своей формы. На стекле дифтеритическая пленка не растирается. У привитых налеты рыхлые, легко снимаются, заболевание протекает под маской лакунарной ангины. Односторонняя локализация процесса отмечается редко, но неравномерность выраженности местных воспалительных явлений наблюдается у 1/3 больных. Длительность налетов при пленчатой форме дифтерии ротоглотки составляет в среднем 6-8 суток.

Увеличиваются поднижнечелюстные (углочелюстные, тонзиллярные) лимфатические узлы до 1-2 см, малоблезненные или безблезненные, эластичные.

Тяжесть течения локализованной дифтерии ротоглотки напрямую зависит от уровня анитоксического иммунитета. У детей с локализованной формой дифтерии ротоглотки, но с исходно низким уровнем анитоксических противодифтерийных антител (1:20) заболевание начинается остро с подъема температуры тела до 39-40°С, с выраженными

симптомами интоксикации и преобладанием жалоб на сильные боли в горле. Налеты пленчатого характера (80%), плотные (50%) и не снимаются (10%) или снимаются с трудом (у 40%). У всех детей с исходно высокими титрами антитоксических противодифтерийных антител заболевание протекает, как правило, под маской лакунарной ангины и только с помощью лабораторной диагностики устанавливается диагноз дифтерии ротоглотки.

Распространенная дифтерия ротоглотки диагностируется при специфическом воспалении за пределами миндалин на язычке, мягком небе, слизистой полости рта, а также интраканаликулярно в гортани, полости носа, что ухудшает прогноз течения заболевания. По тяжести данная форма дифтерии относится к среднетяжелым формам. При распространенной форме дифтерийной инфекции больше, чем при локализованной выражены отечность, гиперемия миндалин, небных дужек, увеличение регионарных лимфоузлов и болевые ощущения. Течение благоприятное, в 12,5% развитие осложнений в виде нетяжелых полинейропатий.

Дифтерия гортани характеризуется постепенным началом, субфебрильной температурой при слабо выраженной общей интоксикации и практически при отсутствии катаральных явлений. Изолированное поражение гортани в период эпидемического подъема в структуре всех клинических форм болезни составило от 1,4% до 0,4%.

Круп при дифтерии может быть первичным - при первичной локализации дифтерийного процесса в гортани или вторичным, если развитию вслед за поражением ротоглотки и носа. Течение крупа схематически можно разделить на три стадии:

1. Стадия катаральная (крупозного кашля) - резкий, громкий кашель, который очень скоро становится грубым, лающим, а затем теряет звучность, делается осиплым. Одновременно голос ребенка становится хриплым, нечистым;

2. Стадия стеноза (стенотическая) – афония, беззвучный кашель, удлинение вдоха, дыхание шумное с втяжением податливых мест грудной клетки, психомоторное возбуждение, нарастающая гипоксия;

3. Асфиксическая стадия - после психомоторного возбуждения силы ребенка истощаются, дыхательные мышцы утомляются, тонус дыхательного центра падает, ребенок становится спокойнее, появляется сонливость, адинамия. Дыхание учащено, но поверхностно, втяжения податливых мест грудной клетки менее заметны. Конечности холодные, пульс очень частый, нитевидный, иногда парадоксальный. Летальный исход наступает в результате истощения центров дыхания и нарушений кровообращения.

Дифтерийный круп может быть локализованным (в процесс вовлечена только гортань) или распространенным, когда крупозное воспаление захватывает нижележащие отделы респираторного тракта (трахею, бронхи – нисходящий круп). Длительность стадий крупа различна, переход из одной стадии в другую выражен не всегда отчетливо. При ларингоскопическом исследовании обнаруживаются островчатые или сплошные налеты на надгортаннике, черпаловидных хрящах, голосовых связках. Голосовая щель становится узкой, малоподвижной, черпаловидные хрящи вследствие фибринозных наложений сближаются между собой и также теряют подвижность.

Токсическая форма дифтерии ротоглотки характеризуется острейшим развитием всех симптомов: повышение температуры до 39-40°C, появление ранней дифтерийной интоксикации - головной боли, озноба, выраженной общей слабости, анорексии, бледности кожных покровов, при наиболее тяжелых формах отмечаются повторные рвоты, боль в животе, периоды возбуждения (делирий) сменяются прогрессирующей адинамией. Начальный период токсической дифтерии включает симптоматику от появления признаков заболевания до развития отека подкожной клетчатки шеи и длится от нескольких часов до 2 суток. Чем короче по продолжительности начальный период, тем тяжелее протекает дифтерийная инфекция. При токсической дифтерии выражены проявления инфекционно-токсического шока. Беспокоит боль при глотании, боль в области шеи, хотя отек подкожной клетчатки еще нет, отмечаются болезненность регионарных лимфатических узлов, их увеличение и уплотнение, болевой тризм жевательных мышц. Отек в ротоглотке является

одним из наиболее важных ранних симптомов токсической дифтерии ротоглотки. Как правило, он предшествует появлению налетов и часто бывает асимметричным. Отек начинается с миндалин, затем переходит на дужки, язычок, мягкое и твердое небо. Особенностью отека является диффузный характер, без четких границ на фоне застойной гиперемии зева с цианотичным оттенком. Налет в начальном периоде токсической дифтерии имеет вид тонких паутинообразных или студенистых наложений, может быть в виде неяркой гиперемированной прозрачной пленки, на фоне которой появляются небольшие, слегка пропитанные фибрином, опалесцирующие участки. Вскоре налет становится плотным и хорошо контурирует. Постоянным клиническим признаком токсических форм дифтерии ротоглотки является раннее распространение налетов за пределы миндалин. При этом появляется неприятный приторно-сладкий запах изо рта. Регионарные лимфатические узлы значительно увеличены и болезненны.

При токсической дифтерии различают субтоксическую форму, токсические формы, гипертоксическую форму, которая может протекать в виде геморрагической или молниеносной. При субтоксической дифтерии ротоглотки налеты ограничены миндалинами или распространены на язычок, мягкое небо, заднюю стенку глотки, отечность мягких тканей ротоглотки, отек шейной клетчатки односторонний, незначительно распространен, преимущественно в области лимфатических узлов. Эдематозная форма субтоксической дифтерии ротоглотки характеризуется отсутствием отека шейной клетчатки при резком отеке тканей ротоглотки. Период разгара характеризуется появлением отека подкожной клетчатки шеи. В начале отек распространяется спереди вниз, затем на лицо, затылок и спину. По характеру – тестоватой консистенции. В 30 – 40 % случаев отек появляется на 2 – 3 сутки заболевания. В тяжелых случаях рано появившийся отек шейной клетчатки прогрессивно нарастает в течении 1-3 дней и после введения АПДС. В практической деятельности для определения степени тяжести токсической дифтерии обращают внимание на распространенность отека по передней поверхности шеи и груди. Отек до середины шеи - токсическая форма 1 степени, распространение отека до ключицы - 2 степени и ниже ключицы - токсическая форма 3 степени. О степени тяжести следует судить по распространенности отека не только в области передней поверхности шеи, но и сзади на шею и книзу на спину, а также вверх на лицо. Отек может распространяться вплоть до скуловых дуг, сзади на шею до сосцевидных отростков и на спину до верхнего угла лопаток. Цвет кожи над отеком не изменен.

