

Оглавление

Предисловие к изданию на русском языке	8
Предисловие к изданию на английском языке	10
О художниках-иллюстраторов Марраццо рах	11
О редакторах	12
Благодарности	13
Редакторы	14
Авторы	15
Список сокращений и условных обозначений	22

Раздел I. Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике

Глава 1. Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике, введение	27
<i>Патрик В. Хики</i>	
Глава 2. Дифтерия и столбняк	31
<i>Меган Л. Донахью, Мэтью Д. Эберли</i>	
Глава 3. Коклюш	39
<i>Сильвия Х. Йе</i>	
Глава 4. Инфекция, вызванная гемофильной палочкой типа b	46
<i>Сильвия Х. Йе</i>	
Глава 5. Пневмококковая инфекция	52
<i>Р. Дуглас Пратт</i>	
Глава 6. Менингококковая инфекция	58
<i>Маргарет С. Баи</i>	
Глава 7. Полиомиелит и полиовирусы	64
<i>Элисон М. Хелфрич, Майкл Райник</i>	
Глава 8. Грипп	70
<i>Сильвия Х. Йе</i>	
Глава 9. Ротавирусная инфекция	78
<i>Ребекка Сайнато</i>	
Глава 10. Корь	82
<i>Милисса У. Джонс, Мартин Дж. Оттолини</i>	
Глава 11. Эпидемический паротит	88
<i>Эмбер К. Кирби, Дэниел Дж. Адамс</i>	
Глава 12. Краснуха	93
<i>Кейтлин К. Рочестер, Дэниел Дж. Адамс</i>	
Глава 13. Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы	97
<i>Сильвия Х. Йе</i>	
Глава 14. Вирусный гепатит А и его профилактика	104
<i>Элизабет Х. Партридж, Дин А. Блумберг</i>	

Глава 15. Вирусный гепатит В	111
<i>Риту Чима, Дин А. Блумберг</i>	

Глава 16. Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека, и ее профилактика	118
<i>Наташа А. Накра, Дин А. Блумберг</i>	

Раздел II. Инфекции кожи и мягких тканей

Глава 17. Инфекции кожи и мягких тканей, введение	125
<i>Деннис Л. Стивенс</i>	

Глава 18. Импетиго	128
<i>Деннис Л. Стивенс</i>	

Глава 19. Рожа и целлюлит	132
<i>Деннис Л. Стивенс</i>	

Глава 20. Фолликулит, фурункулы и карбункулы	139
<i>Деннис Л. Стивенс</i>	

Глава 21. Угрожающие жизни инфекции кожи и мягких тканей	147
<i>Деннис Л. Стивенс, Эми Е. Брайант</i>	

Глава 22. Поверхностные грибковые инфекции кожи	157
<i>Эйприл Шачтель, Кэтрин Л. Де Ниро</i>	

Глава 23. Инфекция, вызванная вирусом простого герпеса	167
<i>Джон Д. Кризель, Кристофер М. Халл, Кристина Топхэм</i>	

Глава 24. Нетуберкулезные микобактериальные инфекции кожи	177
<i>Рабея Сабзвари, Джеймс Л. Кук</i>	

Раздел III. Инфекции дыхательных путей

Глава 25. Инфекции дыхательных путей, введение	187
<i>Томас М. Файл-мл.</i>	

Глава 26. Внебольничная бактериальная пневмония	188
<i>Томас М. Файл-мл.</i>	

Глава 27. Внутрибольничная пневмония	200
<i>Эндрю П. Михельсон, Марин Х. Коллеф</i>	

Глава 28. Атипичная пневмония	210
<i>Томас М. Файл-мл.</i>	

Глава 29. Аспирационная пневмония	218
<i>Лайонел А. Манделл, Майкл С. Нидерман</i>	

Глава 30. Респираторные вирусные инфекции	225
<i>Майкл Дж. Тан</i>	
Глава 31. Синуситы	230
<i>Энтони В. Чоу</i>	
Глава 32. Острый средний отит	242
<i>Блейз Л. Конгени</i>	
Глава 33. Фарингит	249
<i>Джон Р. Бовер</i>	
Глава 34. Обострение хронической обструктивной болезни легких	256
<i>Санджей Сетхи</i>	

Раздел IV. Системные инфекции

Глава 35. Системные инфекции, введение	263
<i>Деннис Л. Стивенс</i>	
Глава 36. Эндокардит	265
<i>Скай Р. Блю, Каси М. Вятт, Биргитт Л. Дау</i>	
Глава 37. Менингит	278
<i>Питер П. Маккеллар</i>	
Глава 38. Остеомиелит	293
<i>Расселл В. Стил</i>	
Глава 39. Инфекции мочевыводящих путей	303
<i>Димитрий М. Дреконья, Джеймс Р. Джонсон</i>	
Глава 40. Системные грибковые инфекции	312
<i>Кэрол А. Кауффман</i>	

Раздел V. Хирургические инфекции

Глава 41. Хирургические инфекции, введение и обзор	325
<i>Э. Патчен Деллинджер</i>	
Глава 42. Острый аппендицит	326
<i>Жасмина Эхаб, Дэниел А. Анайя</i>	
Глава 43. Острый восходящий и гнойный (токсический) холангиты	333
<i>Кевин П. Лабади, Дэвид В. Миранда, Патрик С. Вольф, Джеймс О. Парк</i>	
Глава 44. Острый дивертикулит	341
<i>Сет И. Фелдер, Дэниел А. Анайя</i>	
Глава 45. Эхинококковая киста (эхинококкоз)	351
<i>Кевин П. Лабади, Дэвид В. Миранда, Джеймс О. Парк, Пол С. Поттинджер</i>	
Глава 46. Абсцесс брюшной полости	356
<i>Дерек Т. Тессман, Грэм В. Макларен, Роберт Г. Соьер</i>	
Глава 47. Абсцесс печени. Пиогенный и амебный абсцессы печени	365
<i>Дэвид В. Миранда, Кевин П. Лабади, Патрик С. Вольф, Джеймс О. Парк</i>	

Глава 48. Некротизирующие инфекции мягких тканей	371
<i>Сара С. Чжу, Э. Патчен Деллинджер, Дэниел А. Анайя</i>	
Глава 49. Аноректальный абсцесс и аноректальный свищ	378
<i>Арден М. Моррис, Натали Кирилчук</i>	
Глава 50. Перитонит	389
<i>Грэм В. Макларен, Дерек Т. Тессман, Роберт Г. Соьер</i>	
Глава 51. Тропический пиомиозит	397
<i>Алан Ф. Утрия, Э. Патчен Деллинджер, Джеймс О. Парк</i>	
Глава 52. Хирургические раневые инфекции	402
<i>Э. Патчен Деллинджер</i>	

Раздел VI. Инфекции, передаваемые половым путем

Глава 53. Инфекции, передаваемые половым путем, введение	409
<i>Жанна М. Марраццо</i>	
Глава 54. <i>Trichomonas vaginalis</i>	412
<i>Патрисия Киссинджер, Кристина А. Музны</i>	
Глава 55. Генитальный герпес	421
<i>Абир Хусейн, Николас Дж. Мосс, Анна Вальд</i>	
Глава 56. Вирус иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита	432
<i>Эрик А. Мейеровиц, Шириша Дханиредди</i>	
Глава 57. Вирус папилломы человека	443
<i>Нэнси Макклунг, Эйлин Ф. Данн, Лаури Э. Марковиц</i>	
Глава 58. Инфекции, вызванные <i>Chlamydia trachomatis</i>, включая венерическую лимфогранулему	452
<i>Стивен Дж. Джордан, Уильям М. Гейслер</i>	
Глава 59. Инфекции, вызванные <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	464
<i>Стефани Н. Тейлор, Лори М. Ньюман, Кимберли А. Ворковски</i>	
Глава 60. Сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	473
<i>Пол С. Адамсон, Джеффри Д. Клауснер</i>	
Глава 61. Бактериальный вагиноз и менее распространенные инфекции, передаваемые половым путем	487
<i>Сандра Г. Гомпф, Джон Ф. Тони</i>	

Раздел VII. Инфекции, связанные с международными поездками и активным отдыхом

Глава 62. Инфекции, связанные с международными путешествиями и активным отдыхом, введение	499
<i>Элейн К. Йонг</i>	

