

УДК 616.981.551-053.2

## ЄВРОПЕЙСЬКІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОЇ ФОРМИ ПРАВЕЦЮ У ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

<sup>1</sup>Г. Павлишин, <sup>2</sup>Г. Корицький, <sup>2</sup>М. Галич

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

<sup>2</sup>Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Тернопіль, Україна

**European approaches to treatment of a generalized form of tetanus in pediatric practice**

<sup>1</sup>Pavlyshyn H., <sup>2</sup>Koritsky G., <sup>2</sup>Galich M.

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

<sup>2</sup>Ternopil Regional Children's Clinical Hospital, Ternopil, Ukraine

Two clinical cases of the generalized form of tetanus in preschool children are analyzed, clinical features of the course of the generalized form of tetanus in children are presented, and modern approaches to the treatment of these patients according to the European standards, efficiency and prospects of such therapy are shown.

**Key words:** tetanus, generalized form of tetanus, treatment.

**Європейські підходи до лікування генералізованої форми правцю у педіатричній практиці**

<sup>1</sup>Павлишин Г., <sup>2</sup>Корицький Г., <sup>2</sup>Галич М.

<sup>1</sup>ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», м. Тернопіль, Україна

<sup>2</sup>Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня, м. Тернопіль, Україна

Проаналізовано два клінічні випадки генералізованої форми правцю в дітей дошкільного віку, представлено клінічні особливості перебігу генералізованої форми правцю у дітей та сучасні підходи до лікування даної категорії пацієнтів відповідно до європейських стандартів, показано ефективність та перспективність такої терапії.

**Ключові слова:** правець, генералізована форма правцю, лікування.

**Европейские подходы к лечению генерализованной формы столбняка в педиатрической практике**

<sup>1</sup>Павлишин Г., <sup>2</sup>Корицький Г., <sup>2</sup>Галич М.

<sup>1</sup>ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского», г. Тернополь, Украина

<sup>2</sup>Тернопольская областная детская клиническая больница, г. Тернополь, Украина

Проанализированы два клинических случая генерализованной формы столбняка у детей дошкольного возраста, представлены клинические особенности течения генерализованной формы столбняка у детей и современные подходы к лечению данной категории пациентов в соответствии с европейскими стандартами, показана эффективность и перспективность такой терапии.

**Ключевые слова:** столбняк, генерализованная форма столбняка, лечение.

**Адреса для кореспонденції:**

Павлишин Галина Андріївна - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; Адреса: вул. Майдан Волі 1, Тернопіль, Україна, 46001; тел.:+38 050 437 17 66; e-mail: halynapavlishin@gmail.com; pavlishin@tdmu.edu.ua

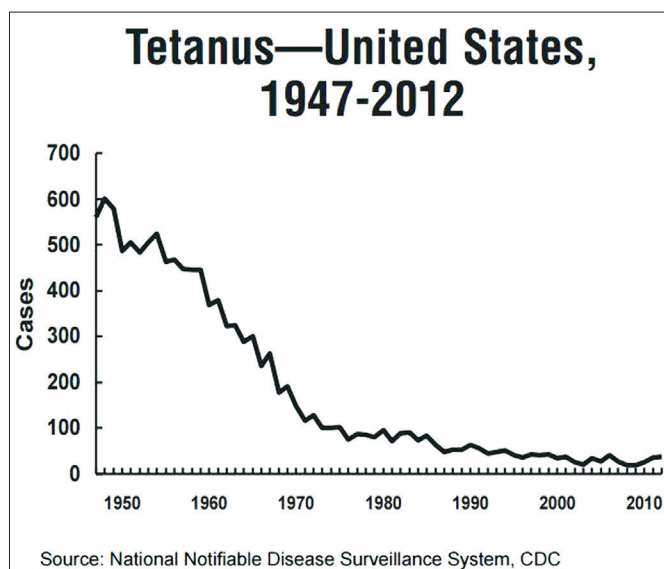
На сьогодні Україна презентує найнижчий рівень планової вакцинації в світі. Так, за даними МОЗ України, станом на серпень 2016 року, серед дітей першого року життя проти туберкульозу щеплено 11,5% дітей, поліомієліту – 39%, кору – 30%, від гепатиту В – 10%, і менше 2% – від кашлюка, дифтерії та правця. За даними ВООЗ, Україна з такими показниками у 2016 році увійшла у топ-8 країн з найменшим охопленням вакцинацією дітей. Поряд з Україною до цього списку з менш ніж 50% охоплення щепленням, потрапили також Нігерія, Сомалі, Південний Судан, Екваторіальна Гвінея, Центральнo-африканська Республіка та Сирія. В зв'язку з тим, діти в Україні хворіють на інфекційні хвороби, про які вже давно забули цивілізовані країни світу. Одним із таких захворювань, яке у 40% випадків закінчується летально, є правець.