Дифтерия носа может быть первичной и вторичной, когда процесс из зева или гортани распространяется в полость носа (комбинированные варианты). По характеру воспаления различают типичную (пленчатую) и атипичную (катарально-язвенную) формы. Дифтерия носа как первичное поражение встречается редко. Особенно часто дифтерия носа встречается у детей грудного возраста. Клинически характеризуется затруднением носового дыхания и сосания у грудных детей, появлением слизистых, серозно-слизистых, а затем и сукровичных выделений из носа, раздражением крыльев носа и кожи верхней губы. На слизистой носа обнаруживаются типичные дифтеритические пленки, а иногда и эрозии. Пленчатые налеты с перегородки носа могут распространяться на раковины и дно носа. У детей старшего возраста пленчатая форма первичной дифтерии носа начинается мало заметными симптомами и протекает вяло. Самочувствие детей нарушается незначительно, интоксикации нет, температура тела нормальная или субфебрильная. Отмечается заложенность носовых ходов и сукровичное отделяемое из носа в течение 2 - 3 недель. При вторичной дифтерии носа тяжесть клинической симптоматики полностью зависит от процесса первичной локализации. При всех локализациях дифтерии - ротоглотка, гортань - переход процесса на слизистую носа сопровождается ухудшением состояния детей. Первыми признаками, указывающими на такой переход, являются заложенность носа и гнойное или сукровичное отделяемое. Катарально-язвенная форма клинически проявляется небольшим слизисто-гнойным или сукровичным отделяемым из носа. Пленок обнаружить не удастся, на слизистой носа появляются язвочки, покрытые корками. Катаральная форма дифтерии носа



трудно диагностируется и характеризуется длительным выделением токсигенных коринебактерий дифтерии и хронически рецидивирующим течением. Хронические дифтерийные риниты встречаются в форме фибринозных воспалительных поражений слизистой оболочки и характеризуются вялым, длительным течением в виде язвенного поражения слизистой, а также в виде атрофического катара (корочки, трещины). Хронический дифтерийный ринит отмечается чаще у детей с гипотрофией, страдающих авитаминозом и другими болезненными симптомами, отягощающими преморбидный фон.

Дифтерия глаз может быть локализованной (с поражением только слизистых век), распространенной (с поражением глазного яблока) и токсической (с отеком подкожной клетчатки вокруг глаз). По характеру воспалительного процесса различают крупозную, дифтеритическую и катаральные формы. При крупозной форме в клинике дифтерии глаз типичными признаками являются локализация процесса с одной стороны, отек век, скудное отделяемое из конъюнктивального мешка в первые дни болезни и более обильное в последующие дни (при расплавлении пленок), наличие фибринозных пленок на фоне цианотичного оттенка слизистой конъюнктивы. При дифтеритической форме веки опухают, становятся плотными на ощупь, открываются с трудом. Отделяемое серозно-кровянистое, вначале скудное, затем обильное. На соединительной оболочке век, а нередко и на глазном яблоке видны грязно-серые, плотно сидящие налеты, резко выражен отек. Температура повышается, нарушается самочувствие больного, умеренно выражены симптомы интоксикации. Через 3-5 дней появляется обильное гнойное отделяемое из глаз, опухоль век уменьшается, налеты медленно проходят. В части случаев поражается роговая оболочка, что приводит к нарушению зрения. Катаральная форма характеризуется отсутствием фибринозного экссудата на соединительной оболочке глаза. Однако, отмечается гиперемия, гнойное отделяемое.

Дифтерия уха встречается крайне редко. При упорных отитах у детей раннего возраста необходимо провести обследование на токсигенные коринебактерии дифтерии. Одним из частых клинических признаков дифтерии уха является кровянистый характер скудного гнойного отделяемого. У детей с хроническим гноетечением из ушей возможно первичное поражение среднего уха *S. diphtheriae* с переходом в дальнейшем процесса на ротоглотку и нос, а также на антрум. Дифтерия уха может быть проявлением комбинированной дифтерии носа, ротоглотки, гортани с последующим развитием гнойного отита, обусловленного дифтерийным возбудителем, иногда образуются пленки в полости среднего уха.

Дифтерия кожи. У новорожденных возможно развитие дифтерии пупочной ранки, которая является одной из редких форм локализации. На пупочной ранке появляются кровянистые корочки, с небольшой отечностью окружающих тканей. Дифтерия пупочной ранки у новорожденных протекает с симптомами общей интоксикации, повышенной температурой тела, иногда при этом развиваются рожистое воспаление, гангрена, воспаление брюшины, тромбоз вен, что приводит к летальному исходу. Дифтерия кожи чаще всего встречается у детей первого года жизни. Типичная (пленчатая) форма локализуется в кожных складках - на шее, в паховых складках, подмышечных впадинах, за ушной раковиной, осложняя проявления диатеза, опрелостей, пиодермий и других кожных заболеваний. У детей старшего возраста на поврежденной коже (поверхностная рана, ссадина) дифтерийный процесс может развиваться по типу локализованной (без отека клетчатки) или по типу токсической дифтерии - с отеком окружающих тканей и последствиями общей интоксикации в виде различных осложнений.

Дифтерия наружных половых органов встречается преимущественно у девочек дошкольного и школьного возраста с типичными клиническими симптомами дифтеритического воспаления. Различают локализованную, распространенную и токсические формы. Типичная локализованная пленчатая форма характеризуется появлением гиперемии с цианотичным оттенком, увеличением паховых лимфатических узлов. При осмотре половых органов видны фибринозные пленки. В атипичных случаях

локализованная дифтерия половых органов может протекать в виде вульвита. При распространенной форме воспалительный процесс переходит на промежность, кожу вокруг ануса. Токсическая форма дифтерии наружных половых органов сопровождается отеком половых губ (1-й степени), подкожной клетчатки паховых областей, лобка и бедер (2 -3-й степени).

Дифтерия слизистых оболочек полости рта встречается очень редко и обычно сочетается с дифтерией ротоглотки или иной локализации, характеризуется появлением плотных бляшек, которые возвышаются над поверхностью слизистой (пленки налета), эти бляшки упорно держатся, безболезненны в отличие от банального афтозного стоматита.

Дифтерия легких, пищевода, желудка встречаются крайне редко, при жизни остаются большей частью нераспознанными и являются патологоанатомическими находками.

#### **Основные синдромы дифтерии:**

- **интоксикационный синдром** - головная боль, тошнота, рвота, подъем температуры тела;
- **синдром поражения ротоглотки** - в ротоглотке увеличение, отечность миндалин и небных дужек, неяркая гиперемия с цианотичным оттенком, формирование фибринозного выпота в глубине крипт и на выпуклой поверхности миндалин, что коррелирует со степенью тяжести тонзиллита;
- **синдром лимфаденита** - регионарный лимфаденит, увеличение поднижнечелюстных лимфоузлов.

#### **4.3.2 Классификация дифтерии:**

##### **I. Международная классификация болезней X пересмотра (МКБ-X):**

- A36.0 Дифтерия глотки
- A36.1 Дифтерия носоглотки
- A36.3 Дифтерия кожи
- A36.8 Другая дифтерия
- A36.9 Дифтерия неуточненная
- A36.2 Дифтерия гортани

##### **II. Клиническая классификация дифтерии:**

###### *По типу:*

1. Типичные формы
2. Атипичные формы:
  - катаральная;
  - бактерионосительство

###### *По локализации местного процесса:*

1. Дифтерия ротоглотки (зева)
2. Дифтерия гортани
3. Дифтерия носа
4. Дифтерия глаз
5. Дифтерия наружных половых органов
6. Дифтерия кожи
7. Дифтерия уха
8. Дифтерия внутренних органов

###### *По распространенности:*

1. Локализованная

2. Распространенная
3. Комбинированная
4. Токсическая

*По тяжести:*

1. Легкой степени тяжести
2. Средней степени тяжести
3. Тяжелой степени тяжести

*По течению:*

1. Гладкое;
2. Негладкое:
  - с осложнениями
  - с наслоением вторичной инфекции
  - с обострением хронических заболеваний.