Глава 63. Малярия 502 <i>Винни В. Оои, Элейн К. Йонг</i>	Глава 82. Трематодозы: печеночные, легочные и кишечные 669 <i>Джонни А. Йейтс, Элейн К. Йонг</i>
Глава 64. Желтая лихорадка 517 <i>Марк Д. Гершман, Дж. Эрин Стейплз</i>	Глава 83. Шистосомоз 675 <i>Элейн К. Йонг</i>
Глава 65. Диарея путешественников 525 <i>Марк С. Риддл, Брэдли А. Коннор</i>	Глава 84. Филяриозы 683 <i>Ян М. Агости</i>
Глава 66. Холера 532 <i>Ана А. Вейл, Эдвард Т. Райан</i>	Глава 85. Эхинококкоз: кистозный и альвеолярный 697 <i>Кристина М. Койл</i>
Глава 67. Брюшной тиф и паратифы 540 <i>Элейн К. Йонг</i>	Глава 86. Трихинеллез 709 <i>Цви Шимони, Пол Фрум</i>
Глава 68. Гепатиты А, В, С, D и E: акцент на случаи инфекции у взрослых 548 <i>Лата Раджан, Элейн К. Йонг</i>	Глава 87. Болезнь Шагаса 713 <i>Луи М. Вайс, Фабиана Симао Мачадо</i>
Глава 69. Бешенство 564 <i>Элейн К. Йонг</i>	
Глава 70. Арбовирусы, имеющие медицинское значение 576 <i>Джонни А. Йейтс</i>	Раздел IX. Новые инфекционные заболевания и пандемии
Глава 71. Лихорадка Западного Нила 585 <i>Николь Линдси, Эмили Макдональд, Марк Фишер, Дж. Эрин Стейплз</i>	Глава 88. Новые инфекционные заболевания и пандемии, введение 721 <i>М. Патрисия Джойс</i>
Глава 72. Клещевой энцефалит 592 <i>Мартин Хадич</i>	Глава 89. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью 724 <i>Джонатан М. Вортам, Анджела Старкс, Сапна Бамра Моррис</i>
Глава 73. Болезнь Лайма 601 <i>Алекса Р. Линдли, Кристофер А. Сэнфорд</i>	Глава 90. Сибирская язва 740 <i>Дэвид Л. Сондерс, Марьям Кешткар-Джахроми, Филлип Р. Питтман</i>
Глава 74. Лептоспироз 608 <i>Вернон Ансделл</i>	Глава 91. Туляремия 752 <i>Бенджамин К. Пирсон, Фернандо Б. Герена, Филлип Р. Питтман</i>
Глава 75. Первичный амёбный менингоэнцефалит 615 <i>Радхика Гарпуре, Ибне Карим М. Али, Дженнифер Р. Коуп</i>	Глава 92. Вирус Зика и врожденная инфекция, вызванная вирусом Зика 761 <i>Сьюзан Л. Хиллз, Кейт Р. Вудворт</i>
Раздел VIII. Паразитарные болезни	Глава 93. Нейроангиостронгилез (болезнь легочной нематоды крыс) 768 <i>Вернон Ансделл</i>
Глава 76. Паразитарные болезни, введение 625 <i>Вернон Ансделл</i>	Глава 94. Лихорадка Эбола и другие геморрагические лихорадки 778 <i>Элизабет Р. Шнаубельт, Дэвид М. Бретт-Майор</i>
Глава 77. Амебиаз 627 <i>Блейн А. Мэтисон, Бобби С. Притт</i>	Глава 95. Тяжелый острый респираторный синдром и новая коронавирусная инфекция (COVID-19) 786 <i>Бенджамин С. Пирсон, Энтони П. Кардайл, Филлип Р. Питтман</i>
Глава 78. <i>Giardia</i> (лямблия), <i>Cryptosporidium</i> (криптоспоридия), <i>Cyclospora</i> (циклоспора) и другие кишечные простейшие 635 <i>Клэр Паносиан Дунаван</i>	Глава 96. Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома 797 <i>Дэвид Л. Сондерс, Энтони П. Кардайл, Натан К. Янсен</i>
Глава 79. Гельминтозы, передающиеся через почву, и другие нематодозы 645 <i>Элейн К. Йонг</i>	Глава 97. Вирус гриппа: проблема общественного здравоохранения 804 <i>Марьям Кешткар-Джахроми, Артур К. Оквесили, Фернандо Б. Герена, Филлип Р. Питтман</i>
Глава 80. Кишечные цестодозы (ленточные черви) 656 <i>Дуглас В. Макферсон</i>	Предметный указатель 811
Глава 81. Цистицеркоз 662 <i>Наташа С. Хохберг, Анна Сервантес-Арсланян, Гектор Х. Гарсия</i>	

Предисловие к изданию на русском языке

За время, пока шла подготовка к переизданию данной книги, ушел из жизни академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России Николай Дмитриевич Ющук (1940–2023) — научный редактор представляемого читателям второго издания атласа по инфекционным болезням с иллюстрациями Неттера. Николай Дмитриевич был инициатором выпуска на русском языке этого прекрасно иллюстрированного и одного из лучших в мире трудов по инфекционным болезням. В 2021 г. благодаря усилиям Николая Дмитриевича атлас был издан и оказался востребованным практикой здравоохранения. В этом же году за рубежом вышло второе, дополненное и переработанное издание этого атласа.

Николай Дмитриевич постоянно следил за выходящими за рубежом научными изданиями (монографии, учебные пособия) по инфекционным болезням. Учитывая меняющуюся в мире эпидемическую ситуацию по инфекционным болезням, а также накопление новых знаний, Николай Дмитриевич провел большую работу по инициации второго, переработанного издания атласа Неттера на русском языке.

Очень важным для научного редактирования, которое проводил Николай Дмитриевич, было тщательное прорабатывание материала, что особенно трудно при работе с изданиями, содержание которых носит междисциплинарный характер. Он скрупулезно выверял соответствие научного перевода оригиналу и профессиональное грамотное использование терминологии.

Второе издание этой книги под редакцией Элейн К. Йонг и Денниса Л. Стивенса содержит дополненную и переработанную информацию о свойствах возбудителей, эпидемиологии, патогенезе, клинической картине, основных методах диагностики, схемах лечения и профилактике наиболее часто встречающихся, значимых для практики и общественного здравоохранения инфекционных и паразитарных болезней, включая новые нозологические формы, ставшие актуальными в последние годы. Об этом наглядно может свидетельствовать пережитая человечеством пандемия COVID-19.

На протяжении последних десятилетий произошли существенные изменения в структуре заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями, возросло медицинское и социальное значение ряда инфекционных болезней, включая инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, стала актуальной проблема резистентности инфекционных агентов к antimикробным препаратам. В частности, произошли существенные изменения в распространении лихорадок Чикунгунья и Зика, которые вышли

за пределы своих традиционных ареалов. Более того, в силу ряда новых клинико-эпидемиологических данных лихорадка Зика, согласно классификации ВОЗ, отнесена к самым опасным инфекционным заболеваниям.

Информация о лихорадке Зика добавлена в настоящее издание руководства, так же, как и глава о холере, ангиостронгилезе (эндемичное заболевание, инфицирование которым может быть связано с поездками и отдыхом и знакомством с блюдами местной традиционной кухни), лихорадке Эбола и других геморрагических лихорадках, имеющих важное медицинское и международное значение; внесена информация о коронавирусных инфекциях (COVID-19 и ближневосточный респираторный синдром). Оптимизированы ряд глав и разделов, переработана глава о вирусах гриппа, их общественном и социальном значении.

Особое значение приобретают природно-очаговые инфекционные и паразитарные болезни. Процессы глобализации, массовый характер путешествий по миру и миграция населения вносят существенный вклад в увеличение частоты регистрации паразитарных инфекций, которые врачи выявляют в не эндемичных для этих заболеваний регионах. Экзотические болезни, вызванные инфицированием простейшими и гельминтами на территории эндемичных географических регионов во время путешествий за границей, могут быть завезены в страну вернувшимися туристами или иммигрантами. Эти обстоятельства потребовали внесения корректив в структуру атласа.

В работе над атласом участвовал большой коллектив авторов — ведущих специалистов в различных областях инфекционной патологии из США и других стран. Особенностью данного издания являются иллюстрации клинических случаев и синдромов рисунками доктора медицины Фрэнка Генри Неттера, одного из самых известных иллюстраторов медицинских пособий для студентов и практикующих врачей. Работы доктора Неттера являются одним из лучших примеров использования рисунка и иллюстрации для преподавания медицинских наук, а коллекция медицинских иллюстраций, созданных рукой доктора Неттера, была и остается самой знаменитой из всех когда-либо опубликованных медицинских трудов.

Цель редактируемого второго издания на русском языке — представить врачам общей практики и узким специалистам современные подходы к диагностике, лечению и профилактике широкого спектра инфекционных болезней, охарактеризовать их эпидемиологические особенности с учетом распространенности по территориям и среди различных групп населения. Во всех разделах пособия отражены данные о различных клинических, диагности-

ческих ситуациях, терапевтических и профилактических мероприятиях, основанных на результатах, полученных в экспериментальных и наблюдательных исследованиях. В этом издании все главы предваряет клиническая ситуационная задача.

Авторами изложена официальная позиция органов здравоохранения США и ВОЗ по методам диагностики и рекомендуемым препаратам для основной и альтернативных схем терапии той или иной нозологии. В отношении любого указанного лекарства или фармацевтического препарата читателям рекомендуют использовать современную информацию, которая содержится в описании процедур или дана производителем для каждого назначаемого препарата, чтобы правильно определить дозу, метод и продолжительность применения, а также учесть сведения о противопоказаниях к назначению препарата или проведению процедуры.

Информация о болезнях, тактика лечения и диагностики в области инфекционной патологии постоянно меняются. По мере того, как становятся доступными результаты рандомизированных контролируемых исследований, могут потребоваться изменения в методах диагностики, схемах лечения. Особенно это актуально при написании практических пособий и рекомендаций, когда сбор информации, работа над материалом могут занимать определенное время и часть сведений может устаревать и потребовать корректировки. Как пример — разделы о ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитах, в диагностике и лечении которых за годы, прошедшие после выпуска первого издания руководства, достигнуты выдающиеся успехи. Своевременно узнать о новых результатах исследований, изменении рекомендуемых схем терапии, диагностических подходах и профилактических мероприятиях можно, обращаясь к материалам сайтов, ссылки на которые дают авторы этих разделов. На этих сайтах можно ознакомиться с дополненной и переработанной информацией по нозологиям.

После каждой главы авторы приводят список основной и дополнительной литературы, в том числе сведения об электронных источниках информации. Пособие богато иллюстрировано рисунками, схемами и таблицами.

Специальность «Инфекционные болезни» имеет много точек соприкосновения и схожих клинических ситуаций с рядом смежных дисциплин: «Терапия», «Дерматовенерология», «Неврология», «Хирургия» и др. В данной книге имеются разделы, посвященные инфекциям кожи и мягких тканей, системным инфекциям, пневмониям различной этиологии, инфекциям, передаваемым половым путем, которые в нашей стране обычно рассматривают в терапевтических, хирургических, дерматовенерологических руководствах. Отдельная глава посвящена актуальной проблеме — туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Часть хорошо известных нам заболеваний объединены в раздел, описывающий инфекции, связанные с международными поездками и активным отдыхом, включая такую экзотическую для нашей страны болезнь, как первичный амебный менингоэнцефалит.

