

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ  
КАФЕДРА ГІГІЄНИ, ЕПІДЕМІОЛОГІЇ  
ТА ПРОФЕСІЙНИХ ХВОРОБ

**ДИФТЕРІЯ:**  
**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ**

*Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів*

Харків  
2019

*Затверджено Вченою радою Харківської медичної  
академії післядипломної освіти  
(протокол № 8 від «18» жовтня 2019 р.)*

**Установа-розробник:**

Харківська медична академія післядипломної освіти

**УКЛАДАЧ/АВТОР:**

**А. П. Подаваленко** — д-р мед. наук, професор кафедри гігієни, епідеміології та професійних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти.

**РЕЦЕНЗЕНТИ:**

**К. І. Бодня** — д-р мед. наук, професор, зав. кафедри медичної паразитології та тропічних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти;

**С. І. Похил** — д-р мед. наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії нових та маловивчених інфекційних захворювань ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України».

## ЗМІСТ

Список умовних скорочень .....	4
Запитання для первинного контролю знань .....	5
Вступ.....	6
1. Актуальність дифтерії та історичні особливості розвитку .....	9
2. Характеристика збудника дифтерійної інфекції .....	11
3. Клініко-діагностичні аспекти дифтерії .....	14
4. Епідеміологія .....	19
5. Епідеміологічний нагляд та профілактика.....	24
5.1. Епідеміологічний нагляд.....	24
5.2. Протиепідемічні заходи .....	36
5.3. Профілактика .....	38
Запитання для підсумкового контролю рівня знань .....	43
Література.....	48

## СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АаКДП — ацелюлярна кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина
- АД-М — анатоксин дифтерійний зі зменшеним антигенним навантаженням
- АДП — адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин
- АДП-М — адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин зі зменшеним антигенним навантаженням
- АКДП — адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина
- ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
- ДНЗ — дитячий навчальний заклад
- ЕН — епідеміологічний нагляд
- МО — міжнародні одиниці
- МОЗ — Міністерство охорони здоров'я
- НППІ — несприятливі події після імунізації
- ПЛР — полімеразно-ланцюгова реакція
- ІПВ — інактивована полівалентна вакцина
- ХІБ — вакцина для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus influenzae type b*
- C.d. — *Corynebacterium diphtheriae*

## ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Дайте епідеміологічне визначення дифтерії. [1, 3, 10, 13, 14]
2. Яка класифікація клінічного визначення дифтерії? [1, 3, 10, 13, 14]
3. Дайте характеристику збудника дифтерії. [1, 3, 15, 16, 18, 21]
4. Назвіть та оцініть джерело збудника дифтерії та механізми його передачі за контагіозністю. [1, 3, 10, 13, 14]
5. Який період заразності у хворого на дифтерію? [1, 3, 10, 13, 14]
6. Які існують форми дифтерії? [1, 3, 10, 11, 13, 14, 16]
7. Які лабораторні методи застосовують для підтвердження випадку дифтерії? [1, 3, 13, 16, 18, 21]
8. Назвіть основні прояви епідемічного процесу дифтерії. [1, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 13, 16, 19, 20]
9. Які основні компоненти інформаційного блоку епідеміологічного нагляду за дифтерією? [5, 6]
10. Які основні компоненти діагностичного блоку епідеміологічного нагляду за дифтерією? [5, 6]
11. Які основні компоненти управлінського блоку епідеміологічного нагляду за дифтерією? [5, 6]
12. На що спрямована неспецифічна та специфічна профілактика дифтерії? [1, 3, 4, 8, 9, 11, 12, 14, 17]
13. Охарактеризуйте імунобіологічні препарати, які використовують для специфічної профілактики дифтерії. [8, 9, 11, 12]
14. Які основні заходи проводять в осередку хворого на дифтерію? [1, 3, 14]
15. Назвіть основні завдання ретроспективного аналізу дифтерії. [1, 2, 3, 5, 6]
16. Назвіть основні завдання оперативного аналізу дифтерії. [1, 2, 3, 5, 6]

## ВСТУП

Навчальний посібник підготовлено згідно з вимогами до видання навчальної літератури для вищої школи та уніфікованих програм підготовки лікарів-інтернів та слухачів різного медичного профілю післядипломної освіти (інтернів, епідеміологів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, інфекціоністів, імунологів).

Наразі відбувається реформування галузей охорони здоров'я й освіти та науки в Україні, що потребує переорієнтації на профілактику захворювань та нового методичного підходу до проведення занять. Динамічний розвиток епідеміології інфекційних хвороб зумовлює необхідність перегляду основних положень системи епідеміологічного нагляду (ЕН) за дифтерією, осмислення проведення профілактичних та протиепідемічних заходів. Постійні зміни у соціальній, економічній та політичній сферах країни зумовлюють потребу вдосконалення системи епідеміологічного нагляду за дифтерією шляхом взаємозв'язку із соціально-гігієнічним моніторингом, який передбачено концепцією розвитку системи громадського здоров'я.

Згідно з концепцією системи громадського здоров'я, враховуючи основні принципи ЕН за інфекційними хворобами, запропоновано новий підхід до збору та аналізу інформації щодо дифтерії. Представлено критерії класифікації випадків дифтерії згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У навчальному посібнику викладено детально, у доступній для лікарів різного профілю формі клініко-діагностичні аспекти дифтерії та підходи щодо специфічної профілактики дифтерії, у тому числі реконвалесцентів.

У програмах навчання фахівців медичного профілю на різних циклах післядипломної підготовки передбачено проведення лекцій, практичних та семінарських занять. Тому для контролю рівня знань запропоновано тестові завдання та контрольні питання.

Автор має надію, що викладений у навчальному посібнику матеріал сприятиме виявленню факторів ризику та груп ризику щодо дифтерії в Україні.

**Після закінчення занять за темою «дифтерія» лікар повинен знати:**

1. Основні директивні документи (закони, постанови, накази, інструкції, методичні вказівки та рекомендації) щодо епідеміологічного нагляду за дифтерією.
2. Закономірності епідемічного процесу дифтерії та вплив на його інтенсивність факторів ризику.
3. Міжнародну класифікацію ВООЗ за локалізацією, ступенем тяжкості, поширеністю й характеристикою уражень та остаточна класифікація випадку дифтерії.
4. Основи та принципи ЕН за дифтерією.
5. Фактори патогенності коринебактерій дифтерії та їх роль у розвитку інфекційного процесу.
6. Методику епідеміологічного обстеження осередків дифтерії.
7. Методику розслідування епідемічних спалахів дифтерії в організованих колективах і на території.
8. Методику епідеміологічної діагностики, зокрема ретроспективний та оперативний (поточний) аналіз дифтерії.
9. Методику оцінки повноти, якості та ефективності протиепідемічних та профілактичних заходів щодо дифтерії.
10. Механізми формування імунної відповіді на введення вакцини проти дифтерії.
11. Імунобіологічні препарати, які застосовуються для захисту населення від дифтерії.
12. Календар щеплень, схеми імунізації проти дифтерії.
13. Фармаконагляд за несприятливими подіями після імунізації.

**Після закінчення занять за темою «дифтерія» лікар повинен уміти:**

1. Провести епідеміологічний аналіз захворюваності на дифтерію, поставити епідеміологічний діагноз.
2. Використати статистичні прийоми для вирішення епідеміологічних завдань і аналізу захворюваності на дифтерію.
3. Провести епідеміологічне обстеження осередку дифтерії, визначити його межі та коло осіб, які підлягають епідеміологічному спостереженню, організувати відбір матеріалу для лабораторного дослідження.
4. Провести епідеміологічне розслідування спалаху дифтерії.
5. Зробити висновок про джерела збудника дифтерії, місце, час та умови їх зараження.
6. Виявити причини виникнення спалахів дифтерії в організованих колективах і на території, скласти план заходів щодо ліквідації спалаху.
7. Оцінити імунний прошарок та імунологічну структуру населення, а також інші фактори ризику ускладнення епідемічної ситуації щодо дифтерії.
8. Здійснити ЕН за дифтерією, скласти прогноз рівня захворюваності та ризику ускладнення епідемічної ситуації з дифтерії.
9. Оцінити ефективність протиепідемічних і профілактичних заходів щодо дифтерії.



## 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ДИФТЕРІЇ ТА ІСТОРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ

Дифтерія — це інфекційне захворювання, яке контролюється засобами специфічної профілактики і зумовлене дією екзотоксину *Corynebacterium diphtheriae* (*C. d.*). Поширюється в основному через аерозольно-аспіраційний механізм передачі й характеризується місцевим фібринозним запаленням (частіше слизових оболонок ротоглотки), явищами загальної інтоксикації з переважним ураженням нервової та серцево-судинної систем.

У довакцинальний період дифтерія була однією із провідних причин смерті серед дітей. Завдяки Розширеній програмі імунізації ВООЗ, рівні захворюваності та смертності на дифтерію у світі значно знизилися. Масштаби епідемій дифтерії у довакцинальний період та в період активної імунізації значно відрізняються. Так, на прикладі Полтавської області можна представити масштаби епідемії дифтерії у 1876–1879 рр., коли захворюваність становила 527,1 на 100 тис. населення, а летальність 40–50 %, тоді як у 1990-х роках ці показники були у 260 та 20 разів нижчими і становили відповідно 2,0 на 100 тис. населення та 2 %. Загалом в Україні за 1991–1999 роки перехворіло на дифтерію понад 20 тис. та померло понад 700 осіб. Протягом останніх 10 років реєструються поодинокі випадки, але з 2008 року охоплення щепленнями не досягає достатнього рівня (95 %), тож епідемічну ситуацію в Україні слід оцінювати як нестійку.

У світі токсигенні штами *C. d.* циркулюють повсюдно. Тому випадки дифтерії наразі реєструється практично на всіх континентах, а у деяких країнах спостерігаються спалахи дифтерії. Спалахи та епідемічні підвищення захворюваності на дифтерію частіше пов'язують із низьким рівнем охоплення щепленнями проти цієї інфекції. Хоча в епоху глобалізації не можна виключати також вплив соціальних, екологічних та інших чинників на перебіг епідемічного процесу дифтерії та властивості *C. d.*

У таблиці 1 подано історичні особливості розвитку дифтерійної інфекції.