#### 4.4 Общие подходы к диагностике

Диагностика дифтерии производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявление осложнений и показаний к лечению, а также на выявление в анамнезе факторов, которые препятствуют немедленному началу лечения или, требующие коррекции лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Таковыми факторами могут быть:

- наличие непереносимости лекарственных препаратов и материалов, используемых на данном этапе лечения;
- неадекватное психо-эмоциональное состояние пациента перед лечением;
- угрожающие жизни острое состояние/заболевание или обострение хронического заболевания, требующее привлечение врача-специалиста по профилю;
- отказ от лечения.

#### 4.5 Клиническая дифференциальная диагностика характера заболевания

##### 4.5.1 Клинические критерии диагностики дифтерии

Признак	Характеристика	Сила*
Контакт с больным дифтерией или носителем <i>C. diphtheriae</i>	Контакт в семье, детском коллективе	С
Лихорадка	Умеренная и/или высокая, непродолжительная	С
Синдром интоксикации	Вялость, подавленность, адинамия, бледность соответствуют степени выраженности местного процесса	С
Синдром поражения ротоглотки	Увеличение, отечность миндалин и небных дужек, неяркая гиперемия с цианотичным оттенком, формирование фибринозного выпота в глубине крипт и на выпуклой поверхности миндалин, возможно распространение на иные слизистые полости рта, глотки	А
Синдром лимфаденита	Преимущественно увеличение углочелюстных (тонзиллярных) лимфоузлов, отек клетчатки	В

Примечание: \* - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

#### 4.5.2 Критерии оценки степени тяжести заболевания по клиническим признакам

Признак	Характеристика признака		
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Распространенность местного воспалительного процесса	Локализованная дифтерия	Распространенная, комбинированная; дифтерийный круп	Токсическая; дифтерийный круп с ларинготрахеитом, ларинготрахеобронхитом
Выраженность и длительность интоксикации	Отсутствует или легкая выраженность, 1-3 дней	Умеренной выраженности, 4-6 дней	Ярко выражена, более 7 дней
Выраженность и продолжительность лихорадки	Повышение температуры до 38 °С, длительность 1-3 дней	Повышение температуры более 38,5 °С, длительность 4-6 дней	Повышение температуры более 39,5 °С, длительность более 6 дней
Характер воспалительных изменений в ротоглотке	Воспалительные изменения катарального характера или любого иного, продолжительностью 1-3 дня	Воспалительные изменения с фибринозными налетами, продолжительностью 4-6 дней	Воспалительные изменения фибринозного и/или геморрагически-некротического характера, продолжительностью более 7 дней
Степень отека подкожной клетчатки	нет	нет	I-III степени
Осложнения	Нет	Возможны	Имеются

#### 4.6 Эпидемиологическая диагностика

##### 4.6.1 Эпидемиологические критерии диагностики дифтерии

1. Наличие в окружении больного ребенка лиц с подобным заболеванием, или с подтвержденным диагнозом дифтерия, или носителя *C. diphtheriae*.

2. Срок контакта до 14 дней.

3. Анализ степени контакта с лицами с подобными заболеваниями с учетом состоявшегося механизма и пути передачи инфекции:

Путь передачи	Характеристика	Сила*
Воздушно-капельный	Контакт с больным дифтерией или носителем <i>C. diphtheriae</i>	B
Контактно-бытовой и алиментарный	Контакт (бытовой) с больным дифтерией, а также через пищевые продукты	D

Примечание: \* - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

## 4.7 Лабораторная диагностика

### 4.7.1 Методы диагностики

Метод	Показания	Сила*
Бактериологический метод	Пациенты с клиническими симптомами дифтерии, тонзиллита (ангины) для идентификации возбудителя	А
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Пациенты с клиническими симптомами дифтерии для идентификации возбудителя, дифтерийного токсина	В
Гематологический метод	Пациенты с клиническими симптомами дифтерии для уточнения остроты воспалительной реакции	С
Серологические методы (РНГА, РПГА, ИФА, РЛА)	Пациенты с клиническими симптомами дифтерии для уточнения напряженности противодифтерийного иммунитета, уточнения диагноза, определение дифтерийного токсина	В

Примечание: \* - Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой.

### 4.7.2 Критерии лабораторного подтверждения диагноза:

- **Клинический анализ крови** в остром периоде болезни необходимо проводить всем пациентам. Лейкоцитоз, нейтрофилез, увеличение СОЭ указывают на бактериальную этиологию инфекции;
- **Бактериологический метод** является обязательным для подтверждения диагноза с выделением токсигенной *S. diphtheriae* при клинически подозрительных поражениях слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки, носа и гортани, глаз, гениталий, а также кожи (рана, корочки и др.). Другие методы исследования имеют вспомогательное значение;
- **Молекулярно-генетический метод (ПЦР)** с целью выделения токсигенной *S. diphtheriae* путем обнаружения гена токсигенности *tox+* в ДНК выделенной культуры при клинически подозрительных поражениях слизистых оболочек ротоглотки, носоглотки, носа и гортани, глаз, гениталий, а также кожи (рана, корочки и др.). Является вспомогательным методом;
- **Серологические методы (РНГА, РПГА, ИФА, РЛА)** используются для уточнения напряженности противодифтерийного иммунитета, определения дифтерийного токсина. Диагноз может быть подтвержден в некоторых случаях четырехкратным и более увеличением уровня антитоксина в парных сыворотках крови, взятых с интервалом 2 недели, если больному не вводили антитоксин с лечебной целью, а его исходный уровень был низким (титр в РПГА 1/80).

### 4.7.3. Критерии оценки степени тяжести заболевания по результатам лабораторной диагностики.

У больных дифтерией степень тяжести оценивается на основании распространенности местного воспалительного процесса и развитии специфических осложнений. К дифтерии легкой степени тяжести относится только локализованная форма. Распространенная, комбинированная, ларингитный круп относятся к средней степени тяжести. Токсическая дифтерия, круп с развитием ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита

являются тяжелыми формами. Лабораторные показатели не отражают тяжесть болезни.

#### 4.8. Инструментальная диагностика

##### 4.8.1. Методы инструментальной диагностики

Метод	Показания	Сила*
Эхокардиография	Пациенты с нарушениями сердечно-сосудистой системы или без, для раннего выявления поражения сердца при любой форме дифтерии	B
Регистрация электрокардиограмм	Пациенты с нарушениями сердечно-сосудистой системы или без, для раннего выявления поражения сердца при любой форме дифтерии	B
Ультразвуковое исследование почек	Пациенты с развитием инфекционно-токсического нефроза	D
Рентгенограмма придаточных пазух	Пациенты при подозрении на поражение придаточных пазух	D
Электронеуромиография	При дифтерийной нейропатии	D
Рентгенография легких	Пациенты при подозрении на поражение трахеобронхиальных дыхательных путей	D
Ларингоскопия с использованием видеоэндоскопических технологий	Пациенты с дифтерией гортани, развитием ларинготрахеита, ларинготрахеобронхита	D

Примечание: \* - оценка рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой

##### 4.8.2. Критерии оценки степени тяжести заболевания по результатам инструментальной диагностики

Отсутствуют. При развитии осложнений отражают тяжелые формы болезни.

#### 4.9. Специальная диагностика

##### 4.9.1. Методы специальной диагностики:

- бактериологический метод;
- серологические методы;
- молекулярно-генетический метод.

##### 4.9.2. Критерии специальной диагностики специальными методами:

Бактериологический метод имеет основополагающее значение для подтверждения диагноза. Иные методы диагностики имеют второстепенное значение. В день поступления в стационар больных и затем в течение 2 дней подряд, независимо от назначения антибиотиков, проводится их бактериологическое обследование на наличие возбудителя дифтерии.

