

ISSN 2312-413X (print)
ISSN 2312-4148 (online)

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Актуальна[®] Інфектологія

www.mif-ua.com



Том 8, № 1, 2020

1

Кашлюк, дифтерія та правець: все нове — добре забуте старе (огляд сучасних міжнародних рекомендацій)

Резюме. За різними джерелами, існують свідчення, що три захворювання і характерні симптоми були описані ще Гіппократом. Ефективна комбінована вакцина проти кашлюка, дифтерії та правця була ліцензована 70 років тому. Незважаючи на це, на сьогодні в Україні через низький рівень охоплення актуальними залишаються клінічні запитання про ці хвороби. В даному огляді будуть обговорені збудники, клінічні форми, особливості діагностики та лікування даних захворювань.

Ключові слова: кашлюк; дифтерія; правець; правець новонароджених

Вступ

Кашлюк, дифтерія та правець є небезпечними бактеріальними інфекціями. Всі три хвороби підпадають під категорію вакцин-контрольованих. Незважаючи на це, у світі щороку реєструється орієнтовно 24,1 мільйона випадків кашлюка (та приблизно 160 700 випадків смерті) [1], 8819 випадків дифтерії [2] та 15 103 випадки правця [3]. Дифтерія та кашлюк поширюються від людини до людини. Бактерії, що викликають правець, живуть у ґрунті; бактерії потрапляють в організм через порізи, подряпини або рани.

В даному огляді будуть обговорені особливості збудника, клінічні форми захворювань, особливості діагностики та лікування даних хвороб.

Кашлюк

Кашлюк — гостре інфекційне респіраторне захворювання, збудником якого є аеробна грамотрицативна кокобацила *Bordetella pertussis* (шифр за МКХ-10 А37). Причиною виникнення симптомів, схожих на кашлюк, може бути бактерія *Bordetella parapertussis* (шифр А37.1) (і, відповідно, такий стан називають «паракашлюк»), інші бактерії (А37.8), та симптоми можуть бути неуточненої етіології

(А37.9). Факторами вірулентності бактерій є кашлюковий токсин, філаментний гемаглютинін, пертактин та інші види токсинів.

Захворювання має циклічний затяжний перебіг, поява симптомів при якому має таку етапність [4]:

— **катаральна стадія.** В перші дні катаральної стадії хворі на кашлюк є висококонтагіозними, з високим показником виникнення вторинних випадків серед неімунних осіб (90 %). Особи, які не пройшли лікування антибіотиками, ще можуть поширювати інфекцію до 3 тижнів або більше з моменту появи типових нападів кашлю. Зазвичай дана стадія триває 1–2 тижні;

— **пароксизмальна стадія.** Пароксизмальна стадія відзначається частим, поступово наростаючим спазматичним кашлем, і саме на цій стадії (але не завжди) можна почути репризи — свистячий шум при вдиханні повітря. Стадія триває від 1 до 6 тижнів;

— **(ре)конвалесцентна стадія.** Характеризується менш частим і менш сильним кашлем. Кашель зникає протягом 1–2 тижнів.

Особливістю є відсутність лихоманки й інтоксикації. Внаслідок інтенсивного кашлю у дітей старшого віку може з'явитись ранка на вуздечці язика.

У дітей молодшого віку перебіг хвороби має свої особливості: скорочується інкубаційний період, часом катаральний період відсутній, а етап спазматичного кашлю, навпаки, з'являється раніше та продовжується у часі. У дітей грудного віку та до 6 місяців напади кашлю нерідко призводять до апное. Дефіцит кисню ускладнює перебіг захворювання та сприяє появі ускладнень (порушення свідомості, напади судом, посіпування м'язів). Також частіше виникають ускладнення з боку органів дихання — бронхіти, пневмонії, ателектази. Окрім цього, інтенсивний кашель може призвести до появи гриж, випадіння прямої кишки тощо.

Стандартне визначення підозрілого випадку кашлюка та заключна класифікація (5)

Визначення підозри. Під підозрілий випадок кашлюка підпадають люди будь-якого віку, що мають кашель ≥ 2 тижнів, або кашель протягом будь-якого проміжку часу у немовлят або будь-якої особи в умовах спалаху, при відсутності більш імовірного діагнозу і як мінімум з одним із наступних симптомів за результатами спостереження або зі слів батьків (або при підозрі клініциста на кашлюк):

- пароксизми (приступи) кашлю;
- свистячий інспіраторний шум;
- блювання після кашлю або поява блювання без іншої причини;
- апное (лише в осіб віком < 1 року).

Варто пам'ятати, що кашлюк серед імунізованих або тих, хто раніше перехворів, може перебігати без класичних проявів хвороби і тому може залишатись невиявленим в рамках вищезазначених критеріїв.