## Історичні аспекти розвитку дифтерійної інфекції у світі

Події	Роки	Результат
Відкриття збудника дифтерії Клебсом і Леффлером	1883–1884	Початок лабораторної діагностики дифтерії
Отримання Берінгом та Ру антидифтерійної сироватки	1902	Початок серотерапії та суттєве зменшення летальності від дифтерії
Розробка Шиком шкірної імунологічної проби з дифтерійним токсином	1912	Можливість визначення стану індивідуального та колективного імунітету проти дифтерії
Отримання Рамоном дифтерійного анатоксину — препарату для активної імунізації	1923	Початок масової активної імунізації проти дифтерії
Поступове охоплення профілактичними щепленнями майже всього дитячого населення світу	1940–1970	Досягнення епідемічного благополуччя
Зниження антигенного навантаження на курс вакцинації та ревакцинації	1980-і	Прогресивне зниження рівня колективного імунітету; збільшення циркуляції збудника дифтерії
Порушення у плануванні та проведенні щеплень проти дифтерії на тлі погіршення соціально-економічних та екологічних умов життя людей	1990-і	Зростання захворюваності; початок епідемії дифтерії в країнах колишнього Радянського Союзу
Високий рівень охоплення щепленнями у багатьох країнах світу	2000-і	Епідемічний процес характеризується спорадичною захворюваністю та поодинокими спалахами дифтерії

Дифтерія завдає значного соціального та економічного збитку. Соціальна значущість визначається високою летальністю (2,5–6,5 %), високими показниками тяжких клінічних форм (23 %) та ускладненнями після перенесеного захворювання. Останнім часом захворюваність на дифтерію реєструється серед найбільш працездатного населення — 20–29 років, 30–39

років, 40–49 років, що призводить до ще більшого соціального та економічного збитку. Великі витрати потрібні для проведення профілактичних і протиепідемічних заходів, лікування хворих на дифтерію. Під час епідемії дифтерії Україна щорічно витрачала 50 млн гривень. Епідемія дифтерії була ліквідована, але боротьба з цією інфекцією потребує постійних зусиль і великих витрат. Розрахований нами у 2010 році економічний збиток від одного випадку дифтерії становив у середньому 18 тис. 400 гривень.

Отже, епідемія дифтерії, яка виникла в країнах колишнього Радянського Союзу, ще раз підтверджує помилкове епідеміологічне прогнозування цієї інфекції. Збудник захворювання не зник, а продовжує циркулювати серед населення. І основна умова ефективної боротьби з дифтерією — це постійна активна імунізація населення та зменшення впливу факторів ризику. Виявлення причин та умов інтенсифікації епідемічного процесу дифтерії та прийняття своєчасно управлінських рішень для попередження епідемій є основним завданням сучасної епідеміології.

## 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗБУДНИКА ДИФТЕРІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Збудник дифтерії (*C.d.*) за сучасною класифікацією Берджи (2012) належить до роду *Corynebacterium* (*C.*). Відомо понад 70 різних видів цього роду, деякі з них також можуть викликати захворювання в людей (*C. ulcerans*, *C. pseudotuberculosis*, *C. haemolyticus*, *C. pyogenes*, *C. xerosis* та ін.). *C.d.* — це тонкі палички, злегка зігнуті, грампозитивні, нерухомі бактерії. У мазках ці мікроорганізми найчастіше розташовані під кутом один до одного, часто V-подібної конфігурації.

За здібністю продукувати токсин (екзотоксин) *C.d.* розподіляють на токсигенні та нетоксигенні. Токсин формується на поживних середовищах із залізом та іншими мінералами. Слід зазначити, що деякі недифтерійні коринебактерії також спроможні продукувати токсин. Наприклад, *C. ulcerans* можуть продукувати екзотоксин, який спричиняє некроз тканин та системні ускладнення (міокардит, нефрит).

Клініко-епідеміологічне значення нетоксигенних *C.d.* до кінця не вивчено, але відомо, що ці мікроорганізми можуть викликати тяжкий перебіг фарингітів. Деякі штами *C.d.* несуть варіанти гена дифтерійного токсину, але ген не експресують. Уперше такі штами були ізольовані під час епідемії дифтерії в країнах колишнього Радянського Союзу в 1990-х роках, а також у Сполученому Королівстві (в пацієнтів із хронічними ураженнями шкіри в спеціалізованій дерматологічній клініці в Лондоні) та інших європейських країнах. Зазвичай такі штами виявляють при проведенні полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР).

Токсигенні та нетоксигенні штами *C.d.* за культурально-біохімічними властивостями розподіляють на біоваріанти: *gravis*, *mitis*, *belfanti*, *intermedius*. Поширеність дифтерії та тяжкість перебігу хвороби не залежить від конкретного біовару.

Адгезія *C.d.* до епітелію слизової оболонки верхніх дихальних шляхів сприяє колонізації дифтерійного мікроба й розвитку інфекційного токсикозу. Провідна роль у формуванні патологічного процесу належить токсину. Здатність продукувати токсин пов'язана з проникненням у дезоксирибонуклеїнову кислоту бактерій особливого фага (tox+), який не здійснює лізис бактерій, а вбудовується в хромосому бактерій (профаг tox +, помірний фаг). Лізогенія коринебактерій, тобто ураження фагом tox+, набуває генетичну здатність продукувати токсин. За допомогою тесту Елека можливо встановити його експресію.

Токсигенність та лізогенія — стабільні ознаки і, якщо в популяції коринебактерій дифтерії незначна частина її втрачає ці здібності, то вони швидко відновлюються за рахунок токсигенної частини популяції.

Конверсія нетоксигенних штамів у токсигенні в природних умовах не доведена, хоча в умовах експерименту можлива за рахунок проникнення tox+ фагів стрептококів та стафілококів.

Дифтерійний токсин кодується високонсервативною послідовністю гена токсину β-коринебактеріофага. Екзотоксин складається із високотоксичного

фрагменту А, який інгібує синтез білка, та нетоксичного фрагменту В, за допомогою якого проникає в клітину. Таким чином, вплив мікроба та його токсину на організм хворого виявляється загальною інтоксикацією з переважним ураженням центральної та периферичної нервової системи, серцевого м'язу, а також ендокринної системи (наднирники).

Крім токсину, *S.d.* мають цілий набір інших факторів патогенності, а саме: дифузний фактор, що розріджує основну речовину сполучної тканини; корд-фактор, відповідальний за інвазивність; некротичний соматичний фактор; ендотоксин. Ці фактори патогенності мають як токсигенні, так і нетоксигенні коринебактерії, які можуть бути причиною ендокардитів, фарингітів, ураження шкірних покривів, абсцесів у печінці та селезінці, гнійних артритів.

Генетична структура популяції *S.d.* непостійна в динаміці дифтерійної інфекції, але під час інтенсифікації епідемічного процесу популяція *S.d.* набуває гомогенну структуру, яка зберігається тривалий час. Для кожного епідемічного підвищення захворюваності на дифтерію характерно поширення епідемічних штамів певного біовара та риботипу, які починають формуватися до підвищення захворюваності. Це можна використати при прогнозуванні ускладнення епідемічної ситуації з дифтерії.

Збудник дифтерії виявляє помітну стійкість до чинників зовнішнього середовища: на живильному середовищі зберігається протягом одного місяця, на предметах, з якими стикався хворий (іграшки, посуд), зберігається до 15 днів, у воді та молоці виживає 6–20 днів, у трупі — 2 тижні.

Термін виживання коринебактерій на предметах навколишнього середовища в осінньо-весняний період більший, ніж в інші періоди року.

Коринебактерії дифтерії чутливі до хлораміну, солікору, 30 % дихлорізоціанурової кислоти та інших хімічних дезінфектантів у робочих концентраціях. Збудник дифтерії виявляє вибіркочу чутливість до антибіотиків (еритроміцин, пеніцилін). ВООЗ рекомендує використовувати антибіотики для лікування хворих на дифтерію та для профілактичного лікування осіб, що мали тісне спілкування з хворими на дифтерію.

### 3. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ДИФТЕРІЇ

Дифтерія характеризується різноманіттям клінічних форм. Інкубаційний період становить від 2 до 10 днів, у середньому 5–7 днів.

Масштабна імунізація населення суттєво вплинула на клінічний перебіг дифтерії, але в не щеплених зберігаються характерні риси клінічних проявів типової дифтерії. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 ВООЗ перебіг дифтерії оцінюють за локалізацією (мигдаликів, назофарингіальна, ларингіальна, шкіри, очей, статевих органів тощо), ступенем тяжкості (субклінічна, легка, середньотяжка, тяжка, гіпертоксична), поширеністю процесу (у межах одного анатомічного утворення, виходить за межі анатомічного утворення, комбінована) та характером уражень (катаральна, осторовчата, плівчаста).

У щеплених проти дифтерії захворювання розвивається на тлі зниження антитоксичного імунітету. Це відбувається через припинення щеплень на різних етапах вакцинації, проведення щеплень в інкубаційному, гострому або реконвалесцентному періодах при різних інфекційних захворюваннях, використання препаратів із низьким вмістом дифтерійного анатоксину або введення багаторазово вакцини без дотримання інтервалів між щепленнями тощо. У щеплених переважає локалізована форма дифтерії, немає тенденції до її поширення та тяжкості перебігу.

Носійство токсигенних штамів *C.d.* є окремим варіантом активного інфекційного процесу. Відомо, що носійство *C.d.* транзиторного та затяжного характеру однаково часто спостерігається в людей як при низькому, так і при високому рівні антитоксину в крові. При носійстві токсигенних штамів *C.d.* у крові підвищується вміст антитоксину. Описані випадки тривалого бактеріоносійства зі змінами серцево-судинної системи та показників імунного статусу.

Антитоксичний імунітет зумовлений гуморальними чинниками пасивного або активного характеру, а протимікробний імунітет значною мірою пов'язаний

із неспецифічною резистентністю організму й формується тільки в осіб, які перехворіли на дифтерію або були носіями. Тож захищають від захворювання антитоксичні антитіла, а від проникнення і подальшої локалізації *C.d.* в організмі — антимікробні.

Ускладнення дифтерії можуть виникати в будь-якому періоді хвороби. Найнебезпечнішими є інфекційно-токсичний шок, дисеміноване внутрішньосудинне згортання, міокардити, ураження нервової системи тощо.

Лікування хворих із будь-якою формою перебігу дифтерії проводиться в стаціонарі. Залежно від форми перебігу дифтерії застосовують етіотропну та патогенетичну терапію. Етіотропна терапія передбачає введення антитоксичної протидифтерійної сироватки, що нейтралізує дифтерійний токсин, і антибіотиків (пеніцилін, еритроміцин тощо), які діють на збудника. Незважаючи на поліморфізм перебігу дифтерії (тонзиліт, фарингіт, ларингіт тощо), провідна роль належить клінічному діагнозу, а лабораторне підтвердження лише доповнення до клінічного діагнозу.