Для взятия материала используются стерильные сухие ватные (или дакроновые) тампоны, также возможно их приготовление в лабораторных условиях с учетом требований нормативно-методической документации. Материал из ротоглотки и носа берется отдельными тампонами, натошак или не ранее, чем через 2 часа после еды, до применения

полоскания или других видов лечения. Взятие материала осуществляется при хорошем освещении, с использованием шпателя, не касаясь тампоном языка и внутренних поверхностей щек и зубов. Одним тампоном собирают материал с участков ротоглотки - миндалин, дужек мягкого неба, небного язычка, при необходимости - с задней стенки глотки. При наличии налетов, патологический материал следует брать с границы пораженных и здоровых тканей, слегка нажимая на них тампоном. Для взятия материала из носа используется другой тампон, который вводят глубоко сначала в один, а потом в другой носовой ход, собирая материал со стенок и перегородки носа, при этом не касаясь крыльев носа снаружи.

При дифтерии других локализаций (глаза, уши, кожа, раны, гениталии) помимо материала из пораженных участков забирается материал из ротоглотки и носа. При показаниях к обследованию на дифтерию и одновременном наличии пораженных слизистых и кожи в углу рта ("заеды") обследование этих участков проводится отдельным тампоном и параллельно берется материал из ротоглотки и носа.

При прямой ларингоскопии материал (слизь, пленка) собирается непосредственно из гортани. В случаях оперативного вмешательства для бактериологического исследования следует брать слизь из интубационной трахеотомической трубки, а также пленки, измельченные при операции.

При исследовании на дифтерию пораженного участка кожи необходимо протереть его поверхность промокательными движениями стерильной марлевой салфеткой или тампоном, смоченными стерильным физиологическим раствором, осторожно приподнять или отодвинуть струпы и корочки. После этого тампоном, предназначенным для взятия материала на дифтерию, взять секрет с пораженного участка. Одновременно забирают материал из ротоглотки и носа.

При постмортальном исследовании для выявления возбудителя дифтерии материал следует брать с миндалин, гортани и полости носа (слизь, пленки), при редких локализациях - с конъюнктивы, слизистой гениталий, пищевода и желудка. Учитывая, что дифтерия является токсикоинфекцией, другие органы (сердце, печень и пр.) обследуют только для выявления токсических поражений.

Тампоны должны быть доставлены в лабораторию не позднее чем через 3 часа после взятия материала. В холодное время года для предотвращения замерзания исследуемый материал доставляется в бактериологическую лабораторию в сумках-термосах.

При невозможности доставки исследуемого материала в баклабораторию в установленные сроки (не позднее 3 часов) или проведении обследования во второй половине дня, материал из ротоглотки (зев) и носа засевают "площадкой" с последующим рассевом на чашку Петри с питательной средой, разделенной пополам ("чашечный метод"). При этом одна половина чашки Петри предназначена для материала из ротоглотки, другая - для материала из носа. Затем посевы помещают в термостат при 37°С до утра следующего дня, после чего доставляют в сумках-термосах в баклабораторию (с указанием времени посева материала). При редких локализациях посев материала из каждого пораженного участка осуществляется на отдельную чашку Петри с питательной средой. Медицинский персонал, осуществляющий забор, транспортировку и посев материала должен проходить инструктаж в баклаборатории о правилах взятия и посева материала на питательные среды.

При невозможности организовать посев материала "чашечным методом" допускается засевать материал в пробирки с транспортной средой для сохранения и подрачивания возбудителя дифтерии, которая готовится в лабораторных условиях согласно нормативно-методической документации. Не допускается использование коммерческих транспортных сред, предназначенных для исследования на микрофлору ротоглотки и носа, в связи с тем, что состав этих сред не удовлетворяет условиям культивирования возбудителя дифтерийной инфекции, что приводит к потере патологического материала.

В случае использования транспортной среды, приготовленной в лабораторных условиях согласно нормативной документации, материал собирается сухим тампоном,

опускают в пробирку со средой и следят за тем, чтобы пробка тампона не намокала. Следует учитывать, что применение транспортной среды увеличивает срок выдачи окончательного ответа на одни сутки, так как после подращивания в термостате при 37°C на утро следующего дня материал доставляется в баклабораторию для последующего посева на чашки Петри с селективной питательной средой.

Незасеянные (чистые) чашки Петри с селективной питательной средой и пробирки с транспортной средой доставляются в медицинские организации из баклаборатории. Хранение питательных сред осуществляется в холодильнике при 4-6°C: чашки со средой - не более трех дней; пробирки с транспортной средой - не более 10 дней. Перед взятием и посевом материала их необходимо достать из холодильника и согреть до комнатной температуры.

#### **4.10. Обоснование и формулировка диагноза**

При формулировке диагноза дифтерия записывают сам диагноз и его обоснование.

При обосновании диагноза следует указать данные:

- эпидемиологические (контакт с больным любой формой дифтерии или бактерионосителем в пределах двух инкубационных периодов – в течение 14 дней),
- клинические (выраженный инфекционный синдром, дифтеритическая интоксикация, синдром поражения ротоглотки, тонзиллит с налетами или без, регионарный лимфаденит, отек подкожной клетчатки),
- лабораторные (лейкоцитоз, нейтрофилез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ; выделение из пораженных участков *C. diphtheriae*).

При наличии осложнений и сопутствующих заболеваний запись делается отдельной строкой:

- Осложнение:
- Сопутствующее заболевание:

Примеры диагноза:

A36.0 Дифтерия ротоглотки, вызванная токсигенными *C. diphtheriae* биовар *Mitis*, локализованная форма, легкой степени тяжести, гладкое течение.

A36.0 Дифтерия ротоглотки, вызванная токсигенными *C. diphtheriae* биовар *Gravis*, токсическая форма III степени, тяжелой степени тяжести.

Осложнение: Ранний кардит. Недостаточность кровообращения II А. Ранняя нейропатия с парезом *N.Glossopharyngeus*.

A36.2 Дифтерия гортани, вызванная токсигенными *C. diphtheriae* биовар *Gravis*, локализованный круп II степени, средней степени тяжести.

Осложнение: Дыхательная недостаточность I степени.

#### **4.11. Лечение**

##### **4.11.1 Общие подходы к лечению дифтерии**

Для оказания помощи можно использовать только те методы, медицинские изделия, материалы и лекарственные препараты, которые допущены к применению в установленном порядке.

Принципы лечения больных дифтерией предусматривают одновременное решение нескольких задач:

- устранение циркуляции токсина в крови, купирование местного воспалительного процесса;
- предупреждение развития осложнений со стороны других органов и систем.



Лечение дифтерии включает:

- мероприятия, направленные на эрадикацию возбудителя;
- мероприятия, направленные на дезинтоксикацию;
- мероприятия, направленные на связывание токсина в крови.

Лечение больных с диагнозом «Дифтерия» любой степени тяжести, в т.ч. бактерионосителей токсигенной *C. diphtheriae* независимо от возраста, преморбидного фона осуществляется в условиях инфекционного стационара.

Больных госпитализируют в боксы или маломестные палаты при условии одновременного заполнения таковых.

Показаниями для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии являются тяжелые формы дифтерии и/или развитие осложнений.

Режим постельный в течение всего острого периода болезни. Диета должна соответствовать возрасту ребенка и содержать все необходимые ингредиенты.

На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

- клиническая форма дифтерии;
- возраст ребенка;
- степень тяжести заболевания;
- преморбидный фон пациента;
- доступность и возможность выполнения лечения.

