



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DIFTERIA LA COPIL

**Protocol clinic național
(ediția I)**

PCN-426

Chișinău, 2023

Aprobat la ședința Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 29.06.2023, proces verbal nr.2

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 868 din 16.10.2023
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Difteria la copil”

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
SUMARUL RECOMANDĂRILOR	5
PREFAȚĂ	5
Nivelul dovezilor și Gradul recomandărilor	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnosticul. Exemple de formulare a diagnosticului clinic	6
A.2. Codul bolii (CIM 10)	6
A.3. Utilizatorii	7
A.4. Obiectivele protocolului	7
A.5. Elaborarea protocolului	7
A.6. Revizuirea protocolului	7
A.7. Lista autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare PCN	7
A.8 Lista structurilor/instituțiilor care au examinat, avizat și aprobat PCN	8
A.9. Definițiile folosite în document	8
A.9.1. Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare A36 Difteria	8
A.10. Informație epidemiologică	9
B. PARTEA GENERALĂ	11
B.1. Nivel de asistență medicală primară	11
B.2. Nivel de asistență medicală urgentă	12
B.3. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator	13
B.4. Nivel de asistență medicală spitalicească	15
C. CONDUITA TERAPEUTICĂ	
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	16
C.1.1. Algoritmul de conduită a pacientului cu difterie faringoamigdaliană	16
C.1.2. Algoritmul de conduită a pacientului cu difterie laringiană (crup difteric)	18
C.1.3. Algoritmul de clasificare finală a cazurilor în difterie	19
C.1.4. Algoritmul de profilaxie a difteriei	20
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	
C.2.1. Clasificarea clinică a difteriei	21
C.2.2. Profilaxia difteriei	22
C.2.2.1. <i>Profilaxia specifică</i> – imunoprofilaxia	22
C.2.2.2. <i>Profilaxia nespecifică</i> – măsuri antiepidemice în focar	22
C.2.3. Factorii de risc pentru evoluție severă și prognostic nefavorabil al difteriei	23
C.2.4. Screening-ul	23
C.2.5. Conduita pacientului cu difterie	23
C.2.5.1. <i>Anamneza</i>	23
C.2.5.2. <i>Examenul fizic</i>	24
C.2.5.2.1. <i>Manifestările clinice în difteria faringoamigdaliană</i>	24
C.2.5.2.2. <i>Manifestările clinice în difteria laringiană</i>	26
C.2.5.2.3. <i>Manifestările clinice în alte localizări ale difteriei</i>	26
C.2.5.2.4. <i>Difteria la persoane neimunizate și imunizate</i>	27
C.2.5.2.5. <i>Manifestări clinice în formele atipice ale difteriei</i>	28
C.2.5.2.6. <i>Manifestări clinice ale difteriei la sugari</i>	28
C.2.6. Investigațiile paraclinice în difterie	29
C.2.7. Diagnosticul diferențial al difteriei	31

C.2.8. Prognosticul	34
C.2.9. Criteriile de spitalizare	34
C.2.10. Tratamentul pacientului cu difterie	34
<i>C.2.10.1. Tratamentul stărilor de urgență în difterie la etapa prespitalicească</i>	34
<i>C.2.10.2. Managementul pacientului cu suspecție la difterie</i>	35
<i>C.2.10.3. Tratamentul difteriei la etapa spitalicească</i>	36
<i>C.2.10.4. Identificarea persoanelor de contact cu pacientul de difterie orofaringiană și tratamentul lor profilactic</i>	41
C.2.11. Evoluția și prognosticul	41
C.2.12. Criterii de externare a pacienților cu difterie	42
C.2.13. Supravegherea	42
C.2.14. Reabilitarea	42
C.2.15. Stările de urgență	42
C.2.16. Complicațiile în difterie	42
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PCN	44
D.1. Pentru instituțiile de AMP	44
D.2. Pentru echipele de AMU	44
D.3. Pentru instituțiile consultativ-diagnostice	45
D.4. Secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale, republicane și spitale de boli infecțioase. Secțiile de reanimare și terapie intensivă	46
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI CONFORM OBIECTIVELOR	48
ANEXE	
<i>Anexa 1. Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare - A36 difterie</i>	49
<i>Anexa 2. Indicațiile de utilizare a serului antidifteric - Antitoxinei Difterice (ATD)</i>	50
<i>Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical pentru PCN „Difteria la copil”</i>	53
<i>Anexa 4. Criterii pentru diagnosticarea difteriei prin metode speciale</i>	55
<i>Anexa 5. Ghidul pentru pacient / materialele informaționale pentru părinții / aparținătorii copiilor cu difterie</i>	57
BIBLIOGRAFIE	59

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ALT	alaninaminotransferaza
AMP	asistenta medicală primară
AMU	asistență medicală urgentă
ANSP	Agencia Națională pentru Sănătate Publică
AST	aspartataminotransferaza
ATD	antitoxina difterică
Ca	calciu
Cd	corynebacterium diphtheriae
CID	coagulare intravasculară diseminată
CIM	Clasificarea Internațională a Maladiilor
CIMF	cabinetele individuale ale medicilor de familie
Cl	clor
DMU	departamentul de medicină urgentă
DT	vaccin, care conține anatoxină difterică și tetanică purificată
DTP	vaccinul diftero-tetano-pertusis
ECG	electrocardiograma
ENMG/EMG	electroneuromiografia/electromiografia
EPP	echipament de protecție personală
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FR	frecvența respirației
HepB+DTP+Hib	vaccinul combinat pentavalent contra hepatitei B, difteriei tetanusului, pertusis, și infecției cu Haemophilus influenzae tip b
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
IMSP	Instituția Medico-Sanitară Publică
K	kaliu
MS	Ministerului Sănătății
Na	natriu
PCN	protocol clinic național
Rh-factor	rezus-factor
RM	Republica Moldova
s.c.	subcutanat
SCMBCC	Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii
SNC	sistemul nervos central
sol.	soluție
SpO ₂	saturația cu oxigen a sângelui periferic
TA	tensiunea arterială
Td	vaccin, care conține anatoxină tetanică și difterică purificată în doză redusă
UI	unități internaționale
UPU	unitate de primiri urgente
USG	ultrasonografie
VPI	Vaccinul Polio Inactivat
VPO	Vaccinul Polio Oral
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

1. Confirmarea standard a difteriei se bazează pe izolarea *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* sau *Corynebacterium pseudotuberculosis* producătoare de toxine dintr-o probă clinică.
2. Până la obținerea rezultatului, toate cazurile suspecte trebuie să fie gestionate ca și potențial infectate de *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* sau *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Dacă testarea nu este disponibilă la momentul adresării, persoana va fi gestionată ca un caz probabil (pe baza suspiciunilor clinice, epidemiologice) și trebuie îngrijită conform prevederilor prezentului protocol.
3. Pentru a confirma difteria se recomandă examinarea tuturor persoanelor aflate în contact cu pacientul cu diagnosticul confirmat de difterie.
4. În instituțiile medicale se va realiza triajul pacienților cu suspecție la difterie conform prevederilor în vigoare și se va evalua starea pacientului pentru a determina forma clinică, gravitatea maladiei și tratamentul.
5. După evaluarea inițială și în caz de necesitate după stabilizarea stării, pacienții se vor referi la spitale sau secții de boli contagioase pentru acordarea asistenței medicale.
6. Pacienților cu forme asimptomatice de difterie sau purtători de corinebacterii producătoare de toxine li se indică tratament.
7. Tratamentul difteriei include terapia cu ser antidifteric (antitoxina difterică) conform formei clinice și se va administra cât mai precoce (la 1-3 zi a maladiei).
8. Antibioterapia va include peniciline sau macrolide, sau cefalosporine de gen. II-III per os, sau i.v., sau i.m., cu durată de 10-14 zile.
9. Pacienții cu difterie se vor monitoriza pentru semne sau simptome sugestive de complicații. Dacă acestea sunt suspectate clinic, se continuă imediat conduita cazului cu schemele de diagnostic și tratament conform protocoalelor respective.
10. În contextul tratamentului difteriei trebuie să se acorde atenție efectelor secundare ale medicațiilor administrate (ser antidifteric, antibiotice etc.).
11. Pacienții care au fost externați din spital, se vor examina în vederea complicațiilor tardive, pentru conduită corespunzătoare și pentru necesitățile de reabilitare.
12. Pacienții care se vindecă de difterie trebuie să primească antitoxină difterică în funcție de statutul vaccinal anterior și vârstă.

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova (RM), constituit din reprezentanți ai Comisiilor de specialitate ale MS, angajați ai Catedrei de boli infecțioase a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind difteria și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale, reieșind din posibilitățile reale ale fiecărei instituții medico-sanitare.

Nivelul dovezilor și Gradul recomandărilor

<i>Nivelul probelor științifice furnizate de literatura</i>	Gradul recomandărilor
Nivel 1 • Studii randomizate comparative puternice • Meta-analiza studiilor randomizate comparative • Studii de analiză, decizii	A <i>Probe științifice certe</i>
Nivel 2 • Studii randomizate comparative puțin puternice • Studii comparative non-randomizate bine efectuate • Studii de cohortă	B <i>Prezumții științifice</i>
Nivel 3 • Studii caz-martor Nivel 4 • Studii comparative cu erori sistematice importante • Studii retrospective • Studii descriptive (transversale, longitudinale) • Opinii ale unor autorități în domeniu, bazate pe observații clinice, studii descriptive, rapoarte ale unor comisii de experți (conferințe de consens)	C <i>Nivel scăzut al dovezilor</i>

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic:

1. Difteria faringoamigdaliană cu *C. diphtheriae* gravis, toxigenă, forma localizată membranoasă medie.
2. Difteria faringoamigdaliană cu *C. diphtheriae* mitis, toxigenă, forma localizată insulară ușoară.
3. Difteria laringiană cu *C. diphtheriae* gravis, toxigenă, faza stenotică, forma severă.
4. Difteria faringoamigdaliană cu *C. diphtheriae* gravis, toxigenă, forma toxică gr. II, severă. Miocardita toxică. Nefrita toxică. Pareza *N. glossopharyngeus*.
5. Portaj de *C. diphtheriae* intermedius, toxigen.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

A36 Difteria

A36.0 Difteria faringiană

Angina membranoasă difterică

Difteria amigdaliană

A36.1 Difteria nazo-faringiană

A36.2 Difteria laringiană

Laringo-traheita difterică

A36.3 Difteria cutanată

A36.8 Alte forme de difterie:

Difterică:

- conjunctivita† (H13.1*)
- miocardita† (I41.0*)
- polinevrita† (G63.0*)

A36.9 Difteria, nespecificată

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii de AMP (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- Prestatorii de servicii de AMSA (medicii infecționiști, cardiologi, nefrologi, neurologi, ORL din instituțiile/secțiile consultative);
- Prestatorii de servicii de AMUP (echipele AMU specializate și de profil general);
- Prestatorii de servicii de AMS (secțiile de boli infecțioase, reanimare și de terapie intensivă ale spitalelor raionale/municipale (medicii infecționiști, pediatri-infecționiști, pediatri, ORL, cardiologi, nefrologi, neurologi); spitalele de boli contagioase (medicii infecționiști, pediatri-infecționiști, reanimatologi, ORL).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A facilita depistarea precoce (în primele 1-2 zile de la debutul bolii) a pacienților cu difterie, a asigura izolarea și spitalizarea lor.
2. A spori calitatea asistenței medicale urgente acordată pacienților cu difterie, forme severe și complicate.
3. A facilita supravegherea convalescențelor după difterie.
4. A contribui la reducerea maximă a complicațiilor și a letalității prin difterie.

A.5. Elaborat: 2023

A.6. Revizuire: 2028

A.7. Lista autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea PCN:

Prenume, nume	Funcția, instituția
Ludmila Bîrca	- dr.șt.med, conf.univ., Catedra de boli infecțioase, șef Clinică Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”, director, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii
Galina Rusu	- dr.șt.med, conf.univ., Catedra de boli infecțioase, Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tatiana Juravliov	- asist. univ., Catedra de boli infecțioase, Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
Gheorghe Plăcintă	- dr.hab.șt.med, conf.univ., șef Catedră de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ludmila Serbenco	- dr.șt.med, conf.univ., Catedra de boli infecțioase, Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tatiana Alexeev	- dr.șt.med, conf.univ., Catedra de boli infecțioase, Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”, USMF „Nicolae Testemițanu”
Olesea Olevschi	- medic infecționist, categoria superioară, IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii
Anatolii Melnic	- dr.șt.med, medic epidemiolog, Secția supravegherea epidemiologică a bolilor prevenibile prin vaccinări cu depozitul național de vaccinuri, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

A.8. Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină comunitară” a USMF „Nicolae Testemițanu”	Gheorghe Plăcintă dr.hab.șt.med., conf.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof.univ., președinte

Recenzent:

Alina Druc - șef Secție supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute, Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

A.9. Definițiile folosite în document

Difteria - este o boală infecțioasă acută, transmisibilă, cauzată de bacteria *Corynebacterium*, care rămân la poarta de intrare, se multiplică, produc exotoxină determinând apariția edemului și formarea pseudomembranelor fibrinoase. Mai frecventă poartă de intrare pentru bacilul difteric sunt căile respiratorii superioare (mucoasele amigdalelor, faringelui, laringelui, nasului) și mai rar mucoasele conjunctivei, organelor genitale și tegumentele. Exotoxina difterică difuzează în organism și provoacă leziuni toxice în diverse organe (miocard, rinichii, sistemul nervos periferic).

A.9.1. Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare

(Ordinul MS RM nr. 533 din 14 iunie 2023 „*Cu privire la aprobarea listei bolilor transmisibile și a problemelor de sănătate speciale conexe supuse înregistrării și notificării în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică, precum și a definițiilor de caz*”)

A36 Difteria**Criterii clinice**

Orice persoană care prezintă cel puțin una dintre următoarele forme clinice:

➤ *Difterie respiratorie clasică:*

- o afecțiune a tractului respirator superior manifestată prin laringită sau rinofaringită sau amigdalită
Și
- o membrană/pseudomembrană aderentă.

➤ *Difterie respiratorie ușoară:*

- o afecțiune a tractului respirator superior manifestată prin laringită sau rinofaringită sau amigdalită
FĂRĂ
- o membrană/pseudomembrană aderentă.

➤ *Difterie cutanată:*

- Leziuni ale pielii

➤ *Difterie cu alte localizări:*

- Leziuni ale conjunctivelor sau ale mucoaselor.

Criterii de laborator

Izolarea *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* sau *Corynebacterium pseudotuberculosis* producătoare de toxine dintr-o probă clinică.

Criterii epidemiologice

Cel puțin una dintre următoarele legături epidemiologice:

- transmitere de la om la om;
- transmitere de la animal la om.

Clasificarea cazurilor

A. Caz posibil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice pentru difterie respiratorie clasică.

B. Caz probabil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice pentru difterie (difterie respiratorie clasică, difterie respiratorie ușoară, difterie cutanată, difterie cu alte localizări) care are o legătură epidemiologică cu un caz uman confirmat sau care are o legătură epidemiologică implicând transmitere de la animal sau la om.

C. Caz confirmat

Orice persoană care îndeplinește criteriile de laborator **ȘI** care prezintă cel puțin una dintre formele clinice.

Agentul cauzal al difteriei. Difteria este cauzată de *C. diphtheriae*, mai rar de *C. ulcerans* și *C. pseudotuberculosis*, potențial toxigene. Ultimele două specii sunt zoonoze, dar tot pot fi recunoscute ca o sursă de infecție umană. Se disting 4 biotipuri morfologice de bacili difterici: gravis (13 subtipuri), mitis (40 subtipuri), intermedius (4 subtipuri) și belfanti. Există tulpini extrem de toxigene, slab toxigene și netoxigene. Difteria este produsă numai de tulpini toxigene. Tipul gravis este cel mai virulent și posedă toxigenitate deosebită. Toxinele produse de bacili difterici sunt identice. Exotoxina difterică blochează ireversibil sinteza proteinelor celulelor sensibile și cauzează leziuni degenerative în organe. *C. ulcerans* produce atât toxină difterică, cât și o toxină dermonecrotică. Tulpinile netoxigene de bacili difterici rareori pot deveni toxigene prin acțiunea fagilor specifici. Bacilii difterici mai pot produce neuraminidază, hialuronidază, hemolizină, factori necrotizanți și de difuzie, care favorizează penetrarea exotoxinei difterice în țesut. Bacilii sunt sensibili la penicilină, eritromicină, cefalosporine și rezistenți la temperaturi joase. Pe obiecte de uz ale pacienților persistă și nu-și pierde patogenitatea. Pierde la fierbere și la acțiunea dezinfectantelor.

A.10. Informația epidemiologică

După o perioadă epidemică favorabilă de 20 ani (1971-1990), când în Republica Moldova se înregistrau în mediu anual 3 cazuri de difterie, în anii 1994-1996 difteria a căpătat o răspândire epidemică.

În a. 1991, sub influența epidemiilor de difterie din Rusia și Ucraina, situația epidemiologică din Republica Moldova s-a agravat, fiind apreciată ca preepidemică. Pe parcursul anilor 1991-1993 cazuri de boală și portaj se înregistrau prin focare solitare și multiple preponderent în spitale și școli speciale pentru copii din localități rurale. Cazurile de import și cele de contact direct legate cu ele constituiau circa 40% din numărul lor total. Letalitatea a crescut de la 0 în 1991 la 4,5% în 1992 și 11,4% în 1993. În toamna anului 1994 răspândirea difteriei a căpătat un caracter epidemic. Pe parcursul anilor 1994-1996 s-au înregistrat 37 (72,5%), 42 (82,4%) și 26 (50,1%), respectiv, cazuri de difterie din 51 teritorii administrative ale țării. Cele mai multe cazuri de boală și portaj au fost înregistrate anual pe parcursul lunilor octombrie - decembrie. Difteria a afectat populația din toate grupele de vârstă, însă mai intens copii de vârstă școlară.

Din a. 2001 cazuri de difterie în Republica Moldova nu au fost înregistrate. Morbiditatea prin difterie s-a micșorat față de era prevaccinală cu 99%. După inițierea în a. 1974 a Programului Extins de Imunizări, numărul total de cazuri de difterie s-a redus >90% în perioada aa. 1980-2000.

Ultimele epidemii vaste în Europa au fost în Rusia și fostele republici ale URSS în anii 1990. Mai mult de 157.000 cazuri și 5.000 decese au fost raportate în aa. 1990-1998.

Difteria rămâne o problemă majoră pentru țările în curs de dezvoltare. Boala este practic dispărută în țările dezvoltate, dar în țările cu standard general scăzut, la unele grupe sociale, mortalitatea este încă de 5-10%. Chiar și în Franța, în ultimii ani, s-au semnalat rare cazuri de infecții sistemice, septicemice, osteo-articulare, vaginale cu *Corynebacterium diphtheriae*.