Реконвалесцентів дифтерії залежно від віку, тяжкості перебігу та анамнезу щепленості, рекомендовано щеплювати за такими критеріями:

1. Захворювання на дифтерію будь-якої форми за тяжкістю перебігу в нещеплених дітей розцінюється як перша вакцинація, у тих, які отримали до захворювання одне щеплення — як друга вакцинація. Подальші щеплення проводяться відповідно до чинного календаря профілактичних щеплень.

2. Діти до 16 років, щеплені проти дифтерії (отримали закінчену вакцинацію, одну або кілька ревакцинацій) і перехворіли на легку форму дифтерії без ускладнень, не підлягають додатковим щепленням після захворювання. Чергова ревакцинація за віком їм проводиться відповідно до схеми чинного календаря щеплень.

3. Діти, які щеплені дворазово або більше і перенесли тяжкі форми дифтерії, мають бути щеплені вакциною залежно від віку та стану здоров'я одноразово в дозі 0,5 мл, але не раніше ніж через 6 міс. після перенесеного

захворювання. Наступні ревакцинації їм слід проводити згідно з чинним календарем профілактичних щеплень.

4. Дорослі, які перехворіли на дифтерію на легку форму, додатковій імунізації проти дифтерії не підлягають. Ревакцинацію їм слід провести через 10 років.

5. Дорослі, які перенесли тяжкі форми дифтерії (токсичні), мають бути щеплені дворазово проти дифтерії, але не раніше 6 міс. після перенесеного захворювання. Наступні ревакцинації проводять кожні 10 років.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 905 від 28.12.2015 р. «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» пропонуються критерії, за якими визначається випадок дифтерії.

#### ***Клінічні критерії дифтерії***

Будь-яка людина принаймні з однією із таких клінічних форм:

1) *класична респіраторна дифтерія (Classic Respiratory Diphtheria)* — захворювання верхніх дихальних шляхів із ларингітом, або назофарингітом, або тонзилітом та плівчасте нашарування, що щільно прилягає, або псевдоплівчасте нашарування;

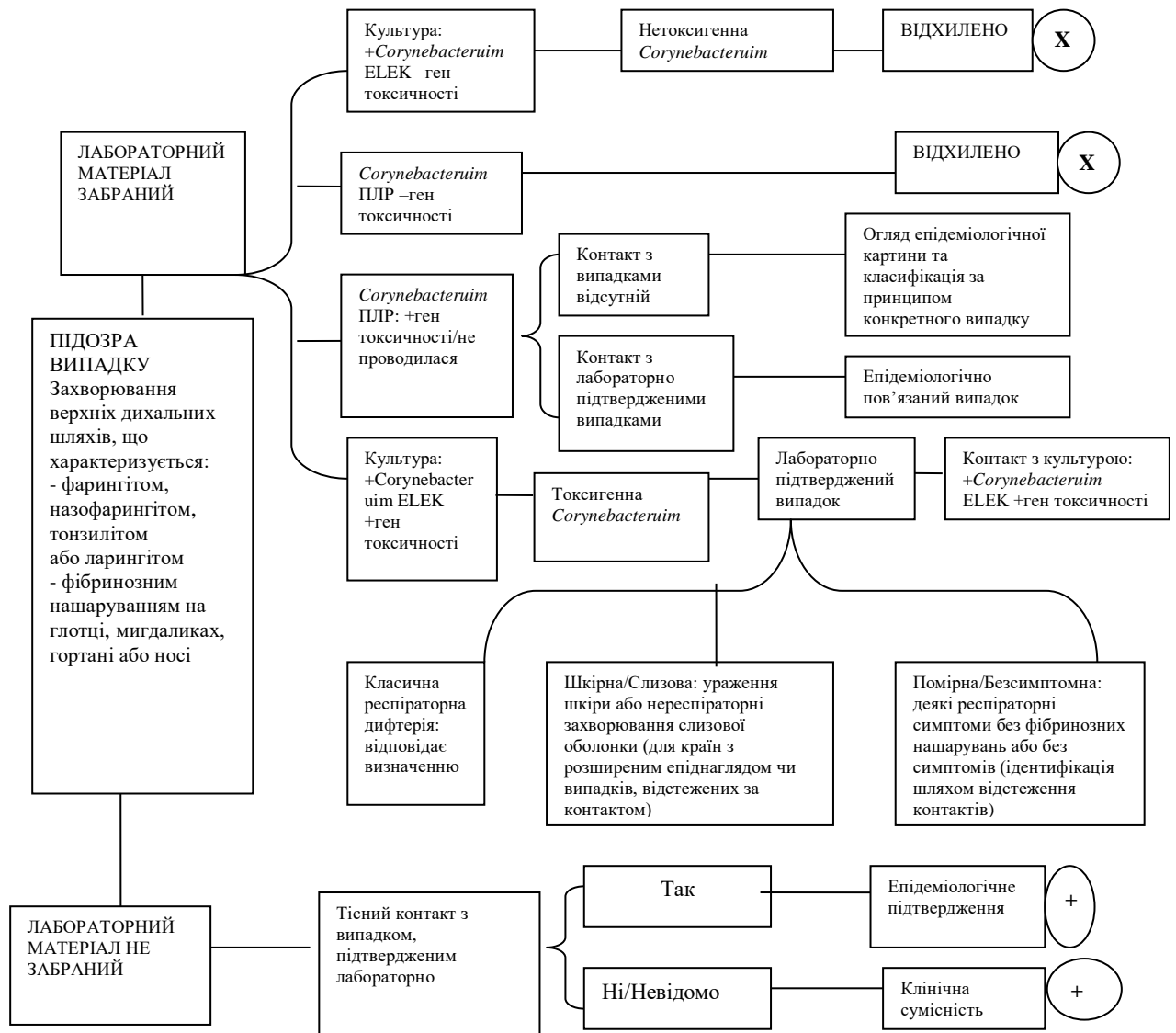
2) *легка респіраторна дифтерія (Mild Respiratory Diphtheria)* — захворювання верхніх дихальних шляхів із ларингітом, або назофарингітом, або тонзилітом без плівчастого нашарування, що щільно прилягає, або псевдоплівчастого нашарування; шкірна дифтерія; пошкодження шкіри; дифтерія іншої локалізації; пошкодження кон'юнктиви або слизових оболонок.

***Лабораторні критерії*** — виділення токсин-продукуючих штамів *C.d.* із клінічного матеріалу. Тож, лабораторна діагностика дифтерії полягає у виділення культури ізоляту *C.d.* за допомогою бактеріологічного методу. Ідентифікацію та виявлення *tox*-гена бажано проводити за методом qПЛР, який дає змогу встановити *proB* та А-субодиницю *tox*-гена. А для виявлення експресії токсину необхідно провести Елек-тест.



**Епідеміологічні критерії** — передача від людини до людини.

ВООЗ пропонує **остаточну класифікацію дифтерії** (рис. 1) проводити за такими категоріями: *лабораторно підтверджена; епідеміологічно підтверджена; клінічна сумісність та відхилення.*



**Рис. 1.** Остаточна класифікація випадку дифтерійної інфекції

*Лабораторно підтвердженим* вважають випадок, якщо захворювання з будь-якими клінічними симптомами (підозрілий випадок) підтверджено в ПЛР та Елек-тесті. *Епідеміологічно підтвердженим* вважають випадок із клінічними симптомами (підозрілий випадок) та пов'язаний із випадком, який

підтверджено лабораторно. *Клінічна сумісність* відповідає визначенню підозрілий випадок та не підтверджена лабораторно й епідеміологічно.

Випадок дифтерії *відхилено*, якщо позитивний аналіз на *C.d.*, але негативний тест Елека та ПЛР на дифтерійний токсин.

Успішне виділення *C.d.* головним чином залежить від правильності взяття досліджуваного матеріалу (слиз із ротоглотки й носа, очей, піхви, з місць шкірних уражень, рани). Матеріал беруть натщесерце або через дві години після вживання їжі. Досліджуваний матеріал має бути доставлений до лабораторії негайно або не пізніше трьох годин після його взяття.

При транспортуванні матеріалу на значні відстані можна використовувати не сухі тампони, а попередньо змочені 5 % розчином гліцерину, або транспортне середовище (середовище накопичення). В осінньо-зимовий період матеріал, засіяний на чашки або в транспортне середовище, доставляють у лабораторію у сумках із грілками.

При проведенні курсу лікування антибіотиками або іншими антибактеріальними препаратами матеріал слід відбирати не раніше ніж через три дні після закінчення лікування, щоб виключити їх бактеріостатичну дію на збудника дифтерії. Якщо матеріал взятий у хворого у відділенні в пізній час, слід зробити посів на живильне середовище і поставити в термостат відділення.

Схема бактеріологічного дослідження матеріалу застосовується згідно з чинними інструктивно-методичними документами.

Видача як попередніх результатів дослідження (мікроскопія нативного мазка, мікроскопія підозрілих колоній із чашки первинного посіву через 24 год росту), так і кінцевих (через 48–72 год росту) обов'язково проводиться в письмовому вигляді. Бактеріологічна відповідь про відсутність *C.d.* може бути видана не раніше 48 год від початку дослідження.

Для встановлення токсигенності *C.d.* застосовують різні лабораторні методи (табл. 2).

## Методи виявлення токсину коринебактерій дифтерії

Метод	Рік винаходу	Час до отримання результату	
		чиста культура	із зразка
Тест Елека	1949	24–48 год	–
Тест <i>in vivo</i>	1950	2–5 днів	–
Модифікований тест Елека	1996	16–18 год	–
Імуноферментний аналіз	1997	3 год	16 год
Імунохроматографічні смужки (ICS)	2000	–	–
ПЛР	1991	2–3 год	2–3 год
ПЛР у реальному часі	2002/2013	1,5 год	–
Мультиплексна ПЛР	2008	2–3 год	–

Молекулярні методи діагностики мають деякі переваги, зокрема за швидкістю, специфічністю та чутливістю.

#### 4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Джерелом збудника дифтерії є хворі з різними формами клінічного перебігу (від безсимптомних до тяжких токсичних форм) та бактеріоносії токсигенних штамів *C.d.* Хворі на дифтерію за масивністю виділення збудника та його вірулентністю більш небезпечні, ніж бактеріоносії. Але бактеріоносії токсигенних штамів *C.d.* можуть тривалий час знаходитися у колективі або домашніх осередках і бути джерелом інфекції для оточуючих, що визначає їх епідеміологічну значущість.

Хворий на дифтерію стає контагіозним із кінця інкубаційного періоду і протягом усього клінічного періоду хвороби, в тому числі в період реконвалесценції. Тісне та тривале спілкування з джерелом збудника дифтерії є важливим чинником для поширення інфекції. Тому найвищий ризик інфікування в домашніх осередках та гуртожитках.