#### 4.11.2 Методы лечения

Выбор метода лечения дифтерии зависит от клинической картины, тяжести болезни, возраста ребенка, преморбидного фона, клинического диагноза и может быть разным с назначением лекарственных препаратов этиотропного, патогенетического и симптоматического действия перорально или парентерально, а также с применением немедикаментозных методов лечения.

Режим.

Диета.

Методы медикаментозного лечения:

- введение антитоксической противодифтерийной сыворотки;
- средства этиотропной терапии;
- патогенетическая терапия;
- средства симптоматической терапии;
- средства иммунотерапии и иммунокоррекции.

Методы не медикаментозного лечения:

- гемосорбция и плазмоферез;
- физические методы снижения температуры;
- санация ротоглотки;
- аэрация помещения;
- гигиенические мероприятия.

Лечение начинается с обязательного назначения специфической антитоксической противодифтерийной сыворотки (торговое название в России «сыворотка противодифтерийная лошадиная очищенная концентрированная жидкая; международное непатентованное название «антитоксин дифтерийный») и антибактериальной терапии.

Специфическая терапия проводится антитоксической противодифтерийной сывороткой (АПДС) ранее утвержденными дозами, актуальными на сегодняшний день. Дозы сыворотки определяются формой дифтерии (рекомендовано МЗ РФ от 01.11.1993 г. № 05-16/42-164 и от 20.07.1994 г. № 04-6/102-6):

Форма дифтерии	Первая доза, тыс. МЕ	Курс лечения, тыс. МЕ
Локализованная дифтерия ротоглотки:		
Островчатая	10-15	10-20
Пленчатая	15-40	30-50
Распространенная дифтерия ротоглотки	30-50	50-70
Субтоксическая дифтерия ротоглотки	40-60	60-100
Токсическая дифтерия ротоглотки:		
I степени	60-80	100-180
II степени	80-100	150-220
III степени	100-150	220-350
Гипертоксическая дифтерия ротоглотки	150-200	350-450
Локализованная дифтерия носоглотки	15-20	20-40
Локализованный круп	15-20	30-40
Распространенный круп	30-40	60-80 (до 100)
Локализованная дифтерия носа	10-15	20-30

Первичная и курсовая доза антитоксической сыворотки определяются клинической формой дифтерии.

При комбинированных формах дифтерии количество вводимой АПДС суммируется в зависимости от локализации патологического процесса.

АПДС вводят по Безредко. Перед 1-м введением обязательно ставится кожная проба с лошадиной сывороткой, разведенной 1:100 – «ампула маркирована красным цветом», для определения чувствительности к белку лошадиной сыворотки. Сыворотку, разведенную 1:100, вводят в объеме 0,1 мл внутривенно, в сгибательную поверхность предплечья. Учет реакции через 20 минут. При отрицательном результате (диаметр отека и/или покраснения на месте введения 1 см) вводят сыворотку в разведении (ампула синего цвета) в объеме 0,1 мл подкожно в область средней трети плеча. При отсутствии общей или местной реакции через 45±15 мин вводят в/м назначенную дозу сыворотки подогретой до температуры 36±1°С. максимальный объем препарата в одно место 8±2 мл, наблюдение в течение 1 часа. При положительной реакции (отек и/или покраснение больше или равно 1 см) и в случае развития реакции на п/к введение 0,1 мл сыворотки, препарат применяется только по жизненным показаниям. Для десенсибилизации сыворотки, разведенной 1:100, вводят п/к в объеме 0,5 мл, 2,0 мл, 5,0 мл с интервалом 15-20 мин, затем с тем же интервалом вводят п/к 0,1 мл и 1,0 мл неразведенной сыворотки. При отсутствии реакции вводят всю сыворотку. Одновременно вводят противошоковые средства. При анафилактическом шоке сыворотку вводят под наркозом.

Первичная доза сыворотки составляет 1/2 - 1/3 от курсовой. АПДС вводится внутримышечно (в область верхней трети передне-наружной поверхности бедра или ягодицу) при локализованных формах заболевания, внутривенно капельно при токсических формах. При локализованной форме дифтерии и ранних сроках введения достаточно однократного назначения АПДС, при тяжелых формах заболевания необходимо повторное введение АПДС через 12-24 часов. Введение АПДС является целесообразным и максимально эффективным в ранние сроки дифтерии. Введение АПДС в поздние сроки заболевания малоэффективно. Целесообразно проведение серотерапии не позднее 4-го дня от начала заболевания у больных локализованной формой дифтерии.

**Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, используемых для лечения дифтерии:**

Лекарственная группа	Лекарственные препараты	Показания	Уровень* доказательности
Иммунные сыворотки (J06AA)	Анатаксин дифтерийный	Нейтрализация дифтерийного токсина	1++
Глюкокортикоиды (H02AB)	Преднизолон	С противоаллергической, противоотечной, противошоковой целью	1+
	Дексаметазон		
Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам (J01CE)	Бензилпенициллина натриевая соль	Эрадикация возбудителя	1++
Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз (J01CR)	Амоксициллин+ (клавулановая кислота)	Эрадикация возбудителя	1++
Макролиды (J01FA)	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Эрадикация возбудителя	1++
Цефалоспорины 1-го поколения (J01DB)	Цефазолин	Эрадикация возбудителя	1+
Цефалоспорины 3-го поколения (J01DD)	Цефотаксим цефтриаксон	Эрадикация возбудителя	1+
Антибиотики (J02AA)	Нистатин	С противогрибковой целью	2+
Производные триазола (J02AC)	Флюконазол	С противогрибковой целью	2+
Производные пропионовой кислоты (M01AE)	Ибупрофен	При повышении температуры выше 38,0°C	2+
Анилиды (N02BE)	Парацетамол	При повышении температуры выше 38,0°C	2+
Замещенные этилендиамины (R06AC)	Хлоропирамин	С противоаллергической целью	2+
Производные пиперазина (R06AE)	Цетиризин	С противоаллергической целью	2+
Другие антигистамин-ные средства системного действия (R06AX)	Лоратадин	С противоаллергической целью	2+
Витамин B1 (A11DA)	Тиамин	При поражении нервной системы	2+

Другие витаминные препараты (A11HA)	Пиридоксин	При поражении нервной системы	2+
Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы (N07XX)	Инозин+ никотинамид+ рибофлавин+ янтарная кислота	При поражении нервной системы	2+
Другие минеральные вещества (A12CX)	Калия и магния аспирагинат	При поражении сердечной системы	2+
Креатинолфосфат (C01EB05)	Неотон	При поражении сердечной мышцы	2+
Аминокислоты (B02AA)	Аминокапроновая кислота	При кровотечении с гемостатической целью	2+
Кровезаменители и препараты плазмы крови (B05AA)	Альбумин	Для коррекции гипопроteinемии, гипоальбуминемии, при шоке	2+
	Декстран	Для восполнения ОЦК при кровопотере, инфекционно-токсическом шоке, нарушении реологических свойств крови	2+
Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (B05BB)	Калия хлорид + Кальция хлорид Магния хлорид +Натрия ацетат +Натрия хлорид	С целью дезинтоксикации	2+
	Калия хлорид + Натрия хлорид +Натрия ацетат	С целью дезинтоксикации	2+
	Декстроза + Калия хлорид + Натрия хлорид +Натрия цитрат	С целью дезинтоксикации	2+
Растворы электролитов (B05XA)	Натрия хлорид	С целью дезинтоксикации	2+
	Калия хлорид		
Другие ирригационные растворы (B05CX)	Декстроза	С целью дезинтоксикации	2+
Адренергические и дофаминергические средства (C01CA)	Допамин	При шоке, острой сердечно-сосудистой недостаточности	2+
Сульфонамиды (C03CA)	Фуросемид	С мочегонной и противоотечной целью	2+
Противомикробные препараты и антисептик для местного лечения	Хлоргексидин	Для обработки ротоглотки	2+

заболеваний полости рта (A01AB)			
Другие препараты для местного лечения заболеваний полости рта (A01AD)	Бензидамин	Для обработки ротоглотки	2+
Местные антисептики для лечения ангины (A01AB12)	Гексорал	Для обработки ротоглотки	2+
Антисептики (R02AA)	Гексэтидин Аллантоин+повидон-йод Амилметакрезол+дихлорбензиловый спирт	Для обработки ротоглотки	2+
Ферментные препараты (B06AA)	Химотрипсин	Для обработки ротоглотки	2+

**Примечание: \* - оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой**

Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории РФ, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной ВОЗ, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата. При назначении лекарственных препаратов для медицинского применения детям доза определяется с учетом массы тела, возраста в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21.11. 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442).