Заключна класифікація випадку. Підтверджений випадок кашлюка може бути визначений на основі лабораторного тестування або епідеміологічно пов'язаного випадку.

Лабораторне тестування та підтвердження випадку визначається за допомогою однієї з наступних методик: отримання ізоляту *B.pertussis*, або визначення геномної послідовності *B.pertussis* за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), або виявлення підвищеного рівня антитіл класу IgG до кашлюкового токсину в осіб віком ≥ 11 років у межах одного року чи більше після отриманої останньої дози вакцини.

Культуральний метод і методика ПЛР мають більш високу специфічність порівняно з серологічними методами. Серологічне дослідження варто розглядати у випадку, коли тривалість кашлю становить ≥ 4 тижнів; при цьому рівень IgG може лишатись підвищеним протягом року після інфікування або отриманої дози вакцини, що обумовлює можливість хибнопозитивного результату.

Епідеміологічно пов'язаний випадок відповідає стандартному визначенню при підозрі на хворобу за наявності тісного контакту з лабораторно підтвердженим випадком у межах трьох тижнів до появи кашлю. Тісний контакт визначається як без-

посереднє спілкування з особою, яка захворіла в домашньому або сімейному контакті, провела ніч в одній кімнаті з хворим або мала безпосередній контакт із виділеннями з дихальних шляхів, порожнини рота або носа лабораторно підтвердженого випадку.

Вірогідний випадок визначається для осіб, які відповідають стандартному визначенню підозрілого на захворювання випадку, але не відповідають класифікації підтвердженого випадку, як визначено вище. До цієї категорії входять особи з підозрою на захворювання, яким не виконувалось лабораторне тестування, та особи з негативними результатами тестування.

Лікування. Лікування випадків кашлюка (при підозрі та підтверджених випадках) включає курс антибіотикотерапії [6]. Першою лінією є макроліди (наприклад, азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин). Триметоприм/сульфаметоксазол використовується у пацієнтів з алергією на макроліди та протипоказаннями до них.

Окрім цього, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) [7] зазначає, що азитроміцин може викликати зміни серцевої активності та призводити до аритмій. Варто розглядати альтернативні азитроміцину ліки в таких випадках:

- якщо відомо про подовження інтервалу QT, вроджений синдром подовженого інтервалу QT, брадиаритмію, декомпенсовану серцеву недостатність у пацієнта;
- пацієнтам, які використовують ліки, що впливають на інтервал QT;
- пацієнтам з тривалими проаритмічними станами (гіпокаліємія, гіпомагніємія, значна брадикардія тощо).

Згідно з останнім систематичним оглядом в бібліотеці Кохрейна [8], наразі немає достатніх доказів для висновку про ефективність застосування при кашлюку кортикостероїдів, бронходилататорів, протикашльових засобів, кашлюкового антиоксиду (кашлюковий імуноглобулін) та антигістамінних засобів. Отже, дані лікарські засоби не входять до загальних рекомендацій.

Відповідно до настанови DUODECIM [9]:

- діти першого року життя, особливо невакциновані, завжди проходять лікування в умовах стаціонару;
- препаратом вибору є азитроміцин (10 мг/кг/добу протягом 5 днів), альтернативою є рокситроміцин (не зареєстрований в Україні) і кларитроміцин;
- тривалість ізоляції становить 5 днів з початку антибактеріальної терапії. Якщо симптоми тривають довше 3 тижнів, ізоляція не потрібна.

Профілактика. Поділяється на два види:

- 1) первинна — вакцинація;
- 2) вторинна — антибіотикотерапія [5].

Раннє лікування макролідами повинно бути призначене немовлятам віком до 6 місяців, які перебувають у тісному контакті. Окрім раннього

лікування немовлят деякі країни (Австралія [10], Південна Африка [11] та Великобританія [12]) рекомендують застосовувати антибактеріальну профілактику після експозиції для безсимптомних контактів із ризиком, навіть якщо симптомів немає.

У Великій Британії визначені такі групи ризику [12]:

— група з підвищеним рівнем розвитку ускладнень:

а) невакциновані діти (які народились після 32-го тижня) віком молодше 2 місяців, матері яких не отримували вакцину від кашлюка після 16 тижнів вагітності та за 2 тижні до пологів;

б) невакциновані діти (які народились до 32-го тижня) віком молодше 2 місяців незалежно від вакцинального статусу матері;

в) невакциновані або частково вакциновані діти (менше 3 доз) віком 2 місяці або старше незалежно від вакцинального статусу матері;

— група, що має високий ризик передачі інфекції дітям з високим ризиком розвитку ускладнень:

а) вагітні жінки (> 32 тижнів гестації);

б) медичні працівники, які працюють з новонародженими, дітьми раннього віку та вагітними;

в) люди, робота яких передбачає контакт з дітьми раннього віку;

г) люди, які проживають із дітьми, які за віком ще не можуть бути вакцинованими.