Правець – це гостре інфекційне, нейротоксин-опосередковане захворювання, спричинене анаеробним збудником *C.l.tetani*, і характеризується прогресуючим спастичним паралічем багатьох груп м'язів, що призводить до асфіксії. Будь-яке пошкодження шкіри чи слизових оболонок, забруднених спорами анаеробної палички може викликати це захворювання.

Незважаючи на те, що в розвинених країнах правець став рідкістю через успішне впровадження первинної імунізації, однак, все ще залишається ризик його виникнення, що пов'язано із зниженням специфічного імунітету у людей похилого віку та невакцинованих через релігійні або філософські переконання [1]. Так, в Сполучених Штатах все ще зустрічаються випадки правця (рис.1), з переважним ураженням людей похилого віку (рис. 2). У Канаді впродовж 2000-2013 рр. зустрічалися вісім випадків правцю, з середнім рівнем до трьох на рік [2, 3]. У 1984-1992 роках у Англії та Уельсі було зареєстровано лише 126 випадків правця [4].

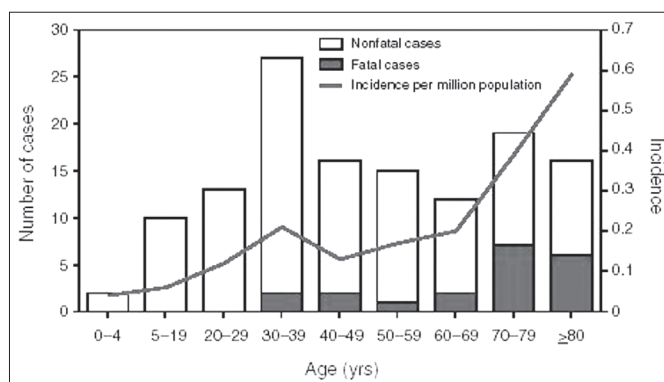
У 2015 році ВООЗ повідомила про 10377 випадків правця у світі, що здебільшого поєднувалися з місцями стихійного лиха, внаслідок землетрусу, дії цунамі (Пакистан, Індонезія), а також в країнах з низькими доходами, які не мають програми комплексної імунізації (Сомалі, Афганістан, Кенія), де високі показники захворюваності серед новонароджених та дітей молодшого віку [5, 6].

В Україні впродовж 2011-2015 років зареєстровано 15 випадків правця серед дітей, у 2016 році – 7 випадків. Така сумна статистика пов'язана не лише з перебоями із забезпеченням вакцин, але й з небажанням частини батьків вакцинувати дітей та недостатнім рівнем кваліфікації медичного персоналу в питаннях вакцинації.



**Рис.1 Кількість випадків правця в США з 1947-2012 рр.**

(дані Національної системи спостереження за захворюваннями (NNDSS), Центру контролю та профілактики захворювань (CDC)).



**Рис. 2 Показники захворюваності на правець та виживання серед пацієнтів різних вікових груп у США**

За визначенням ВООЗ, основними ознаками правця є тризм (неможливість відкрити рот), сардонічна усмішка (стійкий спазм м'язів обличчя), болісні м'язові скорочення м'язів, при наявності в анамнезі травми або пошкодження м'язових тканин, слизових [7]. Виділяють наступні клінічні форми правця: генералізована, локалізована, цефалічна, неонатальна.

Генералізована форма зустрічається у 50-75% пацієнтів та проявляється тризмом з неможливістю відкрити рот і вираженим м'язовим скороченням. Ригідність м'язів шиї і дисфагія є ранніми ознаками при сардонічній усмішці (прогресуючий спазм, скорочення мимічних м'язів) [8]. В динаміці розвивається загальна ригідність м'язів з періодичними рефлекторними спазмами у відповідь на подразники (наприклад, шум, дотик). Тонічні скорочення м'язів викликають опістотонус (згинання і приведення рук, стискання кулаків і розгинання нижніх кінцівок). Під час цих епізодів пацієнти відчувають сильний біль. Спазм може викликати переломи кісток, розриви сухожилля, гостру

дихальну недостатність. Смертність при генералізованій формі сягає 70% залежно від лікування, віку та загального стану хворого.