Залежно від тривалості виділення мікробів носійство tox(+) *C.d.* може бути транзиторне — одноразове виявлення збудника протягом тижня;

короткочасне — 2–3 тижні; затяжне — близько одного місяця; тривале — понад один місяць. Найнебезпечніші бактеріоносії, які належать до категорії тривалого носійства, що частіше спостерігається в осіб із хронічними тонзилітами.

У перехворілих на дифтерію формується реконвалісцентне носійство, з них близько 85 % звільняється від збудника протягом 3–4 тижнів, а через два місяці та більше носійство спостерігається в поодиноких випадках.

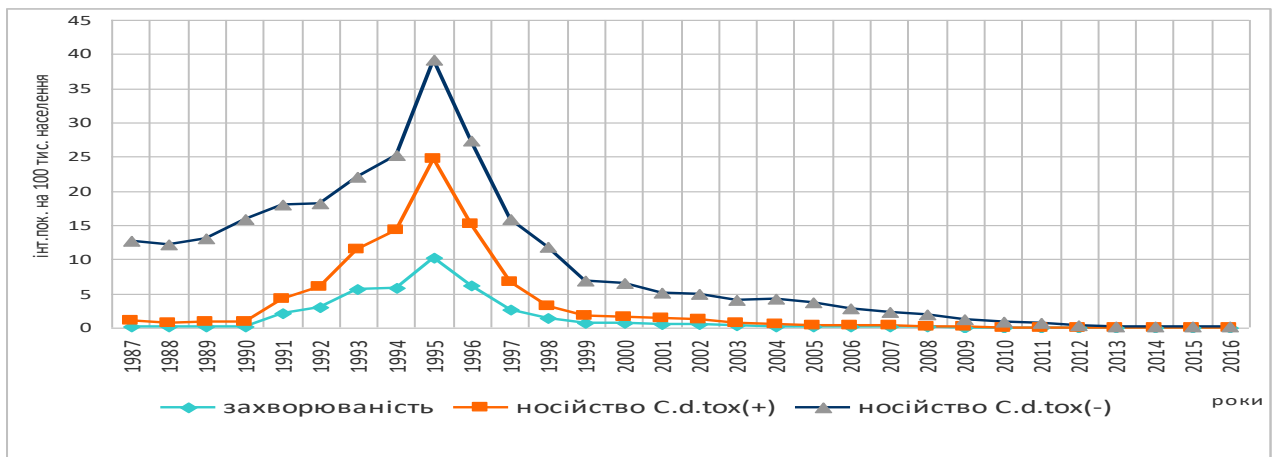
Співвідношення кількості хворих до носіїв токсигенних штамів *C.d.* становило приблизно 1:4, і при зростанні захворюваності на дифтерію їх кількість збільшувалася. Під час епідемії у 1990-х роках теденція дещо змінилася, і це співвідношення становило 1:1–1:3.

Первинна локалізація збудника дифтерії на слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів визначила провідний механізм передачі — аерозольно-аспіраційний, а шляхи передачі — повітряно-крапельний та повітряно-пиловий. Водночас альтернативними шляхами передачі збудника дифтерії є контактний (шкірна та інші форми дифтерії) та аліментарний (споживання контамінованих молочних продуктів), хоча цей шлях передачі частіше пов'язують із *C. ulcerans*.

У довакцинальний період хворіли на дифтерію переважно діти до 5 років. У багатьох країнах світу масову імунізацію населення почали проводити у 1920–1950 рр., що привело до зниження захворюваності та частоти носійства *C.d.* У 1960–1980 рр. захворюваність планомірно знижувалася. На тлі загального зниження захворюваності на дифтерію реєструвалися спалахи. Так, у Європейському регіоні у 1985–1990 рр. спостерігали два спалахи захворюваності на дифтерію: перший мав місце у 1982–1985 рр., а другий у 1991–1999 рр. Перший спалах захворюваності був пов'язаний з епідситуацією у колишньому Радянському Союзі, хоча до епідемічного процесу були залучені також Німеччина, Італія, Португалія, Туреччина, Швеція, а другий зумовлений епідемією дифтерії у Росії та Україні.

В Україні щеплення дітей проти дифтерії почали проводити з 1932 р., унаслідок чого захворюваність знизилася у 50 разів. Найнижчий показник

захворюваності був зареєстрований у 1976 році — 8 хворих (0,02 на 100 тис. населення). З 1980 р. постійно збільшувалася кількість хворих на дифтерію: у 1990 р. в Україні зареєстровано 109 хворих (0,21 на 100 тис. населення), а у 1991 р. — 1101 хворий (2,0 на 100 тис. населення), й епідемічна ситуація була оцінена як епідемія з тяжкими формами дифтерії (23–25 %) та високою летальністю (2,5–6,5 %). З 1996 року відбувалося зниження захворюваності на дифтерію, й у 1999 р. було офіційно заявлено про закінчення епідемії. Останнім часом в Україні реєструються поодинокі випадки як хворих на дифтерію, так і носіїв *C.d.* (рис. 2).



**Рис. 2.** Динаміка захворюваності та поширеності дифтерії в Україні за 1987–2016 рр.

Наразі випадки дифтерії реєструються в дітей і дорослих. У структурі хворих, особливо під час епідемічного спалаху, хворих на дифтерію дорослих значно більше (рис. 3).



### Динаміка захворюваності населення на дифтерію в Україні (1991-2017, 7 місяців 2018)

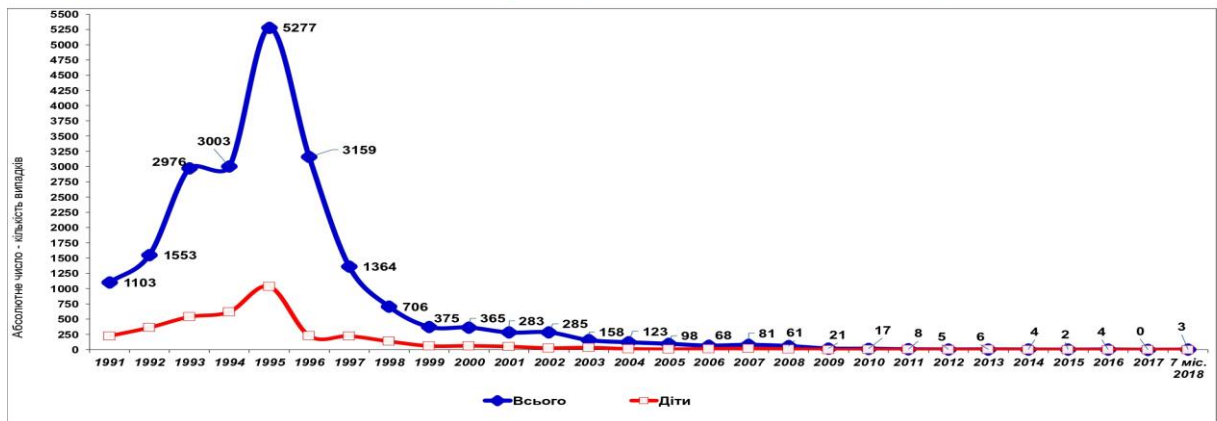


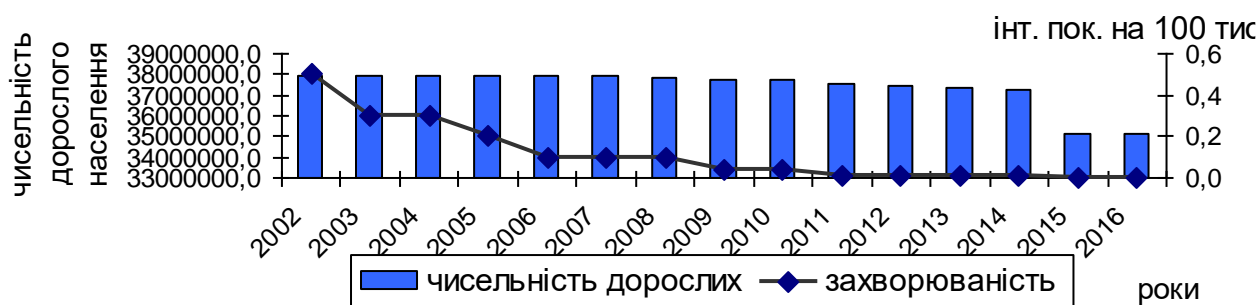
Рис. 3. Динаміка випадків захворювання на дифтерію дітей в Україні за 1991–2017 рр.

Експерти ВООЗ визначили три основні причини, які сприяли виникненню та розвитку епідемії дифтерії в Україні:

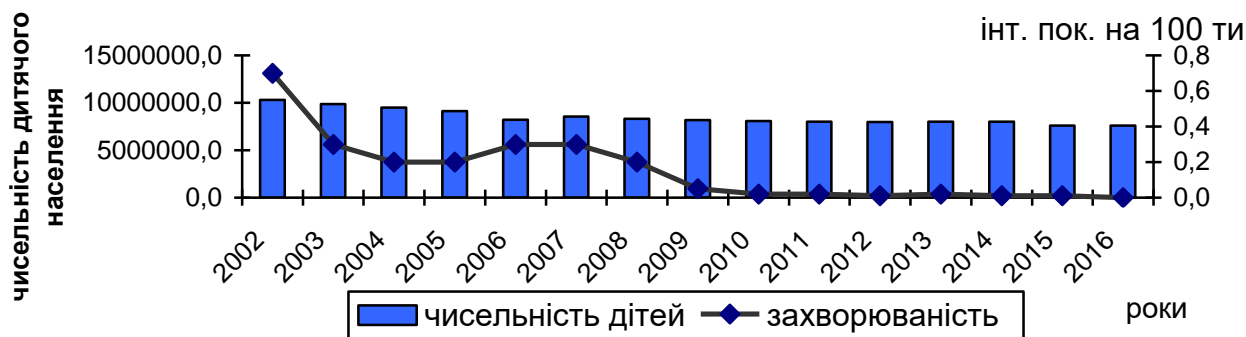
- 1) низький рівень охоплення дітей профілактичними щепленнями;
- 2) істотне ослаблення несприйнятливості до дифтерії в дорослого населення;
- 3) інтенсивна міграція населення в останні роки, що сприяла широкому розповсюдженню в країні токсигенних штамів *C.d.*

Не можна не враховувати й інші чинники, які могли вплинути на розвиток епідемії, зокрема мінливість властивостей збудника дифтерії чи токсину, зниження імуногенності вакцин, ослаблення імунної системи в населення, вплив соціальних чинників тощо.

На сучасному етапі розвитку епідемічного процесу дифтерії в Україні епідемічну ситуацію слід вважати як нестійку, оскільки існують умови для поширення цієї інфекції, в першу чергу, низький рівень щепленості проти дифтерії (від 26,5 до 81 %). Водночас демографічні процеси, зокрема зниження чисельності дітей та дорослих, дещо призупиняють інтенсифікацію епідемічного процесу дифтерії (рис. 4, 5).