Руководство предназначено инфекционистам, семейным врачам, врачам общей практики, студентам старших курсов медицинских вузов, ординаторам, аспирантам и всем тем, кто интересуется инфекционными болезнями.

Николай Дмитриевич Ющук (1940–2023), доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Семён Леонидович Максимов, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Предисловие к изданию на английском языке

Будучи давними коллегами в отделении аллергических и инфекционных заболеваний Медицинского центра при Университете Вашингтона в Сиэтле, мы удостоились чести и получили уникальную возможность создать новое учебное руководство по инфекционным заболеваниям. С целью обучения и разъяснения важных положений в области инфекционных заболеваний в руководство включены замечательные медицинские иллюстрации, созданные покинувшим нас доктором Фрэнком Неттером. Принимая во внимание существующие учебные руководства-гиганты, такие как «Инфекционные болезни по Манделлу», которые считают авторитетными, а также стандарты передового опыта в этой области, мы решили создать новый ресурс с выраженной клинической ориентацией. Первое издание этой книги дебютировало в 2012 г. Это второе издание продолжает нашу цель: предоставить медицинским работникам — как врачам широкого профиля, так и специалистам — современные клинические подходы к широкому спектру инфекционных заболеваний с точки зрения того, как эти различные инфекции могут воздействовать на пациентов как индивидуумов, членов сообществ и как граждан глобального общества.

Отражая быстрое появление новых открытий в области медицинских наук, специальность «Инфекционные болезни» имеет много отраслей и специализаций, и мы были рады сотрудничать в этом масштабном проекте с авторами разделов Патриком В. Хики («Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике»), Томасом М. Файлом-мл. («Инфекции дыхательных путей»), Э. Патченом Деллинджером («Хирургические инфекции»), Жанна М. Марраццо («Инфекции, передаваемые половым путем»), Верноном Анделлом («Паразитарные болезни, введение») и М. Патрисией Джойс («Новые инфекционные заболевания и пандемии, введение»). Мы также участвовали в качестве редакторов разделов «Инфекции кожи и мягких тканей» (Деннис Л. Стивенс), «Системные инфекции» (Деннис Л. Стивенс) и «Инфекции, связанные с международными путешествиями и активным отдыхом» (Элейн К. Йонг).

Замечательные талантливые авторы, отобранные из большого количества наших коллег и друзей, вложили свое драгоценное время и опыт в написание кратких, легко читаемых и клинически значимых глав. В каждой главе медицинские рисунки доктора Неттера, в некоторых случаях пересмотренные с уче-

том новых открытий, использованы для иллюстрации ключевых моментов текста с дополнением рентгенограммами и фотографиями, таблицами и графиками. Для некоторых тем были созданы новые иллюстрации Карлосом А.Г. Мачадо, Тиффани С. да Ванцо и Анитой Импальяццо — талантливыми медицинскими иллюстраторами, продолжающими миссию доктора Неттера по использованию искусства как мощного визуального инструмента для обучения медицине.

Хотя наши научные интересы, клиническая деятельность и преподавательские обязанности удерживали нас в прошлом на разных путях, мы собрались вместе для работы над этой книгой благодаря нашему общему восхищению произведениями доктора Фрэнка Неттера. Его понимание анатомии, физиологии, патогенеза и клинических симптомов болезни преобразуется благодаря его невероятному художественному таланту в визуальные образы, которые настолько сильны, что сводят сложности к простым концепциям, остающимся в нашей памяти на протяжении десятилетий. Трудно выразить нашу благодарность за то, что его иллюстрации способствовали нашему увлекательному обучению в области медицины. У нас было сильное желание поделиться этим опытом с нашими коллегами, врачами-практикантами и студентами путем создания нового современного ресурса для изучения инфекционных болезней. Мы надеемся, что успешно достигли этой цели, и будем благодарны за ваши отзывы, так как стремимся к дальнейшему совершенствованию для будущих изданий.

Элейн К. Йонг, MD

Clinical Professor of Medicine Emeritus
Division of Allergy and Infectious Diseases
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

Деннис Л. Стивенс, PhD, MD

Director
NIH Center of Excellence in Emerging/Reemerging
Infectious Diseases
Associate Chief of Staff
Research & Development Service
Veterans Affairs Medical Center
Boise, Idaho
Professor of Medicine
Department of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике

- 1 *Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике, введение* 27
- 2 *Дифтерия и столбняк* 31
- 3 *Коклюш* 39
- 4 *Инфекция, вызванная гемофильной палочкой типа b* 46
- 5 *Пневмококковая инфекция* 52
- 6 *Менингококковая инфекция* 58
- 7 *Полиомиелит и полиовирусы* 64
- 8 *Грипп* 70
- 9 *Ротавирусная инфекция* 78
- 10 *Корь* 82
- 11 *Эпидемический паротит* 88
- 12 *Краснуха* 93
- 13 *Инфекции, вызванные вирусом ветряной оспы* 97
- 14 *Вирусный гепатит А и его профилактика* 104
- 15 *Вирусный гепатит В* 111
- 16 *Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека, и ее профилактика* 118

Заболевания детей и подростков, поддающиеся вакцинопрофилактике, введение

ГЛАВА 1

Патрик В. Хики

РЕЗЮМЕ

В этом разделе — информация о вакцинах, рекомендуемых в настоящее время в США для плановой иммунизации детей и подростков, а также об эпидемиологии и клинических проявлениях этих заболеваний. В этой главе представлен обзор по составлению графиков вакцинации, типы используемых вакцин, а также информация о безопасности. Хотя общий охват вакцинацией остается высоким в Соединенных Штатах и других промышленно развитых странах и увеличивается во всем мире, поддержание доступа к вакцинам и их использование требует постоянного внимания со стороны организаторов и должностных лиц в области общественного здравоохранения.

ГЕОГРАФИЧЕСКОЕ РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Во всем мире в 2018 г. процент детей, иммунизированных тремя дозами адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС) вакцины, пероральными вакцинами против полиомиелита и вакциной против кори, превышает 85%. Хотя вакцины доказали свою безопасность и экономическую целесообразность, позволяя сэкономить 16 долларов США на расходах на здравоохранение, потерях заработной платы и производительности из-за болезни и смерти на каждый потраченный доллар, многие развивающиеся страны не имеют адекватного и постоянного доступа к вакцинам, особенно к новым, некоторые из них имеют узкое географическое применение, например белковые пневмококковые, вакцины против тифа и менингита, а также против японского энцефалита.

В период с 2016 по 2018 г. уровень охвата иммунизацией в Соединенных Штатах в возрасте 24 мес полной серией из семи вакцин (4: 3: 1: 3: 3: 1: 4 серии): четыре вакцины АКДС; три вакцины против полиомиелита; одна вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи; три (или четыре) вакцины против *Haemophilus influenzae* типа *b* (Hib); 3 вакцины против гепатита В, одна вакцина против ветряной оспы и четыре пневмококковых конъюгированных вакцины составили всего 68,5%. Однако уровень охвата вакцинами против полиомиелита, вакцины против

кори, краснухи и паротита, вакцины против гепатита В и ветряной оспы превышал 90%. Хотя только 1,3% детей не получили вакцины, охват вакцинацией в Соединенных Штатах Америки широко варьирует в зависимости как от географии, так и от семейной демографии. Низкий охват вакцинацией связан с отсутствием частного медицинского страхования, бедностью и принадлежностью к афроамериканской расе или американским индейцам/коренным жителям Аляски. В 20 штатах охват вакциной против кори, краснухи и паротита составляет менее 90%, а в некоторых общинах коренного населения — значительно ниже. Во многих из этих мест широко распространено нежелание родителей проводить вакцинацию и принятие местными органами власти немедицинских исключений из требований к вакцинам, что подвергает население риску развития вспышек заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин, о чем свидетельствует более 1200 случаев кори, которые произошли по всей стране в 2019 г. Неуверенность в вакцинации — это проблема для Соединенных Штатов и других промышленно развитых стран, которые исторически имели высокий уровень охвата и ликвидировали многие из этих болезней, но только для того, чтобы увидеть повторное появление болезней с уменьшающимся охватом. Вовлечение родителей, не желающих делать прививки, требует тщательного рассмотрения основных проблем и продуманной стратегии коммуникации с помощью информации, полученной из надежных источников.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Программы вакцинации

Государственные программы вакцинации для США разрабатываются Консультативным комитетом по методикам иммунизации, Центрами по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), Американской академией педиатрии (ААП), Комитетом по инфекционным болезням (Красная книга) и Американской академией семейных врачей и ежегодно публикуются в январе. С 2007 г. для детских возрастных групп создано два графика прививок: один для детей младше 7 лет и другой для детей в возрасте от 7 до 18 лет. Для взрослых старше 18 лет предусмотрена отдельная программа вакцинации. Расширенная программа по иммунизации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) публикует программы вакцинации для всех стран мира.

Вакцинация, проводимая в других странах

Здоровые люди, прошедшие вакцинацию в странах за пределами США и в настоящее время проживающие на территории страны, должны пройти вакцинацию в соответствии с рекомендуемым графиком вакцинации для здоровых младенцев, детей и подростков. Как правило, в качестве доказательства проведенной ранее вакцинации принимают только письменную медицинскую документацию. Письменные медицинские заключения с указанием даты и наличия печати (например, точный возраст, даты, интервалы вакцинации и количество доз) признают действительными, и вакцинацию в данном случае продолжают в соответствии с программой вакцинации США. Если прививочный статус не определен, возможные варианты включают вакцинацию или проведение серологического анализа на антитела против выбранного вакцинного антигена, если такое исследование доступно.