Пацієнти з локалізованою формою правця мають постійну ригідність у групах м'язів, наближених до місця травми. М'язова ригідність спричинена дисфункцією в інтернейронах, які пригнічують альфа-моторні нейрони уражених м'язів. При цій формі рівень смертності дуже низький [9].

Цефалічна форма правця зазвичай виникає після травми голови, середнього отиту, і супроводжується паралічем черепних нервів, поєднується з ознаками генералізованої форми.

Неонатальний правець – це генералізована форма правця, що виникає у новонароджених, внаслідок інфікування пупкової ранки, судин пуповини, і супроводжується неможливістю смоктання, надмірним криком, плачем.

Після інкубаційного періоду від 3 днів до 3 тижнів з'являються труднощі відкрити рот, порушення ковтання, спазм м'язів обличчя. Тонічні болючі напруження м'язів усіх груп розвиваються впродовж 1-4 днів після перших ознак, і провокуються мінімальними подразниками (шум, світло, дотик).

Несвоєчасна діагностика перших ознак правця призводить до порушення дихання, вегетативних дисфункцій, що у 50% випадків закінчується летально. Зважаючи на це, пацієнти з клінічною підозрою на правець повинні скеровуватися у спеціалізоване відділення інтенсивної терапії, отримувати багатокomпонентну терапію, включаючи первинну хірургічну обробку раневої поверхні, протиправцевий людський імуноглобулін, антибактеріальну, проти судомну терапію.

**Мета роботи** – з'ясувати клінічні особливості генералізованої форми правця у дітей та проаналізувати підходи до лікування відповідно до європейських стандартів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В Тернопільській області впродовж 2016-2017 років спостерігалися два випадки генералізованої форми правця у дітей дошкільного віку.

**Клінічний випадок 1.** Дитина віком 5 років отримала кілька поверхневих травмувань шкіри впродовж останнього місяця – понад 4 тижні травмовано лобну ділянку голови, 2 тижні перед госпіталізацією – ділянку лівого колінного суглобу, напередодні госпіталізації (2 дні) – долонну поверхню лівої кисті. На місці попередніх травмувань – залишкові кірочки, в ділянці лівої руки – гіперемійована ранева поверхня.

За медичною допомогою батьки звернулися на третю добу після останнього травмування (04.08.2017) зі скаргами на порушення ковтання, неможливість відкривання рота, асиметрію обличчя, вимушене положення голови, напруження м'язів шиї, в зв'язку з чим скеровані до отоларинголога, згодом на стаціонарне лікування у відділення анестезіології та інтенсивної терапії ОДКЛ.

Щодо вакцинального анамнезу – дитина не отримувала імунізації через переконання батьків.

На момент госпіталізації загальний стан дитини був тяжким, зумовленим неврологічною симптоматикою: вимушене положення із закинутою назад головою, асиметрія очних щілин, виражений тризм, напруження мимічних м'язів у вигляді вимушеної посмішки, болючість і ригідність м'язів шиї, потилиці, які посилюються під час маніпуляцій. Температура тіла – 37,5°C, частота дихання – 20 за 1 хв, частота серцевих скорочень – 120 за 1 хв., сатурація 98%. В легенях – дихання везикулярне, оральні провідні хрипи. Діяльність серця ритмічна, тони ослаблені. Живіт м'який, запалий, при пальпації – напруження м'язів передньої черевної стінки.

Зважаючи на скарги, анамнестичні дані, особливості клінічної картини у дитини запідозрено – правець криптогенний, генералізована форма, тяжкий перебіг.

Впродовж 7 годин після госпіталізації дитині введено 15 тис. МО ППС (1000 МО/кг) внутрішньовенно, імуноглобулін людини нормальний 70 мл (4 мл/кг), внутрішньовенно (через відсутність протиправцевого людського імуноглобуліну) впродовж 5 днів, а також призначено антибактеріальну (метрогіл, ампісульбін), протисудомну (сібазон) терапію.