C. ulcerans este un comensal la cai și bovine și a fost izolat din laptele de vacă. *C. ulcerans* provoacă difteria faringiană și cutanată, mai frecvent în lunile de vară, în zonele rurale și în rândul persoanelor care îngrijesc vite. Infecția cu *C. ulcerans* este o zoonoză, iar transmiterea de la persoană la persoană nu a fost stabilită.

C. pseudotuberculosis provoacă limfadenită granulomatoasă supurată și un sindrom de pneumonie eozinofilică în rândul persoanelor care se ocupă de cai, vite, capre și câprioare sau cine bea lapte nepasteurizat.

Imunizarea contra difteriei este singura metodă sigură de prevenire a infecției, reduce răspândirea acestei maladii și numărul cazurilor de complicații grave și decese. Tratamentul specific al difteriei, mai cu seamă în formele toxice cu afectarea miocardului, neuronilor, rinichilor, rămâne a fi dificil, mortalitatea fiind 5-10%.

Vaccinarea antidifterică primară constă din administrarea a 3 doze de vaccin combinat cu conținut de anatoxină difterică, la vârsta copilului de 2, 4, 6 luni și o revaccinare la 22-24 luni. La copii se aplică revaccinări la vârstele de 7 și 15 ani. Adulții trebuie să primească revaccinări antidifterice o dată în 10 ani. Imunizarea contra difteriei se efectuează gratuit copiilor și adulților la medicul de familie. În țară se folosesc doar vaccinuri calitative de la producători precalificați de Organizația Mondială a Sănătății.

Sursa de infecție este omul bolnav cu forme tipice și atipice ale difteriei, purtătorii de bacili difterici (*C.diphtheriae*) toxigeni și mai rar animale sălbatice și domestice (*C.ulcerans* și *C.pseudotuberculosis*).

Mecanismul de transmitere. Transmiterea poate fi directă pe cale aeriană prin picături de secreții, secreții nazofaringiene în procesul vorbirii, tusei, strănutului și indirectă, prin obiecte de uz contaminate cu secreții. Infecția umană cu *C. pseudotuberculosis* se întâlnește rar și este o boală profesională. Calea alimentară de transmitere este excepțională (lapte crud).

Receptivitatea este generală. Deși este o boală a copilăriei, în ultimul timp difteria s-a deplasat spre grupele de vârstă mai mare.

Copiii născuți de mame imune mențin o imunitate pasivă 4-6 luni.

Sezonalitatea difteriei toamnă-iarnă.

Imunitatea antitoxică se instalează după vaccinare sau după boală. Titrul minim de anticorpi antitoxici de protecție este de 0,03 UA/ml.

B. PARTEA GENERALĂ

<i>B.1. Nivelul de asistență medicală primară</i>		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pași
I	II	III
Protecția personalului	- Protecția personalului medical în timpul examinării și acordării asistenței medicale pacienților - Profilaxia transmiterii infecției altor persoane	Obligatoriu: Protecția personalului prin utilizarea articolelor de protecție (măști, ochelari de protecție, halate, mănuși, bonete).
1. Profilaxia		
<i>1.1. Profilaxia specifică</i> C.2.2.1 <i>(algoritmul C.1.4)</i>	Dezvoltarea imunității artificiale active postvaccinale	Vaccinarea cu vaccinul combinat DTP conform calendarului național de imunizări al Republicii Moldova. <i>(algoritmul C.1.4)</i>
<i>1.2. Măsurile antiepidemice în focar</i> C.2.2.2 <i>(algoritmul C.1.4)</i>	Reducerea riscului de transmitere a difteriei	Obligatoriu: - Depistarea precoce a bolnavilor și spitalizarea lor în spitale/secții de boli infecțioase - Declararea cazului la ANSP - Evidența contactilor și examinarea la Cd <i>(caseta 32,33)</i> - Supravegherea contactilor - Vaccinarea persoanelor de contact <i>(algoritmul C.1.4)</i> - Vaccinarea antidifterică a pacienților care au suportat difteria <i>(caseta 37)</i>
2. Diagnosticul		
<i>2.1. Diagnosticul preliminar al difteriei</i> (algoritmul C.1.1) (algoritmul C.1.2)	- Anamneza clinico-epidemiologică permite suspectarea difteriei - Datele obiective ne permit suspectarea formelor tipice ale difteriei - Determinarea precoce a gradului de urgență în difterie va permite asistență prespitalicească corectă precoce și prevenirea complicațiilor	Obligatoriu: - Anamneza clinico-epidemiologică <i>(caseta 9)</i> - Date obiective <i>(casele 9-23)</i> - Diagnosticul diferențial <i>(tabelele 3,4)</i> - Aprecierea definiției de caz (A.9.) - Spitalizare obligatorie

3. Tratatamentul		
3.1. Tratatamentul persoanelor de contact (algoritmul C.1.4)	Inițierea precoce a tratamentului persoanelor de contact va preveni maladia	Obligatori: Tratatamentul persoanelor de contact (casetele 32)
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea convalescenților după difterie în perioada postexternare. C.2.13 (caseta 36,37)	Evaluarea și tratamentul complicațiilor în difterie (în comun cu medicii specialiști)	Obligatori: - Spitalizare în spitale/ secții specializate - Monitorizarea se va face cu consultul la necesitate a medicului cardiolog, neurolog, nefrolog, ORL
5. Recuperarea		
5.1. Recuperarea C.2.14		Conform programelor existente de recuperare și recomandărilor specialiștilor

B.2. Nivelul de asistență medicală urgentă prespitalicească (112)		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
I	II	III
Protecția personalului	- Protecția personalului medical în timpul examinării și transportării pacientului - Profilaxia transmiterii infecției altor persoane	Obligatori: Protecția personalului prin utilizarea articolelor de protecție (măști, ochelari de protecție, halate, mănuși, bonete)
1. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul preliminar al difteriei C.2.5 (algoritmul C.1.1) (algoritmul C.1.2)	- Anamneza clinico-epidemiologică permite suspectarea difteriei. - Datele obiective ne permit suspectarea formelor tipice ale difteriei - Determinarea precoce a gradului de urgență în difterie va permite asistența prespitalicească corectă precoce și prevenirea complicațiilor	Obligatori: - Anamneza clinico-epidemiologică (caseta 9) - Date obiective (casetele 9-23) - Diagnosticul diferențial (tabelele 3,4) - Aprecierea definiției de caz (A.9) - Spitalizare obligatorie în spitale/secții de boli infecțioase
2. Spitalizarea		
2.1. Spitalizarea în spitale/secții de boli infecțioase C.2.9.	- Spitalizarea pacienților cu difterie (orice formă clinică) este obligatorie	- Pacienții cu difterie se vor spitaliza în spitale/secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale/municipale (caseta 26) - În secțiile de Reanimare și Terapie intensivă se vor

		spitaliza copiii cu difterie, forme grave și/sau stări urgente, cu complicații (<i>caseta 27</i>)
2.2. Transportarea în spitale/secții de boli infecțioase C.2.9.	Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale permite evaluarea complicațiilor și transportarea pacientului cu difterie în staționarul de profil	Obligatoriu: Aprecierea criteriilor de stabilizare și asigurarea transportabilității pacientului cu difterie (<i>casetele 26,27</i>)
3. Tratatamentul		
3.2. Tratatamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească C.2.10.1.	Inițierea precoce a tratamentului de urgență va stopa progresarea bolii și va preveni complicațiile	Obligatoriu: Acordarea primului ajutor, în caz de necesitate, la etapa prespitalicească în difterie (<i>caseta 28</i>)

B.3 Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
I	II	III
Pacienții vor fi consultați la solicitarea medicului de familie în cazuri neclare de diagnostic și în caz de complicații la etapa postexternare		
Protecția personalului	- Protecția personalului medical în timpul examinării pacientului - Profilaxia transmiterii infecției altor persoane	Obligatoriu: Protecția personalului prin utilizarea articolelor de protecție (măști, ochelari de protecție, halate, mănuși)
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia specifică C.2.2.1 (algoritmul C.1.4)	Dezvoltarea imunității artificiale active postvaccinale	Vaccinarea cu vaccinul combinat DTP conform calendarului național de imunizări al Republicii Moldova (<i>algoritmul C.1.4</i>)
1.2. Măsurile antiepidemice în focar C.2.2.2 (algoritmul C.1.4)	Reducerea riscului de transmitere a difteriei	Obligatoriu: - Depistarea precoce a bolnavilor și spitalizarea lor în spitale/secții de boli infecțioase - Declararea cazului la ANSP - Evidența contactilor și examinarea la Cd (<i>caseta 32,33</i>) - Supravegherea contactilor - Vaccinarea persoanelor de contact

		(algoritmul C.1.4). • Vaccinarea antidifterică a pacienților care au suportat difteria (caseta 37). Notă: Toate activitățile se efectuează în colaborare cu medicul de familie
2. Diagnosticul		
2.1. Diagnosticul preliminar al difteriei C.2.5 (algoritmul C.1.1) (algoritmul C.1.2)	• Anamneza clinico-epidemiologică permite suspectarea difteriei • Datele obiective ne permit suspectarea formelor tipice ale difteriei • Determinarea precoce a gradului de urgență în difterie va permite asistența prespitalicească corectă precoce și prevenirea complicațiilor	Obligativ: • Anamneza clinico-epidemiologică (caseta 9) • Date obiective (casele 9-23) • Diagnosticul diferențial (tabelele 3,4) • Aprecierea definiției de caz (A.9.) • Spitalizare obligatorie în spitale/secții de boli infecțioase
3. Spitalizarea		
3.1. Spitalizarea în spitale/secții de boli infecțioase C.2.9.	• Spitalizarea pacienților cu difterie (orice formă clinică) este obligatorie	• Pacienții cu difterie se vor spitaliza în spitale/secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale/municipale (caseta 26) • În secțiile de Reanimare și Terapie intensivă se vor spitaliza copiii cu difterie, forme grave și/sau stări urgente, cu complicații (casele 27, 38)
4. Tratamentul		
4.1. Tratamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească C.2.10.1.	• Inițierea precoce a tratamentului de urgență va stopa progresarea bolii și va preveni complicațiile	Obligativ: • Acordarea primului ajutor la etapa prespitalicească în difterie (caseta 28)
4.2. Tratamentul persoanelor de contact (algoritmul C.1.4)	• Inițierea precoce a tratamentului persoanelor de contact va preveni maladia	Obligativ: Tratamentul persoanelor de contact (algoritmul C.1.4)(caseta 32)

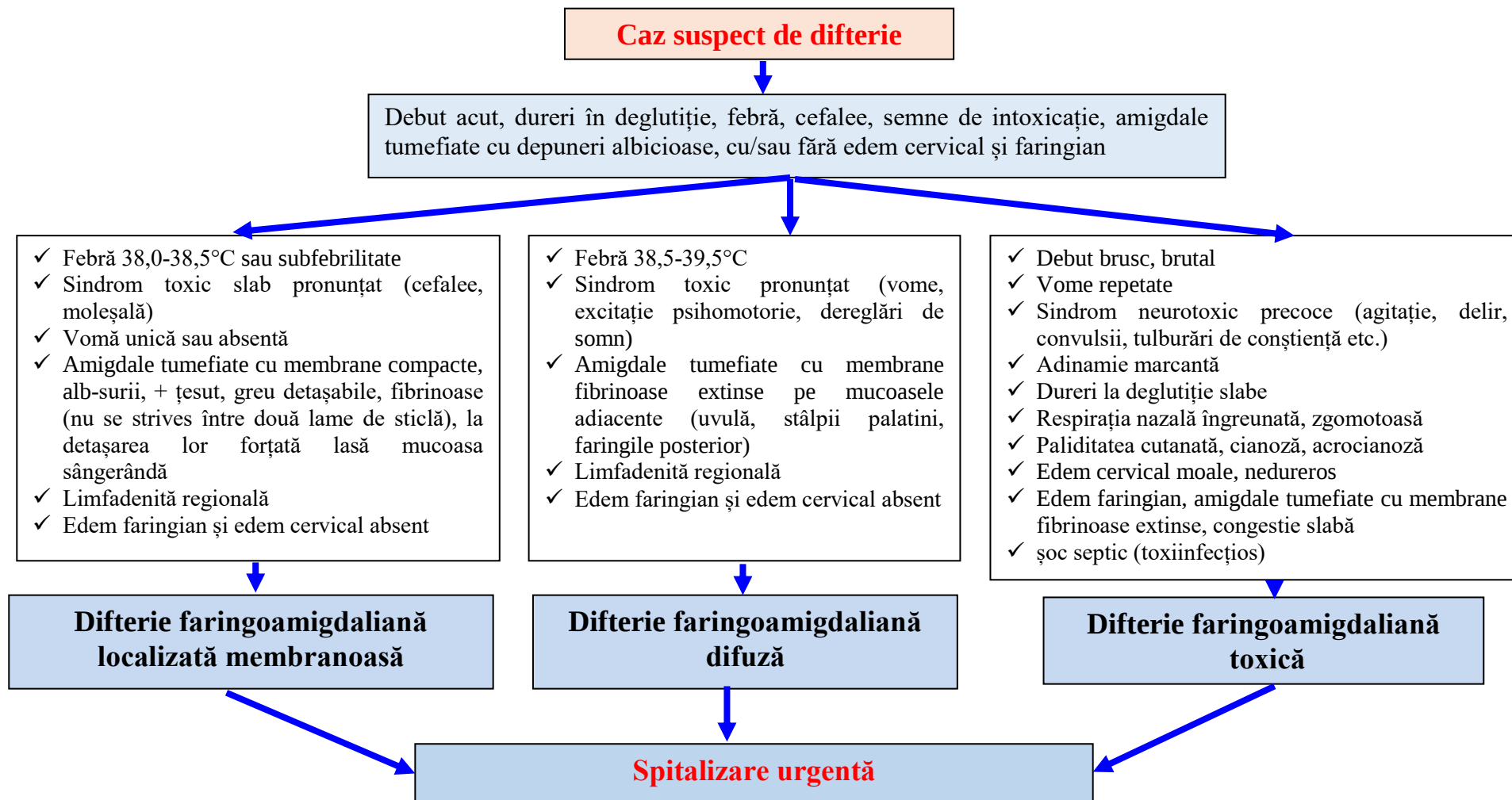
B.4 Nivelul de asistență medicală spitalicească		
Descrierea măsurilor	Motivele	Pașii
I	II	III
Protecția personalului	- Protecția personalului medical în timpul examinării și acordării asistenței medicale pacienților. - Profilaxia transmiterii infecției altor persoane.	Obligatori: Protecția personalului prin utilizarea articolelor de protecție (măști, ochelari de protecție, halate, mănuși)
1. Profilaxia		
1.1. Măsurile antiepidemice în focar C.2.2.2 (algoritm C.1.4)	Reducerea riscului de transmitere a difteriei	Obligatori: - Respectarea condițiilor de izolare a bolnavului cu difterie – saloane boxate. - Declararea cazului la CSP teritorial. - Dezinfecția curentă a veselei, rufăriei șervețelor, tuturor obiectelor de uz personal
2. Spitalizarea		
2.1. Spitalizarea în spitale/secții de boli infecțioase C.2.9.	Spitalizarea pacienților cu difterie (orice formă clinică) este obligatorie.	- Pacienții cu difterie se vor spitaliza în spitale/secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale (municipale) (caseta 26) - În secțiile de Reanimare și Terapie intensivă se vor spitaliza copiii cu difterie, forme grave și/sau stări urgente, cu complicații (casetele 27, 38)
3. Diagnosticul		
3.1. Confirmarea diagnosticului de difterie C.2.6 3.2. Evaluarea gradului de severitate C.2.1. (caseta 7) 3.3. Efectuarea diagnosticului diferențial C.2.7.	Tactica de conduită a pacientului cu difterie și alegerea tratamentului medicamentos depind de severitatea și complicațiile bolii precum și de factorii de risc și maladiile concomitente (premorbidul nefavorabil)	Obligatori: - Anamneza clinico-epidemiologică (caseta 9) - Date obiective (casetele 9-23) - Examenul de laborator (tabelul 1) - Diagnosticul diferențial (tabelele (3,4). - Aprecierea definiției de caz (A.9.) Recomandabil: - Deciderea necesității consultului specialiștilor:

		cardiolog, nefrolog, neurolog, ORL
4. Tratamentul		
4.1. Continuarea tratamentului stărilor de urgență C.2.10.1	Continuarea tratamentului stărilor de urgență va preveni complicațiile grave	Obligativ (numai în stări de urgență): Se continuă tratamentul inițiat la etapa prespitalicească (caseta 28)
4.2. Tratamentul difteriei conform formelor clinice C.2.10.3	Seroterapia în conformitate cu forma clinică a difteriei (antitoxina difterică) și antibioterapie în scopul prevenirii complicațiilor	Obligativ: Tratamentul difteriei se va efectua conform formelor clinice și gradului de severitate a bolii (tabelul 5)
5. Externarea		
5.1. Externarea C.2.12.	Externarea pacientului se recomandă a fi efectuată după vindecarea completă, pentru a preveni reinternările	Obligativ: Conform criteriilor de externare (caseta 35)
5.2. Externarea cu referirea la nivelul primar pentru supraveghere și tratamentul complicațiilor (la necesitate) C.2.13.	Externarea pacientului se recomandă după vindecarea completă	Obligativ: - Extrasul din Fișa medicală a bolnavului de staționar va conține: ✓ diagnosticul confirmat detaliat ✓ rezultatele investigațiilor efectuate ✓ tratamentul efectuat ✓ recomandările explicite pentru pacient ✓ recomandările pentru medicul de familie

Recomandabil: Nu poartă un caracter obligativ. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul de conduită a pacientului cu difterie faringoamigdaliană



C.1.2. Algoritmul de conduită a pacientului cu difterie laringiană (crup difteric)

Caz suspect de difterie laringiană

Debut acut sau insidios, febră, tuse aspră, lătrătoare, voce răgușită, contact cu pacient cu difterie sau cu purtător de bacili difterici

Faza disfonică

- Febră
- Disfonie (răgușeală)
- Tuse lătrătoare
- Dispnee inspiratorie la efort

Faza dispneică (stenotică)

- Febră
- Agitație
- Afonie
- Tuse afonică
- Dispnee inspiratorie în stare de repaus
- Respirație zgomotoasă, șuierătoare
- Tiraj al părților moi ale cutiei toracice