**Рис. 4.** Динаміка захворюваності на дифтерію дорослих та чисельність дорослого населення в Україні за 2002–2016 рр.



**Рис. 5.** Динаміка захворюваності на дифтерію дітей та чисельність дитячого населення в Україні за 2002–2016 рр.

Дифтерії притаманна осінньо-зимова сезонність, але в періоди різкого зниження або зростання захворюваності сезонність стає менш вираженою, і випадки реєструються протягом року. Сезонність пов'язана з характеристикою збудника дифтерії (виживаність *S.d.* у холодний період зростає) та впливом соціальних чинників (формування нових дитячих колективів восени, скупченість у приміщенні взимку тощо).

Циклічні підвищення захворюваності та виникнення окремих осередків дифтерії зумовлені накопиченням сприйнятливого населення внаслідок недоліків імунопрофілактики попередніх років, активності антивакцинальних кампаній, поступового зниження післявакцинального імунітету. Спалахи дифтерії зазвичай припиняються до того, як буде залучено до епідемічного

процесу все сприйнятливим населення. Постійно існуючий прошарок сприйнятливих осіб забезпечує виживання та резервацію збудника дифтерії в період, коли його біологічна активність та поширення обмежені. Для дифтерії характерна саморегуляція, що пояснює особливості як розвитку, так і припинення епідемій чи епідемічних сплахів захворюваності.

## **5. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД ТА ПРОФІЛАКТИКА**

### ***5.1. Епідеміологічний нагляд***

ЕН за дифтерійною інфекцією це спостереження за епідемічним процесом, включаючи захворюваність на дифтерію і чинники, що сприяють її поширенню (імунологічна незахищеність населення, інтенсивне поширення збудника, патологія ЛОР-органів, соціальні чинники тощо).

Метою ЕН є виявлення факторів ризику та оцінка епідемічної ситуації щодо дифтерії, а також розробка прогнозів і обґрунтованих заходів, спрямованих на попередження цієї інфекції.

Сформована система ЕН за дифтерією включає:

I. *Спостереження за імунологічною структурою населення*: оцінка стану щепленості населення (таблиці 6, 7, 8, 9); імунологічний контроль, зокрема вивчення імунологічної структури населення, імунного прошарку (табл. 10).



## Аналіз щепленості проти дифтерії дітей

Вік	К-ть дітей	Закінчена вакцинація						Ревакцинація (R) R1						R2		R3		У стадії вакцинації, абс.ч.	Немає щеп., абс.ч., %	Причини відсутності щеплень																					
		Всього	у тому числі						Всього	у тому числі						АДП	АДП-М			мед. відводи	відмова від щеплень		з вини медпрацівників		немає відомостей		інші причини														
			АКДП АаКДП		АДП		АДП-М			АКДП АаКДП		АДП		АДП-М							абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%											
			абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%																										
2 міс.– 5 міс. 29 дн.		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																							
6 міс.– 11 міс. 29 дн.							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X																							
1 р.–1 р. 11 міс. 29 дн.							X	X					X	X	X	X	X	X																							
2 р.–2 р. 11 міс. 29 дн.							X	X					X	X	X	X	X	X																							
3 р.–3 р. 11 міс. 29 дн.							X	X					X	X	X	X	X	X																							
6 р.–6 р. 11 міс. 29 дн.							X	X					X	X			X	X																							
7 р.–16 р. 11 міс. 29 дн.																																									
Всього, 2 міс.– 16 р. 11 міс. 29 д.																																									

Таблиця 7

## Своєчасність імунізації дітей проти дифтерії

Контингенти	Терміни згідно з чинним календарем щеплень	Кількість дітей, які перебувають на обліку, (абс.ч.)	Кількість дітей, які своєчасно отримали щеплення згідно з чинним календарем, (абс.ч.)
Діти у віці до 1 року 11 міс. 29 ДР.	12 місяців, закінчена вакцинація		
Діти у віці до 2 років 11 міс. 29 ДР.	24 місяці 1 ревакцинація		

Таблиця 8

## Аналіз проведених щеплень проти дифтерії дорослого населення

Вік (років)	К-ть дітей	Отримали щеплення										Не щеплені	Причини відсутності щеплень											
		вакцинація (V)				ревакцинація (R)							мед. відводи	відмова від щеплень	з вини медпрацівників		немає відомостей		інші причини					
		V1		V2		R1		R2		R3 і більше					абс.ч.		%		абс.ч.		%		абс.ч.	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
18-29																								
30-39																								
40-49																								
50-59																								
60 та старші																								
Всього, 18 років та старші																								

**Результати вивчення протидифтерійного імунітету  
в індикаторних групах**

Індикаторні групи	Обстежено, абс.ч.	Рівень концентрації анитоксичних антитіл (ІФА)										Число сироваток з умовно захисним рівнем		
		< 0,01 МО/мл		0,01 МО/мл		0,01–0,09 МО/мл		0,1 МО/мл		1,0 МО/мл та більше				
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	
I гр. — діти 3–4-річного віку, які отримали повний курс щеплень проти дифтерії та правця (V + RV1)														
II гр. — діти 16–17 років (які навчаються у школах, школах-інтернатах та інших середніх спеціальних освітніх закладах), які отримали вікові ревакцинації														
III гр. — дорослі, без урахування щеплень, з них:														
18–29 років														
30–39 років														
40–49 років														
50–59 років														
60 років і старше														
Разом														

Оцінка вакцинального імунітету проводиться на підставі аналізу даних серологічного дослідження. Наразі ступінь сприйнятливості до дифтерії залежно від рівнів анитоксичних антитіл оцінюють за критеріями, які зазначені у таблиці 10.

**Оцінка рівнів антитоксичних антитіл  
з позиції сприйнятливості до дифтерії**

<b>Вміст антитоксичних антитіл</b>	<b>Інтерпретація результатів</b>
< 0,01 МО/мл	Сприйнятливий до дифтерії
0,01 МО/мл	Мінімальний рівень циркулюючих антитіл, що забезпечує певний рівень захисту
0,01–0,09 МО/мл	Рівні циркулюючих антитоксичних антитіл, що забезпечують відносний рівень захисту
0,1 МО/мл	Захисний рівень циркулюючих антитіл
> 1,0 МО/мл	Рівень антитоксину, що забезпечує стійку тривалу несприйнятливості до дифтерії

Відсотковий розподіл рівнів антитоксичних антитіл дає якісну характеристику стану протидифтерійного імунітету в обстеженій групі. Виявлення у 50 % обстежених щодо рівня концентрації антитіл —  $> 0,01 < 0,1$  МО/мл свідчить про низьку імунність групи, і з роками у цій групі буде збільшуватися кількість сприйнятливих до дифтерії осіб.

Щоб встановити причини низьких рівнів імунності щеплених, необхідно проаналізувати групу серонегативних, а також групу з відносно захисними ( $> 0,01 < 0,1$  МО/мл) рівнями концентрації антитіл за такими критеріями: достовірність та своєчасність проведення щеплень; відповідність кількості щеплень віковій групі; дані про вакцину (серія, дата виготовлення, завод-виробник, терміни від останнього щеплення до проведення серологічних досліджень); якість серологічних досліджень.

II. *Спостереження за циркуляцією збудника серед населення:* бактеріологічне обстеження населення з діагностичною та профілактичною метою, а також за епідемічними показаннями; вивчення властивостей, циркулюючих коринебактерій (біоваріантна приналежність, токсигенність тощо) (табл. 11).

**Поширення токсигенних та нетоксигенних коринебактерій дифтерії  
за результатами бактеріологічного обстеження**

Контингент	Всього зареєстровано, абс.ч.	З них обстежено, абс.ч.	У тому числі виявлено коринебактерій дифтерії, абс.ч.								
			токсигенних				нетоксигенних				
			всього	в т.ч.			всього	в т.ч.			
				гравіс	мітіс	інші		гравіс	мітіс	інші	
1. З діагностичною метою											
1.1. Хворі на дифтерію											
1.2. Особи з підозрою на дифтерію, зокрема:											
а) заглотковий (паратонзиллярний) абсцес											
б) фарингіт, назофарингіт, тонзиліт											
в) ларингіт, ларинготрахеїт, стенозувальний ларинготрахеїт, круп											
г) фібринозне нашарування на глотці, мигдаликах, гортані та/або носа											
1.3. Хворі на інфекційний мононуклеоз											
2. За епідемічними показаннями											
2.1. Всі особи, що були у спілкуванні з джерелом інфекції											
3. З профілактичною метою											
Всього											

III. Раннє виявлення хворих на дифтерію, зокрема із патологією верхніх дихальних шляхів (фарингітом, назофарингітом, тонзилітом або ларингітом та фібринозним нашарування на глотці, мигдаликах, гортані та/або носі та без нашарування); з ураженням шкіри, гдаз, статевих органів тощо. Своєчасна діагностика дифтерії є запорукою попередження тяжких форм та летальних випадків (табл. 12).

**Аналіз своєчасної діагностики дифтерії з моменту звернення  
хворих за медичною допомогою**

Контингенти	Усього хворих*, абс.ч./ ток. ф.	Термін постановки діагнозу "дифтерія" з моменту звернення за медичною допомогою				
		1 день, абс.ч./ ток. ф.	2 дня, абс.ч./ ток. ф.	3 дні, абс.ч./ ток. ф.	4 дня, абс.ч./ ток. ф.	5 днів та більше, абс.ч./ ток. ф.
Діти						
Дорослі						
Разом						

IV. Епідеміологічний аналіз спрямований на виявлення факторів ризику та груп ризику, оцінку ефективності проведених заходів. Прогнозування епідемічного процесу дифтерійної інфекції на конкретній території.

Необхідно виявити причини відсутності щеплень у дорослих, які захворіли на дифтерію (табл. 13). Важливо проводити аналіз хворих на дифтерію та носіїв *S.d.* у вікових групах (табл. 14, 15), професійних та соціальних групах (табл. 16), а також за тяжкістю перебігу хвороби (табл. 17).