ВИДЫ ИММУНИЗАЦИИ

Существует две основные формы иммунизации — активная и пассивная.

Пассивная иммунизация

Пассивная иммунизация подразумевает введение иммуноглобулинов (Ig) — препаратов предварительно сформированных антител. Препарат Ig может быть стандартным или гипериммунным, содержащим высокие концентрации антител против какого-то конкретного заболевания, например иммуноглобулин человека против вируса гепатита В (HBV). Введение Ig может быть полезно и как 1) иммунопрофилактика у людей, которые не могут синтезировать антитела, например у младенцев с врожденным иммунодефицитом, и как 2) экстренная иммунопрофилактика у отдельных людей до или после заражения, особенно при недостатке времени для синтеза защитных антител, например при заражении вирусным гепатитом А (ВГА) пациента с ослабленным иммунитетом или младенца, чей возраст не позволяет провести активную иммунизацию.

Активная иммунизация

При активной иммунизации для получения защитного иммунного ответа (например, синтеза антител или активизации клеточного иммунитета) вводят вакцинный антиген. Вакцинный антиген может состоять из цельных микроорганизмов, фрагментов микроорганизмов или модифицированного продукта (например, очищенный антиген или анатоксин) микроорганизмов. Цельные микроорганизмы бывают инактивированными или живыми ослабленными. Вызванная иммунная реакция обычно имитирует ответ организма при естественном течении инфекции, и в идеале это происходит без осложнений или с минимальным риском для вакцинируемого.

ВАКЦИНИРУЕМЫЕ

Здоровые дети

В США все лицензированные вакцины прошли проверку Управления по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США и доказали свою безопасность и эффективность для целевой популяции. Большинство рутинно рекомендуемых вакцин предназначено для вакцинации здоровых детей и подростков (рис. 1.1). Альтернативные графики, которые используют при переносе даты вакцинации или ее задержке, не изучались систематически на предмет безопасности и эффективности и представляют повышенный риск заражения.

Подростки

С 2005 г. для рутинного применения у подростков предложено несколько вакцин. К ним относятся вакцина, содержащая столбнячный анатоксин, сниженную дозу дифтерийного анатоксина и бесклеточный коклюшный компонент (вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка [Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)*]); вакцина против вируса папилломы человека и конъюгированные вакцины для профилактики менингококковой инфекции. Все они подробно освещены в главах этого раздела. Кроме того, некоторые существующие вакцины, применяемые у детей, такие как вакцины против гриппа и ветряной оспы, получили новые рекомендации для рутинной или «догоняющей» вакцинации у подростков. ААП рекомендует проводить рутинные медицинские осмотры детей в возрасте от 11 до 12 лет, и этот визит может быть использован, чтобы убедиться, что подростки получили все рекомендуемые прививки, а также с целью контроля обеспечения здорового и безопасного образа жизни у подростков.

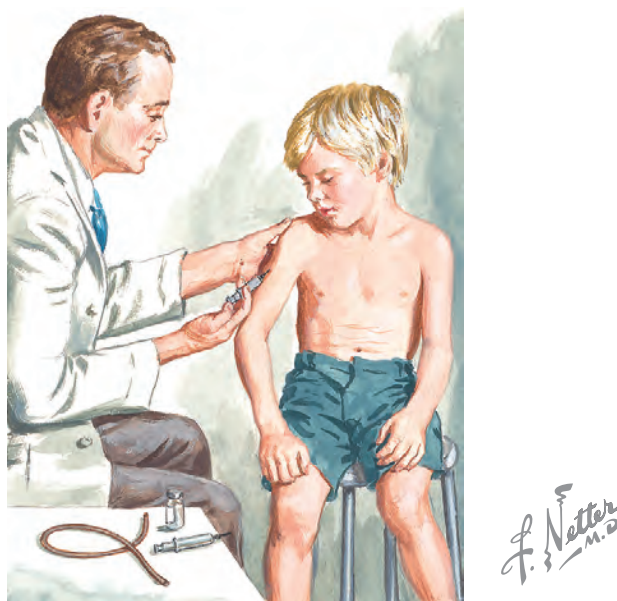


Рис. 1.1. Вакцинация

Дети с нарушениями иммунологической реактивности

Все большее число детей и подростков имеют врожденную или приобретенную дисфункцию иммунной системы и не должны получать вакцинацию по рутинной схеме. Для вакцинации этих детей могут потребоваться такие специальные меры, как корректировка графика вакцинации или, возможно, отказ от введения некоторых вакцин. Тем не менее нет никаких показаний для введения уменьшенных или частичных доз вакцин. План вакцинации иммунокомпрометированного ребенка должен определяться характером и степенью тяжести иммуносупрессии с сопоставлением риска и клинической пользы вакцинации с риском спонтанного заражения. Усилия, поддерживающие высокий уровень вакцинации среди населения в целом, важны для обеспечения защитного коллективного иммунитета для людей, имеющих противопоказания.

Недоношенные (<37 нед беременности) и младенцы с низкой массой тела при рождении (<2000 г)

В целом стабильные с медицинской точки зрения недоношенные и младенцы с низкой массой тела при рождении могут быть вакцинированы, как и доношенные дети, аналогичными дозами вакцин, с той же программой вакцинации и в таком же постнатальном возрасте. Одно из известных исключений — применение вакцины для профилактики вирусного гепатита В у младенцев с массой тела менее 2000 г; подробная информация приведена в главе 15.

Дети, усыновленные на международном уровне, путешественники, иммигранты и беженцы

Все рутинно рекомендуемые вакцины следует вводить согласно календарю прививок, так как многие семьи выезжают за границу, не учитывая возможное заражение инфекциями, поддающимися вакцинопрофилактике. Кроме того, путешествующие дети и подростки должны получать вакцины и другие меры профилактики (например, профилактика малярии). Может возникнуть необходимость в вакцинации по ускоренной схеме, например ранняя иммунизация вакциной для профилактики кори, краснухи и паротита, а также гепатита А для детей в возрасте от 6 до 12 мес, посещающих эндемичную область. Профилактика Ig может быть рекомендована некоторым пациентам, подвергающимся риску заражения ВГА (например, младенцы в возрасте до 6 мес, путешественники с кратковременным пребыванием, страдающие хроническим заболеванием печени). Современные рекомендации по вакцинации для путешественников доступны на сайте CDC.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ИНФОРМАЦИЯ О ВАКЦИНАХ

Данные по безопасности вакцин для медицинских работников и неспециалистов доступны на нескольких надежных ресурсах, включая ААП, ВОЗ, CDC, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA — от англ. Food and Drug Administration). Выборочный список интернет-ресурсов с информацией о вакцинах представлен в **табл. 1.1**. Листок-вкладыш в упаковке

Таблица 1.1. Выбор интернет-ресурсов для информации о вакцинах

РЕСУРС	ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ	ДЛЯ НЕСПЕЦИАЛИСТОВ
ААП	https://www.aap.org/en-us/advocacy-and-policy/aap-health-initiatives/immunizations/Pages/Immunizations-home.aspx	https://www.healthychildren.org/english/safety-prevention/immunizations/
CDC	https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/ https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/	https://www.cdc.gov/vaccines/parents/ https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/
Рекомендации CDC по охране здоровья путешественников	https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/table-of-contents	https://wwwnc.cdc.gov/travel
CDC и ААП: коммуникационные инструменты, стратегии обмена сообщениями	https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/ https://www.cdc.gov/vaccines/partners/childhood/index.html	https://www.healthychildren.org/english/safety-prevention/immunizations/
FDA	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines	https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/resources-you-biologics/consumers-biologics
Система отчетности о неблагоприятных событиях после вакцинации (VAERS — от англ. Vaccine Adverse Event Reporting System)	https://vaers.hhs.gov/professionals	http://vaers.hhs.gov/
Расширенная программа вакцинации ВОЗ	https://www.who.int/immunization/programmes_systems/supply_chain/benefits_of_immunization/en/	www.who.int/vaccine_safety/en

производителя вакцины содержит данные о безопасности и переносимости для каждой отдельной вакцины, полученные в результате клинических исследований. Как и любое лекарственное средство, ни одна вакцина не бывает полностью свободной от нежелательных явлений, поэтому уже известные по листку-вкладышу следует обсудить с вакцинируемыми (совершеннолетними) и/или их родителями или законными представителями. Большинство нежелательных явлений, возникающих после плановой вакцинации, представляют собой местные реакции, например гиперемия, отек, боль и системные реакции, такие как лихорадка или повышенная возбудимость. Хотя большинство таких явлений бывают легкими и саморазрешающимися, некоторые из них могут быть связаны с транзиторными нарушениями для вакцинируемого, такими как ограниченная подвижность конечностей из-за боли. Серьезные нежелательные явления, способные привести к инвалидизации или угрожающему жизни состоянию, редко развиваются после плановой вакцинации у детей. Их возникновение после вакцинации указывает на временную связь, но не на то, что вакцина стала причиной нежелательных явлений. Если после введения вакцины возникает тяжелое нежелательное явление (особенно в течение 30 дней после вакцинации), следует провести полную оценку всех вероятных причин, включая роль антигена вакцины. Обо всех тяжелых и клинически значимых нежелательных явлениях следует сообщать в Систему отчетов о нежелательных явлениях вакцин, которую поддерживают CDC и FDA. Система отчетов о нежелательных явлениях вакцин имеет большую ценность, потому что помогает идентифицировать редкие или неожиданные явления, которые не были зарегистрированы в клинических исследованиях перед лицензированием вакцины.

Информирование вакцинируемых и их родителей

Вакцинируемые, их родители или законные представители должны быть проинформированы о риске и пользе вакцинации, осложнениях при естественном течении инфекции, для профилактики которой применяют эту вакцину. Национальный закон о компенсации пострадавшим от детских прививок от 1986 г. требует, чтобы родители получали информационный бюллетень вакцины каждый раз при введении ребенку вакцины, на которую распространяется действие этого закона, независимо от источника финансирования, использованного для приобретения вакцины. Информационные бюллетени вакцин можно получить в CDC, на сайте Национальной программы иммунизации. Следует документировать данные о производителе вакцины, номере партии и дате вакцинации, а также о предоставлении информационного бюллетеня вакцины.