Faza asfixică

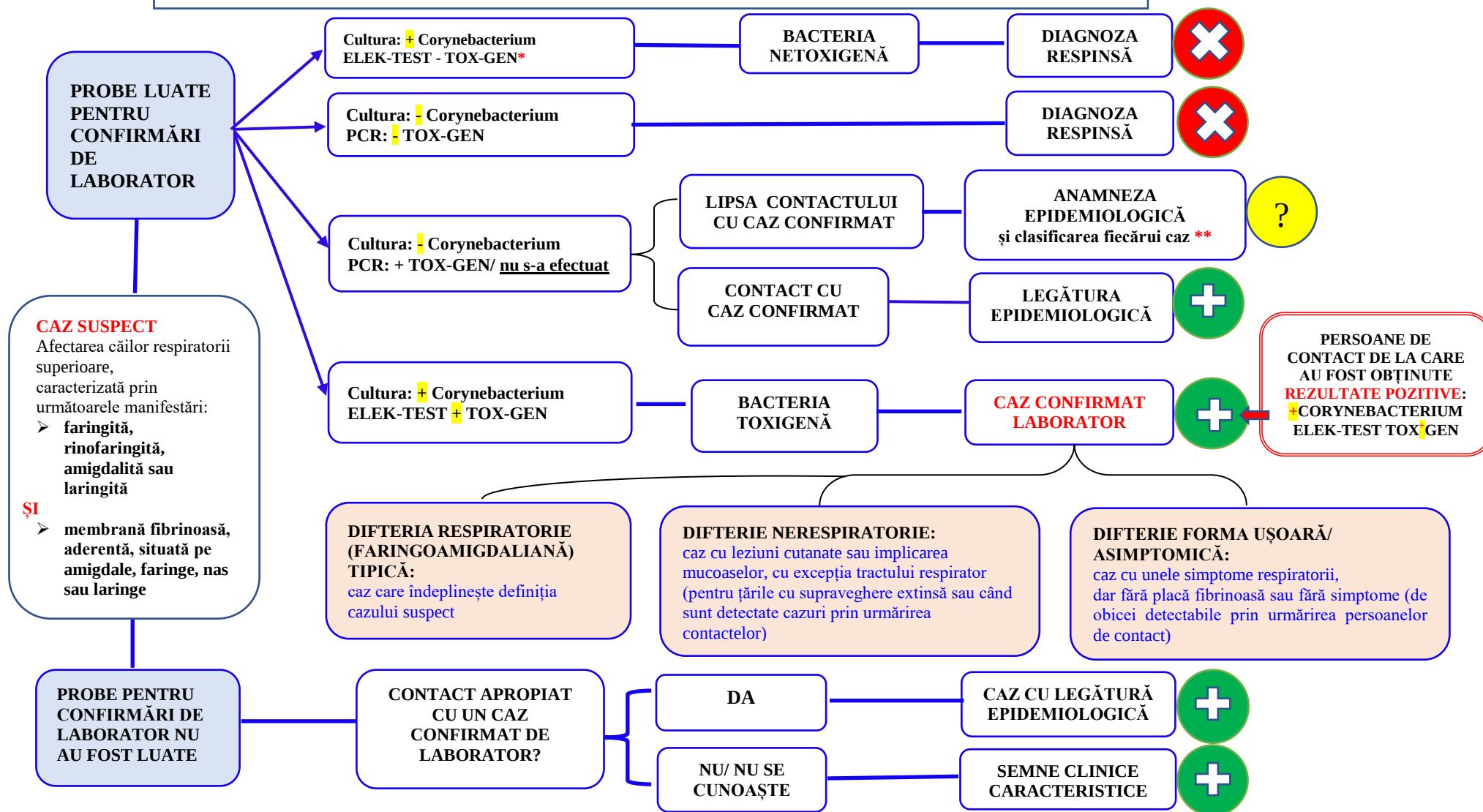
- Accese de sufocare
- Afonie, tuse afonică
- Dispnee, polipnee
- Somnolență
- Cianoză, acrocianoză
- Extremitățile reci
- Pulsul slab neregulat
- TA scade
- Inconștiență
- Convulsii

Asistența de urgență la etapa prespitalicească acordată de către echipa de AMU (la domiciliu și în timpul transportării la spital)

- Prednisolon 1,0-2,0 mg/kg *i.m.*, *i.v.* sau
- Dexametazon 0,5-1,0 mg/kg *i.m.*, *i.v.*
- Antipiretice
- Diazepam rectal (la necesitate)
- Oxigen prin cateter nazal sau mască

Spitalizare urgentă

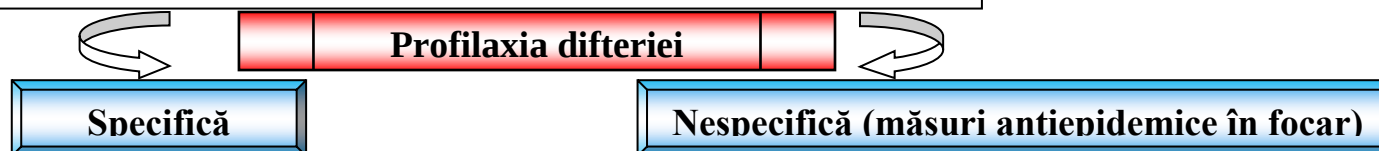
C.1.3. Algoritmul de clasificare finală a cazurilor în difterie (World Health Organization)



* Dacă cazul este Elek-negativ, dar PCR-pozitiv, în acest caz vorbim despre tulpină non-toxigenă a difteriei și un diagnostic de difterie este respins.

** Aceste cazuri sunt supuse verificării, deoarece astfel factori precum terapia anterioară cu antibiotice, manipularea necorespunzătoare a probei și timpul pentru transportul acestora din urmă, poate duce la obținerea un rezultat de cultură fals-negativ eronat.

C.1.4. Algoritmul de profilaxie a difteriei



Vârsta efectuării vaccinării	Vaccin difteric, tetanic, pertussis (DTP)	Vaccin DT / Td	Note
2 luni	DTP-1		Concomitent în aceeași zi: Injectabil intramuscular HepB+DTP+Hib în componența vaccinului pentavalent, PC și VPI separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice; VPO și RV picături în gură
4 luni	DTP-2		
6 luni	DTP-3		
22-24 luni	DTP-4		Peste 16-18 luni după vaccinare, concomitent cu VPI-2, VPO-4
6-7 ani		DT	VPO-5 și DT – concomitent primăvara, până la admiterea copiilor la școală; ROR-2 toamna (în clasa I)
15-16 ani		Td	DT și ROR-3 - concomitent (clasa 9), separat cu diferite seringi și în diferite locuri anatomice
Adulții: la 20, 30,40, 50 și 60 ani		Td	Imunizarea este efectuată la atingerea vârstei indicate

- Depistarea activă și izolarea precoce a bolnavului cu difterie sau suspeciu la difterie, purtătorilor sănătoși de *C.diphtheriae* toxigeni, spitalizarea lor în secțiile de boli infecțioase și tratamentul lor.
- Instituțiile medicale, indiferent de tipul de proprietate, în cazul depistării bolnavului de difterie sau al suspiciunii de difterie sunt obligate să informeze imediat ANSP și să notifice cazul prin completarea Formularului nr. 058/e.
- Triage zilnice cu termometrie, depistarea și spitalizarea suspecților.
- Depistarea, izolarea și supravegherea persoanelor de contact cu bolnavul sau purtătorul de bacili difterici timp de 7 de zile de la ultimul contact. Se interzice accesul copiilor noi în colectivitate până la suprimarea focarului epidemic. În colectiv vor fi admise numai persoane imune la difterie.
- Examinarea bacteriologică la difterie a persoanelor de contact (culturi faringiene, nazale și la necesitate conjunctivale, din leziuni cutanate, etc.).
- De efectuat tratament profilactic persoanelor de contact cu Eritromicină (40-50 mg/kg/24 ore), pe cale orală, timp de 7-10 zile, sau în doză unică Benzilpenicilină benzatină, i.m., (copiii cu masa corporală < 30 kg - 600.000 UI; copiii cu masa > 30 kg - 1200000 UI. Persoanele cu tulpini toxice confirmate prin cultură se spitalizează și primesc o cură suplimentară de 10 zile de Eritromicină.
- La apariția primelor semne de difterie, atât persoanele cu angină lacunară sau foliculară, cu abcese paratonzilaire, laringotraheită stenoizantă, cât și purtătorii de bacili difterici toxigeni sunt supuși spitalizării.
- Externarea bolnavilor de difterie se efectuează după însănătoșirea clinică și două examinări bacteriologice (gât și nas) în vederea confirmării prezenței *C.diphtheriae*, cu rezultat negativ. Examinările se efectuează la un interval de 1-2 zile și nu mai devreme de 2-3 zile după anularea terapiei cu antibiotice.
- Dezinfecția curentă și definitivă a incaperilor, veselei, rufelor.
- Aerisirea sălilor de studii la fiecare pauză, respectarea strictă a graficului de curățenie umedă.
- În focarul de difterie sunt supuși vaccinării: toate persoanele de contact, copiii și adulții nevaccinați contra difteriei; toate persoanele care urmează să fie revaccinate; persoanele la care, în urma investigațiilor serologice, a fost depistat un titru protector de anticorpi antidifterici mai mic de 0,03 UI/ml.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea clinică a difteriei

Caseta 1. Conform localizării morfologice în ordinea frecvenței

- Difteria faringoamigdaliană (angina difterică) – 86-90%;
- Difteria laringiană primară și secundară;
- Difteria nazală;
- alte localizări (forme rar întâlnite): conjunctivală, cutanată, genitală, auriculară.

Caseta 2. Clasificarea clinică a difteriei faringoamigdalene

➤ Localizată:

- membranoasă
- insulară
- eritematoasă

➤ Difuză (extinsă, răspândită)

➤ Toxică:

- subtoxică
- toxică gr. I, II, III

➤ Hipertoxică (fulgerătoare)

➤ Hemoragică

➤ Difteria faringoamigdaliană asociată cu alte localizări (dintre care cele mai frecvente sunt difteria faringoamigdaliană + laringiană sau nazală etc.

Caseta 3. Clasificarea clinică a difteriei laringiene

1. Primară (singură manifestare a infecției)

2. Secundară (prin extinderea infecției de la angina difterică)

✓ Localizată

✓ Extinsă (laringotraheită, laringotraheobronșită)

Caseta 4. Clasificarea clinică a difteriei nazale

1. Primară

1. Localizată

2. Secundară

2. Extinsă (pe sinusuri nazale)

3. Toxică

Caseta 5. Clasificarea clinică a difteriei conjunctivale

- Localizată (numai pe mucoasa conjunctivală)
- Extinsă (cu afectarea globului ocular)
- Toxică (edem periorbital, moale, nedureros, fără hiperemia pielii)

Caracterul inflamației:

- membranoasă
- eritematoasă
- crupoasă

Caseta 6. Clasificarea clinică în funcție de severitate și evoluția difteriei

➤ În funcție de gradul de severitate:	➤ În funcție de caracterul evoluției bolii:
- Ușoară - Medie - Severă	- Fără complicații - Cu complicații - Cu maladii intercurrente

Caseta 7. Criterii clinice de severitate în difterie			
Semne	Ușoară	Medie	Severă
Localizarea procesului inflamator	Forme localizate	Forme extinse, forme clinice asociate, crup localizat difteric	Forme toxice; crup difteric forma extinsă (laringotraheită, laringotraheobronșită)
Gradul și durata intoxicației	Ușor, 1-3 zile, sau absent	Moderat, 4-6 zile	Pronunțat, mai mult de 7 zile
Caracterul inflamației faringoamigdalene	Eritematoasă, insulară, membranoasă	Pseudomembrane; 4-6 zile	Pseudomembrane extinse, uneori cu caracter hemoragic
Edemul cervical	Absent	Absent	Gradele I-III
Complicații	Absente	Posibile	Frecvente

C.2.2. Profilaxia difteriei

C.2.2.1. Profilaxia specifică – imunoprofilaxia - Algoritmul C.1.4.

Măsura principală în prevenirea îmbolnăvirilor prin difterie și menținerea stării epidemiogene favorabile este considerată vaccinarea populației cu anatoxină difterică și menținerea nivelului înalt (> 85%) al păturii imune antidifterice în comunitate.

Anatoxina difterică se administrează sub formă de component al unor vaccinuri combinate: DTP (difterie, tetanos, tuse convulsivă), DT (difterie și tetanos pentru copii), Td (difterie și tetanos pentru adulți). În multe țări se practică pentavaccinul contra difteriei, tetanosului, tusei convulsive, hepatitei B și *Haemophilus influenzae b* (Hib).

În conformitate cu calendarul de vaccinări în Republica Moldova, vaccinarea contra difteriei constă în administrarea a 3 inoculări cu vaccin diftero-tetanos-pertusis (DTP), în doză de 0,5 ml, la vârsta de 2, 4 și 6 luni, intramuscular. Prima revaccinare cu DTP se aplică la vârsta de 22-24 de luni, iar a doua revaccinare – la vârsta de 6-7 ani cu vaccin DT, care conține anatoxină difterică și tetanică purificată. Doza de administrare este de 0,5 ml. Modul de administrare este similar cu cel al vaccinului DTP. A treia revaccinare la vârsta de 15-16 ani și următoarele revaccinări la adulți, la vârstele de 20, 30, 40, 50 și 60 de ani, se efectuează cu vaccinul Td, care conține anatoxină tetanică și difterică purificată în doză redusă. Modul și doza de administrare sunt aceleași ca și în vaccinurile DTP și DT.

C.2.2.2. Profilaxia nespecifică – măsuri antiepidemice în focar - Algoritmul C.1.4.

Instituțiile medicale, indiferent de tipul de proprietate, în cazul depistării bolnavului de difterie sau al suspiciunii de difterie sunt obligate să informeze imediat Agenția Națională pentru Sănătate Publică și să notifice cazul prin completarea Formularului nr. 058/e.

Aplicați întotdeauna măsurile de precauție standard și cele suplimentare, bazate pe transmiterea prin picături de secreții.

Bolnavul este supus în mod de urgență spitalizării și seroterapiei.

Ancheta epidemiologică a focarului, de regulă, este efectuată de către medicul specialist epidemiolog.

Toate persoanele care au fost în contact cu bolnavul de difterie sunt supuse examenului bacteriologic la *C. diphtheriae* din nas și nasofaringe și supravegherii clinice timp de 7 zile din momentul spitalizării bolnavului, cu examinarea zilnică a faringelui și măsurarea temperaturii. Examenul clinic se face cu implicarea otorinolaringologului.

La apariția primelor semne de difterie, atât persoanele cu angină lacunară sau foliculară, cu abcese paratonzilare, laringotraheită stenoizantă, cât și purtătorii de bacili difterici toxigeni sunt supuși spitalizării.

Externarea bolnavilor de difterie se efectuează după însănătoșirea clinică și două examinări bacteriologice cu rezultat negativ. Examinările se efectuează la un interval de 1-2 zile și nu mai devreme de 3 zile după finalizarea terapiei cu antibiotice.

Persoanele care au suportat difteria sau purtătorii de bacili difterici toxigeni, în cazul când mai elimină agent patogen, pot fi admise în colectiv, cu condiția ca toate persoanele nevaccinate din colectiv să fie supuse vaccinării contra difteriei, cu supravegherea medicală a colectivului până la încetarea eliminării agentului patogen. În această perioadă în colectiv vor fi admise numai persoane imune la difterie.

După internarea bolnavului (purtătorului) în focar se efectuează dezinfecția terminală.

În focarul de difterie sunt supuși vaccinării: toate persoanele de contact, copiii și adulții nevaccinați contra difteriei; toate persoanele care urmează să fie revaccinate; persoanele la care, în urma investigațiilor serologice, a fost depistat un titru protector de anticorpi antidifterici mai mic de 0,03 UI/ml.

Caseta 8. Măsurile de precauție
<u>Pacient:</u>
- Așezarea pacientului într-o zonă separată, izolată (boxă). - Evitarea deplasării sau transportării pacientului în afara zonei de izolare. - Transportul pacientului va fi limitat la strictul necesar; dacă părăsește salonul (zona de izolare), pacientul va purta mască de protecție.
<u>Lucrători medicali:</u>
- Respectarea igienei mâinilor. - Purtarea măștii medico-chirurgicale, mănușilor, ochelarilor de protecție sau vizieră și halat. - Utilizarea echipamentului medical de unică folosință. - Îndepărtarea EPP după părăsirea boxei. - Evitarea atingerii ochilor, nasului sau gurii cu mâinile contaminate, cu sau fără mănuși. - Evitarea contaminării suprafețelor care nu sunt implicate în îngrijirea directă a pacientului (de exemplu, mânere, întrerupătoare de lumină, telefoane mobile).
<u>Vizitatori</u>
- Vizite – limitate la maximum. - Respectarea igienei mâinilor, la intrarea și ieșirea din salonul pacientului. - Echipare cu halat, mască, ochelari de protecție/vizieră. - Personalul medical va instrui familia/vizitatorii cu privire la regulile de igienă a mâinilor și utilizarea corespunzătoare a EPP.

C.2.3. Factorii de risc pentru evoluție severă și prognostic nefavorabil a difteriei

- Diagnosticul și tratamentul întârziat;
- Reacții serice alergice imediate (șoc anafilactic);
- Forme clinice severe;
- Complicații toxice severe;
- Forme clinice asociate
- Reacții alergice la antibiotice;
- Vârsta copilului până la 5 ani.

C.2.4. Screening-ul

În scopul depistării pacienților cu forme tipice și atipice ale difteriei se examinează la *C.diphtheriae* toxigenă pacienții cu amigdalite acute și cronice.

C.2.5. Conduita pacientului cu difterie

C.2.5.1. Anamneza

Perioada de incubație durează 2-7 zile, uneori 10-12 zile.