Дифтерія

Дифтерія — гостре інфекційне захворювання, збудниками якого є аеробні грампозитивні токсигенні штами бактерій роду *Corynebacterium*, в основному *Corynebacterium diphtheriae*, рідше — *C.ulcerans* і *C.pseudotuberculosis*. Останні є зоонозними інфекціями та не передаються від людини до людини.

Під класичним терміном «дифтерія» (МКХ-10: А36) мають на увазі захворювання, що характеризується утворенням фібринових плівок у місці проникнення збудника, найчастіше на слизових оболонках глотки та дихальних шляхів (глотки — А36.0, носоглотки — А36.1; гортані — А36.2), з виділенням екзотоксину, що викликає значну інтоксикацію, з можливим ураженням серцевого м'язу, нирок і нервової системи.

Варто пам'ятати, що клінічно важливими є інші форми, наприклад шкірна (А36.3), інша дифтерія (А36.8) та неуточнена (А36.9), але вони становлять незначну питому вагу у захворюванні. Окрім цього, існує поняття «бактеріоносійство» (як у осіб, які перехворіли, так і у здорових).

Клінічні прояви залежать від форми дифтерії, тяжкості та локалізації. Загальними є такі прояви [13, 14]:

— сіро-білий наліт (мембранозна плівка), що щільно прилягає до поверхні (важко знімається та не розтирається між шпательями) та покриває набряклу слизову оболонку (дія токсину);

Таблиця 1. Антибіотики в лікуванні кашлюка

Вік	Лікарський засіб вибору	Примітки
Діти < 1 міс.	Кларитроміцин 7,5 мг/кг перорально двічі на добу протягом 7 днів або азитроміцин 10 мг/кг перорально один раз на добу протягом 3 днів	— Дозування залежно від маси тіла; — еритроміцин не рекомендується через ризик виникнення інфантильного пілоричного стенозу; — триметоприм/сульфаметоксазол протипоказаний
Діти > 1 міс.	Кларитроміцин: — дітям < 8 кг — 7,5 мг/кг перорально двічі на добу протягом 7 днів; — дітям 8–11 кг — 62,5 мг перорально двічі на добу протягом 7 днів; — дітям 12–19 кг — 125 мг перорально двічі на день; — дітям > 20–29 кг — 187,5 мг перорально двічі на день протягом 7 днів; — дітям > 30–40 кг — 250 мг перорально двічі на день протягом 7 днів або азитроміцин 10 мг/кг, max 500 мг/кг, перорально один раз на добу протягом 3 днів	<i>Дозування залежно від маси тіла</i> Альтернатива 1. Еритроміцин: — діти 1–24 міс. — 125 мг перорально чотири рази на день протягом 7 днів; — діти 2–8 років — 250 мг перорально чотири рази на день протягом 7 днів; — діти > 8 років — 500 мг перорально чотири рази на день протягом 7 днів. Альтернатива 2. Триметоприм/сульфаметоксазол у випадку алергії на макроліди/резистентності у дітей > 2 місяців: — діти від 6 тижнів до 6 міс. — 20/100 мг перорально двічі на день протягом 7 днів; — діти від 6 міс. до 5 років — 40/200 мг перорально двічі на день протягом 7 днів; — діти 6–12 років — 80/400 мг перорально двічі на день протягом 7 днів; — діти ≥ 12 років — 160/800 мг перорально двічі на день протягом 7 днів
Дорослі та невагітні жінки	Кларитроміцин 500 мг перорально двічі на день протягом 7 днів або азитроміцин 500 мг перорально один раз на день протягом 3 днів	Альтернатива 1. Еритроміцин 500 мг перорально чотири рази на день протягом 3 днів. Альтернатива 2. Триметоприм/сульфаметоксазол у випадку алергії на макроліди/резистентності 160/800 мг перорально двічі на день протягом 7 днів
Вагітні жінки	Еритроміцин 500 мг перорально 4 рази на добу протягом 7 днів	Постконтактна профілактика у випадку терміну вагітності > 32 тижнів без вакцинації в останні 5 років. Триметоприм/сульфаметоксазол протипоказаний

- локалізований початок, зазвичай асиметричний, з прогресуванням і поширенням нашарувань;
- збільшення лімфатичних вузлів, припухлість і набряк шкіри;
- ускладнення: респіраторний дистрес, інфекційно-токсичний шок, міокардит, ДВЗ-синдром.