Однак, через 10 год. після госпіталізації у дитини з'явилися напади генералізованого тонічного напруження м'язів тулуба у вигляді опістотонусу з пригніченням дихання, що зумовило перехід на штучну вентиляцію легень.

В зв'язку з появою «серійних судом», резистентних до протисудомних засобів (сібазон), призначено тіопентал натрію (2 мг/кг), в подальшому – дипрофол з швидкістю 0,3-0,4-0,8 мг/кг/год, морфін (з метою знеболення, потенціювання антиконвульсантів). На 5 день госпіталізації дитині повторно введено 15 тис. МО ППС, внутрішньовенно, оскільки утримувалися генералізовані «серійні судоми», гіпертермія на фебрильних показниках (38,5-38,9°C), резистентна до жарознижуючих препаратів, та протиправцевий людський імуноглобулін в дозі 2500 МО дом'язово.

Впродовж наступних п'яти днів лікування, стан хлопчика залишався тяжким, але стабільним – кратність приступів тонічного напруження зменшилась, збільшилась чутливість до протисудомної терапії. Проте, на 10-11 день лікування частота приступів судом, тонічного скорочення м'язів відновилися, що потребувало високих доз антиконвульсантів, і зумовило повторне введення ППЛІ в дозі 2750 МО дом'язово. Дитині проведено трахеотомію з накладанням трахеостоми.

З 14 дня лікування відмітилась позитивна динаміка, зменшились кратність та інтенсивність, болючість м'язових тонічних напружень, прояви «сардонічної посмішки», потреба частого введення седативних засобів, відновились можливості відкриття рота з поступовим його збільшенням, самостійної дефекації і сечопуску, розширився об'єм ентерального харчування. Однак, ще утримувались субфебрилітет, значна кількість слизистих, слизисто-сирозних виділень в дихальних шляхах, що потребувало частоті санації. На 21 день лікування дитину переведено на допоміж-

ний режим вентиляції, на 30-й день – самостійне дихання через трахеостому, на 33 день – видалено трахеостомічну трубку і на 34 день госпіталізації переведений на реабілітаційний курс в неврологічне відділення. Антибактеріальна терапія в комплексному лікуванні включала – ампісульбін і метрогіл, мерограм, цефепім, флюконазол, сульбактомакс.

**Клінічний випадок 2.** Хлопчик віком 5 років скерований у ЛОР-відділення зі скаргами на обмеження рухів та болі в ділянці шиї, вимушене положення голови. З анамнезу відомо, що дитина хворіє впродовж останніх трьох днів, коли вперше з'явилися ознаки кривошиї. На другий день - батьки звернулися за медичною допомогою до невролога, призначено амбулаторне лікування (нестероїдні препарати, місцево «фастум-гель»). На третій день – стан погіршився, посилюються ознаки кривошиї, больові відчуття в шиї, порушення ковтання з поперхуванням, в зв'язку з чим дитина скерована на стаціонарне лікування з діагнозом «Лімфаденопатія шийного відділу, лівобічний катаральний мастоїдит. Однак, через кілька годин стан хлопчика різко погіршився, з'явилися тоніко-клонічні судоми з пінистими виділеннями з рота, в зв'язку з чим дитину скеровано у відділення анестезіології та інтенсивної терапії. Неврологічна симптоматика, судомний синдром стали показом для проведення діагностичної люмбальної пункції та проведення МРТ голови, шиї. Результат дослідження спинно-мозкової рідини не виявив патологічних змін в лікворі, на МРТ дослідженні – ознаки лівобічного мастоїдиту. У відділенні інтенсивної терапії повторилися напади запрокидування голови з вимушеним поворотом вліво, болуче напруження м'язів шиї, тризм, птоз лівої повіки, поперхування при вживанні їжі, води. Зважаючи на динаміку клінічних ознак, додатково з'ясовані дані анамнезу (відсутня імунізація дитини через релігійні переконання батьків), наявність поверхневої раневої поверхні на кисті, у дитини запідозрено правець. В зв'язку з тим, проведено корекцію лікування щодо антибактеріальної терапії (метрогіл, ампісульбін), призначено імунозамісну терапію (біовен моно), протисудомну (сібазон). Через відсутність в Україні протиправцевої сироватки, її введення відстрочено, і на третій день госпіталізації введено в дозі 9000 ОД, на сьомий день – протиправцевий людський імуноглобулін в дозі 1250 МО. Часті приступи генералізованого тонічного напруження м'язів, опістотонусу, утруднена санація дихальних шляхів через тризм спричинили переведення дитини на механічну вентиляцію. На 12 добу госпіталізації – дитині повторно введено протиправцевий людський імуноглобулін в дозі 3000 МО, дом'язово і починаючи з 14 дня, стан хлопчика почав покращуватися – зменшились приступи тонічного напруження м'язів, дихальні розлади, дитина переведена на допоміжний режим вентиляції, на 19 день лікування – на самостійне дихання. На 23 день госпіталізації – переведений в неврологічне відділення на курс реабілітаційної терапії. Комплексна терапія в даному клінічному випадку включала протисудомні, седативні препарати (сібазон, тіопен-