Caseta 9. Recomandări pentru culegerea anamnezelor	
<u>Date epidemiologice:</u>	<u>Date clinice:</u>
• Contact cu bolnavul cu difterie (perioada de incubație dublă – 14 zile) • Contact cu persoane purtătoare de <i>C. diphtheriae</i>, <i>C. ulcerans</i> sau <i>C. pseudotuberculosis</i> • Situația epidemică la difterie în zona geografică • Cazuri de difterie în instituția școlară, preșcolară etc. • Pacient din focar de difterie • Călătorie în zone endemice de difterie • Pacient nevaccinat sau vaccinat incomplet antidifteric	• Debut acut • Febră • Astenie • Slăbiciuni • Anorexie • Dureri la deglutiție • Mucoasele faringoamigdalene moderat congestionate • În ziua a doua pe amigdale apar depuneri de culoare albă-sidefie, fine, ca un vâl ușor detașabil, plus țesut • În a 3^{-a} – 4^{-a} zi depunerile se îngroșă, se răspândesc pe toată suprafața amigdalelor, devin compacte, dure, greu detașabile • La detașarea forțată a membranelor lasă mucoasă sângerândă • Ganglionii limfatici regionali sunt ușor tumefiați, moderat dureroși, duri-elastici • În alte forme clinice (alte localizări) - membrane false pe alte mucoase, tegumente

C.2.5.2. Examenul fizic

C.2.5.2.1. Manifestările clinice în difteria faringoamigdaliană

Caseta 10. Date obiective în difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă • <u>Mucoasele faringoamigdalene:</u> ✓ În prima zi a bolii congestionate ✓ În ziua a doua pe amigdale apar depuneri de culoare albă-sidefie, fine, ca un vâl ușor detașabil ✓ În 3^{-a}-4^{-a} zi se răspândesc pe toată suprafața amigdalelor, devin compacte, dure, greu detașabile ✓ Edemul faringian și cervical lipsește • <u>Membranele false difterice:</u> ✓ Detașarea lor forțată lasă mucoasă sângerândă ✓ După 2-3 ore, dacă nu s-a administrat serul antidifteric (antitoxina difterică), membranele se refac rapid ✓ Au un caracter fibrinos ✓ Între 2 lame de sticlă nu se strivesc ✓ Într-un pahar cu apă se scufundă

Caseta 11. Date obiective în difteria faringoamigdaliană difuză ✓ Semne toxice pronunțate ✓ Membrane false situate nu numai pe amigdale, dar și pe stâlpii palatini, uvulă, mucoasa faringelui ✓ Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiați și dureroși ✓ Edem faringian și cervical absente
--

Caseta 12. Date obiective în difteria faringoamigdaliană toxică

- **Acuze:**
 - ✓ Hiperpirexie
 - ✓ Greați
 - ✓ Vărsături
 - ✓ Anorexie
 - ✓ Cefalee
 - ✓ Astenie
 - ✓ Adinamie (bolnavii nu se pot ridica în pat)
 - ✓ Dureri la deglutiție slabe
- **Obiectiv:**
 - ✓ Respirația nazală îngreunată, zgomotoasă
 - ✓ Edem cervical bilateral, moale, nedureros, fără hiperemie pielii
 - ✓ Paliditate cutanată foarte pronunțată, cianoză, acrocianoză
 - ✓ Uneori apar convulsii, tulburări de conștientă, semne meningiene pozitive
- **Tablou faringian:**
 - ✓ În prima zi a bolii mucoase moderat congestionate, cu aspect cianotic
 - ✓ În ziua a doua pe amigdale apar membrane false de culoare albă-sidefie, fine, ușor detașabile
 - ✓ În 3-a - 4-a zi se răspândesc pe toată suprafața amigdalelor, pe mucoasele învecinate, devin compacte, dure, greu detașabile
 - ✓ Edemul faringian, care apare în debut, progresează
- **Membranele false difterice:**
 - ✓ Edem bilateral (rareori asimetric) al mucoaselor faringelui și al amigdalelor
 - ✓ Congestie slabă cianotică
 - ✓ Membrane false compacte, dure, fibrinoase pe amigdale (situate plus țesut), stâlpii palatini, luetă, faringe, uneori pe laringe și mucoasa nazală
 - ✓ Membranele false apar și se răspândesc rapid
 - ✓ Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiați, duri, dureroși, neaderenți, uniformi.
- **Criterii de gravitate după nivelul de răspândire a edemului cervical**
 - ✓ Forma toxică de gradul I - este răspândit până la plica cutanată medie cervicală
 - ✓ Forma toxică de gradul II - până la clavicule
 - ✓ Forma toxică de gradul III - sub clavicule

NOTA: De luat în considerare răspândirea edemului pe obraji și spre ceafă și alte complicații (hepatita toxică, nefrita toxică, insuficiența cardiovasculară)

Caseta 13. Date obiective în forma hemoragică a difteriei faringoamigdalene

- ✓ Semne clinice ale difteriei toxice (*caseta 11*)
- ✓ În ziua a 2-3-a a bolii se declanșează sindromul de coagulare intravasculară diseminată. Apar hemoragii cutanate, epistaxis, melenă, vome tip „zaț de cafea”, membranele false se îmbibă cu sânge
- ✓ Durerile la deglutiție pot fi slabe
- ✓ Decesul survine la a 4-7-a zi a bolii

Caseta 14. Date obiective în difteria faringoamigdaliană hipertoxică (malignă, fulgerătoare)		
<u>Semne clinice:</u>	<u>Tablou faringian:</u>	<u>Evoluția bolii:</u>
✓ Debut brusc, brutal, cu intoxicație gravă ✓ Temperatura corpului atinge 39-40°C ✓ Însoțită de grețuri, vărsături ✓ Hemoragii ✓ Tulburări de conștiință ✓ Convulsii ✓ Insuficiență cardiovasculară ✓ Hepatomegalie ✓ Nefrită toxică	✓ Edem intens al mucoasei faringiene și palatine și congestia lor ✓ Membrane false de culoare cenușie-murdară, care se extind pe amigdale, vălul palatin, luetă, faringe și se pot extinde pe mucoasa nazală și laringe ✓ Din gură și nas se scurge o secreție serosanguinolentă fetidă	➤ <u>Fulgerătoare</u> – Șoc toxiinfecțios (paloare intensă, marmorare, acrocianoză, membre reci, dispnee, tahicardie, zgomotele cordului asurzite, tensiunea arterială scade, oligurie) – Decesul survine în 24-36 de ore de la debut ➤ <u>Acută</u> – decesul survine în câteva zile ➤ <u>Subacută</u> – deces după 5-6 zile

C.2.5.2.2. Manifestările clinice în difteria laringiană

Caseta 15. Date obiective în difteria laringiană (crupul difteric) la copil			
I. <u>Faza disfonică</u>	II. <u>Faza dispneică (stenotică)</u>	III. <u>Faza asfixică</u>	
✓ Febră ✓ Răgușeală ✓ Tuse uscată și aspră, spasmodică, lătrătoare ✓ Vocea răgușită treptat se șterge până la afonie ✓ Laringoscopia indică edem și congestie a mucoasei ✓ Faza disfonică durează 2-3 zile	✓ Febră ✓ Agitație ✓ Afonie ✓ Tuse afonică ✓ Respirație zgomotoasă, șuierătoare, tiraj (depresiune inspiratorii a părților moi ale cutiei toracice) ✓ Laringoscopia indică edem, congestie a mucoaselor glotei, epiglotei, coardelor vocale, membrane false ✓ Faza dispneică durează 2-3 zile	✓ Somnolență ✓ Extremitățile reci, cianoză, acrocianoză ✓ Pulsul slab, filiform, neregulat ✓ Hipotensiune arterială ✓ Dispnee ✓ Polipnee ✓ Accese de sufocație, afonie, tusea afonică ✓ Convulsii ✓ Inconștientă ✓ Survine coma și decesul	

Notă:

- Stadiile se succed rapid, în absența tratamentului.
- Falsele membrane se pot extinde descendent, realizând traheobronșita difterică cu caracter obstructiv.

C.2.5.2.3. Manifestările clinice în alte localizări ale difteriei

Caseta 16. Date obiective în difteria nazală
✓ Starea generală nealterată ✓ Temperatura normală sau subfebrilă ✓ Rinită cu exsudat seros sau serosangvinolent ✓ Cruste hemoragice și membrane false cu erodarea narinei și a tegumentului învecinat ✓ Edem perioronazal

Caseta 17. Date obiective în difteria conjunctivală

- ✓ Edem palpebral
- ✓ Edem și hiperemie a conjunctivei
- ✓ Membrane false
- ✓ Procesul poate fi unilateral și bilateral
- ✓ Starea generală nu suferă

Caseta 18. Date obiective în difteria cutanată

- ✓ Apare în plăgi, excoriații și alte leziuni pe extremități inferioare, superioare, cap sau trunchi.
- ✓ Edem
- ✓ Membrane fibrinoase
- ✓ se poate prezenta ca o leziune cutanată primară, de obicei cu ulcere „punchedout” distincte din punct de vedere morfologic, care sunt acoperite de nămol sau membrană necrotică și au margini bine delimitate.

Caseta 19. Date obiective în difteria otică și difteria vulvovaginală

- ✓ Sunt forme foarte rare
- ✓ Prezența membranelor false pe mucoasa vulvovaginală

C.2.5.2.4. Difteria la persoane neimunizate și imunizate

Caseta 20. Date obiective în difteria la copii neimunizați

Forme clinice posibile:

- ✓ Formele toxice ale difteriei faringoamigdalene (la copii mici – 65%)
- ✓ Forma hipertoxică
- ✓ Difteria laringiană
- ✓ Forme cu localizări multiple
- ✓ Difteria cutanată

Caseta 21. Date obiective în difteria la copii imunizați

Forme clinice:

- ✓ Difteria faringoamigdaliană localizată (86,7%)
- ✓ Forme severe 5,6%
- ✓ Forme cu localizări multiple 2,1%
- ✓ Forme subtoxică și toxică de gr.I posibile
- ✓ Difteria laringiană nu se înregistrează

Semnele clinice în difteria faringoamigdaliană localizată:

- ✓ Febră (37-38°C) cu durată de 2-3 zile
- ✓ Semne toxice moderate sau absente
- ✓ Membranele pot fi mai puțin compacte, nu întotdeauna aderente, dispar după 4-6 zile
- ✓ Complicații apar foarte rar

C.2.5.2.5. Manifestări clinice în formele atipice ale difteriei

Caseta 22. Manifestări clinice în formele atipice ale difteriei

Date clinice în difteria faringoamigdaliană localizată insulară

- ✓ Subfebrilitate sau 38,0-38,5°C
- ✓ Astenie
- ✓ Cefalee ușoară
- ✓ Dureri slabe în deglutiție
- ✓ Mucoasele faringiene ușor hiperemiate difuz
- ✓ Amigdalele flasce cu depuneri insulare unice sau multiple, fibrinoase, compacte, greu detașabile, albicioase
- ✓ Chiar și fără tratament specific membranele dispar în 2-3 zile
- ✓ Ganglionii limfatici submandibulari ușor tumefiați (1,0-1,5 cm)
- ✓ Cultura din faringe la *Corynebacterium diphtheriae* toxigenă pozitivă
- ✓ Edem faringian și cervical absent

Date clinice în difteria faringoamigdaliană localizată eritematoasă

- ✓ Se depistează la persoane de contact din focare de difterie
- ✓ Hiperemie difuză faringiană moderată, pseudomembrane absente
- ✓ Edem faringian și cervical absent
- ✓ Cultura din faringe la *Corynebacterium diphtheriae* toxigenă pozitivă

C.2.5.2.6. Manifestări clinice ale difteriei la sugari

Caseta 23. Date obiective în difterie la sugari

Difteria nazală

- ✓ Apare treptat
- ✓ Subfebrilitate sau temperatură normală
- ✓ Fără manifestări toxice
- ✓ Pe mucoasa nazală hiperemiată și edemată nu apar membrane false, ci eroziuni, cruste
- ✓ Secrețiile nazale posedă un caracter mucosanguinolent
- ✓ Pielea la intrare în cavitatea nazală este cu excoriații, cruste
- ✓ Nu poate să sugă
- ✓ Pierdere ponderală

Difteria laringiană (crupul difteric)

- ✓ Tuse lătrătoare
- ✓ Respirație zgomotoasă stenotică slab pronunțată
- ✓ Afonie

Difteria faringoamigdaliană toxică

- ✓ Până la 6 luni nu se întâlnește
- ✓ La 6-12 luni se manifestă tipic

C.2.6. Investigațiile paraclinice în difterie

Tabelul 1. Investigațiile paraclinice în difterie

Investigația paraclinică	Rezultatele scontate	Nivelul acordării asistenței medicale		
		AMP	Nivelul consultativ	Staționar
Analiza generală a sângelui	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH – accelerată	-	-	O
Analiza generală a urinei	Norma, sau leucociturie, proteinurie moderate	-	-	O
Analiza urinei după Neciporencu	Leucociturie, hematurie (în caz de complicații)	-	-	R*
Examen biochimic: Protrombina, Timpul de coagulare, Ionograma sângelui, Glucoza, Bilirubină serică, fracționată, ALAT, ASAT, Proteina C-reactivă, D-dimerii, Ureea, Creatinina, Procalcitonina, LDG				R*
- Grupa sangvină - Rh-factor				R*
Echilibru acidobazic				R*
Cultura secrețiilor orofaringiene la <i>Corynebacterium diphtheriae</i> cu determinarea toxigenității (Grad recomandare A)	Pozitivă	-	-	O
Cultura secrețiilor nazale la <i>Corynebacterium diphtheriae</i> cu determinarea toxigenității (Grad recomandare A)	Pozitivă	-	-	O
Cultura secrețiilor conjunctivale, din leziuni cutanate la <i>Corynebacterium diphtheriae</i> cu determinarea toxigenității (Grad recomandare A)	Pozitivă	-	-	O
Testul ELISA (imunoenzimatic)	cuantificarea anticorpilor anti-toxinei difterice în ser			R
Electrocardiograma		-	-	O
Examenul ultrasonor a cordului		-	-	R*
Examenul ultrasonor a rinichilor		-	-	R*
Consultul otorinolaringologului		-	-	R*
Consultul neurologului, electroneuromiografia		-	-	R*
Consultul nefrologului		-	-	R*
Consultul cardiologului		-	-	R*
Notă: O – obligatoriu, R – recomandabil; R* - recomandabil în caz de complicații				

Caseta 24. Raportarea datelor de laborator

La izolarea unei tulpini toxigene de *C. diphtheriae*, *C. ulcerans* sau *C. pseudotuberculosis* de la pacient, trebuie informați imediat:

- ✓ clinicianul responsabil de caz (prin telefon);
- ✓ epidemiologul din cadrul instituției.

NOTA: Ulterior, cazul trebuie notificat oficial la ANSP, în cadrul sistemul național de notificare pentru difterie.

Tabelul 2. Metode instrumentale de diagnostic în difterie

Metode	Indicații	Gradul recomandărilor
Electrocardiograma	Pacienții cu/sau fără tulburări cardiovasculare pentru depistarea timpurie a afecțiuni cardiace în orice formă clinică a difteriei	B
Ecocardiografia	Pacienții cu/sau fără tulburări cardiovasculare pentru depistarea timpurie a afecțiuni cardiace în orice formă clinică a difteriei	B
Ultrasonografia renală	Pacienții cu nefroză toxică	C
Radiografia sinusurilor paranazale	Pacienții cu suspexție la afecțiuni a sinusurilor paranazale în difterie (nazală, forme asociate)	C
Electroneuromiografia	În neuropatia toxică, complicație a difteriei	C
Laringoscopia	Pacienții cu difterie laringiană	C

Caseta 25. Monitorizarea pacienților cu difterie în forme severe

Monitorizare clinică	Monitorizare paraclinică
• Monitoring cardiopulmonar continuu; dacă nu este posibil – FR, FCC fiecare 15 minute • Pulsoximetrie continuă (SpO₂) • Diureza – fiecare oră • TA – fiecare oră • Reexaminarea clinică – fiecare oră	• Ionograma (K, Na, Cl, Ca) sângelui • Echilibrul acido-bazic • Ureea • Creatinina • Glucoza • ALT • AST • Indexul protrombinic • Timpul de coagulare • Electrocardiograma
Notă: La necesitate mai frecvent	Notă: În primele 2-3 zile zilnic, apoi la necesitate • Grupa sangvină • Rh-factor

C.2.7. Diagnosticul diferențial al difteriei

Tabelul 3. Diagnosticul diferențial al difteriei faringoamigdalene

Simptoame	Difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă	Mononucleoza infecțioasă cu EBV	Amigdalită bacteriană banală	Amigdalită virală	Amigdalita necrotică Plaut – Vincent - Simanovschii
	I	II	III	IV	V
Anamneza bolii	Contact cu bolnavi de difterie sau cu purtători de bacili difterici	Contact apropiat cu pacienți cu amigdalite, limfadenite și febră îndelungată	Contact cu bolnavi cu amigdalite purulente sau cu purtători sănătoși	Contact cu diverse infecții virale	Contact cu bolnavi și purtători de asociație fuso-spirilară 2 anaérobi: Fusobacterium necrophorum + Treponema vincenti (spirochete)
Perioada de incubație	2-7 zile, uneori 12 zile	7-42 zile, în medie 10-14 zile	În medie 2-4 zile	2-10 zile (în medie 2-4)	De la o zi până la 2 săptămâni
Debutul bolii	Lent progresiv cu febră până la 38°C, astenie, anorexie, dureri la deglutiție	Brusc sau insidios, febra oscilează între 37,5°C și 40°C, cu o durată de 4-5 zile cu semne toxice generale	Debut acut cu febră 39-40°C, frisoane, odinofagie, cefalee, la copii mici - fenomene digestive (greață, dureri abdominale, vome)	Debut acut cu febră 38°C și fenomene de catar respirator	Subacut cu subfebrilitate
Starea generală a pacientului (intensitatea sindromului toxic)	Sindrom toxic pronunțat (disociere între intensitatea procesului local și gradul de intensitatea sindromului toxic)	Sindrom toxic pronunțat (intensitatea sindromului toxic corespunde cu severitatea formei clinice)	Sindrom toxic pronunțat (intensitatea sindromului toxic corespunde cu severitatea formei clinice)	Sindrom toxic moderat (intensitatea sindromului toxic corespunde cu severitatea formei clinice)	Sindrom toxic progresiv (disociere între intensitatea procesului local și gradul de intensitatea sindromului toxic)

Simptoame	Difteria faringoamigdaliană localizată membranoasă	Mononucleoza infecțioasă cu EBV	Amigdalită bacteriană banală	Amigdalită virală	Amigdalita necrotică Plaut – Vincent - Simanovschii
	I	II	III	IV	V
Aspectul amigdalelor	Istmul faringian hiperemiat. Pe amigdalele tumefiate apar membrane false, de culoare albă-sidefie, greu detașabile. La detașarea lor forțată lasă mucoasă sângerândă	Prezența pe amigdalele hiperemiate, hipertrofiat de diferit grad a depozitelor purulente de culoare alb-gălbui, neaderente, ușor detașabile, nu lasă suprafața sângerândă. Este posibilă amigdalita necrotică	Angina apare în 80-90% de la catarală la pseudomembranoasă. Prezența pe amigdalele hiperemiate, hipertrofiat de diferit grad a depozitelor purulente de culoare alb-gălbui, neaderente, ușor detașabile, nu lasă suprafața sângerândă	Vezicule și ulcerații care acoperă palatul moale al cavității bucale, uvula, amigdalele și faringele posterior; restul cavității bucale are un aspect normal (herpangină). Se poate asocia exantemul cutanat	Ulcerații amigdalene bilateral ce erodează, cu baza cenușie unilaterală, aderente. Lasă suprafața sângerândă
Catarul respirator	Moderat sau lipsește	Rinoree minimă, nas înfundat, sforăit nazal, strănut, voce nazonată răgușeală	Moderat sau lipsește	Rinoree (nas care curge), nas înfundat, strănut, tuse, răgușeală	Lipsește
Adenopatia	Ganglionii limfatici amigdalieni sunt tumefiați și dureroși	Limfadenopatie generalizată. Ganglionii limfatici duri neaderenți, nedureroși	Adenopatie regională, submandibulară, latero-cervicală tumefiați, dureroși	Adenopatie cervicală cu creștere rapidă în volum, dureroasă	Limfadenopatie submandibulară dureroasă
Afecțiunile de organe și sisteme	Hepatosplenomegalie - lipsește	Splenomegalie - 50-75% Hepatomegalie - 20-40%	Hepatosplenomegalie - lipsește	Hepatosplenomegalie. Miocardită	Hepatosplenomegalie - lipsește
Hemoleucograma	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH crescut	Limfomonocitoză Limfocite atipice mai mult de > 10 %	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH crescut	Leucopenie, limfocitoză	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH crescut