При тяжелых токсических формах заболевания с дезинтоксикационной целью показано проведение сеансов гемосорбции или плазмафереза (2-3-х сеансов). Показаниями для экстракорпоральной детоксикации являются токсические формы дифтерии 1, 2, 3 степени. В случаях развития инфекционного токсического шока и ДВС-синдрома проведению экстракорпоральных методов должно предшествовать коррекция этих состояний. Объем перфузии составляет 1-1,5 объема ОЦК. Гемосорбция проводится в острый период заболевания дифтерией через 2 часа после окончания введения АПДС. Количество сеансов гемосорбции определяется степенью выраженности, динамикой интоксикации и местных изменений. При токсической дифтерии 1 степени, как правило, достаточно 2-3 сеансов гемосорбции, при токсических формах 2 и 3 степени – от 3 до 5 сеансов. Показанием для

окончания курса гемосорбции являются: стабилизация отека шеи, отечности мягких тканей зева, массивное отторжение налетов, уменьшение интоксикации. У больных детей с субтоксической формой дифтерии при положительной аллергической реакции на внутри- и подкожное введение АПДС выбором остается гемосорбция. Использование плазмафереза в объеме 1/3 ОЦК в острый период токсических форм дифтерии уступает сорбционным методам, но эффективно в лечении поздних неврологических осложнений. При токсических формах дифтерии после проведения сеансов гемосорбции с иммунокорректирующей целью вводится гипериммунная донорская противодифтерийная плазма с титром 1:1280 и 1:2560 в количестве 5-10 мл/кг. Неспецифическую дезинтоксикацию организма проводят путем внутривенного введения каллоидных (реополиглюкин 10 мл/кг) и кристаллоидных растворов (10% раствор глюкозы, 0,9% раствор хлорида натрия). При недостаточности кровообращения объем вводимой жидкости соответствует физиологической возрастной потребности организма, при появлении признаков недостаточности кровообращения объем вводимой жидкости уменьшается до 2/3 объема физиологической потребности. Целесообразно проведение короткого курса гормонотерапии – преднизолона, гидрокортизона, дексазона – в суточной дозе 5-10 мг/кг (по преднизолону) при токсической дифтерии 1 степени, 15-20 мг/кг при токсической дифтерии 2 и 3 степени (преимущественно в виде дексазона). При стабилизации отека подкожной клетчатки дозу преднизолона снижают до 2 мг/кг с последующей отменой в течение 2-5 суток.

С целью подавления жизнедеятельности возбудителя дифтерии применяются антибактериальные препараты: макролиды перорально при локализованной форме дифтерии, пенициллинового и цефалоспоринового ряда внутримышечно при тяжелых формах заболевания в возрастной дозировке курсом 7-10 дней.

Симптоматическая терапия включает в себя жаропонижающие, десенсибилизирующие общеукрепляющие средства.

#### **4.12 Реабилитация**

Основные принципы реабилитации:

1. реабилитационные мероприятия должны начинаться уже в периоде разгара или в периоде ранней реконвалесценции;
2. необходимо соблюдать последовательность и преемственность проводимых мероприятий, обеспечивающих непрерывность на различных этапах реабилитации и диспансеризации;
3. комплексный характер восстановительных мероприятий с участием различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия;
4. адекватность реабилитационно-восстановительных мероприятий и воздействий адаптационным и резервным возможностям реконвалесцента. При этом важны постепенность возрастания дозированных физических и умственных нагрузок, а также дифференцированное применение различных методов воздействия;
5. постоянный контроль эффективности проводимых мероприятий. При этом учитываются скорость и степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций переболевших (косвенными и прямыми методами).

#### **Критерии выздоровления:**

- стойкая нормализация температуры в течение 3 дней и более;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие воспалительного процесса в ротоглотке и/или иной локализации;
- отсутствие отека подкожной клетчатки;
- купирование поражений нервной, сердечной систем, почек;

- двукратно отрицательные бактериологические посевы на токсигенную коринебактерию дифтерии из ротоглотки и/или иных локализаций с интервалом в 1-2 дня не ранее 3 дня отмены антибиотиков.

Применяется основной вариант стандартной диеты в зависимости от возраста, наличия пищевой аллергии. Витаминотерапия назначается до 1,5–2 месяцев (поливитамины, витаминно-минеральные комплексы).

#### 4.13 Диспансерное наблюдение

<b>№ п/п</b>	<b>Частота обязательных контрольных обследований врачом-педиатром участковым</b>	<b>Длительность наблюдения</b>	<b>Показания и периодичность консультаций врачей-специалистов</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	3-12 месяцев	3 мес. при локализованной форме дифтерии; 12 мес. при всех других формах заболевания	врач-педиатр участковый 1 раз в месяц. По показаниям врач-инфекционист, отоларинголог, кардиолог, нефролога, невролог, офтальмолог, физиотерапевт.

<b>№ п/п</b>	<b>Перечень и периодичность лабораторных, рентгенологических и других специальных методов исследования</b>	<b>Лечебно-профилактические мероприятия</b>	<b>Клинические критерии эффективности диспансеризации</b>	<b>Порядок допуска переболевших на работу, в образовательные учреждения, школы – интернаты, летние оздоровительные и закрытые учреждения</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
1	Клинический анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ 2 раза в месяц (через 7 – 10 дней после выписки и перед снятием с учета). По показаниям ЭхоКГ, электронейромиография, УЗИ почек.	Медицинский отвод от вакцинации 6 мес. и более (при развитии осложнений, при которых вакцинация ухудшит состояние). При развитии осложнений применение физиотерапии (низкоинтенсивное лазерное излучение, ультразвук, индуктометрия,	Раннее выявление поздних осложнений дифтерии	Клиническое выздоровление; 2-кратное отрицательное бак.обследование на <i>S.diphtheriae</i> не ранее 3 дней после отмены антибиотиков с интервалом 1 - 2 дня

		электрическое поле УВЧ, парафинотерапия, рефлексотерапия, массаж).		
--	--	--	--	--

#### 4.14 Общие подходы к профилактике

Основным способом профилактики дифтерии является активная иммунизация детей в декретированные сроки, которая позволяет защитить от дифтерии каждого привитого, а также заключается в создании коллективного иммунитета. Профилактические прививки против дифтерии проводятся медицинскими иммунобиологическими препаратами (МИБП), зарегистрированными и разрешенными к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке.