тал), що підсилювались нейролептиками (аміназин), міорелаксантами (мідокалм), знеболюючими середниками (морфін, анальгін, кеторолак), антигіпоксантами (оксибутират натрію) на фоні антибактеріальної (метрогіл, ампісульбін, амікацин, меронем) терапії, повного, часткового парентерального харчування.

Обговорення представлених клінічних випадків генералізованої форми правця у дітей піднімає відразу кілька важливих проблем. Перш за все, це своєчасна діагностика, а, відповідно, настороженість медичної спільноти щодо цього грізного захворювання, оскільки продромальний період генералізованої форми маскується лор-патологією з характерними ознаками – порушення ковтання (дисфагії), неможливість відкрити рот, болучість в ділянці шиї, що спричинює скерування до отоларинголога. Прогресування клінічних ознак, швидкий перебіг захворювання зумовлюють розвиток життєво-небезпечних ускладнень у вигляді гострої дихальної недостатності, асфіксії, аритмії, зупинки серця, що підкреслює необхідність своєчасного розпізнання, ранньої діагностики та лікування.

Другим ключовим моментом даної презентації є необхідність проведення планової вакцинації, яка є єдиним способом вберегтися від правця, хвороби, що забирає життя дітей, призводить до інвалідизації, і може виникнути після будь-якої травми з пошкодженням шкірних покривів, слизових, забруднених спорами збудника, дуже стійкими до умов зовнішнього середовища.

Ще одну важливу проблему розкривають ці клінічні ситуації, а саме особливості лікування правця на сучасному етапі, принципи менеджменту. До сьогодні в Україні основним документом, який регламентує лікувальні підходи щодо правця є наказ МОЗ України №198 від 05.08.1999 року «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця». Цей документ, на нашу думку, застарів і потребує оновлення, оскільки сучасний менеджмент правця включає інші підходи щодо специфічної терапії, антибактеріальної, протисудомної терапії [7, 10, 11].

В сучасних європейських рекомендаціях («Current recommendations for treatment of tetanus», WHO, 2010; «Communicable Disease Management Protocols», Протоколи управління інфекційними захворюваннями, 2017) щодо специфічної терапії зазначають – протиправцевий людський імуноглобулін в дозі 3000-6000 МО, внутрішньом'язово, щодо антибактеріальної терапії переваги надають метронідазолу, пеніциліну G.

На сьогодні обговорюється питання щодо оптимального менеджменту тонічного спазму м'язів при генералізованій формі правця, зокрема, використання безперервної інфузії мідазоламу, діазепаму (1 мг/кг/доза) у великих дозах, пропофолу, як засобу для підтримки седації та розслаблення м'язів у хворих з правцем [12, 13].

З інших середників, рекомендують баклофен, дантролен (1-2 мг/кг кожні 4 год), векуроній (0.1 мг/кг/год), барбітурати, переважно короточасної дії (6-10 мг/кг), хлорпромазин

(4-12 мг кожні 4-8 год) [14, 15]. А також сульфат магнію як для контролю м'язового спазму, так і для вегетативної дисфункції [16]. З метою знеболення, для контролю вегетативної гіперактивності успішно використовується морфінова терапія (1-2 мг/кг кожні 12 год.) [15].

Зв'язок між надмірною симпатичною активністю та катаболізмом білка спричинюють у цієї категорії пацієнтів швидку втрату м'язової маси, тому важливим є поєднання парентерального та ентерального харчування для забезпечення метаболічних потреб [15].