Tabelul 4. Diagnosticul diferențial al difteriei laringiene (crup difteric)

Simptoame	Crup difteric	Crup viral	Edem laringian alergic	Corp străin în laringe
	I	II	III	IV

Simptoame	Crup difteric	Crup viral	Edem laringian alergic	Corp străin în laringe
	I	II	III	IV
Etiologia bolii	Corynebacterium diphtheriae	Gripa -25%	Edem laringian alergic	Aspirație de obiecte mici
Vârsta pacienților	La orice vârstă, mai frecvent 1-5 ani	6 luni - 6 ani	Frecvent la 1-5 ani	Până la 3 ani
Premorbidul	-	Fără particularități	Dermatită atopică sau edemul Quincke	-
Febra	37-38°C	39°C	-	-
Intoxicația	Moderată	Pronunțată	-	-
Debutul bolii	Treptat cu subfebrilitate, anorexie, slăbiciune	Acut su apare la a 2-5-a zi a bolii	În câteva ore, frecvent noaptea	Brusc
Stridorul	+	+	+/-	+/-
Vocea	În debut – răgușeală, apoi – afonie	Răgușită	Nu este modificată sau răgușită	Nu este schimbată
Tusea	Seacă	Rareori „lătrătoare”	Seacă sub formă de accese	„Lătrătoare”
Dispneea	-	Inspiratorie	Inspiratorie	-
Catarul respirator	În orofaringe membrane fibrinoase	Rinoree, alte semne catarale	Rareori rinoree	La respirație sunet aspru
Timpul apariției stenozei	În a 2-3-a zi a bolii	În primele ore, zile de boală, frecvent noaptea	Frecvent noaptea	Spontan
Alte semne clinice	Limfadenită cervicală, edem cervical, tahicardie	Sclerită, conjunctivită, semne catarale	Manifestări alergice, față cianotică, palidă	-
Hemoleucograma	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH crescut	Limfocitoză cu monocitoză. Limfocite atipice mai mult de > 10%	Leucocitoză, neutrofilie cu deviere spre stânga, VSH crescut	Leucopenie, limfocitoză

C.2.8. Prognosticul

Prognosticul difteriei depinde de forma clinică și de precocitatea instituirii seroterapiei. Factorii de prognostic nefavorabil în difterie sunt:

- Difteria faringoamigdaliană toxică, hipertoxică (fulgerătoare), hemoragică;
- Miocardita toxică;
- Nefrita toxică;
- Crup difteric.

C.2.9. Criteriile de spitalizare

Caseta 26. Criteriile spitalizare a pacienților cu difterie

- **Toți bolnavii cu difterie și suspecție la difterie vor fi spitalizați în regim de urgență în secții/spitale de boli contagioase!**
- Toți bolnavii cu forme toxice de difterie, vor fi spitalizați în regim de urgență *însoțiți de echipa de reanimare pediatrică ambulantă, după acordarea asistenței urgente.*

Caseta 27. Semne de pericol în difterie

- Semne de detresă respiratorie: stridorul inspirator, respirația rapidă, tirajul cutiei toracice, utilizarea mușchilor accesorii sau neliniștea;
- Letargie, cianoză sau $SpO_2 < 90\%$;
- Semne de șoc: umplerea capilară > 3 secunde, prezența extremităților reci, pulsul rapid sau tensiunea arterială scăzută.

C.2.10. Tratamentul în difterie

C.2.10.1. Tratamentul stărilor de urgență în difterie la etapa prespitalicească

Caseta 28. Tratamentul stărilor de urgență ale difteriei la etapa prespitalicească

1. La febră peste $38,0^{\circ}C$:

- **Ibuprofenum** (comprimate, capsule - 200 mg, 400 mg; suspensie orală - 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml; supozitoare - 60 mg, 125 mg) – 5-10 mg/kg, per os, *sau*
- **Paracetamolum** (comprimate - 200 mg, 500 mg; suspensie orală, - 120 mg/5 ml, 24 mg/ml, sirop - 120 mg/5 ml; soluție perfuzabilă - 10 mg/ml; supozitoare – 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg) – 10-15 mg/kg per os sau per rectum; *sau*
- Amestec litic (în forme severe), i.m.:
 - **sol. Metamizoli natrium** (soluție injectabilă - 500 mg/ml) – 0,1 ml/an;
 - **sol. Diphenhydraminum** (soluție injectabilă - 10 mg/ml) 1% – 0,1 ml/an.

2. În caz de convulsii:

- **sol. Diazepamum rectal** (soluție rectală - 5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml) – 0,5 mg/kg:
 - 1-4 luni – 0,5 ml;
 - 4-12 luni – 1,0 ml;
 - 12 luni-3 ani – 1,25 ml;
 - 3 ani-5 ani – 1,5 ml, sau
- **sol. Diazepamum** (soluție injectabilă – 5 mg/ml) – 0,1-0,2 ml/an viață, doza unică i.m., i.v.:
 - până la 1 an – 0,3-0,5 ml;
 - 1-7 ani – 0,5-1,0 ml;
 - 8-14 ani – 1,2 ml-1,5 ml.

3. Glucocorticoizi:

- **Sol. Dexamethasonum** (soluție injectabilă – 4 mg/ml) 0,5-1,0 mg/kg/zi i.m., i.v. *sau*
- **Sol. Prednisolonum** (soluție injectabilă – 30 mg/ml) 1,0-2,0 mg/kg i.v. sau i.m.

4. Oxigen medical prin cateter nazal sau mască

C.2.10.2. Managementul pacientului cu suspicție la difterie

Caseta 29. Managementul pacientului cu suspicție la difterie

1. Administrarea ATD cât mai curând posibil după evaluarea hipersensibilității;
2. Stabilirea diagnosticului prin culturi bacteriene;
3. Administrarea de antibiotice;
4. Îngrijire adecvată, inclusiv o atenție specială pentru menținerea unei căi respiratorii adecvate în prezența membranelor laringiene sau faringiene extinse și la o monitorizare atentă a complicațiilor (cordul, rinichii, neuropatii);
5. Vaccinarea cu un vaccin adecvat vârstei care conține anatoxină difterică.

Caseta 30. Seroterapia în difterie

Reguli fundamentale de aplicare:

- Urgența administrării este o condiție esențială și aproape întotdeauna de importanță vitală.
- Administrarea serului pe cale intravenoasă realizează efecte imediate de neutralizare a toxinelor din circulație. În cazurile cunoscute de hipersensibilizare a unor pacienți și în unele forme ușoare de boală se recurge la calea intramusculară.
- Doza de ser antidifteric va fi aleasă în funcție de forma clinică a bolii și nu de vârsta pacientului.
- Seroterapia se aplică și în cazurile de suspecție la difterie (cazurile probabile) pe baza diagnosticului clinic. Nu așteptați diagnosticul de laborator.
- Seroterapia nu se va utiliza în scop profilactic.

Tehnica de administrare a antitoxinei (etape succesive)

1. Anamneza detaliată alergologică (se culeg date privind antecedentele personale și familiale).
2. Lângă pacient este obligatoriu să existe trusa de urgență.
3. Efectuarea testelor pentru sensibilizare la ser. Se va alege schema de desensibilizare.

Reacții serice:

- Imediate (șoc anafilactic, local – reacția de tipul Arthus-Saharov)
- Întârziate (boala serului, reacție febrilă nespecifică)

Caseta 31. Tratamentul difteriei cu antibiotice pentru cazurile probabile și confirmate

- Antibioticele trebuie administrate cât mai curând posibil.
 1. Pentru pacienții cu forme ușoare și medii, terapia orală poate fi utilizată de la debut.
 2. Pentru pacienții în forme severe utilizați preparate IV sau IM.
 3. Pentru pacienții cu forme severă care nu pot urma terapie orală, utilizați formula IV/IM la debut. Odată ce pacientul se îmbunătățește clinic, treceți la antibiotice orale.
 4. Verificați anamneza alergologică, inclusiv la penicilină (riscul de anafilaxie de la penicilină este foarte rar).

C.2.10.3. Tratamentul difteriei la etapa spitalicească

Tabelul 5. Tratamentul de spital al copiilor cu difterie

Tipul de tratament		Recomandări obligatorii	
Tratament nemedicamentos			
Regimul zilei	- Repaus la pat 7-10 zile. - Regimul la pat în difteria toxică gr. I-II va dura 3-4 săptămâni și mai mult, în difteria toxică gr.III - 4-5 săptămâni și mai mult. - Igiena cavității bucale (spălături cu infuzie de mușetel, Nitrofuralum (comprimate efervescente pentru soluție bucofaringiană), Natrii hydrocarbonatis 2%* (1 linguriță de bicarbonat de sodiu la 200 ml de apa) și alte antiseptice.		
Dieta	- Alimentația trebuie să corespundă vârstei copiilor și să conțină ingredientele necesare bogate în vitamine și microelemente. - Aport de lichide (apă minerală plată, sucuri naturale de fructe, compot, ceai, etc.).		
Tratament nemedicamentos			
Terapia cu ser antidifteric (antitoxina difterică) (Grad recomandare A)	Forma clinică	Doza pentru prima administrare (unități antitoxice)	Doza pentru cura de tratament (unități antitoxice)
	Difteria faringoamigdaliană localizată		
	- insulară	10 000-15 000	10 000-20 000
	- membranoasă	15 000-40 000	30 000-50 000
	Difteria faringoamigdaliană difuză	30 000-50 000	50 000-70 000
	Difteria faringoamigdaliană subtoxică	40 000-60 000	60 000-100 000
	Difteria faringoamigdaliană toxică:		
	- gr. I	60 000-80 000	100 000-180 000
	- gr. II	80 000-100 000	150 000-220 000
	- gr.III	100 000-150 000	220 000-350 000
	Difteria faringoamigdaliană hipertoxică	150 000-200 000	350 000-450 000
	Crup localizat	15 000-20 000	30 000-40 000
	Crup difuz	30 000-40 000	60 000-80 000 (100 000)
	Difteria nazală localizată	10 000-15 000	20 000-30 000
	• În difteria faringoamigdaliană localizată o singură administrare de ser. • În cazul în care membranele nu se detașează, serul se administrează și a doua zi. • În difteria toxică serul se administrează la fiecare 12 ore, în forma hipertoxică - la fiecare 8 ore.		

	NOTĂ: ➤ Doza inițială de ser e necesar sa constituie 1/2 din doza totală pentru o cură de terapie cu ser, divizată în 3 prize, iar în primele 2 zile sa fie egală cu 3/4 din doza totală. ➤ În formele grave de difterie se introduce intravenos 1/4 sau 1/3 din doza totală de ser antidifteric diluat 1:20 în clorură de sodiu 0,9%, iar restul dozei intramuscular. ➤ Seroterapia se suspendează o dată cu diminuarea intoxicației, limfadenitei, dispariția membranelor false, edemului faringian și cervical. Seroterapia în difterie – reguli fundamentale de aplicare și tehnica de administrare a antitoxinei difterice (Anexa 3).
Antibiotice (Grad recomandare B)	● Penicillinum* (pulbere pentru suspensie injectabilă – 1 000 000 UI) - 100-200 mii UI/kg/24 de ore, i.m. sau ● Erythromycinum* (comprimate – 100 mg, 250 mg) – 40-50 mg/kg/zi (maximum 2 g pe zi), per os, în 2-4 prize pe zi sau ● Roxithromycinum (comprimate - 150 mg) - per os, înainte de mese, cu o cantitate suficientă de lichid: - Copii peste 12 ani și adulți (cu greutatea mai mare de 40 kg): 150 mg de 2 ori pe zi, cu un interval de 12 ore. ● Azithromycinum (comprimate, capsule - 250 mg, 500 mg, pulbere pentru suspensie orală - 200 mg/5 ml) - 10-15 mg/kg/24 de ore, maximum 500 mg per doză), 1 dată pe zi, per os sau ● Azithromycinum (pulbere liofilizată pentru soluție perfuzabilă – 500 mg) Adulți - i.v., în perfuzie, 500 mg/zi. Cursul maxim de tratament este de 5 zile, după care este prescrisă pentru administrare orală. ● Clarithromycinum (comprimate filmate - 250 mg, 500 mg; granule pentru suspensie orală - 125 mg/5 ml, 250 mg/5 ml) - 15 mg/kg/zi (maximum 1,0-1,5 g pe zi), în 2 prize, per os sau ● Cefotaximum (pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă – 1 g) – 100 mg/kg/24 de ore, în 2 prize, i.m., sau i.v. sau ● Ceftriaxonum (pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă - 1 g) – 100 mg/kg/24 de ore, în 2 prize, i.m., sau i.v. sau ● Cefazolinum (pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă 500 mg, 1 g) – 50-100 mg/kg/24 de ore, în 2 prize, i.m. sau i.v. ● Fluconazol (capsule, comprimate – 50 mg, 100 mg, 150 mg) per os, 1 dată/zi, doza unică sau de repetat peste 3 zile: - copii - 2-3 mg/kg, - adulți - 100-200 mg. ➤ Antibioterapia durează 10-14 zile, se referă și la suprainfecțiile bacteriene în formele severe. La necesitate, se pot utiliza și antibiotice din grupul de rezervă (vancomicina, amicacina, meropenem etc.). ➤ Antibioterapia în difterie cutanată durează 10 zile.

Antipiretice (la febra peste 38,0°C) (Grad recomandare B)	• Paracetamolum (comprimate - 200 mg, 500 mg; suspensie orală, - 120 mg/5 ml, 24 mg/ml, sirop - 120 mg/5 ml; soluție perfuzabilă - 10 mg/ml; supozitoare - 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg) – 10-15 mg/kg doză unică, la febră, la fiecare 6 ore, per os, i.v., per rectum. Doza maximă – 60 mg/kg/24 ore <i>sau</i> • Ibuprofenum (comprimate, capsule - 200 mg, 400 mg; suspensie orală - 100 mg/5 ml, 200 mg/5 ml; supozitoare - 60 mg, 125 mg) – 5-10 mg/kg, <i>per os</i>, în caz de necesitate poate fi repetat de 3-4 ori pe zi. Doza maximă – 30-40 mg/kg/24 ore, <i>sau</i> • Amestec litic (în forme severe), i.m.: - sol. Metamizoli natrium (soluție injectabilă - 500 mg/ml) – 0,1 ml/an; - sol. Diphenhydraminum (soluție injectabilă - 10 mg/ml) – 0,1 ml/an.
Terapia de detoxifiere + substituenți de plasmă și fracțiuni proteice plasmatic (Grad recomandare B)	➤ Rehidratate perorală (ceai, sucuri), <i>sau/și</i> ➤ Perfuzii intravenoase cu soluții: • sol. Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum – (soluție perfuzabilă - Ringer lactat); • sol. Glucosum (soluție perfuzabilă - 100 mg/ml); • sol. Natrii chloridum (soluție perfuzabilă - 9 mg/ml); • sol. Albuminum (soluție perfuzabilă - 200 mg/ml)* - 10 ml/kg/24 ore, i.v. Cantitatea de lichide nu va depăși 30-50 ml/kg/24 ore i.v. și nu va depăși necesarul fiziologic pentru 24 ore. ➤ Hemosorbție. ➤ Plasmafereza. Notă: 1. Hemosorbția se indică în perioada acută a bolii după stabilizarea clinică a pacientului în caz de șoc toxiinfecțios sau SCID și peste 2 ore de la administrarea de ser antidifteric: în difteria toxică gr. I – 2-3 proceduri, gr.II-III – 3-5 proceduri. 2. Plasmafereza este eficientă în neuropatia tardivă.
Glucocorticoizi (în crupul difteric, difteria faringoamigdaliană toxică și hipertoxică, miocardită difterică)	De preferință Sol. Dexamethasonum • Sol. Dexamethasonum (soluție injectabilă/perfuzabilă - 4 mg/ml). - în difteria toxică gr. I – 0,7-1,4 mg/kg; - în difteria toxică gr. II-III – 2,1-2,8 mg/kg. La ameliorarea clinică de redus treptat până la 0,3 mg/kg și de sistat în 2-5 zile.
Preparate ce contribuie la restabilirea funcțională a nervilor afectați în caz de polineuropatie difterică: vitamine, M-N-colinomimetice -remedii anticolinesterazice	• Sol. Thiamini hydrochloridum (soluție injectabilă - 50 mg/ml) - i.m., zilnic (până la 15 injecții): - adulți - 25-50 mg (0,5-1 ml soluție 5%) 1 dată pe zi. Începeți administrarea cu doze mici - nu mai mult de 0,5 ml (25 mg). Cu o toleranță bună, doza este crescută cu 25 mg/zi. Doza zilnică maximă este de 300 mg/zi. - copii - 12,5 mg (0,25 ml soluție 5%) 1 dată pe zi. • Sol. Pyridoxinum (soluție injectabilă - 50 mg/ml) - i.m., zilnic (până la 15 injecții): - adulți - 50-100 mg (1-2 ml soluție), de 1-2 ori pe zi. - copii - 20 mg (0,25 ml soluție) o dată pe zi. • Sol. Neostigmini methylsulphas (soluție injectabilă - 0,5

	mg/1 ml) s.c., i.m., 15 zile: - adulți - 0,5 mg (1 ml soluție 0,05%) s/c, de 1-2 ori pe zi. Doze maxime pentru administrare s/c la adulți: pentru o priză - 2 mg, zilnic - 6 mg; - copii - 0,05 mg (0,1 ml soluție 0,05%)/an de viață, s/c, dar nu mai mult de 3,75 mg (0,75 ml soluție 0,05%) per injecție.
Anticonvulsive (Grad recomandare B)	• Sol. Diazepamum (soluție rectală - 5 mg/2,5 ml, 10 mg/2,5 ml) - 0,3-0,5 mg/kg, i.v. (maxim 10 mg), poate fi repetat peste 10-20 min. sau rectal: - 2-5 ani - 0,5 mg/kg; - 6-11 ani - 0,3 mg/kg, poate fi repetat peste 4 ore. Nota: risc de stop respirator, nu se permite depășirea dozei de 3 mg/kg; sau • Sol. Lorazepamum * (soluție injectabilă - 2 mg/ml, 4 mg/ml) - 0,05-0,1 mg/kg, i.v., încet, în decursul a 2-5 min., la adolescenți – 0,07 mg/kg, în caz de necesitate poate fi repetat peste 10-15 min. nu se permite depășirea dozei de 4 mg/doză. • Sol. Phenobarbitalum (soluție injectabilă - 200 mg/ml) doza de încărcare 10-25 mg/kg/24 de ore, i.v., lent (1 mg/kg/min), poate fi repetat peste 20 min, 1-2 ori, cite 5 mg/kg. următoarea doză, după doza de încărcare, dacă nu sunt convulsii, peste 12 ore. doza de susținere 5-10 mg/kg, în 2-3 prize timp de 4-5 zile. Nota: inhibă semnificativ statutul mental și respirația, provoacă hipotonie arterială (doza maximă 30 mg/kg/24 ore).
Diuretice	• Sol. Mannitolum 20%* (soluție perfuzabilă) – 0,25-0,5 g/kg, i.v. o dată, la necesitate poate fi repetat de 3 ori. Nota: Preparatul este contraindicat în cazul insuficienței renale! • Sol. Furosemidum (soluție injectabilă - 10 mg/ml) - 0,1-0,2 ml/kg /24 ore, i.v.
Antihistaminice H1 (Grad recomandare B)	• Sol. Chloropyraminum (soluție injectabilă - 20 mg/ml) - 0,5-1,0 ml i.m., de 2 ori pe zi, 3-5 zile sau • Chloropyraminum (comprimate – 25 mg), <i>per os</i>, 7-10 zile: - 1-12 luni – 1/4 comprimat de 2 ori pe zi; - 1-6 ani – 1/3 comprimat de 2 ori pe zi; - 7 -14 ani – 1/2 comprimat de 2 ori pe zi; - după 14 ani – 1 comprimat de 2 ori pe zi sau • Cetirizinum (comprimate - 10 mg; picături orale, soluție - 10 mg/ml), <i>per os</i>, 7-10 zile - 2-6 ani – 2,5 mg (sau 5 picături) x 2 ori pe zi; - 6 - 12 ani – 5 mg (sau 10 picături) x 2 ori pe zi; - după 12 ani – 10 mg (sau 10 picături) x 2 ori pe zi sau • Loratadinum (comprimate, capsule - 10 mg; sirop - 1 mg/ml), <i>per os</i>, 7-10 zile: - 2 - 12 ani – 5 mg (sau 5 ml) pe zi; - după 12 ani – 10 mg (sau 10 ml) pe zi.