**Причини відсутності щеплень у дорослих, які захворіли на дифтерію**

Вікові групи (років)	Число хворих нещеплених дорослих	Причини відсутності щеплень				
		медичний відвід, абс.ч./%	відмова від щеплень, абс.ч./%	за виною медичних працівників, абс.ч./%	немає відомостей, абс.ч./%	інші, абс.ч./%
18–29						
30–49						
50–59						
60 та <						
Всього						

## Аналіз хворих на дифтерію дітей та дорослих

Рік	Зареєстровано хворих, абс.ч./сільс. жит.		Бактеріологічне підтвердження діагнозу у хворих, абс.ч./сільс. жит.		Зареєстровано токсичних форм, абс.ч./сільс. жит.		Померло, абс.ч./сільс. жит.	
	всього	в т.ч. щеплених	гравіс	мітіс	всього	в т.ч. у щеплених	всього	в т.ч. щеплених
до 1								
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
Всього дітей								
18–29								
30–39								
40–49								
50–59								
60 і >								
Всього дорослих								
Всього хворих								

Таблиця 15

## Носійство токсигенних коринебактерій дифтерії в дітей та дорослих

Вік	Зареєстровано носіїв, абс.ч./сільс. жит.		Біоваріант збудника, абс.ч./сільс. жит.		Виявлено за епідоказниками, абс.ч./сільс. жит.			Виявлено при зверненні в ЛПУ, абс.ч./сільс. жит.	
	всього	в т.ч. у щеплених	мігіс	гравіс	у сім'ї	у побуті	у організованих колективах дітей та дорослих	всього	в т.ч. з діагностичною метою
до 1									
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
Всього дітей									
18–20									
30–39									
40–49									
50–59									
60 і >									
Всього дорослих									
Всього виявлено носіїв									



## Аналіз хворих на дифтерію за професійним та соціальним статусом

N п/п	Контингенти	Зареєстровано хворих, абс.				Померло, абс.ч.	
		всього	в т.ч. щеплених*	токсичні форми, абс.ч.		всього	в т.ч. щеплених*
				всього	в т.ч. у щеплених*		
1	Неорганізовані діти						
2	Діти дитячих навчальних закладів (ДНЗ)						
3	Учні шкіл						
4	Учні шкіл-інтернатів						
5	Учні середніх професійних освітніх організацій						
6	Студенти вузів						
7	Робітники та службовці						
8	Професійні групи ризику, всього У тому числі:						
8.1	Працівники ДНЗ						
8.2	Викладачі						
8.3	Працівники торгівлі						
8.4	Працівники організацій громадського харчування						
8.5	Працівники сфери комунального обслуговування						
8.6	Працівники транспорту						
8.7	Медичні працівники						
9	Соціальні групи ризику У тому числі:						
9.1	Непрацюючі громадяни працездатного віку						
9.2	Пенсіонери						
9.3	Особи без певного місця проживання						
9.4	Переселенці						
«*» Особи, які мають закінчену вакцинацію (або ревакцинацію) проти дифтерії							

## Аналіз клінічних форм перебігу дифтерії

Клінічні форми	Всього, абс.ч./кл. діагноз	У тому числі, абс.ч./кл. діагноз	
		у дітей	у дорослих
Легкі та середньої тяжкості, у тому числі:			
- локалізована ротоглотки			
- локалізована носа та носоглотки			
Поширена ротоглотки			
Дифтерія шкіри			
Комбінована (середньої тяжкості)			
Рідкісної локалізації			
Тяжкі, у тому числі:			
- субтоксична ротоглотки			
- токсична I ступеня ротоглотки			
- токсична II–III ступеня ротоглотки			
- гіпертоксична			
Комбінована (тяжкого ступеня)			
Дифтерія гортані (круп)			
Разом			

При проведенні *ретроспективного аналізу* дифтерії необхідно:

1) оцінити місце дифтерії у структурі інфекційної патології серед місцевого населення та її соціально-економічну значущість за досліджуваний період часу;

2) визначити закономірності динаміки епідемічного процесу, а саме: розрахувати тенденцію, інтенсивність і характер динаміки в часі, на території та серед різних груп населення на основі аналізу епідеміологічних показників за певний період;

3) виявити чинники середовища життєдіяльності, які найбільше впливають на перебіг епідемічного процесу дифтерії на певній території, враховуючи обсяг та ефективність проведених профілактичних та протиепідемічних заходів за досліджуваний період часу.

*Оперативний аналіз* проводиться з урахуванням загальної епідеміологічної оцінки захворюваності на дифтерію, формується на основі ретроспективного аналізу. Передбачено постійне, безперервне слідкування за епідемічною ситуацією (щоденна, щотижнева, щомісячна), оцінюється рівень захворюваності на дифтерію з урахуванням структури (ступінь включення до епідемічного процесу різних груп населення), територіального розподілу захворювань, а також динаміки за часом (за результатами щотижневих та щомісячних показників).

Завдання оперативному аналізу — швидке (негайне) виявлення факту зміни рівня захворюваності на дифтерію та встановлення причин цієї зміни, тобто визначення розвитку спалахів (локальних, поширених) та розшифровка їх за суттю.

Для виконання поставленого завдання необхідно проводити постійно:

1. Аналіз інформації, що включає непрямі ознаки, за якими можна оцінити ймовірну тенденцію розвитку епідемічного процесу.
2. Аналіз інформації, яка безпосередньо відображає стан і тенденції розвитку епідемічного процесу протягом року.

Аналіз інформації за безпосередніми ознаками:

- оцінка й аналіз результатів лабораторних досліджень;
- безперервне спостереження за захворюваністю та оцінка її динаміки;
- епідеміологічне обстеження осередків у зв'язку з виникненням поодиноких випадків дифтерії;
- епідеміологічне обстеження осередків групових захворювань (спалахів, епідемій);
- санітарно-епідеміологічна розвідка (набуває значення у воєнний час за надзвичайних ситуацій).

3. Аналіз отриманих даних та логічне обґрунтування гіпотез про причини, які зумовили різні форми прояву епідемічного процесу в річній динаміці.

Аналіз щорічної динаміки дає змогу виявити рівень і структуру захворюваності щомісячної (сезонність) та у випадку спалаху виділити «час

ризика» протягом року і показати, які з форм річної динаміки визначають особливості багаторічної динаміки.

### **Критерії оцінки ефективності епідеміологічного нагляду за дифтерією:**

- тенденція до зниження рівня захворюваності та доведення до спорадичного рівня (поодинокі випадки без поширення);
- зміна вікової структури захворюваності на тлі загального зниження захворюваності;
- збільшення тривалості міжепідемічного періоду захворюваності;
- зміна сезонного розподілу захворюваності;
- зменшення кількості осередків;
- своєчасність подачі оперативної інформації;
- охоплення дітей вакцинацією до року та ревакцинацією до 2 років не менше 95 % від загальної кількості осіб відповідного віку;
- формування специфічного імунітету не менше ніж у 90 % щеплених проти дифтерії за даними серологічних досліджень.

### **5.2. Протиепідемічні заходи**

Протиепідемічні заходи при виникненні осередку дифтерійної інфекції включають таке:

1. Ізоляція та госпіталізація хворих, осіб підозрілих на дифтерію та бактеріоносіїв токсигенних штамів *C.d.*
2. Бактеріологічне обстеження осіб, які безпосередньо спілкувалися з хворим на дифтерію або бактеріоносієм, підозрілих на захворювання (фарингіт, ларингіт, тонзиліт, нашарування, лихоманка, системні прояви, ураження шкіри, інші нереспіраторні прояви), та їх медичне спостереження протягом 7 днів (термометрія, огляд лікарем).
3. Згідно з чинним календарем щеплень провести щеплення особам, які спілкувалися з хворим.
5. Виявлених бактеріоносіїв нетоксигенних штамів дифтерії санувати в умовах амбулаторно-поліклінічного відділення.

6. Заключна дезінфекція в осередку після госпіталізації хворого чи носія токсигенних штамів *C.d.*

При встановленні тісного спілкування із хворим на дифтерію особливу увагу звернути на доглядачів, родичів, медичний персонал та друзів, які його відвідували.

Рекомендовано розслідування випадку дифтерії проводити за поданою схемою (рис. 6).

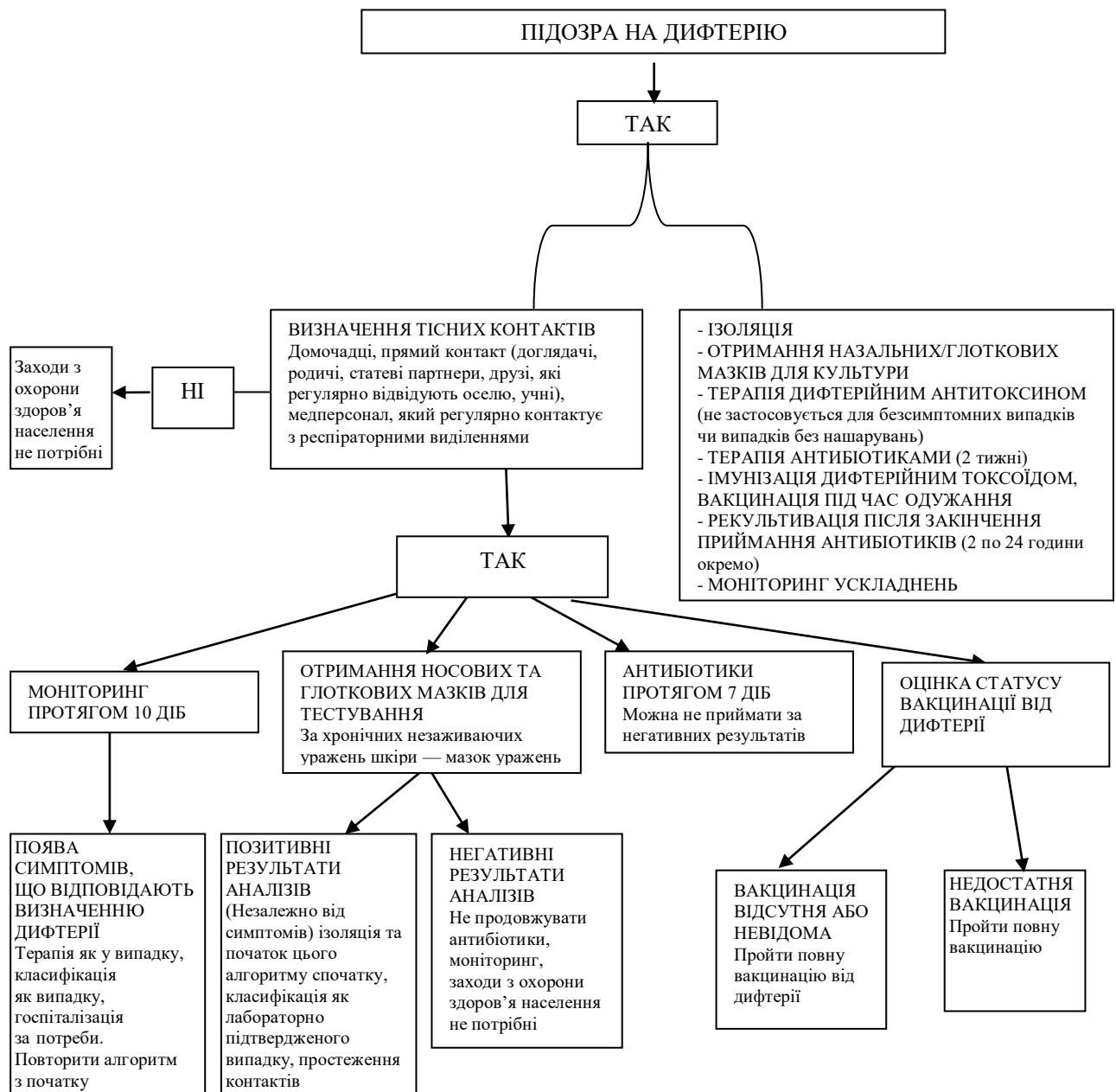


Рис. 6. Розслідування випадку дифтерії

### **5.3. Профілактика**

Провідне місце належить специфічній профілактиці. Уведення вакцини сприяє формуванню антитоксичного імунітету та створенню певної імунності, тобто величина, яка показує наявність в організмі людини рівнів протективних антитіл. Слід пам'ятати, що захищеність від дифтерії залежить не тільки від гуморального типу імунітету, а також від клітинного типу та неспецифічних факторів захисту. Тому протидифтерійні антитіла в організмі людини є умовно захисними, які більшою мірою захищають від тяжкого перебігу хвороби та летальних випадків.