В частности, в эпоху, когда многие взрослые не видели и не испытывали ни болезней, от кото-

рых предлагается вакцинация детям, ни вызываемых ими поражений и смертности, существует риск нерешительности или отказа в вакцинации детей. В ситуациях, когда это происходит, важно как определить источник отказа от вакцинации, так и провести информированное обсуждение с родителями, которое демонстрирует как уважение, так и желание уделить первоочередное внимание благополучию ребенка. Некоторые лица, осуществляющие уход за детьми, будут указывать религиозные причины отказа от вакцины, хотя на самом деле такие ситуации довольно редки среди приверженцев основных религиозных конфессий. Распространенные заблуждения, связанные с вакцинами, включают такие убеждения, как «естественный иммунитет лучше», «слишком большое количество вакцин может перегрузить иммунную систему», «вакцины все равно неэффективны», «вакцины вызывают аутоиммунные заболевания и/или аутизм» и «удлинение промежутка между вакцинациями безопаснее». Существуют доказательства против этих ложных убеждений, ААП и CDC предлагают ряд ресурсов, позволяющих родителям и опекунам в этом убедиться (см. табл. 1.1). Родители должны быть проинформированы о юридических требованиях к вакцинации для доступа в школы и детские сады. Хотя законы некоторых штатов допускают отказ от вакцинации по философским/немедицинским причинам, как ААП, так и CDC не одобряют такие меры. В случае отказа от вакцины лицу, осуществляющему уход за ребенком, необходимо подписать письменный отказ от вакцинации.

Дополнительные источники

- American Academy of Pediatrics (AAP): Vaccine information // Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S., eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Elk Grove Village, IL, 2009. AAP. P. 1–111.
- Cattaneo R., Engert S.F., Gray D., Vineyard C. Immunization Training Guide & Practice Procedure Manual. 3rd ed. Elk Grove, IL, 2016. AAP. URL: https://www.aap.org/en-us/Documents/immunizations_training_guide.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases / Hamborsky J., Kroger A., Wolfe S., eds. 13th ed. Washington, D.C. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccines and immunizations: immunization schedules. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/>.
- Edwards K.M., Hackell J.M. Committee on Infectious Diseases, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Countering vaccine hesitancy // Pediatrics. 2016. Vol. 138. N. 3. URL: <https://pediatrics.aappublications.org/content/138/3/e20162146#sec-7>.
- Robinson C.L., Bernstein H., Romero J.R., Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger—United States, 2019 // Morb. Mortal Wkly Rep. 2019. Vol. 68. N. 5. P. 112–114. URL: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6805a4.htm>.

Меган Л. Донахью, Мэтью Д. Эберли

РЕЗЮМЕ

Дифтерия и столбняк — бактериальные инфекции, тяжесть течения которых обусловлена действием сильнейших токсинов. Дифтерия — инфекционное заболевание верхних дыхательных путей и кожи, реже других слизистых оболочек, вызываемое *Corynebacterium diphtheriae*, тогда как столбняк — нейроинфекция, ассоциированная с анаэробной раневой инфекцией, вызванной *Clostridium tetani*. Эти инфекции могут представлять угрозу для жизни, и ранняя диагностика имеет большое значение для их эффективного лечения. Вакцинацию против этих инфекций обычно проводят с помощью комбинированных вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины, которые вызывают образование токсин-нейтрализующих защитных антител.

Дифтерия и столбняк очень различаются по своим клиническим проявлениям. Тем не менее эти две инфекции обычно рассматривают вместе, потому что они имеют сходный инкубационный период, а также ключевые элементы патогенеза и профилактики. Сильнейшие токсины играют центральную роль в патогенезе дифтерии и столбняка. Дифтерийный токсин и столбнячный нейротоксин были одними из самых первых выявленных бактериальных токсинов, а открытие защитных токсин-нейтрализующих сывороточных антител имело огромное значение в развитии иммунологии и вакцинологии. Изучение свойств токсинов и возможность их химической обработки позволили получить анатоксины — препараты, которые не имеют токсигенности, но сохраняют свою способность вызывать образование защитных антител.

Для обоих заболеваний ключом к профилактике является поддержание адекватных концентраций нейтрализующих токсин антител. В результате успешных программ иммунизации дифтерия и столбняк стали редкостью в США и других развитых странах. При подозрении на дифтерию или столбняк следует связаться с государственными и местными департаментами здравоохранения для получения рекомендаций, поскольку оба заболевания требуют лечения специфическими антитоксинами.

ДИФТЕРИЯ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У 5-летнего ребенка с незавершенной вакцинацией в анамнезе жалобы на боль в горле и субфебрильную температуру тела через несколько дней после посещения семьи в сельской местности в Индии. В центре неотложной помощи был проведен экспресс-тест

на стрептококк, результат отрицательный. Был поставлен диагноз «фарингит вирусной этиологии», ребенка выписали домой. Через два дня он пожаловался на усиление боли в горле и затруднение при глотании. При повторном обращении в отделение неотложной помощи во время обследования обнаружен толстый, плотно прилегающий сероватый налет на задней части ротоглотки, миндалинах и языке. Попытки удалить налет привели к кровотечению. Выявили также заметный отек передней группы шейных лимфатических узлов. На основании клинической картины, статуса иммунизации и факта недавнего путешествия был поставлен клинический диагноз дифтерии. Мазок экссудата с миндалин был отправлен на посев, зарегистрировано обращение в CDC для получения дифтерийного антитоксина. На время ожидания получения антитоксина девочке начали вводить эритромицин внутривенно (в/в).

Географическое распространение и заболеваемость

Corynebacterium diphtheriae — вид аэробных, неинкапсулированных, неспорообразующих, в основном неподвижных плеоморфных грамположительных палочек: человек — единственный естественный хозяин. Штаммы имеют четыре биотипа: *gravis*, *mitis*, *intermedius* и *belfanti*. Любой из этих биотипов может вызывать болезнь у человека. Распространение возбудителя болезни происходит воздушно-капельным или контактно-бытовым путем. Гены, ответственные за синтез дифтерийного токсина, переносятся интегрированным в хромосому бактериофагом. Штаммы *C. diphtheriae*, которые не инфицированы бактериофагом, обычно колонизируют дыхательные пути человека, но не могут вызвать одну из клинических форм дифтерии. Существуют данные о бессимптомных носителях как токсигенных, так и нетоксигенных штаммов. Нетоксигенные штаммы все чаще регистрируют в ряде стран, они ассоциируются с системными заболеваниями у иммунокомпromетированных пациентов. Бактериофаг может также инфицировать *C. ulcerans* или *C. pseudotuberculosis*. В этом случае клиническая картина инфекции, похожая на дифтерию, разворачивается у пациентов, инфицированных *C. ulcerans*.

До широкого распространения вакцинации дифтерия была основной причиной заболеваемости и смертности в США. В довакцинную эру около 70% случаев дифтерии регистрировали у детей младше 15 лет. Заболевание было менее распространен-

ным у детей младше 6 мес, вероятно, из-за защиты, обусловленной трансплацентарной передачей материнских антител. Было распространено бессимптомное носительство. Клинически выраженные формы заболевания реже встречались у взрослых, поскольку у большинства из них был иммунитет после перенесенной естественной инфекции. Он не был пожизненным, однако поддерживался естественной бустерной иммунизацией.

В США в период с 2004 по 2017 г. зарегистрировано два случая дифтерии. Случаи дифтерии кожных покровов продолжают появляться, но не регистрируются в Соединенных Штатах. Однако дифтерия дыхательных путей продолжает возникать во всем мире в странах с низким охватом плановой вакцинацией, при этом ежегодное число зарегистрированных случаев дифтерии остается практически неизменным на протяжении более десяти лет. В государствах бывшего Советского Союза с 1990 по 1998 г. произошла крупная вспышка дифтерии, в результате которой зарегистрировано 157 000 случаев заболевания и 5000 смертей, в основном среди взрослых. Этот случай продемонстрировал важность поддержания высокого охвата иммунизацией всех групп населения. Совсем недавно в Индии ежегодно регистрировали наибольшее количество случаев: с 2011 по 2015 г. — 18 350 случаев. В течение того же периода на Юго-Восточную Азию приходилось от 55 до 99% всех зарегистрированных случаев дифтерии, согласно отчетам, направленным в ВОЗ. Большинство случаев во всем мире регистрируют у подростков и взрослых, вероятно, из-за увеличения охвата вакцинацией детей и неполной вакцинации или снижения иммунитета у подростков и взрослых.

Путешественникам, прибывающим в эндемичные по дифтерии регионы с недостаточным охватом вакцинацией, следует убедиться, что они прошли вакцинацию против дифтерии. Точно так же дифтерию следует учитывать при дифференциальной диагностике у лиц с симптомами после пребывания в этих регионах.

Факторы риска

Повышенный риск развития болезни напрямую связан с недостаточными концентрациями в сыворотке крови антител, нейтрализующих дифтерийный токсин. Примечательно, что иммунитет после введения вакцины или перенесенной естественной инфекции не бывает пожизненным. В США охват бустерной вакцинацией против дифтерии уменьшается с возрастом, и исследования показали, что от 40 до 70% взрослых старше 40 лет восприимчивы к инфекции. В США и Канаде циркуляция токсигенных штаммов встречается редко, за исключением некоторых районов в пределах северных равнин. Несмотря на то обстоятельство, что у всех слоев населения существует вероятность заражения токсигенными штаммами, вспышки бывают редкими при сохранении высокого процента охвата вакцинацией младенцев и детей.