Выявление случаев заболевания дифтерией и лиц с подозрением на это заболевание осуществляется медицинскими работниками медицинских организаций независимо от их организационно-правовой формы при госпитализации, во время амбулаторных приемов, посещений на дому, при медицинских осмотрах. В целях раннего выявления дифтерии медицинским работникам медицинских организаций следует активно наблюдать за больными ангиной с патологическими наложениями на миндалинах (включая паратонзиллярные абсцессы) в течение 3 дней от первичного обращения с обязательным проведением бактериологического обследования больного на дифтерию в течение первых 24 часов. О каждом случае заболевания дифтерией или подозрения на это заболевание, а также носительства токсигенных коринебактерий дифтерии медицинские работники медицинских организаций, детских, подростковых, оздоровительных организаций, а также медицинские работники, занимающиеся частной медицинской деятельностью, в течение 12 часов посылают экстренное извещение по установленной форме (058/у) в органы, осуществляющие федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор (по месту выявления больного). Медицинская организация, изменившая или уточнившая диагноз, в течение 12 часов подает новое экстренное извещение (058/у) в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту выявления заболевания, указав первоначальный диагноз, измененный (уточненный) диагноз, дату установления измененного (уточненного) диагноза и результаты лабораторного исследования. Каждый случай заболевания дифтерией или подозрения на это заболевание, а также носительства токсигенных коринебактерий дифтерии подлежит регистрации и учету в журнале инфекционных заболеваний (063/у) по месту выявления в медицинских, детских, подростковых, оздоровительных организациях.

Бактериологическое обследование на наличие возбудителя дифтерии проводят у:

- больных дифтерией или с подозрением на это заболевание, а также у лиц, контактировавших с ними;
- больных с диагнозами ангина с патологическими наложениями, ларинготрахеит, ларингит, круп, заглоточный (паратонзиллярный) абсцесс, инфекционный мононуклеоз;



- лиц, поступающих на работу в детские дома, дома ребенка, интернаты психоневрологического профиля для детей и взрослых, противотуберкулезные детские санатории, а также детей и взрослых, направляемых в эти учреждения.

У каждого привитого ребенка или взрослого, заболевшего дифтерией, в первые 5 дней от начала заболевания и до начала введения противодифтерийной сыворотки осуществляется взятие крови для серологического исследования на наличие дифтерийных антитоксических антител с целью верификации прививочного анамнеза. Если кровь заболевшего не взята до начала лечения АПДС, наличие антител в ней определяется не ранее 2-3 месяцев после введения сыворотки. У контактных лиц серологическое обследование должно проводиться не позднее 48 часов с момента выявления источника инфекции при наличии их согласия или их представителей.

Больные ангиной с патологическими наложениями, паратонзиллярным абсцессом, стенозирующим ларинготрахеитом из организаций с круглосуточным пребыванием, общежитий, семейных очагов заболеваний дифтерией, подлежат госпитализации в первый день обращения.

В организациях с круглосуточным пребыванием (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты, стационары психоневрологического профиля, психоневрологические интернаты), в которых дети, подростки, взрослые и персонал на 100% привиты против дифтерии (по совместному решению органов управления здравоохранением и органов, осуществляющих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор) возможна санация носителей токсигенных коринебактерий дифтерии без госпитализации в стационар. За всеми лицами в коллективе должно проводиться ежедневное медицинское наблюдение, осмотр врачом-отоларингологом и термометрия; организуется провизорная госпитализация всех больных ангиной; однократное серологическое обследование всех лиц, имеющих непосредственный контакт с носителем токсигенных коринебактерий дифтерии, и их бактериологическое обследование не реже 1 раза в месяц до прекращения выявления носительства токсигенных коринебактерий в коллективе. Организуется иммунизация всех выявленных неиммунных к дифтерии лиц, санация носителей токсигенных коринебактерий дифтерии и лиц с хронической патологией ротоглотки и носа, а также текущая дезинфекция. В организации с круглосуточным пребыванием вновь допускаются лица, полностью привитые против дифтерии.

За лицами, общавшимися с больным дифтерией, с подозрением на это заболевание, носителем токсигенных коринебактерий дифтерии устанавливается ежедневное медицинское наблюдение с осмотром ротоглотки, носа, кожи и термометрией в течение 7 дней от момента изоляции источника инфекции с регистрацией данных наблюдения в медицинской документации. В течение первых 3 дней с момента изоляции больного организуется осмотр контактных лиц врачом-отоларингологом. В течение 48 часов с момента установления диагноза дифтерии (или подозрения на это заболевание, или носительства токсигенных коринебактерий дифтерии) проводится бактериологическое обследование лиц, бывших с ними в контакте. В случае выявления токсигенных коринебактерий дифтерии у контактных лиц, бактериологическое обследование повторяют до прекращения выявления возбудителя дифтерии в этом очаге. В первые 72 часа с момента выявления больного дифтерией, носителя токсигенной коринебактерии дифтерии, лиц, подозрительных на дифтерию, в очаге необходимо проведение профилактических прививок. Профилактическим прививкам подлежат:

- не привитые против дифтерии лица;
- дети и подростки, у которых наступил срок очередной вакцинации или ревакцинации;
- взрослые лица, у которых согласно медицинской документации с момента последней прививки прошло 10 и более лет;
- лица, у которых при серологическом обследовании не обнаружены защитные титры дифтерийных антител (1:20 и более).

Заболевание дифтерией любой формы у непривитых детей и подростков расценивается как первая вакцинация, у получивших до заболевания одну прививку - как вторая вакцинация. Дальнейшие прививки проводятся согласно действующему календарю профилактических прививок. Детям и подросткам, привитым против дифтерии (получившим законченную вакцинацию, одну или несколько ревакцинаций) и переболевшим легкой формой дифтерии без осложнений, иммунизация проводится в сроки, предусмотренные действующим национальным календарем профилактических прививок. Дети и подростки, привитые двукратно или более двух раз и перенесшие тяжелые формы дифтерии, прививаются дополнительно однократно медицинским иммунобиологическим препаратом с учетом возраста и состояния здоровья в соответствии с инструкцией по его применению, но не ранее, чем через 6 месяцев после перенесенного заболевания. Последующие ревакцинации им следует проводить согласно действующему национальному календарю профилактических прививок.

Детей с неизвестным прививочным анамнезом, имеющих в сыворотке крови достаточное содержание дифтерийных и столбнячных анитоксических антител (титр дифтерийного и столбнячного анитоксинов 1: 80 и более), следует привить согласно национальному календарю профилактических прививок. Детям и подросткам при отсутствии защитных или наличии низких (1:20-1:40) титров дифтерийного и столбнячного анитоксинов в сыворотке крови следует провести дополнительную прививку АКДС-вакциной, АДС- или АДС-М - анатоксинами (в зависимости от возраста) и через 1-1,5 месяца от момента ее проведения проверить состояние иммунного ответа. Если в ответ на дополнительную прививку не отмечается выраженной (повышение титра до 1:160 и более) продукции дифтерийного и столбнячного анитоксинов, детей и подростков следует считать ранее непривитыми. В дальнейшем необходимо продолжить курс иммунизации в соответствии с инструкцией по применению МИБП, считая сделанную прививку началом иммунизации. В случае, если после первой прививки титр антител составил 1:160 и выше, последующие прививки проводят в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

#### **4.15 Организация оказания медицинской помощи дифтерией.**

Медицинская помощь детям больным дифтерией оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь детям больным дифтерией может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) - при первичной диагностике, оказании помощи до момента госпитализации, а также на этапе диспансерного наблюдения, реабилитации реконвалесцентов;
- в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения) - на этапе реконвалесценции и реабилитации;
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) – при легкой, средней и тяжелой степени тяжести дифтерии, требующей специальных методов диагностики и лечения, на этапе реабилитации после тяжелых осложнений.