Vitamine, combinații	• Sol. Acidum ascorbicum (soluție injectabilă - 50 mg/ml), i.v., 3-5 zile: - Copiii până la 5 ani – 4,0-6,0 ml, - Copiii după 5 ani – 10,0-20,0 ml sau • Acidum ascorbicum* (drage - 50 mg) – 7-10 zile, <i>per os</i>: - 5-14 ani - 0,05 x 3 ori pe zi sau • Acidum ascorbicum (comprimate 500 mg) – adulți 500 mg x 2 ori pe zi, 7-10 zile, <i>per os</i> sau • Combinație de vitamine (Revit - drage), <i>per os</i>, 10-14 zile: - 5-7 ani – 1 drajeu de 2 ori pe zi; - după 7 ani – 1 drajeu de 3 ori pe zi.
Crupul difteric	• Terapie cu ser antidifteric (antitoxina difterică) conform formei clinice • Antibiotice • Glucocorticoizi • Bronhodilatatoare (Salbutamolum aerosol) • Antihistaminice • La necesitate (stenoza progresivă) – intubație oro-traheală, sau traheostomie.
Miocardita	• Conform protocoalelor respective „<i>Protocoalele clinice standardizate în urgențe pediatrie</i>”, Chișinău, 2010.
SCID	• Conform protocoalelor respective „<i>Protocoalele clinice standardizate în urgențe pediatrie</i>”, Chișinău, 2010.
Tratamentul purtătorilor de Cd	
Antibiotice	• Erythromycinum* (comprimate – 100 mg, 250 mg) - 40-50 mg/kg/zi (maximum 2 g pe zi), <i>per os</i>, în 2-4 prize pe zi, 7 zile; sau • Benzathini benzylpenicilinum (pulbere pentru suspensie injectabilă: amestec de benzathini benzylpenicillinum + benzylpenicilinum – 600000 UI), o singură doză, i.m., profund: - copii cu greutatea <30 kg – 600 000 UI; - copii cu greutatea ≥30 kg – 1 200 000 UI; - adolescenți și adulți – 1 200 000 UI Notă: ➤ Culturile de control trebuie obținute la cel puțin 2 săptămâni după terminarea terapiei. ➤ În caz de rezistență tulpinilor la eritromicinum, se recomandă azitromicinum, claritromicinum sau fluorochinolonele.
Externarea din spital	Caseta 35
Notă:	* Nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor.

C.2.10.4. Identificarea persoanelor de contact cu pacientul de difterie orofaringiană și tratamentul lor profilactic

Caseta 32. Identificarea persoanelor de contact cu pacientul de difterie orofaringiană și tratamentul lor profilactic

- Identificarea persoanelor de contact în familie, cămine, colectivități de copii, personalului medical expus la secreții nazofaringiene, persoanelor care îngrijesc copiii bolnavi de difterie.
- Supravegherea lor în termen de 7 zile de la ultimul contact.
- Aprecierea statutului imun.
- Efectuarea investigațiilor bacteriologice din nas și faringe (și alte locuri) pentru *C. diphtheriae*.
- Efectuarea tratamentului profilactic antimicrobian cu **Erythromycinum*** administrare orală (40-50 mg/kg pe zi timp de 7-10 zile, maxim 1 g/zi) sau administrare intramusculară doza unică de **Benzathini benzylpenicilinum** (600.000 UI pentru copii <30 kg și 1,2 milioane UI pentru copii cu greutatea ≥30 kg și adulți). Culturile de control faringiene și nazale la Cd trebuie efectuate după finisarea terapiei pentru contactele dovedite a fi purtători. Dacă cultura este pozitivă, se administrează Erythromycinum un curs suplimentar de 10 zile, și se repetă culturile de control.
- Contactele care nu pot fi monitorizate trebuie să primească Benzathini benzylpenicilinum, nu Erythromycinum, iar dacă nu sunt pe deplin imunizați sau dacă starea de imunizare este necunoscută, ei ar trebui să fie imunizați cu vaccin DTP, DT sau Td, după caz.
- Utilizarea antitoxinei difterice ecvine la contacte apropiate neimunizate nu este recomandată deoarece nu există dovezi că antitoxina oferă beneficii suplimentare.

Caseta 33. Identificarea persoanelor de contact cu pacientul bolnav de difterie cutanată

- ✓ Cazurile de difterie cutanată sunt de obicei cauzate de infecții cu tulpini netoxigene de *C. diphtheriae*.
- ✓ Dacă o tulpină toxigenă de *C. diphtheriae* este eliminată dintr-o leziune cutanată, trebuie întreprinse investigații și profilaxia contactului apropiat, ca în cazul difteriei respiratorii.
- ✓ Dacă se știe că un caz de piele este asociat cu o tulpină non-toxigenă, nu este necesară testarea de rutină sau profilaxia expunerii.

C.2.11. Evoluția și prognosticul

Caseta 34. Aspecte evolutive ale difteriei

- În formele ușoare și medii ale difteriei (difteria faringoamigdaliană localizată, nazală, laringiană durata bolii este de 7-14 zile
- În formele severe (difteria toxică, formele asociate grave) pe fundalul tratamentului adecvat și precoce în 5-7 zile survine stabilizarea clinică, iar vindecarea completă, în lipsa complicațiilor – în 10-14 zile, având în continuare un prognostic favorabil
- Sunt posibile complicații (miocardita, neuropatia) care vor necesita o perioadă de tratament îndelungat
- După vindecarea clinică se poate înregistra stare de portaj de *C.diphtherie*
- Pot fi cazuri letale (În RM în 7 ani (1991-1997) au fost înregistrate 1011 cazuri de difterie, cu 47 (4,64%) de decese.

C.2.12. Criterii de externare

Caseta 35. Criterii de externare a pacienților cu difterie

- Vindecare clinică (temperatura normală 3 zile și mai mult, dispariția semnelor de inflamație locală: hiperemie, edem, pseudomembrane), edem cervical absent
- Lipsa complicațiilor
- Hemoleucograma, urograma, ECG fără modificări patologice
- Două rezultate bacteriologice negative la Cd din faringe și nas, sau/și din alte localizări a procesului difteric la interval de 1-2 zile după 3 zile de la finisarea antibioterapiei
- Durata spitalizării – 10-14 zile, în forme severe și complicații - mai mult

C.2.13. Supravegherea

Caseta 36. Supravegherea postexternare a pacienților cu difterie

- Va fi efectuată de către medicul de familie cu consultul medicului infecționist și medicului epidemiolog
- La apariția unor complicații tardive specifice (miocardita, neuropatie) – consultul specialiștilor și tratamentul în conformitate cu vezi „*Protocoalele clinice standardizate în urgențe pediatrie*”, Chișinău, 2010.

Caseta 37. Vaccinarea antidifterică a pacienților care au suportat difteria

Pacienții care se vindecă de difterie trebuie să primească antitoxină difterică în funcție de statutul vaccinal anterior și vârstă:

- cei nevaccinați vor primi o vaccinare antidifterică completă
- cei vaccinați anterior vor primi o doză de rapel cu vaccin DTP (copii) sau DT (adolescenți și adulți)
- **dacă purtătorii nu sunt imunizați** - trebuie să fie vaccinați imediat complet (cu toate dozele).
- **dacă un purtător a fost imunizat anterior, dar nu a primit un rapel în decurs de 1 an** - trebuie administrată o doză de rapel dintr-un preparat care conține toxoid difteric (DTP, DT sau Td, în funcție de vârstă).

Notă: Vaccinarea va fi efectuată după externare din spital la nivel de medicină primară în alt loc anatomic decât cel în care a fost administrat serul antidifteric. Așteptați 3 săptămâni după administrarea DAT înainte de vaccinare.

C.2.14. Reabilitarea

Pacienții, care au suportat difterie cu complicații cardiovasculare și/sau neurologice, vor necesita reabilitarea conform protocoalelor respective și recomandărilor specialiștilor.

C.2.15. Stările de urgență (vezi „*Protocoalele clinice standardizate în urgențe pediatrie*”, Chișinău, 2010)

C.2.16. Complicațiile în difterie

Caseta 38. Complicațiile difteriei orofaringiene

A. Miocardita (cardiomiopatia)difterică

Poate fi precoce (din prima săptămână până la ziua 21 a bolii) sau tardivă (în săptămână a 3-4 a bolii)

Semne clinice:

- ✓ Tahicardie sau bradicardie
- ✓ Tulburări de ritm
- ✓ Hipotensiune arterială

✓ Semne de insuficiență cardiacă (puls slab, tegumentele palide, extremități reci) ✓ Matitate cardiacă ✓ Zgomotele cardiace asurzite ✓ Suflu sistolic apical ✓ Tahipnee ✓ Hepatomegalie ✓ ECG: QRS mic în derivațiile standard, tahicardie sinusală, unda T aplatizată/inversată, bloc atrio-ventricular ✓ Cardiomegalie <u>După severitate:</u> - Ușoară (în săptămâna 2-a – 3-a a bolii); - Medie (săptămâna 2-a spre sfârșit); - Severă (prima săptămână).
B. Neuropatii diferite
✓ Mononeurite (IX, X, III, VII, XII perechi) ✓ Polineuropatii: - precoce (1-2 săptămâna a bolii) - tardive (35-55 zile a bolii) <u>Nota:</u> Pareza vâului palatin cea mai frecventă și precoce complicație
C. Alte complicații:
✓ Nefropatii ✓ Pneumopatii ✓ Șoc anafilactic ✓ Boala serului ✓ Asfixia prin aspirația membranelor fibrinoase

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Prestatorii de asistență medicală primară	Personal: • medic de familie • asistent al medicului de familie Aparataj, utilaj: • mască chirurgicală/respirator • costum de protecție • halat chirurgical de unică folosință • ochelari de protecție • mănuși medicale de protecție nesterile • bonetă medicală • bahile medicale nesterile • pulsoximetru portabil • termometru infraroșu non-contact • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf portabil • oftalmoscop • cântar medical • laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui, analizei biochimice a sângelui și sumarului urinei • perfuzoare • catetere • seringi • spatule linguale sterile • dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini • dezinfectant pentru suprafețe • dozatoare pentru dezinfectante • săpun lichid • șervete de hârtie Medicamente: • Antibiotice (Penicillinum*, Benzathini benzylpenicilinum, Erythromycinum*, Azithromycinum, Clarithromycinum, Fluconazolum) • Antiseptice (Nitrofuralem, Hidrocarbonat de sodiu 2%*) • Antipiretice (Paracetamol, Ibuprofenum) • Antihistamine H1 (Chloropyraminum, Cetirizinum, Loratadinum)
D.2. Prestatorii de asistență medicală urgență prespitalicească (echipele de AMU)	Personal: • medic • asistent medical/felcer Aparataj, utilaj: • mască chirurgicală/respirator • costum de protecție • halat chirurgical de unică folosință • ochelari de protecție • mănuși medicale de protecție nesterile • bonetă medicală • bahile medicale nesterile

	• pulsoximetru portabil • termometru infraroșu non-contact • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf portabil • oftalmoscop • cântar medical • perfuzoare • catetere • seringi • spatule linguale sterile • dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini • dezinfectant pentru suprafețe • dozatoare pentru dezinfectante • săpun lichid • șervete de hârtie Medicamente: • Antipiretice (Ibuprofenum, Paracetamolum, sol. Metamizoli natrium, sol. Diphenhydraminum) • Anticonvulsivante (sol. Diazepamum rectal, sol. Diazepamum) • Glucocorticoizi (sol. Prednisolonum, sol. Dexamethasonum) • Oxigen
D.3. Prestatorii de servicii medicale specializate de ambulator	Personal: • medic-infecționist • medic infecționist-pediatru • asistent medical • acces la consultații calificate (nefrolog, cardiolog, neurolog, ORL) Aparataj, utilaj: • mască chirurgicală/respirator • costum de protecție • halat chirurgical de unică folosință • ochelari de protecție • mănuși medicale de protecție nesterile • bonetă medicală • bahile medicale nesterile • pulsoximetru portabil • termometru infraroșu non-contact • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf portabil • oftalmoscop • cântar medical • laborator clinic standard pentru determinarea analizei

	generale a sângelui, analizei biochimice a sângelui și sumarului urinei • perfuzoare • catetere • seringi • spatule linguale sterile • dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini • dezinfectant pentru suprafețe • dozatoare pentru dezinfectante • săpun lichid • șervete de hârtie
	Medicamente: • Antibiotice (Penicillinum*, Benzathini benzylpenicilinum, Erythromycinum*, Azithromycinum, Clarithromycinum, Fluconazolum) • Antiseptice (Nitrofuralem, Natrii Hidrocarbonas 2%*) • Antipiretice (Paracetamolom, Ibuprofenom) • Antihistamine H1 (Chloropyraminum, Cetirizinum, Loratadinum)
D.4. Prestatorii de servicii medicale spitalicești (secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale, republicane și spitale de boli infecțioase. Secțiile reanimare și terapie intensivă)	Personal: • medici infecționiști • medici infecționiști-pediatri • medici reanimatologi, anesteziologi • medic endoscopist • medici de laborator • asistente medicale • acces la consultații calificate (nefrolog, cardiolog, neurolog, ORL) • infirmieră Aparataj, utilaj: • mască chirurgicală/respirator • costum de protecție • halat chirurgical de unică folosință • ochelari de protecție • mănuși medicale de protecție nesterile • bonetă medicală • bahile medicale nesterile • pulsoximetru portabil • termometru infraroșu non-contact • fonendoscop • tonometru • electrocardiograf portabil • aparat de USG (posibil portabil) • oftalmoscop • cântar medical • laringoscop • aparat pentru respirație asistată • laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui, analizei biochimice a sângelui și

	sumarului urinei • aparat pentru determinarea echilibrului acido-bazic • butelie de oxigen sau centrală de oxigen medical • cateter pentru oxigenare • mască pentru oxigen • sondă nazo-gastrică • cateter urinar • lineomat • aspirator electric • cardiomonitor • catetere i.v. periferice • sisteme Butterfly • perfuzoare • catetere • seringi • spatule linguale sterile • dezinfectant pe bază de alcool pentru mâini • dezinfectant pentru suprafețe • dozatoare pentru dezinfectante • săpun lichid • șervete de hârtie
	Medicamente: • Ser antidifteric (antitoxina) • Antibiotice (Penicillinum*, Benzathini benzylpenicilinum, Erythromycinum*, Azithromycinum, Clarithromycinum, Cefotaximum, Ceftriaxonum, Cefazolinum, Fluconazolum) • Glucocorticoizi (sol. Dexamethasonum) • M-N-colinomimetice - remedii anticolinesterazice (sol. Neostigmini methylsulphas) • Anticonvulsivante (sol. Diazepamum rectal, sol. Diazepamum, sol. Lorazepamum, sol. Phenobarbitalum) • Diuretice (sol. Mannitolum*, sol. Furosemidum) • Antipiretice (Paracetamolum, Ibuprofenum, sol. Metamizoli natrium, sol. Diphenhydraminum) • Antihistamine H1 (sol. Chloropyraminum, Chloropyraminum, Cetirizinum, Loratadinum) • Soluții perfuzabile (sol. Glucosum, sol. Natrii chloridum + Kalii chloridum + Calcii chloridum, sol. Natrii chloridum) • Substituenți de plasmă și fracțiuni proteice plasmatică (sol. Albuminum) • Bronhodilatatoare (Salbutamolum aerosol) • Antiseptice (Nitrofuraleum, Hidrocarbonat de sodiu 2%*) • Vitamine (sol. Acidum ascorbicum, Acidum ascorbicum*, Combinație de vitamine – Revit, sol. Thiamini hydrochloridum, sol. Pyridoxinum) • Oxigen medical

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Obiectivele	Indicator	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A facilita depistarea precoce (în primele 12-24 de ore ale bolii) a bolnavilor cu difterie forme tipice, atipice și acordarea primului ajutor medical la etapa prespitalicească	1.1. Ponderea pacienților cu difterie, cărora li sa stabilit diagnosticul precoce (în primele 12-24 de ore de la debutul bolii), pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu difterie, cărora li sa stabilit diagnosticul precoce (în primele 12-24 de ore de la debutul bolii), pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au suportat difterie pe parcursul ultimului an, de pe lista medicului de familie
		1.2. Proporția pacienților cu difterie forme grave, cărora li sa acordat primul ajutor la etapa prespitalicească, conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul unui an (în %)	Numărul de pacienți cu difterie forme grave, cărora li sa acordat primul ajutor la etapa prespitalicească, conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au suportat difterie, forme grave pe parcursul ultimului an, de pe lista medicului de familie
2.	A spori calitatea tratamentului și monitorizarea pacienților cu difterie forme grave în staționar	3.1. Proporția pacienților cu difterie forme grave tratați și monitorizați în staționar conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu difterie forme grave tratați și monitorizați în staționar conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu difterie forme grave tratați în staționar, pe parcursul ultimului an
3.	A facilita supravegherea convalescenților după difterie	4.1. Proporția convalescenților după difterie supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul unui an (în %)	Numărul convalescenților după difterie supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor PCN „Difteria”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au suportat difterie pe parcursul ultimului an, de pe lista medicului de familie
4.	A contribui la reducerea maximă a complicațiilor la pacienți cu difterie	5.1. Proporția pacienților cu difterie care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an (în %)	Numărul pacienților cu difterie care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au suportat difterie pe parcursul ultimului an, de pe lista medicului de familie

Anexa 1.

Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare

(Ordinul MS RM Nr.533 din 14 iunie 2023 „Cu privire la aprobarea listei bolilor transmisibile și a problemelor de sănătate speciale conexe supuse înregistrării și notificării în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică, precum și a definițiilor de caz”)

DIFTERIA - A36

Criterii clinice

Orice persoană care prezintă cel puțin una dintre următoarele forme clinice:

➤ *Difterie respiratorie clasică:*

- O afecțiune a tractului respirator superior manifestată prin laringită sau rinofaringită sau amigdalită

ȘI

- o membrană/pseudomembrană aderentă.

➤ *Difterie respiratorie ușoară:*

- O afecțiune a tractului respirator superior manifestată prin laringită sau rinofaringită sau amigdalită

FĂRĂ

- o membrană/pseudomembrană aderentă.

➤ *Difterie cutanată:*

- Leziuni ale pielii

➤ *Difterie cu alte localizări:*

- Leziuni ale conjunctivelor sau ale mucoaselor.

Criterii de laborator

Izolarea *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans* sau *Corynebacterium pseudotuberculosis* producătoare de toxine dintr-o probă clinică.

Criterii epidemiologice

Cel puțin una dintre următoarele legături epidemiologice:

- transmitere de la om la om;
- transmitere de la animal la om.

Clasificarea cazurilor

C. Caz posibil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice pentru difterie respiratorie clasică.

D. Caz probabil

Orice persoană care îndeplinește criteriile clinice pentru difterie (difterie respiratorie clasică, difterie respiratorie ușoară, difterie cutanată, difterie cu alte localizări) care are o legătură epidemiologică cu un caz uman confirmat sau care are o legătură epidemiologică implicând transmitere de la animal sau la om.

D. Caz confirmat

Orice persoană care îndeplinește criteriile de laborator ȘI care prezintă cel puțin una dintre formele clinice.

Anexa 2. Indicațiile de utilizare a serului antidifteric - Antitoxinei Difterice (ATD)

NB. În caz de utilizare a serului antidifteric (Antitoxinei Difterice) neînregistrat în RM, se vor aplica schemele de introducere prezentate în instrucțiunile care însoțesc produsul.

Indicațiile de utilizare a serului antidifteric - Antitoxinei Difterice (ATD) date OMS

1. Pentru tratamentul cazurilor de difterie suspectate
2. Pentru tratamentul infecțiilor confirmate cu *C. ulcerans* sau *C. diphtheriae*

Nota informativă

- antitoxina difterică nu trebuie utilizată pentru profilaxia difteriei.
- contactelor neimunizate trebuie administrat vaccin cu conținut difteric și tratament profilactic cu antibiotice.

Dozare

Dozarea antitoxinei difterice este determinat de severitatea și durata bolii, așa cum se arată în tabelul de mai jos. Doza este aceeași pentru adulți și copii.

Forma difteriei	Doza ATD în UA
Difteria faringiană sau laringiană cu durata bolii până la 2 zile	20 000-40 000
Difteria nazofaringiană	40 000-60 000
Difteria orofaringiană cu durata bolii mai mult de 3 zile - membrana extinsă și/sau edem cervical („gât de taur”)	80 000-100 000
Forma cutanată (în cazuri rare este indicat tratament cu ATD)	20 000-40 000

Conform datelor OMS-ului, ATD are o valoare limitată în forma cutanată a difteriei. În majoritatea infecțiilor cutanate, absorbția de toxine la scară largă este puțin probabilă și, prin urmare, riscul de administrare a antitoxinului este de obicei considerat substanțial mai mare decât orice beneficiu. Cu toate acestea, dacă ulcerul cutanat este suficient de mare (adică mai mult de 2 cm²) și membranos, atunci antitoxina poate fi justificată.

Nota: Rețineți că această indicație va fi diferită de doza și indicațiile de administrare din instrucțiunea distribuită împreună cu produsul (ATD). Se urmează protocolul.

Administrare

Precauții pentru administrare

Înainte de administrare, trebuie luată un anamnezic detaliat, inclusiv:

- administrarea anterioară de anti-toxină ecvină
- alergie cunoscută (de exemplu, rinită alergică) după expunerea la cai sau alte animale.

Calea de administrare

Calea intravenoasă este calea preferată de administrare a ATD, în special în cazurile severe. Doza de antitoxină trebuie dizolvată în 250-500 ml soluție fiziologică (clorură de sodiu 0,9%) și se administrează lent, timp de 2-4 ore, se monitorizează pentru anafilaxie.

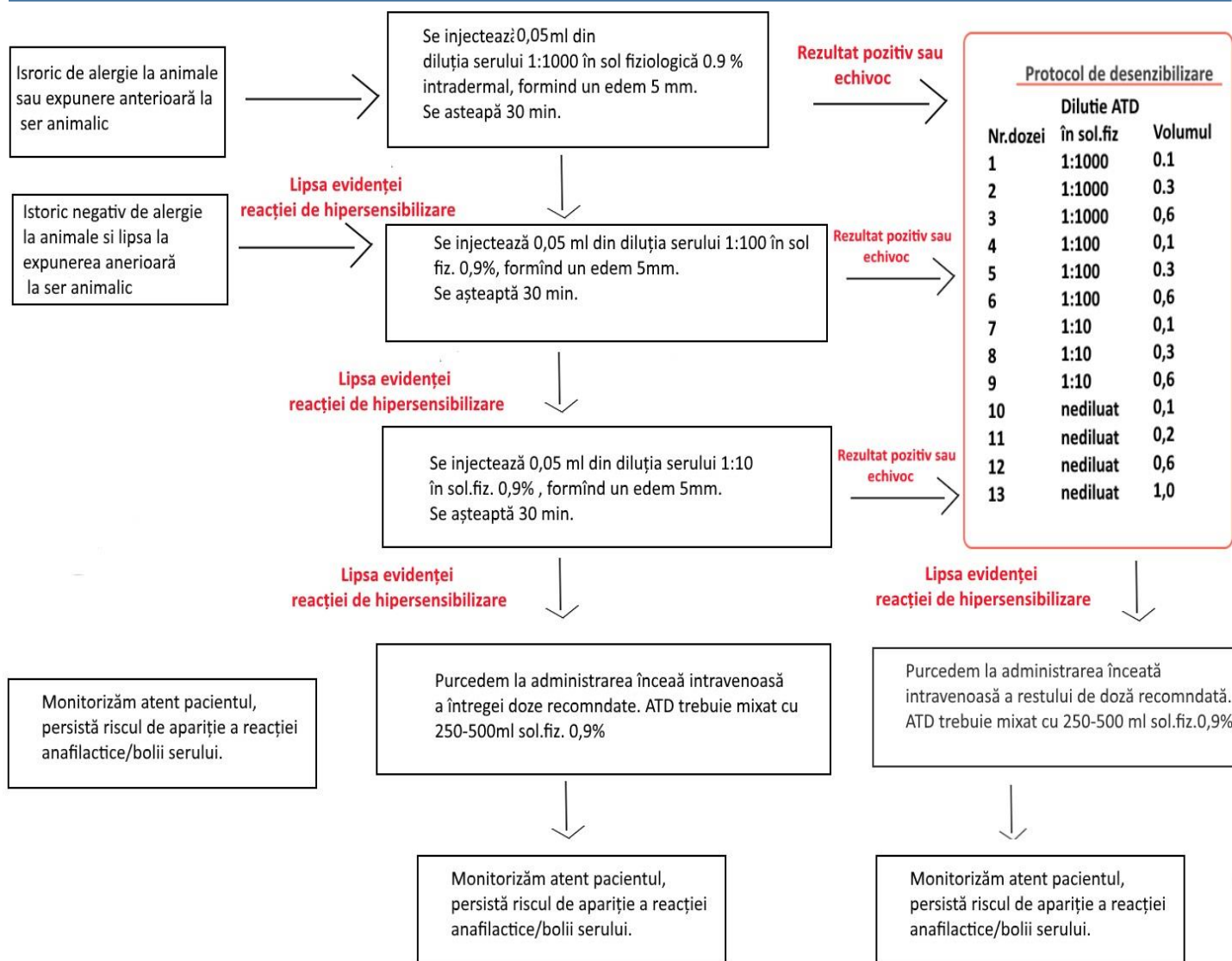
Temperatura

Antitoxina trebuie încălzită la 32-34°C (90-95°F) înainte de injectare. Încălzire peste temperatura recomandată ar trebui să fie evitată cu atenție, deoarece ATD va denatura.

Dozare

1. Efectuați teste de sensibilitate și desensibilizare dacă este necesar.
2. Dați întreaga doză de tratament a antitoxinei IV (or IM) într-o singură administrare (cu excepția cazului când sunt necesare serii de injecții pentru desensibilizare)

Rezumat al administrării DAT în funcție de istoricul pacientului și testul de sensibilitate



Pentru testarea intradermică, efectuați diluții în serie după cum urmează:

- diluție 1:10 = 0,1 ml ser + 0,9 ml soluție fiziologică 0,9%
- diluție 1:100 = 0,1 ml diluție 1:10 + 0,9 ml soluție fiziologică 0,9%
- diluție 1:1000 = 0,1 ml diluție 1:100 + 0,9 ml soluție fiziologică 0,9%

Notă:

Utilizarea recentă a unui antihistaminic (în ultimele 48-72 ore) - inclusiv antihistaminice prezente în preparate medicală, cum ar fi remedii împotriva tusei - pot interveni cu testul intradermic. În acest caz, fie căutați sfatul unui specialist în alergii să efectueze screeningul utilizând un test control pozitiv (histaminic) și negativ (salină); sau urmați protocolul de desensibilizare pentru cazul cu un test intradermic pozitiv.

Desensibilizarea la ATD

Pacienții cu teste de sensibilitate pozitivă la sau cu un istoric care sugerează risc crescut de administrare a DAT (chiar și cu un răspuns negativ sau echivoc testul intradermic) trebuie supuși desensibilizării, după cum se arată în tabelul de mai sus. Traseul IV este considerat mai sigur deoarece oferă un control mai bun. Administrați diluțiile la intervale de 15 minute.

Pentru desensibilizare:

- diluție 1:10 = 1 ml (antitoxină) + 9,0 ml de soluție salină (soluție de clorură de sodiu 0,9%)
- diluție 1: 100 = 1 ml (diluție 1:10) + 9,0 ml soluție salină
- diluție 1: 1000 = 0,1 ml (diluție 1:10) + 9,9 ml soluție salină

Protecția împotriva anafilaxiei oferită prin acordarea ATD în conformitate cu acest protocol de desensibilizare, necesită ca nici o întrerupere să nu aibă loc în timpul administrării dozelor; dacă apare o întrerupere, protecția este pierdută.

Dacă nu apare reacție de hipersensibilitate, administrați cantitatea rămasă de antitoxină precum este menționat în schema de mai sus.

Sarcină

Antitoxina difterică trebuie utilizată cu prudență în timpul sarcinii.

Depozitare

A se păstra la 2° până la 8°C. Odată ce flaconul este deschis, trebuie utilizat preparatul imediat.

Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical pentru PCN „Difteria la copil”

Fișa standardizată de audit medical pentru pacient cu difterie			
Nr.	Domeniu	Definiții și note	Caz
1.	Denumirea IMSP evaluată prin audit		
2.	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact	
3.	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f. 300/e		
4.	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA; necunoscut = 9	
5.	Genul/sexul pacientului	masculin = 1; feminin = 2; 9 = nu este specificat	
6.	Mediul de reședință a pacientului	urban = 1; rural = 2	
7.	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact	
8.	Patologia	Difteria	
INTERNAREA			
9.	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; spital = 4; instituție medicală privată = 5; alte instituții = 6; necunoscut = 9	
10.	Data și ora adresării primare după ajutor	ZZ/LL/AAAA; ora (00:00); necunoscut = 9	
11.	Data și ora internării în spital	ZZ/LL/AAAA; ora (00:00); necunoscut = 9	
12.	Secția de internare	departamentul de urgență = 0; secția de profil boli infecțioase = 1; secția de terapie intensivă = 2	
13.	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1 oră = 2; nu se cunoaște = 9	
14.	Durata spitalizării (zile)	număr de zile; necunoscut = 9	
15.	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
16.	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA; 9 = necunoscută	
17.	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9	
18.	Tratament administrat la UPU	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9	
DIAGNOSTICUL			
19.	Folosirea setului de criterii de clasificare și diagnostic	Au fost efectuate după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9	
20.	Gradul de severitate	ușoară=1 ; medie = 2; severă = 3	
21.	Investigații paraclinice obligatorii	nu = 0; da = 1; analiza sângelui = 2; analiza urinei = 3; ECG = 4; necunoscut = 9	
22.	Investigații specifice	nu = 0; da = 1	
23.	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 9; necunoscut = 9 cardiolog = 2; ORL = 3; nefrolog = 6; neurolog = 7; alți specialiști = 8	
24.	Estimarea riscului complicațiilor	risc mic = 2; risc moderat = 3; risc înalt = 4 necunoscut = 9.	
25.	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
26.	Starea pacientului/ei la internare (gravitatea)	ușoară = 2; medie = 3; severă = 4	
27.	Maladii concomitente	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	

28.	Factorii de risc	nu = 0; da = 1; diagnosticul întârziat = 2; tratamentul întârziat = 3; forme clinice severe = 4; complicații toxice severe = 5; forme clinice asociate = 6; reacții alergice la antibiotice = 7; vârsta copilului până la 5 ani = 8; necunoscut = 9	
TRATAMENTUL			
29.	Tratamentul cu ATD	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
30.	Ziua bolii, când a fost administrat ATD	Prima zi = 0; a 2-3-a zi = 1; a 3-4 zi = 2; a 4-5-a zi = 3; peste 5 zile de boală = 4; necunoscut = 9	
31.	Efecte adverse înregistrate la tratamentul cu ATD	nu = 0; da = 1; șoc anafilactic = 2; boala serului = 3; reacție febrilă = 4; necunoscut = 9	
32.	Antibioticoterapia	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
33.	Unde a fost inițiat tratamentul cu antibiotice	AMP = 1; AMU = 2; spital = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; necunoscut = 9	
34.	Efecte adverse înregistrate la antibiotice	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
35.	Corticoterapia	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9	
36.	Rezultatele tratamentului	vindecare = 1; ameliorare = 2; fără schimbări = 3; agravare = 4; complicații = 6; deces = 7; necunoscut = 9	
37.	Respectarea criteriilor de externare documentate	nu = 0; da = 1; diagnosticul precizat desfășurat = 2; rezultatele investigațiilor efectuate = 3; recomandări explicite pentru pacient/apartinători = 4; recomandări pentru medic de familie = 5; necunoscut = 9	
38.	Data externării	ZZ/LL/AAAA; necunoscut = 9	
39.	Data transferului la alt spital sau decesului	ZZ/LL/AAAA; necunoscut = 9	
40.	Data decesului	ZZ/LL/AAAA; necunoscut = 9	
41.	Cauze decesului	Decesul cauzat de complicațiile = 1; Alte cauze de deces = 2; nu se cunoaște = 9	

Anexa 4. Criterii pentru diagnosticarea difteriei prin metode speciale

Metoda bacteriologică este fundamentală pentru confirmarea diagnosticului. Alte metode de diagnostic au o importanță secundară. În ziua internării la spital a pacienților și apoi timp de 2 zile consecutive, indiferent de numirea antibioticelor, examinarea lor bacteriologică se efectuează pentru prezența agentului cauzator al difteriei.

Pentru a lua materialul, se utilizează tampoane sterile de bumbac uscat (sau dacron); este, de asemenea, posibil să le preparați în condiții de laborator, ținând cont de cerințele documentației de reglementare și metodologice. Materialul din orofaringe și nas se ia cu tampoane separate, pe stomacul gol sau nu mai devreme de 2 ore după masă, înainte de gargare sau alte tratamente. Materialul este luat în lumină bună, folosind o spatulă, fără a atinge limba cu tamponul și suprafețele interioare ale obrajilor și dinților. Un tampon este utilizat pentru colectarea materialului din zonele orofaringiene - amigdalele, arcadele palatului moale, uvula și, dacă este necesar, din spatele faringelui. În prezența plăcii, materialul patologic trebuie luat de la marginea țesuturilor afectate și sănătoase, apăsând ușor pe ele cu un tampon. Pentru a lua material din nas, se folosește un alt tampon, care este introdus adânc mai întâi într-unul și apoi în celălalt pasaj nazal, colectând material de pe pereți și septul nasului, fără a atinge aripile nasului din exterior.

În cazul difteriei altor localizări (ochi, urechi, piele, răni, organe genitale), pe lângă materialul din zonele afectate, materialul este preluat din orofaringe și nas. În cazul indicațiilor pentru examinarea difteriei și a prezenței simultane a membranelor mucoase și a pielii afectate în colțul gurii, examinarea acestor zone se efectuează cu un tampon separat și în același timp se ia material din orofaringe și nas.

În laringoscopie directă, materialul (mucus, membrane) este colectat direct din laringe. În cazurile de intervenție chirurgicală, pentru examinarea bacteriologică, mucusul trebuie prelevat din tubul de traheotomie endotraheală, precum și membranele zdrobite în timpul operației.

În difterie cutanată, este necesar să ștergeți suprafața acesteia cu mișcări de ștergere cu tifon steril sau tampon umezit cu soluție salină sterilă, ridicați cu grijă sau îndepărtați crustele. După aceea, cu un tampon conceput pentru a lua material pentru difterie, luați secretul din zona afectată. În același timp, materialul este preluat din orofaringe și nas.