Клинические особенности

Первичный диагноз основан на выявлении классических клинических признаков. Существует несколько основных типов инфекции: доброкачественная, или саморазрешающаяся; неспецифическая кожная инфекция и дифтерия дыхательных путей, которая может манифестировать как локализованная дифтерия носа или более тяжелая — распространенная дифтерия ротоглотки или гортани. Инкубационный период составляет от 1 до 10 дней, но обычно менее 7 дней. Дифтерия дыхательных путей начинается постепенно с неспецифических симптомов, таких как общая слабость, боль в горле, потеря аппетита и субфебрильная лихорадка. Приблизительно через 2–3 дня после первых симптомов у пациентов появляются классические налеты дифтеритического типа, представляющие собой пленки серого цвета, плотно спаянные с окружающими тканями, покрывающие миндалины, заднюю часть глотки, язычок и/или корень языка. Попытки удалить эти пленки вызывают кровоточивость (рис. 2.1). По мере прогрессирования заболевания у пациентов могут появиться затруднение глотания и охриплость голоса. При наиболее тяжелых формах дифтерии дыхательных путей отек тканей и обширные дифтеритические пленки способны привести к обструкции дыхательных путей, поэтому пациенты должны находиться под пристальным наблюдением из-за возможного развития дыхательной недостаточности. Ассоциированная обширная шейная лимфаденопатия и массивный отек мягких тканей могут приводить к визуальной раздутой шее («бычья шея»; рис. 2.2). Проникновение дифтерийного токсина в кровоток может вызвать тяжелые системные осложнения, такие как миокардит с блокадой проводящих путей сердца, поражение черепно-мозговых и периферических нервов.

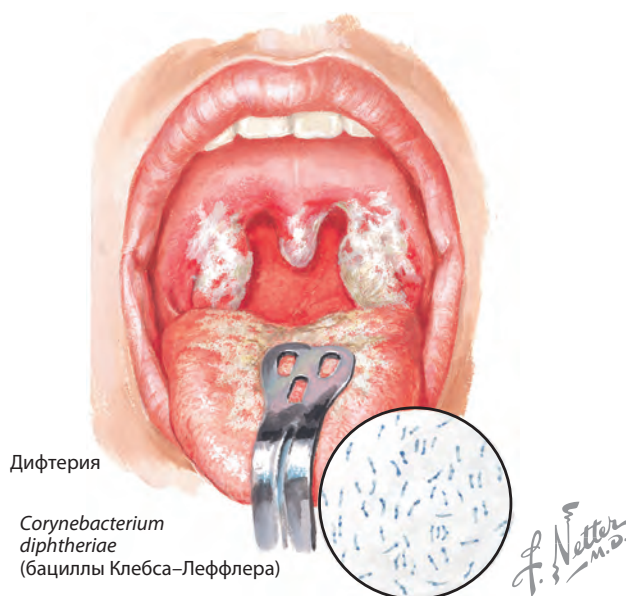


Рис. 2.1. Дифтеритические пленки



Рис. 2.2. Классический вид «бычьей шеи». (Из: Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library, 1995)

Диагностика

Диагноз дифтерии на ранней стадии болезни ставят по характерным клиническим симптомам, а для подтверждения необходимо лабораторное выделение токсигенных штаммов *C. diphtheriae* из очага инфекции. Для правильного выполнения посева нужны специальные методы забора материала и питательные среды, лишь немногие лаборатории проводят данное исследование. По этой причине дополнительно к заключению местной лаборатории для получения дальнейших рекомендаций следует обратиться к опытной микробиологической лаборатории, относящейся к учреждениям здравоохранения. При дифтерии дыхательных путей посева должны быть получены из пораженной слизистой оболочки носа или ротоглотки и включать материал, как из пленки, так и из-под нее. Поскольку существуют бессимптомные носители нетоксигенных штаммов *C. diphtheriae*, необходимо лабораторное подтверждение обнаружения дифтерийного токсина. Иммунопреципитация с помощью теста Элека — традиционный способ определения продукции токсинов, но требует много времени. Ген дифтерийного токсина (*tox*) может быть обнаружен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), но фактическое производство токсина должно подтверждаться с помощью теста Элека. Дифференциальную диагностику проводят между дифтерией и ангинами другой этиологии, в том числе бактериальной, вызванной стрептококком группы А или *Arcanobacterium*; вирусным фарингитом (например, вызванным аденовирусами и энтеровирусами); инфекционным мононуклеозом, вызываемым вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ); более редкими заболеваниями, такими как острый некротический язвенный гингивит (ангина Симановского–Плаута–Венсана) и тяжелый кандидоз ротоглотки.

Тактика ведения

Дифтерия дыхательных путей требует раннего лечения антитоксином дифтерийным (Сывороткой противодифтерийной лошадиной очищенной концентрированной^а) и антибиотиками в комбинации с интенсивной поддерживающей терапией. При подозрении на дифтерию введение антитоксина дифтерийного (Сыворотки противодифтерийной лошадиной очищенной концентрированной^а) следует начинать сразу, до получения лабораторного подтверждения. В США нет лицензированного препарата, однако сыворотку можно получить в CDC в соответствии с протоколом исследуемого нового препарата. Для проведения исследований в области общественного здравоохранения следует обращаться в местные или государственные департаменты здравоохранения. Антитоксическая сыворотка нейтрализует только циркулирующий дифтерийный токсин и не влияет на токсин, находящийся внутриклеточно, поэтому для минимизации тяжести заболевания необходимо раннее ее применение. Поскольку антитоксические антитела получают из лошадиной сыворотки, есть риск развития реакций гиперчувствительности или сывороточной болезни, и перед ее введением следует провести тест на гиперчувствительность к препарату. Пациенты с гиперчувствительностью должны получать сыворотку в соответствии с процедурой десенсибилизации, предусмотренной протоколом Центра по контролю и профилактике заболеваемости, и только в стационаре, оснащенном для лечения анафилаксии. Антибиотики также служат важным аспектом терапии, но они не заменяют использование противодифтерийной сыворотки. Хотя антибиотики не влияют на дифтерийный токсин, они помогают предотвратить дальнейший рост бактерий, замедлить выработку токсина и снизить риск передачи инфекции. Лечение антибиотиками состоит из 14-дневного курса эритромицина (40 мг/кг в день; максимум 2 г/день, перорально или парентерально) или Пенициллин G натриевая соль^а (300 000 единиц внутримышечно [в/м] каждые 12 ч для пациентов с массой тела 10 кг или менее; 600 000 единиц каждые 12 ч для тех, кто весит более 10 кг). На ранней стадии следует применять внутривенную терапию, но можно перейти на пероральную терапию, как только пациент сможет ее переносить. Поддерживающая терапия включает тщательный мониторинг функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем, поскольку пациенты подвержены риску обструкции дыхательных путей, а также появлению аритмии и сердечной недостаточности в результате развития миокардита. Следует соблюдать изоляцию пациентов с подозрением на дифтерию дыхательных путей до завершения курса антибиотикотерапии и получения двух отрицательных результатов посева из дыхательных путей, взятых с интервалом 24 ч после окончания антибиотикотерапии. Меры предосторожности при контактах рекомендованы для пациентов с дифтерией кожи, пораженные участки следует закрывать.

Терапия должна включать антибиотики и рутинное лечение кожных язв, применение противодифтерийной сыворотки требуется редко. Активная дифтерийная инфекция может не вызывать развития защитного иммунитета, поэтому все пациенты должны получить надлежащую вакцинацию после разрешения острой стадии заболевания.

Статус иммунизации следует оценивать у всех лиц, контактировавших с больными дифтерией, при этом для не полностью иммунизированных лиц рекомендуется полный курс «наверстывающей иммунизации». Мазки для посева на дифтерию следует брать у всех контактировавших, а курс эритромицина или пенициллина должен быть проведен в течение 7 дней.

Прогноз

Прогноз при дифтерии зависит от степени тяжести поражения ротоглотки, степени дыхательной недостаточности, продолжительности болезни до начала лечения и наличия миокардита. Длительность заболевания зависит от его тяжести и осложнений и может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев. Общая смертность от дифтерии дыхательных путей составляет от 5 до 10%, хотя она может быть выше у детей младше 5 лет и взрослых старше 40 лет. Дифтерия кожи редко приводит к смертельным исходам.

СТОЛБНЯК

Географическое распространение и заболеваемость

Clostridium tetani — грамположительная, спорообразующая, облигатно анаэробная бактерия, которая обычно образует терминальные споры и может инфицировать раны. Споры встречаются в почве почти во всех странах мира. Столбняк обычно ассоциируется с глубокими или проникающими ранами, в которых создаются анаэробные условия, способствующие прорастанию спор, размножению бактерий и высвобождению столбнячного нейротоксина (тетаноспазмина) — токсина, ответственного за клинические проявления болезни. Столбнячный нейротоксин — один из самых сильных биологических ядов, достигает своей токсичности посредством превращений через ряд сложных этапов, которые включают распространение от периферии к центральной нервной системе (ЦНС) (рис. 2.3). Столбнячный нейротоксин связывается с нервными клетками в месте заражения, а затем транспортируется в ЦНС, где подавляет на пресинаптическом уровне процесс высвобождения тормозных нейромедиаторов. Как только утрачивается тормозной контроль, двигательные нейроны приходят в состояние постоянного возбуждения, что приводит к мышечной ригидности и судорогам, характерным для столбняка.