**Первичная медико-санитарная помощь детям предусматривает:**

- первичную доврачебную медико-санитарную помощь;

- первичную врачебную медико-санитарную помощь;
- первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь детям оказывается в амбулаторных условиях и в условиях дневного стационара.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь детям в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах, родильных домах, перинатальных центрах, образовательных организациях (медицинские кабинеты дошкольных и общеобразовательных (начального общего, основного общего, среднего (полного) общего образования) учреждений, учреждений начального и среднего профессионального образования средним медицинским персоналом. При наличии в этих учреждениях врача, медицинская помощь оказывается в виде первичной врачебной медико-санитарной помощи.

Так же первичная врачебная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-педиатром участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь детям в амбулаторных условиях (детская поликлиника).

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь детям оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение детей осуществляется в условиях стационара по направлению врача-педиатра участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

## **5. Мониторинг протокола ведения больных**

Мониторинг Протокола (анализ использования Протокола, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение дополнений и изменений в Протокол осуществляет ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Обновление версии Протокола осуществляется по мере необходимости, но не реже 1 раза в год.

## **6. Экспертиза проекта протокола ведения больных**

Экспертизу проекта протокола ведения больных проводят специалисты, представляющие медицинские организации, не участвующие в разработке протокола.

Разработчики в сопроводительном письме ставят перед экспертом вопросы, на которые он должен ответить, определяют сроки представления экспертного заключения, обычно не превышающие 30 дней с момента получения протокола.

В экспертном заключении эксперт должен указать свою фамилию, имя, отчество, место работы и должность и дать ответы на поставленные в сопроводительном письме вопросы. В случае несогласия с отдельными положениями протокола эксперт предлагает свои варианты с указанием страниц и пунктов, по которым предложены замены. В случае необходимости продления сроков экспертизы эксперт в письменном виде сообщает об этом разработчикам с указанием сроков окончания экспертизы и обоснованием переноса сроков. Отсутствие экспертного заключения в установленные сроки означает согласие эксперта со всеми пунктами проекта протокола.

По результатам экспертизы разработчики составляют сводную таблицу предложений и замечаний, принятых решений и их обоснований по форме, приведенной в приложении В, оформляют окончательную редакцию протокола.

## 7. Библиография

1. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика дифтерии» СП 3.1.2.3109-13. Зарегистрировано в Минюсте РФ 20 мая 2014 г. N 32331.
2. Справочник по инфекционным болезням у детей / под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: СпецЛит, 2013; 591 с.
3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011; 688 с.
4. Дифтерия у детей / под ред. В.В. Ивановой. СПб.: Политехника, 2000; 255 с.: ил.
5. Jesse Russell, Ronald Cohn. Дифтерия. VSD, 2012; 54 с.
6. Дифтерия: микробиологические и иммунологические аспекты / под ред. Г.Г. Харсеева. Практическая медицина, 2014; 241 с.: ил.
7. Ferri M.D, Fred F. Ferri's Clinical Advisor. Diphtheria, 2015; 382.e6-e7.
8. Rob Roy MacGregor. Corynebacterium diphtheriae (Diphtheria). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015; Chapter 206, 2366-2372.e1.
9. Flores, Anthony R.; Caserta, Mary T. Pharyngitis. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015; 753-759.e2.

## 8. Приложения

Приложение А (обязательное)

### **Критерии оценки диагностических, лечебных, профилактических, реабилитационных медицинских технологий**

При включении в протокол медицинских технологий разработчики в соответствующих разделах протокола должны указывать показатели, характеризующие:

#### **для методов диагностики:**

- чувствительность метода — частоту положительных результатов диагностики при наличии заболевания;
- специфичность метода — частоту отрицательных результатов диагностики при отсутствии заболевания;
- прогностическую ценность метода — вероятность наличия заболевания при положительном результате и вероятность отсутствия при отрицательном результате диагностики;
- отношение правдоподобия — отношение вероятности события при наличии некоего условия к вероятности события без этого условия (например, отношение частоты симптома при наличии болезни к частоте симптома в отсутствие болезни):

#### **для методов профилактики, лечения и реабилитации:**

- действенность метода — частоту доказанных положительных результатов профилактики, лечения и реабилитации в искусственно созданных экспериментальных условиях;
- эффективность метода — частоту доказанных положительных результатов профилактики, лечения и реабилитации в условиях клинической практики.

**для лекарственных средств дополнительно указывают:**

- терапевтическую эквивалентность лекарственного средства — близость получаемых терапевтических эффектов при применении схожих по лечебным действиям лекарственных средств, не являющихся аналогами;
- биоэквивалентность лекарственного средства — результаты сравнительных исследований биодоступности лекарственного средства с эталоном, имвюшим общее с ним международное непатентованное наименование (аналог):

**для методов скрининга:**

- характеристики теста, который предлагается использовать для скрининга (чувствительность, специфичность);
- распространенность болезни в популяции, которую предлагается обследовать, положительную прогностическую ценность теста.

При включении в протокол всех медицинских технологий, независимо от их функционального назначения (диагностика, профилактика, лечение, реабилитация, скрининг), разработчики учитывают:

- безопасность медицинской технологии — вероятность развития нежелательных побочных эффектов;
- доступность медицинской технологии — возможность своевременного оказания медицинской помощи нуждающимся гражданам (отношение числа граждан, которые могут своевременно получить данную медицинскую помощь, к числу граждан, нуждающихся в получении такой медицинской помощи);
- затраты на выполнение конкретной медицинской технологии и соотношение «затраты/эффективность».

Приложение Б (обязательное)

**Классификатор исходов заболевания**

№ п/п	Наименование исхода	Общая характеристика исхода
1	Восстановление здоровья	При остром заболевании полное исчезновение всех симптомов, отсутствие остаточных явлений, астении и т.д.
2	Выздоровление с полным восстановлением физиологического процесса или функции	При остром заболевании полное исчезновение всех симптомов, могут иметь место остаточные явления, астения и т.д.
3	Выздоровление с частичным нарушением физиологического процесса, функции или потери части органа	При остром заболевании практически полное исчезновение всех симптомов, но имеют место остаточные явления в виде частичных нарушений отдельных функций или потеря части органа
4	Выздоровление с полным нарушением физиологического процесса, функции или потерей части органа	При остром заболевании практически полное исчезновение всех симптомов, но имеет место полная потеря отдельных функций или утрата органа
5	Ремиссия	Полное исчезновение клинических, лабораторных и инструментальных признаков хронического заболевания
6	Улучшение состояния	Уменьшение выраженности симптоматики без излечения
7	Стабилизация	Отсутствие как положительной, так и отрицательной динамики в течении хронического заболевания
8	Компенсация функции	Частичное или полное замещение утраченной в результате болезни функции органа или ткани после трансплантации (протезирования органа или ткани, бужирования, имплантации)
9	Хронизация	Переход острого процесса в хронический
10	Прогрессирование	Наращение симптоматики, появление новых осложнений, ухудшение течения процесса при остром или хроническом заболевании
11	Отсутствие эффекта	Отсутствие видимого положительного ответа при проведении терапии
12	Развитие ятрогенных осложнений	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией: отторжение органа или

		трансплантата, аллергическая реакция и т.д.
13	Развитие нового заболевания, связанного с основным	Присоединение нового заболевания, появление которого этиологически или патогенетически связано с исходным заболеванием
14	Летальный исход	исход наступление смерти в результате заболевания

Приложение В

**ФОРМА  
ОФОРМЛЕНИЯ СВОДНОЙ ТАБЛИЦЫ ПРЕДЛОЖЕНИЙ И ЗАМЕЧАНИЙ,  
ПРИНЯТЫХ РЕШЕНИЙ И ИХ ОБОСНОВАНИЙ**

Наименование нормативного документа	Рецензент (Ф.И.О., место работы, должность)	Результаты рецензирования (внесенные рецензентом предложения и замечания)	Принятое решение и его обоснование