Postmortem, pentru a identifica *Corynebacterium diphtheriae*, materialul trebuie prelevat din amigdalele, laringele și cavitatea nazală (mucus, membrane), în localizări rare - din conjunctivă, mucoase ale organelor genitale, esofag și stomac. Având în vedere că difteria este o toxiinfecție, alte organe (inimă, ficat etc.) sunt examinate numai pentru a identifica leziunile toxice.

Tampoanele trebuie livrate în laborator în cel mult 3 ore de la preluarea materialului. În sezonul rece, pentru a preveni înghețarea, materialul este livrat în laboratorului bacteriologic în pungi termice.

Dacă este imposibil să livrați materialul testat în laboratorul bacteriologic la timp (cel mult 3 ore) sau dacă examinarea se efectuează după amiază, materialul din orofaringe și din nas este inoculat cu un tampon pe o cutie Petri cu un mediu nutritiv împărțit în metoda jumătății). În acest caz, o jumătate din cutie Petri este destinat materialului din orofaringe, cealaltă - pentru materialul din nas. Apoi, culturile sunt plasate într-un termostat la 37°C până a doua zi dimineață, după care sunt livrate în laboratorul bacteriologic (indicând momentul inoculării materialului). În localizări rare, inocularea materialului din fiecare zonă afectată se efectuează pe o cutie Petri separată cu un mediu nutritiv. Personalul medical care efectuează colectarea, transportul și însămânțarea

materialului trebuie instruit în laboratorul bacteriologic cu privire la regulile de prelevare și însămânțare a materialului pe medii nutritive.

Dacă este imposibil să se organizeze inocularea materialului pe cutie Petri, este permisă inocularea materialului în eprubete cu un mediu de transport pentru conservarea și creșterea agentului patogen al difteriei, care se prepară în condiții de laborator și în conformitate cu documentația de reglementare și metodologică. Utilizarea mijloacelor de transport comerciale destinate cercetării microflorei orofaringelui și nasului nu este permisă, datorită faptului că compoziția acestor medii nu îndeplinește condițiile pentru cultivarea agentului cauzal al difteriei, ceea ce duce la pierderea de material patologic.

În cazul utilizării unui mediu de transport pregătit în condiții de laborator în conformitate cu documentele de reglementare, materialul este colectat cu un tampon uscat, scufundat într-o eprubetă cu mediu și asigurați-vă că dopul tamponului nu se udă. Trebuie avut în vedere faptul că utilizarea unui mediu de transport crește cu o zi timpul de emisie a răspunsului final, deoarece după ce a crescut într-un termostat la 37°C în dimineața următoare, materialul este livrat în laboratorul bacteriologic pentru inocularea ulterioară pe cutii Petri cu mediu nutritiv selectiv.

Cutii Petri neinoculate (curate) cu mediu de cultură selectiv și eprubete cu mediu de transport sunt livrate către instituțiile medico-sanitare din laboratorul bacteriologic. Depozitarea mediului de cultură se efectuează la frigider la 4-6°C: plăci cu mediu - nu mai mult de trei zile; eprubete cu mediu de transport - nu mai mult de 10 zile. Înainte de a lua și a inocula materialul, acestea trebuie scoase din frigider și încălzite la temperatura camerei.

Anexa 5. Ghidul pentru pacient/materialele informaționale pentru pacienți cu difterie

Difteria

(Ghid pentru pacienți, părinți și persoane de îngrijire)

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor cu difterie în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. În ghid se explică indicațiile adresate pacienților cu difterie, dar și familiilor acestora, părinților și persoanelor de îngrijire, la fel și tuturor celor care doresc să cunoască mai multe despre această infecție și consecințele ei.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de îngrijire și tratament ale difteriei, care trebuie să fie disponibile în serviciul de sănătate. Nu sunt descrise în detalii maladia, analizele și tratamentul necesar. Despre acestea veți afla de la medicul de familie, infecționist. În ghid veți găsi exemple de întrebări pe care le veți putea adresa pentru a obține explicații. Sunt prezentate și surse suplimentare de informații.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți includ:

- ✓ Modul în care medicii trebuie să stabilească dacă o persoană suferă de difterie
- ✓ Tratamentul diverselor forme de difterie la copil la etapa prespitalicească, sau la spital
- ✓ Urgențele în difterie și tratamentul lor
- ✓ Modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu difterie după externarea din spital.

Asistența medicală la care trebuie să beneficiați

Tratamentul și îngrijirea medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerare necesitățile și preferințele Dvs. personale. Aveți dreptul să fiți informat pe deplin și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu respect, sensibilitate și înțelegere și să vă explice simplu și clar ce este difterie și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Informația pe care o veți primi de la cadrele medicale trebuie să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale tuturor tratamentelor.

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să ia în considerare necesitățile religioase, etnice și culturale pe care le aveți. Trebuie să se ia în considerare și alți factori: dezabilitățile fizice, problemele de vedere, sau auz, dificultățile de citire și vorbire.

Difteria: Difteria este o boală infecțioasă acută, produsă de *Corynebacterium diphtheriae* care în poarta de intrare provoacă edem și false membrane, iar prin difuzarea în organism a unei exotoxine foarte puternice provoacă leziuni toxice în diverse organe.

Instruire și echipament

Medicii de familie, medicii de la serviciul de urgență și asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să examineze un pacient cu difterie, îndeosebi cu o afecțiune a căilor respiratorii superioare caracterizată prin prezența membranelor aderente pe o amigdală/ambele amigdale, faringe și/sau nas în combinație cu durere de gât, febră ușoară; sau în caz de difterie extrarrespiratorie caracterizată prin ulcere specifice ale tegumentelor, conjunctivei, urechilor, organelor genitale.

Diagnosticarea difteriei

Examenele de laborator a pacienților cu difterie trebuie să includă 1-2 analize generale ale sângelui, 1-2 analize generale ale urinei, ECG (la necesitate repetată), iar pentru confirmarea etiologică a diagnosticului sunt necesare culturi din orofaringe și nas (sau de pe tegumente, alte mucoase afectate) la *Corynebacterium diphtheriae* și analize serologice – titru de anticorpi în debutul bolii și în dinamică.

După obținerea rezultatelor de laborator medicul trebuie să discute rezultatul cu Dvs. și să vă comunice modalitățile de tratament.

Tratamentul medicamentos

În toate cazurile suspecte de difterie medicul de familie sau medicul de la urgență este obligat să spitalizeze pacientul în spital sau secție de boli contagioase.

Diagnosticul de difterie stabilit (posibil, probabil, confirmat) indică inițierea imediată a tratamentului cu ser antidifteric și antibiotice în condiții de spital.

Tratamentul nemedicamentos

Medicul de familie și asistenta medicală trebuie să discute cu Dvs. alimentația și programul de exerciții fizice necesare. După externare din spital medicul de familie trebuie să supravegheze starea sănătății Dvs., să consulte medicii: cardiolog, nefrolog, neurolog, ORL (la necesitate).

Întrebări despre medicamentele utilizate în difterie

- ✓ Explicați-mi de ce ați ales să-mi prescrieți aceste medicamente?
- ✓ Cum îmi va ajuta medicamentele?
- ✓ Care sunt efectele secundare realizate de acestea medicamente? La care trebuie să atrag atenția îndeosebi?
- ✓ Ce trebuie să fac în caz de efecte secundare, complicații?
- ✓ Cât timp va dura tratamentul?
- ✓ Ce se va întâmpla dacă refuz spitalizarea, medicamentele indicate?
- ✓ Unde mai pot citi despre aceste medicamente?

Întrebări despre evidența tratamentului

- ✓ Există alte medicamente pentru această boală pe care s-ar putea de folosit?
- ✓ Se poate schimba doza medicamentului pe parcurs?
- ✓ Dacă mă voi simți bine, se poate să întrerup medicamentul mai devreme decât a fost indicat?
- ✓ Pe când trebuie să mă programez pentru altă vizită?

Continuarea sau întreruperea tratamentului

De regulă, tratamentul antibacterian al difteriei durează 14 zile. Administrarea antibioticului poate fi întreruptă doar de medicul Dvs. În primele zile a bolii se va administra ser antidifteric, care previne apariția complicațiilor severe și deces. După finisarea tratamentului se vor efectua analize de control (culturi din orofaringe și nas, analiza generală a sângelui, analiza generală a urinei, și la necesitate ECG) pentru depistarea complicațiilor posibile.

BIBLIOGRAFIE

1. Acosta Anna M., MD; Moro Pedro L., MD, MPH; Hariri Susan, PhD; and Tiwari Tejpratap S.P. Tiwari, MD . Diphtheria. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/dip.pdf>
2. Badenschier F, Berger A, Dangel A, Sprenger A, Hobmaier B, Sievers C, et al. Outbreak of imported diphtheria with *Corynebacterium diphtheriae* among migrants arriving in Germany, 2022. *Eurosurveillance* [Internet]. 2022, Nov 17 [cited 2023 Apr 9];27(46):2200849. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.46.2200849>
3. Berger A., Dangel A, Schober T., Schmidbauer B., Konrad R., Marosevic D., et al. Whole genome sequencing suggests transmission of *Corynebacterium diphtheriae*-caused cutaneous diphtheria in two siblings, Germany, 2018. *Eurosurveillance* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2023 Apr 9];24(2):1800683. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.2.1800683>
4. Both L., Neal S., De Zoysa A., Mann G., Czumbel I., Efstratiou A, et al. External Quality Assessments for Microbiologic Diagnosis of Diphtheria in Europe. *Jurnal of Clinical Microbiology*. 2014 Dec;52(12):4381-4.
5. Burdunuc Olga, Bălan Greta, Spînu Constantin [et al.]. *Diagnosticul Microbiologic al Infecțiilor Tractului Respirator*: Ghid. Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova, Agenția Națională pentru Sănătate Publică. – Chișinău, 2021. – 80 p.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Disease Home. Diphtheria. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt01-dip.html>
7. Crișan Alexandru. *Curs de boli infecțioase*. Editura de vest. Timișoara 2015, pp.71-74
8. Cupșa Augustin. *Boli infecțioase transmisibile*. Curs universitar cu recomandări pentru activitățile practice. Editura Medicală Universitară Craiova, 2007, pp. 9.14 – 9.21.
9. Damme K., Peeters N., Jorens P.G., Boiy T., Deplancke M, Audiens H et al. Fatal diphtheria myocarditis in a 3-year-old girl-related to late availability and administration of antitoxin? *Paediatr Int Child Health*. 2018 Nov;38(4):285-289.
10. Diphtheria - Infectious Diseases - MSD Manual Professional Edition [Internet]. [cited 2023 Apr 9]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-positive-bacilli/diphtheria>
11. Diphtheria in England: 2019. Public Health England. Health Protection Report Volume 14 Number 6, 24 March 2020.
12. Diphtheria in England: 2020. Public Health England. Health Protection Report Volume 15 Number 7, 13 April 2021.
13. Diphtheria vaccine: WHO position paper – August 2017. *Weekly epidemiological record*. 2017, pp. 417-435.
14. Diphtheria. MSF Medical Guidelines <https://medicalguidelines.msf.org/en/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html>
15. Diphtheria: the green book, chapter 15. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147952/Green-Book-Chapter-15.pdf
16. Dorobăț Carmen Mihaela, Luca Mihaela Cătălina și a. *Boli infecțioase diagnostic și tratament*. Editura „Gr. T. Popa”, U. M. F. Iași, 2012, pp. 117-122.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance systems overview. Stockholm: ECDC; 2017: <https://www.ecdc.europa.eu/en/diphtheria>
18. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and disease data for diphtheria. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-and-data/monitoring/weekly-threats-reports>
19. Faulkner A, Acosta A, Tiwari TSP. Diphtheria. In: *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 5th edition. Atlanta, USA: U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2011. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/diphtheria/index.html>
20. Guidance on the use of Diphtheria Antitoxin (DAT) Immunoglobulin Handbook. March 2021.
21. Iarovoi P. *Combaterea difteriei în Republica Moldova*. ISTORIA MEDICINEI, 2011, pp.72-76.
22. Immunoglobulin Handbook. Guidance on the use of Diphtheria Anti-toxin (DAT). March 2021. Public Health England. <https://www.gov.uk/government/publications/immunoglobulin-when-to-use/diphtheria-anti-toxin-clinical-guidance-issued-may-2022>
23. Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care. WHO Guidelines. 2014, 156 p.
24. Kasper Dennis L., MD, Fauci Anthony S., MD. *Harrison's Infectious Diseases*. McGraw-Hill eBooks. P.418-425
25. Melnic Anatolie. *Experiența lichidării epidemiei de difterie în Republica Moldova și optimizarea supravegherii epidemiologice a infecției difterice*. Autoreferat al tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2009.
26. Muscat Mark, Gebrie Belete, Efstratiou Androulla, and others. Diphtheria in the WHO European Region, 2010 to 2019. <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.8.2100058>
27. Official Journal of the European Union. Amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European

- Parliament and of the Council.
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:262:0001:0057:EN:PDF>
28. Operational protocol for clinical management of Diphtheria Bangladesh, Cox's Bazar (Version 10th Dec 2017). WORLD HEALTH ORGANIZATION. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/publications/operational-protocol-for-clinical-management-of-diphtheria520a21d7-67b2-4add-8260-e47bf560c927.pdf?sfvrsn=70868342_1&download=true
 29. Ordinul „Cu privire la aprobarea listei bolilor transmisibile și a problemelor de sănătate speciale conexe supuse înregistrării și notificării în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică, precum și a definițiilor de caz”). MS RM, Chișinău, Ordin Nr.533 din 14 iunie 2023.
 30. Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Update: Diphtheria. 16 April 2018, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2018. <https://www.paho.org/en/topics/diphtheria>
 31. Pan American Health Organization. Control of Diphtheria, Pertussis, Tetanus, Haemophilus influenzae type b, and Hepatitis B: Field Guide. Washington, D.C.: Pan American Health Organization (Scientific and Technical Publication No. 604); 2005
https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52716/9275116040_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 32. Pilly E. *Maladies Infectieuses et Tropicales* (27-e edition), 2020, 747: 324-330.
 33. Prisăcaru Viorel. *Epidemiologie specială*. Manual. Chișinău, 2015, p.85-97
 34. Programul Național de Imunizări în Republica Moldova pentru anii 2023-2027.
 35. Protocoale clinice standardizate în urgențe pediatrice Chișinău, 2010.
 36. Public health control and management of diphtheria in England. Guidelines 2023, Version 18. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1178911/diphtheria-guidelines-2023-version-18.3.1.pdf
 37. Reberea Ileana. *Boli infecțioase*. Editura Medicală București, 2000. pp. 141-144.
 38. Red Book. REPORT OF THE COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. TWENTY-NINTH EDITION. American Academy of Pediatrics, 2012, 1096: 306-311.
 39. Rusu Galina. *Boli infecțioase la copii*. Manual (ediția a III-a). Chișinău, 2021. p.8-22.
 40. Rusu Galina. *Boli infecțioase la copii*. Manual. Chișinău, 2012. p.8-19.
 41. Sharma N.C., Efstratiou A., Mokrousov I., Mutreja A., and others. Diphtheria. *Nat Rev Dis Prim* 2019 51, 2019 Dec 5. <https://www.nature.com/articles/s41572-019-0131-y>
 42. Streinu-Cercel Adrian, Aramă Victoria, Calistru Petre Iacob. *Boli infecțioase. Curs pentru studenți și medici rezidenți*. Volumul 1. EDITURA UNIVERSITARĂ "CAROL DAVILA" 2019, pp.71-80.
 43. Truelove Shaun A., Keegan Lindsay T., Moss William J., Chaisson Lelia H., Macher Emilie, Azman Andrew S. and Lessler Justin. Clinical and Epidemiological Aspects of Diphtheria: A Systematic Review and Pooled Analysis. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7312233/pdf/ciz808.pdf>
 44. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Possible Diphtheria Cases Expanded Access Investigational New Drug (IND) Application Protocol BB-IND 11184. Protocol CDC IRB # 4167. Version Number 12.0 February 9, 2023. <https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>
 45. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Expanded Access Investigational New Drug (IND) Application Protocol: Protocol CDC IRB #4167. Version Number 10, June 10, 2022. <https://www.cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf>
 46. Use of Diphtheria Antitoxin (DAT) for Suspected Diphtheria Cases. Expanded Access Investigational New Drug (IND) Application Protocol: Protocol CDC IRB #4167. Version Number 8.0, March 9, 2020.
 47. WHO (1994) Diphtheria. Manual for the Management and Control of Diphtheria in the European Region. WHO, Copenhagen.
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/108107/ICP_EPI_038_%28B%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 48. WHO laboratory manual for the diagnosis of diphtheria and other related infections. 2021. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352275/9789240038059-eng.pdf>
 49. World Health Organization. Diphtheria [website]. 2018 https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-04-diphtheria-r2.pdf?sfvrsn=3840f49a_10&download=true
 50. Zanc Virginia. *Boli infecțioase*, Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 2011 pp. 110-115.
 51. Борисова О.В., Гасилина Е.С., Санталова Г.В., Митрофанов А.В., Овчинникова Т.А. Особенности течения инфекций, сопровождающихся синдромом ангины, у детей (по данным детского инфекционного стационара) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 103-106.
 52. ВОЗ. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний, предотвращаемых вакцинацией. [file:///C:/Users/user/Downloads/WHO-EURO-2023-7691-47458-69762%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/WHO-EURO-2023-7691-47458-69762%20(1).pdf)
 53. Иванова В.В. *Инфекционные болезни у детей* // Москва, 2002, с.145-157.
 54. Иванова В.В., Камальдинова Э.Г. Дифтерия. // *Детские инфекции* № 3, 2004, с.52-55.
 55. Иванова М.А., Давыдович Г. М., Котович О.А. Дифтерия. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2013, 23 с.
 56. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ ЛЕЧЕНИЯ) ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ БОЛЬНЫМ ДИФТЕРИЕЙ. Санкт-Петербург, 2015.
 57. Корженкова М.П., Берко А.И., Шестакова О.М., Малышев Н.А. Ранняя диагностика и лечение заболеваний дифтерией, сопряженных с риском для жизни. Биопрепараты. Июль-сентябрь 2011. с.36-41.

58. Покровский В.И., Пак С.Г. Инфекционные болезни и эпидемиология. Москва, 2004.
59. Рахманова А.Г. с соавторами Инфекционные болезни. Руководство 2-ое издание Санкт-Петербург, 2001.
60. Симовьян Э.М. Инфекционные болезни у детей.// Справочник в вопросах и ответах. Ростов на Дону, 2002. с. 413-421.
61. Тимченко В.Н. с соавт. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение детских инфекций//Справочник Санкт-Петербург, 2005. с. 31-37
62. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медия, 2011, с. 568-587.
63. Фокина, Е. Г. "Забытая болезнь" дифтерия". Лечащий врач 11 (2016): 45-45.