В Соединенных Штатах ежегодно регистрируют в среднем 30 случаев столбняка. Столбняк впервые

стал регистрируемым заболеванием в 1947 г., и с тех пор число случаев заболевания сократилось более чем на 95%, что в значительной степени связано с иммунизацией, а также с улучшением гигиены в лечении ран и проведении родов. Случаи столбняка регистрировали во всех возрастных группах. Тем не менее показатели заболеваемости имеют тенденцию к увеличению с возрастом, например 30% случаев, зарегистрированных в CDC с 2001 по 2008 г., выявлено у людей старше 65 лет. За тот же период только 10% случаев столбняка пришлось на детей младше 20 лет. Летальность за тот же период составила 13%; однако по крайней мере 75% смертей приходится на людей старше 65 лет. Во всем мире стабильное увеличение охвата прививками против столбняка ассоциируется со снижением заболеваемости и смертности. Тем не менее столбняк остается проблемой в странах с низким уровнем иммунизации, а материнский и неонатальный столбняк — причина подавляющего большинства случаев смерти. Материнский столбняк ассоциируется с неадекватной вакцинацией и несоблюдением гигиены при родовспоможении. Неонатальный столбняк возникает в результате инфекции пупочной ранки, особенно у младенцев, рожденных от матерей с неадекватной вакцинацией. С 1989 г. ВОЗ поощряла мероприятия по сокращению материнского и неонатального столбняка (то есть сокращение заболеваемости столбняком новорожденных менее чем 1 случай на 1000 живорождений в год в каждом районе); однако по состоянию на июль 2019 г. 12 стран пока не достигли статуса элиминации столбняка у матерей и новорожденных. По оценкам ВОЗ, в 2017 г. от столбняка умерло 30 848 новорожденных, что на 85% меньше, чем в 2000 г.

Материнский и неонатальный столбняк можно предотвратить с помощью вакцинации матерей до родов, при этом защита новорожденных происходит в результате трансплацентарно приобретенных антител, нейтрализующих тетаноспазмин.

Факторы риска

Аналогично ситуации, описанной ранее для дифтерии, более высокий риск развития столбняка связан с недостаточными концентрациями нейтрализующих антител, как правило, из-за несоблюдения рекомендуемых сроков вакцинации. Большинство случаев столбняка развивается у людей, у которых отсутствуют антитела, нейтрализующие столбнячный нейротоксин, и есть рана, в которой создаются условия для развития анаэробной инфекции, вызванной *S. tetani*. Условия, способствующие росту анаэробных бактерий, включают глубокие колотые раны, коинфицирование, некроз тканей или наличие инородного тела. Другие факторы риска включают употребление внутривенных наркотиков и сахарный диабет. Большинство случаев столбняка у детей происходит после получения травм, однако приблизительно в 30% случаев очаг инфекции не может быть идентифицирован.

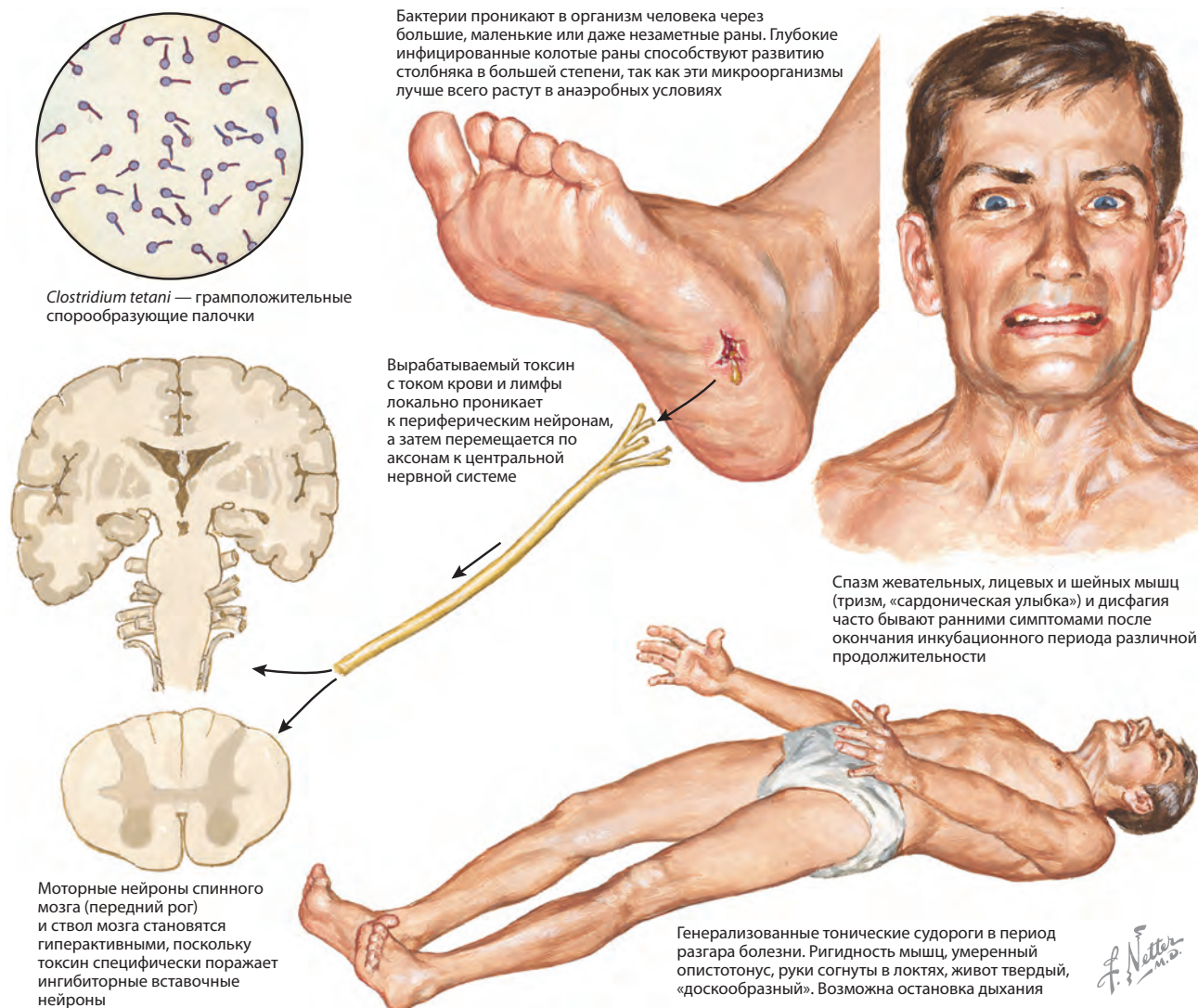


Рис. 2.3. Генерализованный столбняк

Клинические особенности

Столбняк по клинической картине делится на три основные формы: генерализованный (в том числе неонатальный), местный, энцефалитический. Степень тяжести заболевания зависит от количества вырабатываемого токсина, а также наличия присутствующих, хотя и ниже защитного уровня, концентраций антител. Инкубационный период с момента заражения обычно составляет около 1 нед, но может длиться от 1–3 дней до нескольких месяцев. В целом чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает болезнь.

Наиболее распространенная и тяжелая форма столбняка — генерализованный столбняк, характеризующийся генерализованными тоническими сокращениями скелетных мышц, а также перемежающимися болезненными мышечными спазмами (см. рис. 2.3). Обычно болезнь начинается с локализованных мышечных спазмов, включая тризм (тоническое сокращение жевательных мышц, приводящее

к судорожному сжатию челюстей), или других прогрессирующих поражений черепных нервов (ЧН): ригидности мышц шеи, опистотонуса (спазм мышц спины и характерная поза с резким выгибанием спины в виде «арки»), «сардонической улыбки» (устойчивое судорожное сокращение мимических мышц с оттягиванием уголков рта вниз и назад), ригидности мышц живота, дисфагии или апноэ (вызванного спазмом дыхательных мышц и/или мышц гортани или глотки). Генерализованные тонические судороги приводят к характерной позе: сжатие кулаков, выгибание спины, сгибание и отведение рук, разгибание и вытягивание ног, часто сопровождаемое апноэ. Повреждение токсином вегетативных нервов приводит к расстройству вегетативной нервной системы, которое сначала характеризуется раздражимостью и возбужденным состоянием, потливостью и тахикардией, а затем нестабильным артериальным давлением, аритмией и лихорадкой.

Столбняк новорожденных — это разновидность генерализованного столбняка. Начало заболевания

очень быстрое, обычно в течение первых 2 нед жизни. Симптомы сходны с симптомами генерализованного столбняка, включая ригидность мышц, мышечные спазмы и тризм, которые приводят к осложнениям в виде апноэ и неспособности новорожденного к сосанию. Кроме того, у младенцев со столбняком возникают судороги.

Местный столбняк — редкая клиническая форма столбняка, характеризующаяся спазмом мышц в одной конечности или области тела, на него приходится 12% случаев столбняка в Соединенных Штатах. Энцефалитический столбняк имеет сходную картину, но затрагивает только ЧН, чаще всего лицевой нерв. Он может быть ассоциирован со средним отитом или поражением головы и может привести к параличу ЧН. Многие случаи как локализованного, так и энцефалитического столбняка прогрессируют до генерализованного столбняка и могут представлять собой раннюю стадию заболевания.

Диагностика

Заболевание диагностируют исключительно по клиническим признакам. Столбняк следует рассматривать в дифференциальной диагностике при появлении мышечных спазмов, особенно у пациентов с предшествующей травмой в анамнезе и отсутствием или неполным курсом вакцинации. Дифференциальная диагностика включает одонтогенные инфекции, дистонию, вызванную лекарственными средствами, злокачественный нейролептический синдром, отравление стрихнином и синдром мышечной скованности.

Тактика ведения и лекарственная терапия

Эффективное лечение столбняка требует комплексного подхода, включая нейтрализацию циркулирующего токсина, снижение выработки токсина, медицинский контроль мышечных спазмов, лечение расстройств вегетативной нервной системы, интенсивную поддерживающую терапию и иммунизацию. Нейтрализации несвязанного циркулирующего токсина достигают применением иммуноглобулина человека противостолбнячного — коммерчески доступного препарата, лицензированного FDA.