## Висновок

Наш клінічний досвід лікування генералізованої форми правця у дітей дошкільного віку з використання європейських підходів (специфічна терапія, антибактеріальна, багатокомпонентна протисудомна терапія з високими дозами бензодіазепінів для контролю м'язового спазму та седації) показав ефективність та перспективність такої терапії.

Своєчасна діагностика генералізованого правця у дітей залишається проблемною, оскільки перші клінічні симптоми часто маскуються іншою патологією. Тому диференціальний діагноз неімунізованих дітей з гострими ознаками дисфагії, тризму завжди повинен включати правець.

## Література/References

- Generalized tetanus in a 4-year old boy presenting with dysphagia and trismus: a case report // P. Rudolf de Jong, T. Heer-Groen, Cornelis H, Schr der N, J. G. Jansen, 2009//<https://casesjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-1626-2-7003>.
- Public Health Agency of Canada. Tetanus, 2014 // <http://www.phacaspc.gc.ca/im/vpd-mev/tetanus-tetanos/professionalsprofessionnels-eng.php>.
- Government of Canada. Tetanus Toxoid. In: Canadian Immunization Guide 2016//<https://www.canada.ca/en/publichealth/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-22-tetanus-toxoid.html>.
- Rushdy AA, White JM, Ramsay ME, Crowcroft NS. Tetanus in England and Wales, 1984-2000. *Epidemiol Infect.* 2003, 130(1):71-77. [Medline].
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals: Tetanus, 2017//[http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillancecetype/passive/tetanus/en](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillancecetype/passive/tetanus/en).
- Kyu HH, Mumford JE, Stanaway JD et al. Mortality from tetanus between 1990 and 2015: findings from the global burden of disease study 2015. *BMC Public Health* 2017; 17:179.
- Current recommendations for treatment of tetanus during humanitarian emergencies, WHO Technical Note, 2010.
- Pearce JM. Notes on tetanus (lockjaw). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996, 60(3):332. [Medline].
- Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 16: Tetanus. Centers for Disease Control and Prevention, 2014// <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt16-tetanus.html>.
- Communicable Disease Management Protocols, 2017// <http://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol>.
- Наказ МОЗ України №198 від 05.08.99 «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця»// <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=776>.
- Orko R, Rosenberg PH, Himberg JJ. IV infusion of midazolam, propofol and vecuronium in a patient with severe tetanus. *ACTA Anaesthesiol Scand* 1988;32:590-592.
- Petitjeans F, Turc J, Coulet O, Puidupin M, Eve O, Benois A. The use of boluses of propofol for the management of severe tetanus in a child. *Trop Doct.* 2009, 39(1):52-53. [Medline].
- Boots RJ, Lipman J, O'Callaghan J, Scott P, Fraser J. The treatment of tetanus with intrathecal baclofen. *Anaesth Intensive Care.* 2000, 28(4):438-441. [Medline].
- Abdelmoneim T, DeNicola LK, Hasan MY. Tetanus: Complications and Management in a Pediatric Intensive Care Unit. in *The Rare Case Registry of PedsCCM: The Pediatric Critical Care Web Site*, 1997//<http://pedscm.org/RARE/Tetanus.html>.
- Rodrigo C, Samarakoon L, Fernando SD, Rajapakse S. A meta-analysis of magnesium for tetanus. *Anaesthesia.* 2012, 67(12):1370-1374. [Medline].

### Відомості про авторів:

**Павлишин Галина Андріївна** - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри педіатрії №2 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»; Адреса: вул. Майдан Волі 1, Тернопіль, Україна, 46001; тел.: +38 050 437 17 66; e-mail: halynapavlishin@gmail.com; pavlishin@tdmu.edu.ua

**Корицький Григорій Іванович** – доктор медичних наук, головний лікар Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні; Адреса: вул. Сахарова, 2, Тернопіль, Україна, 46023; тел.: +38 098 576 82 37; e-mail: kutor.todkl@ukr.net

**Галич Михайло Михайлович** - завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільської обласної дитячої клінічної лікарні; Адреса: вул. Сахарова, 2, Тернопіль, Україна, 46023; тел.: +38 067 489 86 09; e-mail: kutor.todkl@ukr.net

© Г.А. Павлишин, Г.І. Корицький, М.М. Галич, 2018