Ефективність специфічної профілактики дифтерії залежить від активності та імуногенності вакцини, стану здоров'я щепленої особи та від організації проведення щеплень, зокрема дотримання холодового ланцюга та схеми імунізації згідно з чинним календарем щеплень, досягнення 95 % охоплення щепленнями населення, своєчасності тощо.

Відповідна імунна реакція організму на імунізацію дифтерійним анатоксином залежить від віку імунізованої особи. Найбільш істотним є ефект у дітей молодшого віку. Концентрація материнських антитіл, відповідно більше 0,1 МО/мл, перешкоджає нормальному формуванню імунітету при активній імунізації маленьких дітей, тоді як концентрація антитіл нижче 0,02 МО/мл не позначається на імунній відповіді. Встановлено, що пасивно придбані антитіла швидко зникають, і за місяць рівні протидифтерійних антитіл зменшуються приблизно в два рази.

Наразі для специфічної профілактики дифтерії використовують комбіновані препарати різних виробників. За своїм складом, ефективністю та імуногенністю вакцини можуть відрізнятися, але всі вакцини містять інактивованій токсин (анатоксин), адсорбований на ад'юванті (зазвичай це гідроксид або фосфат алюмінію). Всі адсорбовані вакцини вводять внутрішньом'язово.

У 2018 році в Україні зареєстровано вакцини проти дифтерії таких виробників:

1. Україна, ПАТ “Фармстандарт-Біолік”:

- адсорбований дифтерійний анатоксин зі зменшеним антигенним навантаженням (АД-М-Біолік);
- адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин (АДП-Біолік);
- адсорбований дифтерійно-правцевий анатоксин зі зменшеним антигенним навантаженням (АДП-М-Біолік);
- адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АКДП-Біолік).

2. Бельгія, “ГлаксоСмітКляйн”:

- ацелюлярна коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АаКДП) (Інфанрикс™);
- ацелюлярна коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина зі зменшеним антигенним навантаженням (АаКДП-М) (Бустрікс™);
- АаКДП + інактивовані віруси поліомієліту 1, 2, 3 типів (ІПВ) (Інфанрикс™ ІПВ);
- АаКДП + ІПВ зі зменшеним антигенним навантаженням (Бустрікс™ ПОЛЮ);
- АаКДП + ІПВ та адсорбованого компонента для профілактики інфекцій, спричинених *Neatophilus influenzae* типу b (ХІБ) (Інфанрикс™ ІПВ ХІБ);
- АаКДП + ІПВ + ХІБ та рекомбінантного компонента проти гепатиту В (Інфанрикс™ Гекса).

3. Індія, «Серум Інститут Індії»: АКДП.

«Байолоджікал І. Лімітед»: АДП-М.

4. Болгарія, «ББ-НЦПХ Лтд.»: АДП (Діфтет ДТ вакцина);

5. Франція, «Санofi Пастер С.А.»: АаКДП+ ІПВ (Тетраксим);

- АаКДП+ІПВ+ХІБ (Пентаксим);
- АаКДП+ІПВ+ХІБ та рекомбінантного компонента проти гепатиту В (Гексаксим).

В Україні профілактичні щеплення проти дифтерії проводять згідно з наказом МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в

Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 № 595 (у редакції наказів МОЗ України від 11.08.2014 № 551 та від 18.05.2018 № 947).

Календар профілактичних щеплень складається із таких розділів:

I. Загальні положення.

II. Порядок проведення щеплень, який включає такі підрозділи:

1. Щеплення за віком.
2. Щеплення дітей із порушенням Календаря.
3. Щеплення ВІЛ-інфікованих.
4. Щеплення за станом здоров'я.
5. Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після алло/ауто-ТСГК (трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин).

III. Рекомендовані щеплення.

IV. Щеплення, які проводяться на ендемічних і ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями.

Вакцинація проти дифтерії, правця та кашлюку проводиться у *2 місяці, 4 місяці та 6 місяців*. Перша ревакцинація проводиться у *18 місяців*.

Інтервал між першим та другим, другим та третім щепленнями вакциною АКДП або АаКДП становить два місяці. Інтервал між третім та четвертим щепленнями має становити не менше 12 міс.

Вакцинація та перша ревакцинація є первинним вакцинальним комплексом, який формує достатній «ґрунд-імунітет» при умові дотримання схеми імунізації. Ревакцинація проти дифтерії у 6 років (АДП), 16 років (АДП-М) та надалі через кожні 10 років до кінця життя, стимулює значне підвищення протидифтерійного імунітету.

Невеликої кількості дифтерійного анатоксину достатньо для індукції імуної відповіді у попередньо імунізованих дітей або дорослих, але недостатньо для стимуляції ефективною імуної відповіді у тих людей, які ніколи раніше не були вакциновані або не набули природного імунітету.



Ефективний курс первинної імунізації дорослих має включати три дози анатоксину, що має знижену активність, з інтервалами від 4 до 6 тижнів між першою і другою дозами та від 6 до 12 міс. між другою і третьою дозами.

Результат ревакцинації дорослих залежить від багатьох чинників, а саме: схем імунізації, активності анатоксину, який був використаний для первинної імунізації, тривалості перерви від останнього введення анатоксину та віку осіб, які отримують щеплення.

Водночас слід зазначити, що зменшення інтервалів між введенням доз вакцини сприяє зниженню ефективності специфічної профілактики, зокрема формуванню нижчих рівнів антитіл та до швидкого їх зниження.

Після активної імунізації формується імунологічна пам'ять і при повторному введенні антигену (ревакцинації) виникає в організмі «бустер — ефект», тобто організм на повторне введення малих доз антигену відповідає посиленою і прискореною імунною відповіддю.

Щеплення проводять відповідно до інструкції із застосування препаратів у щеплювальному кабінеті. Перед щепленням дитина або дорослий повинні бути оглянуті лікарем з обов'язковою термометрією. Проводити щеплення слід здоровим особам та тільки одноразовими шприцами. Обов'язковою умовою є врахування протипоказань до проведення щеплень, які зазначені в інструкції з використання вакцини та в інструктивно-методичному документі МОЗ України (наказ № 551 від 11.08.2014 р. «Про удосконалення проведення профілактичних щеплень в Україні»).

Дані про проведені щеплення заносять в облікову форму 063/о та іншу медичну документацію, яка передбачена МОЗ України щодо організації та проведення щеплень.

У випадку, якщо відсутні дані про щеплення, рекомендовано провести серологічний контроль за допомогою реакції пасивної гемаглютинації (РПГА) і за результатами визначити тактику імунізації. Так, результати для дітей і дорослих 1:40 (дифтерія) і 1:20 (правець) свідчать, що раніше проводилися щеплення, тому таким особам проводять щеплення згідно з віком за схемою

імунізації, яка вказана в чинному календарі щеплень. Результати менше 1:20 (дифтерія, правець) свідчать, що можливо раніше щеплення не проводилися, тому вакцину вводять залежно від віку, а потім через 1,5–2 міс. (для дітей) та 1–1,5 міс. (для дорослих ) проводять повторно серологічний контроль. Якщо не спостерігається вираженої продукції антитіл (нижче 1:80 для дітей і нижче 1:40 для дорослих щодо дифтерії та правця), то вважають їх раніше не щепленими, а введено дозу вакцини початком імунізації за схемою.

У випадку виникнення НППІ згідно з наказом МОЗ України № 996 від 26.09.2016 р. «Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України», зокрема відповідно до інструкції щодо фармакологічного нагляду за НППІ, необхідно подати повідомлення про реакцію після введення вакцини та провести розслідування. Важливим і актуальним завданням імунопрофілактики є запобігання НППІ.

Слід також приділяти увагу неспецифічній профілактиці дифтерії, яка спрямована на виявлення випадків захворювання та бактеріоносіїв, у тому числі в осередках, встановлення джерел інфекції, своєчасну ізоляцію хворих на дифтерію та проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення. Найважливіший принцип профілактичної пропаганди є своєчасність. Наприклад, у період низького рівня захворюваності на дифтерію, але за наявності умов поширення (низький рівень охоплення щепленнями), санітарно-просвітницька робота щодо виявлення випадків дифтерії та носіїв, а також залучення населення до профілактичних щеплень, повинна активізуватися.

З метою пропаганди заходів профілактики дифтерії застосовують широкий арсенал методів, форм і засобів. Вибір того чи іншого інструменту санітарної освіти залежить від можливостей, поставленої мети та об'єкта пропаганди.

## ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ РІВНЯ ЗНАНЬ

### 1. На введення вакцини проти дифтерії формується:

- а) природний антибактеріальний імунітет
- б) штучний антибактеріальний імунітет
- в) природний антитоксичний імунітет
- г) штучний антитоксичний імунітет

### 2. Клінічна форма дифтерії розвивається в осіб:

- а) із низьким рівнем антимікробного імунітету
- б) із низьким рівнем антитоксичну імунітету
- в) при зниженні неспецифічної резистентності організму
- г) із високим рівнем антитоксичного імунітету

### 3. У період епідемічного підвищення захворюваності на дифтерію найбільше епідеміологічне значення мають:

- а) хворі з типовими і стертими формами дифтерії
- б) носії токсигенних *C.d.*
- в) хворі з хронічною ЛОР-патологією
- г) носії нетоксигенних *C.d.*

### 4. З діагностичною метою на дифтерію обстежують хворих із:

- а) фарингітом, ларингітом
- б) пневмонією, менінгітом
- в) тонзилітом, фібринозним нашаруванням глотки
- г) стоматитом, отитом

### 5. Вакцинацію дітям проти дифтерії проводять у:

- а) 2, 4, 6 місяців
- б) 18 місяців
- в) 6 років
- г) 11 років

### 6. Першу ревакцинацію дітям проти дифтерії проводять у:

- а) 12 місяців
- б) 18 місяців

- в) 6 років
- г) 11 років

**7. Другу та третю ревакцинації дітям проти дифтерії проводять у:**

- а) 4 та 11 років
- б) 6 та 11 років
- в) 6 та 14 років
- г) 6 та 16 років

**8. Ревакцинації дорослим проводять:**

- а) через кожні 10 років з 26 до 56 років
- б) через кожні 10 років з 26 до 60 років
- в) через кожні 10 років з 26 років до кінця життя
- г) не проводять

**9. Для вакцинації дітей проти дифтерії використовують:**

- а) АКДП-вакцину
- б) АаКДП-вакцину
- в) АДП-анатоксин
- г) усі зазначені препарати

**10. Для ревакцинації дорослих проти дифтерії використовують:**

- а) АКДП-вакцину
- б) АДП-М (АД-М)-анатоксин
- в) АаКДП-вакцину
- г) АДП-анатоксин

**11. Термін спостереження в осередку за особами, які спілкувалися з хворим на дифтерію, проводять протягом:**

- а) 20 днів
- б) 17 днів
- в) 7 днів
- г) 5 днів

**12. Шляхи передачі збудника дифтерії:**

- а) контактено-побутовий

- б) трансмісивний
- в) водний
- г) повітряно-крапельний

**13. Які антигени використовують для виготовлення вакцини проти дифтерії?**

- а) живі мікроорганізми
- б) корпускулярні мікроорганізми
- в) анатоксини
- г) рекомбінантні

**14. Хворі на дифтерію підлягають госпіталізації:**

- а) обов'язково
- б) за клінічними показаннями
- в) за епідеміологічними показаннями
- г) не госпіталізуються

**15. Які заходи в осередку дифтерії наразі не проводяться?**

- а) медичне спостереження протягом 7 днів після госпіталізації хворого
- б) лабораторне бактеріологічне обстеження
- в) щеплення згідно з чинними нормативними документами
- г) визначення протидифтерійного імунітету за допомогою реакції Шика

**16. У «щеплених» дифтерія найчастіше має перебіг у такій клінічній формі:**

- а) дифтерія ларингеальна
- б) дифтерія комбінована
- в) дифтерія мигдаликів локалізована
- г) дифтерія мигдаликів поширена

**17. Яка ознака характерна для дифтерійного крупу?**

- а) гострий початок
- б) спазматичний кашель
- в) афонія
- г) наростання клінічної симптоматики впродовж кількох годин

**18. Концентрація дифтерійного антитоксину в крові є мінімальною при:**

- а) 0,05 МО/мл
- б) 0,1 МО/мл
- в) 0,01 МО/мл
- г) 0,03 МО/мл

**19. Максимальний інкубаційний період при дифтерії до:**

- а) 7 днів
- б) 10 днів
- в) 14 днів
- г) 21 дня

**20. Які з названих лабораторних методів застосовуються для діагностики дифтерії?**

- а) імунологічний
- б) молекулярно-генетичний
- в) бактеріологічний
- г) всі зазначені методи

**21. Специфічна терапія дифтерії проводиться за допомогою:**

- а) антибіотиків
- б) дифтерійного анатоксину
- в) протидифтерійної сироватки
- г) бактеріофагу

**22. Який імунітет формується в результаті вакцинації проти дифтерії?**

- а) антимікробний
- б) антитоксичний
- в) противірусний
- г) антитоксичний та антимікробний

**23. Який імунітет формується після перенесеної дифтерії?**

- а) антимікробний
- б) антитоксичний
- в) противірусний

г) антитоксичний та антимикробний

**24. Специфічна профілактика дифтерії проводиться за допомогою:**

- а) антибіотиків
- б) дифтерійного анатоксину
- в) протидифтерійної сироватки
- г) дифтерійного антитоксину

**25. Мінімальні «захисні» титри антитоксичних протидифтерійних антитіл у РПГА:**

- а) 1:10
- б) 1:20
- в) 1:40
- г) 1:80

**Правильні відповіді**

<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
Г	а, б, в	а, б	а, в	а	б	Г	в	Г	б	в	а, Г

<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>22</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>25</b>
в	а	Г	в	в	в	б	Г	в	б	Г	б	в

## ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологія : підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. / Андрейчин М. А., Василюшин З. П., Виноград Н. О. та ін. Вінниця : Нова книга, 2012. 576 с.
2. Виноград Н. О., Василюшин З. П., Козак Л. П. Загальна епідеміологія: навч. посіб. : 3-є вид. переробл. та допов. Київ : Медицина, 2014. 200 с.
3. Василюшин З. П., Козак Л. П. Виноград Н. О. Спеціальна епідеміологія: навч. посіб. Київ : Медицина, 2014. 344 с.
4. Маричев І. Л. Епідемічна ситуація з інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики, на тлі тривалого низького рівня охоплення щепленнями: матер. VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 25–27 квітня, 2017 р.). Київ : МОЗ України, НАМН, 2017.
5. Подаваленко А. П. Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія». Київ, 2015. 44 с.
6. Соціально-гігієнічний моніторинг в системі епідеміологічного нагляду за повітряно-крапельними інфекціями / Подаваленко А. П., Задорожна В. І., Петренко Т. Є. та ін. *Український медичний часопис*. 2016. № 1 (111). С. 98–101.
7. Тертишний В. О., Подаваленко А. П., Байбарза А. А. Порівняльна оцінка епідемій дифтерії XIX та XX століть на території Полтавщини. *Епідеміологія, гігієна, інфекційні хвороби*. 2017. № 2 (17). С. 118–124.
8. Чумаченко Т. О., Задорожна В. І., Подаваленко А. П. Імунопрофілактика інфекційних хвороб (лекції) : навч. посіб. Харків : В Справі, 2016. 350 с.
9. Diphtheria: Immunization, Vaccines and Biologicals: WHO, 2019. Available at <http://www.who.int/immunization/diseases/diphtheria/en/>.
10. Diphtheria position paper: WHO, 2017. Available at [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/diphtheria/en/](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/diphtheria/en/).



11. Jennifer Hamborsky, Andrew Kroger, Charles (Skip) Wolfe. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases: 13th Edition*. CDC: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2015. 380 p. Available at <http://bookstore.phf.org/>.
12. Durability of Vaccine-Induced Immunity Against Tetanus and Diphtheria Toxins: A Crosssectional Analysis / Hammarlund E., Thomas A., Poore E.A. et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. № 62 (9). P. 1111–1118.
13. Kristie, E.N. Clarke. Review of the epidemiology of diphtheria 2000. 2016. Faap us centers for disease control and revention, 2017. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1\\_Final\\_report\\_Clarke\\_april3.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1).
14. Minal K. Patel. Дифтерія. Розширена програма імунізації /імунізація, вакцини та біологічні препарати / Національний семінар з дифтерії (м. Київ, 30–31 серпня, 2018). Київ, 2018.
15. *Corynebacterium diphtheriae* endocarditis: a case series and review of the treatment approach / Muttaiyah S., Best E., Freeman J. et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011. Vol. 15(9). P. 584–588.
16. Public Health England. Diphtheria — Epidemiological data. London: PHE; 2014 [cited 30th March 2014]. Available from: <https://www.gov.uk/government/collections/diphtheria-guidance-data-and-analysis#epidemiology-and-surveillance>.
17. Rashmi Ranjan Das, Inusha Panigrahi, Sushree Samiksha Naik. The Effect of Prophylactic Antipyretic Administration on Post-Vaccination Adverse Reactions and Antibody Response in Children: A Systematic Review. *Plose One*. 2014. Available at <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106629>.
18. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology: 2nd ed.* / Whitman W., Goodfellow M., Kämpfer P. et al. New York, Springer-Verlag, 2012. Vol. 5, parts A and B. 2083 p.
19. World Health Organization. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review

- and meta-analysis. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5\\_Report\\_D\\_T\\_140812.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1), accessed April 2017.
20. Zakikhany K., Efstratiou A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol.* 2012. Vol. 7 (5). P. 595 – 607.
  21. Zakikhany K.N. S., Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene bearing (NTTB) *Corynebacterium diphtheriae* biovar mitis in the United Kingdom. *Eurosurveillance.* 2014. Available at <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES2014.19.22.20819/>

### **Нормативні документи**

1. Вакцинація осіб з порушеним станом імунної системи : Інформаційний лист (укладачі: Лазоришинець В. В., Жданова М. П., Чоп'як В. В., та ін.). Київ, 2009. 4 с.
2. Закон України «Забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення». Київ, 1994. 33 с.
3. Закон України «Захист населення від інфекційних хвороб». № 1645. III. 2000 р.
4. Експертна оцінка випадків захворювань серед щеплених : Інформаційний лист (укладачі: Подаваленко А. П., Задорожна В. І., Кратенко І. С.). Київ, 2006. 4 с.
5. Фенотипова характеристика недифтерійних коринебактерій та їх клініко-епідеміологічне значення: методичні рекомендації (затверджені МОЗ України, наказ № 628 від 27.07. 2010 р.) / Маніна Ж. М., Бірюкова С. В., Подаваленко А. П., Шаповалова О. В. Київ, 2010. 22 с.
6. Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 р. «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» (у редакції наказу МОЗ України від 11.08.2014 № 551, від 26.09.2016 № 996, від 18.05.2018 № 947).

7. Наказ МОЗ України №905 від 18.12 2015 «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації».
8. Наказ МОЗ України № 996 від 26.09.2016 р. «Положення про центральні і регіональні групи реагування на несприятливі події після імунізації/туберкулінодіагностики».
9. Патент 92826 Україна, МПК А61 В5/00, G01N 33/00. Спосіб оцінки епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій/ А. П. Подаваленко, В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. № 2014 02039; заявл. 28.02.2014; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.
10. Прогнозування рівня захворюваності на інфекційні хвороби: методичні рекомендації (19.12/198.12 від 19.10. 2012 р.) / А. Ю. Соколов, Т. Є. Петренко, А. П. Подаваленко та ін. Харків : ХМАПО, 2013. 28 с.
11. Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Подаваленко А. П. Післявакцинальний імунітет: особливості розвитку та профілактика ускладнень : метод. рек. Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. 40 с.