Иммуноглобулин человека противостолбнячный вводится в/м в виде разовой дозы. Оптимальная терапевтическая доза не установлена, но эксперты рекомендуют введение 500 международных единиц (МЕ). Своевременное введение помогает минимизировать тяжесть заболевания. Если иммуноглобулин человека противостолбнячный недоступен, можно использовать человеческий внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) в дозе от 200 до 400 мг/кг; однако FDA не одобрило ВВИГ для этого показания. Агрессивная обработка раны, а также лечение метронидазолом (30 мг/кг в день, разделенные на приемы каждые 6 ч) могут снизить дальнейшее производство столбнячного нейротоксина. Пенициллин G[®]

(100 000 единиц/кг в день, вводимый с интервалами от 4 до 6 ч) — альтернативный метод лечения. Лечение антибиотиками следует продолжать от 7 до 10 дней. Мышечные спазмы, помимо очень сильной боли, бывают опасными для жизни при возникновении апноэ. Ограничение стимуляции может минимизировать частоту судорог. Дополнительное лечение включает применение седативных средств, таких как бензодиазепины, или в тяжелых резистентных случаях — нервно-мышечной блокады. Расстройство вегетативной нервной системы часто лечат с помощью магния сульфата, морфина или β-адреноблокаторов. Поддерживающая терапия служит жизненно важной частью лечения столбняка, так как полное выздоровление может занять несколько недель. Многие пациенты нуждаются во вспомогательной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Для профилактики осложнений длительной интубации рекомендовано раннее наложение трахеостомы. Раннее начало энтерального питания и физиотерапии могут ускорить выздоровление. Из-за высокой активности небольших количеств столбнячного токсина столбняк не дает стойкого защитного иммунитета, и все пациенты должны немедленно получить надлежащую иммунизацию.

Прогноз

Прогноз у больных столбняком зависит от доступности поддерживающей терапии, а также возраста и общего состояния здоровья пациента. В целом чем короче инкубационный период и раньше время начала судорог, тем хуже прогноз. Выздоровление после столбняка требует регенерации аксонов, следовательно, продолжительность заболевания может быть длительной (обычно от 4 до 6 нед). Большинство пациентов в развитых странах выздоравливают благодаря возможности получения поддерживающей терапии. И, напротив, в развивающихся странах без доступа к интенсивной терапии летальность колеблется от 10 до 70%, приближаясь к 100% у самых маленьких и пожилых пациентов. Большинство выживших взрослых и детей полностью выздоравливают, но новорожденные могут иметь различную степень неврологического дефекта, включая умственную отсталость и церебральный паралич.

БОРЬБА С ДИФТЕРИЕЙ И СТОЛБНЯКОМ: МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Вакцинация анатоксином дифтерийным и анатоксином столбнячным служит основой профилактики и борьбы с этими двумя заболеваниями. Возможно определение титра антитоксических антител, однако интерпретация концентраций антител остается сложной и не может прогнозировать защитный статус пациента. Более важным ключевым моментом защиты, чем определение концентрации специфич-

ческих антител, служит проведение соответствующего курса вакцинации, включая бустерные дозы. В дополнение к плановой вакцинации иммунизация против столбняка играет важную роль в профилактике потенциального заражения, ассоциированного с получением травмы. Любой человек, имеющий даже чистую и небольшую рану, должен получить дозу вакцины, содержащей анатоксин столбнячный, если он не получал бустерную дозу в течение последних 10 лет. При всех других травмах, включая загрязненные, проникающие или ожоговые раны (но не ограничиваясь ими), следует ввести дозу противостолбнячной вакцины, содержащей анатоксин столбнячный, если пациент не получал бустерную вакцинацию в течение последних 5 лет, получил менее трех прививок от столбняка или имеет неизвестный статус вакцинации. Кроме того, профилактическое введение иммуноглобулина человека противостолбнячного рекомендовано пациентам с обширными и глубокими ранами, не прошедшими полный курс вакцинации. Анатоксин столбнячный доступен в форме монопрепарата [Анатоксин столбнячный очищенный адсорбированный жидкий (АС-анатоксин)*] или в комбинации с детскими или взрослыми вакцинами, содержащими дифтерийный анатоксин (анатоксин дифтерийно-столбнячный [Анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий (АДС-М-анатоксин)*] или бесклеточный [вакцина для профилактики дифтерии, коклюша (бесклеточная) и столбняка (АаКДС или Tdap, от англ. tetanus toxoid with reduced dose diphtheria toxoid and reduced-dose acellular pertussis vaccine — вакцина против коклюша со сниженной концентрацией антигенов в комбинации со столбнячным и дифтерийным анатоксинами)] коклюшный компонент. Компонент анатоксина дифтерийного в детских вакцинах имеет более высокое содержание анатоксина (обозначают заглавной буквой «Д») и предназначен для получения хорошего гуморального иммунного ответа у детей в возрасте до 7 лет, не имеющих иммунитета к дифтерии. Для пожилых и ранее привитых людей используют вакцину с более низким содержанием анатоксина (обозначают строчной буквой «д»), потому что она вызывает хороший гуморальный иммунный ответ, но дает меньше нежелательных реакций. Доступные вакцины различаются в зависимости от страны и возраста; следует получить консультацию национальных агентств относительно рекомендованных в настоящее время препаратов. В США современные рекомендации включают вакцинацию из пяти доз в детском возрасте: первые три дозы в 2, 4 и 6 мес, четвертую дозу в возрасте от 15 до 18 мес и пятую дозу в возрасте от 4 до 6 лет. Для развития иммунитета необходимы минимум три дозы каждого анатоксина, и для поддержания иммунитета рекомендуют дополнительные дозы вакцины. В США в возрасте от 10 до 12 лет рекомендованы бустерные

дозы вакцин, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксина (в комбинации с уменьшенными дозами бесклеточных вакцин против коклюша, Tdap), и далее каждые 10 лет для поддержания иммунитета. Для детей в возрасте от 10 лет, которым показана бесклеточная коклюшная вакцина, вместо анатоксина дифтерийно-столбнячного [Анатоксина дифтерийно-столбнячного очищенного адсорбированного с уменьшенным содержанием антигенов жидкого (АДС-М-анатоксина)*] рекомендована одна доза Tdap; это может быть сделано раньше 10 лет. С 2012 г. Консультативный совет по практике иммунизации CDC (ACIP) рекомендовал иммунизацию Tdap в третьем триместре каждой беременности, а в октябре 2019 г. ACIP проголосовал за обновление рекомендаций по вакцинам для бустерных доз, чтобы включить иммунизацию Tdap в любой момент, когда Td может быть введен; ожидается, что он будет включен в графики иммунизации CDC на 2020 г. Любой человек с неопределенным анамнезом вакцинации должен считаться непривитым и получить рекомендованную серию вакцинации, соответствующую возрасту.

Основные источники

- Centers for Disease Control: Tetanus Surveillance — United States, 2001–2008 // MMWR. 2011. Vol. 60. P. 365–396. *Этот ресурс описывает характеристики недавно зарегистрированных случаев столбняка в Соединенных Штатах.*
- Dittmann S. et al. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former Union of Soviet Socialist Republics: Lessons learned // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 18. N. 1. P. S10–S22. *Этот ресурс описывает самую крупную недавнюю вспышку дифтерии.*
- Liang J.L. et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm. Rep. 2018. Vol. 67 (RR-2). P. 1–44. *В этом ресурсе представлены последние рекомендации ACIP по вакцинации от столбняка, дифтерии и коклюша в США.*
- World Health Organization: Diphtheria vaccine: WHO position paper — August 2017 // Wkly Epidemiol. Rec. 2017. Vol. 92. P. 417–436. *Этот ресурс содержит краткое изложение недавней глобальной эпидемиологии, обсуждения стратегий вакцинации и рекомендации по профилактике дифтерии.*
- World Health Organization: Tetanus vaccines: WHO position paper — February 2017 // Wkly Epidemiol. Rec. 2017. Vol. 92. P. 53–76. *Этот ресурс содержит краткое изложение недавней глобальной эпидемиологии, обсуждения стратегий вакцинации и рекомендации по профилактике столбняка.*

Дополнительные источники

- American Academy of Pediatrics (AAP): Diphtheria. Ed. 31 // Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL, 2018. AAP. P. 319–323. *Этот ресурс предоставляет самую свежую информацию о диагностике, лечении и борьбе с дифтерией.*

- American Academy of Pediatrics (AAP): Tetanus // Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Ed. 31. Itasca: IL, 2018. AAP. P. 793–798. *Этот ресурс предоставляет самую свежую информацию о диагностике, лечении и борьбе со столбняком.*
- Brook I. Clostridium tetani (Tetanus) // Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Ed. 4. 2012. P. 966–970. *Этот ресурс предоставляет информацию о диагностике, лечении и борьбе со столбняком.*
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diphtheria. URL: www.cdc.gov/diphtheria. *Этот ресурс предоставляет самую свежую информацию об эпидемиологии и профилактике дифтерии.*
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tetanus. URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/tetanus>. *Этот ресурс предоставляет самую свежую информацию об эпидемиологии и профилактике столбняка.*
- Daskalaki I. Corynebacterium diphtheriae // Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Ed. 4. 2012. P. 754–759. *Этот ресурс предоставляет информацию о диагностике, лечении и борьбе с дифтерией.*
- World Health Organization (WHO). Health topics. Diphtheria. URL: <http://www.who.int/topics/diphtheria/en>. *Этот ресурс предоставляет информацию о глобальной эпидемиологии и профилактике дифтерии.*
- World Health Organization (WHO). Health topics. Tetanus. URL: <http://www.who.int/topics/tetanus/en>. *Этот ресурс предоставляет информацию о глобальной эпидемиологии и профилактике столбняка.*