Стандартне визначення підозрілого випадку дифтерії та заключна класифікація (15)

Стандартне визначення підозрілого випадку передбачає захворювання верхніх дихальних шляхів, що характеризується фарингітом, назофарингітом, тонзилітом або ларингітом, а також наявністю сіруватого щільного фібринозного нальоту, що щільно сполучений з навколишніми тканинами глотки, мигдаликів, гортані та/або носа.

Деякі країни можуть розширювати визначення підозрілого випадку з додаванням критеріїв: 1) легких форм без фібринозного нашарування; 2) наявності виразок, що довго не загоюються, в осіб, які відвідали ендемічні країни.

Заключна класифікація

— *Лабораторно підтверджений випадок.* До цієї категорії відносяться особи, в яких шляхом посіву (первинний посів на кров'яному теллурієвому середовищі, а потім на цистеїновому середовищі) виділили бактерію роду *Corynebacterium*, що виявилася позитивною на формування токсину незалежно від симптомів. В усіх випадках токсигенність має бути підтверджена методом імунопреципітації в агарі (метод Elek). ПЛР може бути додатковим методом діагностики. Залежно від клінічної картини випадки можуть: 1) включати стандартні критерії підозрілого випадку; 2) перебігати в легкій формі, без формування фібринового нальоту; 3) бути лабораторно підтвердженими, без залучення верхніх дихальних шляхів.

— *Епідеміологічно пов'язаний випадок.* Безпосередній фізичний або повітряно-крапельний контакт особи з лабораторно підтвердженим випадком протягом 14 днів до появи симптомів (наприклад, фарингіту).

— *Клінічно сумісний випадок.* Випадок підлягає під критерії підозрілого діагнозу, проте не пов'язаний з результатом підтвердженого лабораторно та епідеміологічно пов'язаного випадку.

— *Випадок з відхиленням діагнозом.* Враховуються критерії підозрілого випадку плюс виділення бактерії, але негативний результат Elek-тесту або негативний результат за методом ПЛР на *tox*-ген.

— *Класифікація безсимптомних випадків або випадків у легкій формі.* Під час спалаху контактні особи можуть бути безсимптомними бактеріоносіями. В такому разі випадок реєструється як лабораторно підтверджений, а дані особи підлягають лікуванню.

Лікування [16–19]. У випадку підозри на дифтерію слід негайно розпочати специфічне лікування дифтерійним антитоксином (основа лікування —

Таблиця 2. Десенсибілізація до ДАТ при в/в шляху введення

Номер введення*	Розведення ДАТ у фізіологічному розчині	Об'єм ін'єкції (см ³ = мл)
1	1 : 1000**	0,1
2	1 : 1000	0,3
3	1 : 1000	0,6
4	1 : 100**	0,1
5	1 : 100	0,3
6	1 : 100	0,6
7	1 : 10**	0,1
8	1 : 10	0,3
9	1 : 10	0,6
10	Нерозведена	0,1
11	Нерозведена	0,2
12	Нерозведена	0,6
13	Нерозведена	1,0

Примітки: * — вводити з інтервалом 15 хв; ** — 1 мл (антитоксину) + 9,0 мл сольового розчину = 1 : 10 розведення; 1 мл (1 : 10 розведення) + 9,0 мл сольового розчину = 1 : 100 розведення; 0,2 мл (1 : 10 розведення) + 9,9 мл сольового розчину = 1 : 1000 розведення; 1 мл (1 : 100 розведення) + 9 мл сольового розчину = 1 : 1000 розведення.

Таблиця 3. Десенсибілізація до ДАТ при внутрішньошкірному (в/ш), підшкірному (п/ш) та внутрішньом'язовому (в/м) шляху введення

Номер введення*	Шлях введення	Розведення ДАТ в фізіологічному розчині	Об'єм ін'єкції (см ³ = мл)
1	в/ш	1 : 1000**	0,1
2	в/ш	1 : 1000	0,3
3	п/ш	1 : 1000	0,6
4	п/ш	1 : 100**	0,1
5	п/ш	1 : 100	0,3
6	п/ш	1 : 100	0,6
7	п/ш	1 : 10**	0,1
8	п/ш	1 : 10	0,3
9	п/ш	1 : 10	0,6
10	п/ш	Нерозведена	0,1
11	п/ш	Нерозведена	0,2
12	в/м	Нерозведена	0,6
13	в/м	Нерозведена	1,0

Примітки: * — вводити з інтервалом 15 хв; ** — 1 мл (антитоксину) + 9,0 мл сольового розчину = 1 : 10 розведення; 1 мл (1 : 10 розведення) + 9,0 мл сольового розчину = 1 : 100 розведення; 0,2 мл (1 : 10 розведення) + 9,9 мл сольового розчину = 1 : 1000 розведення; 1 мл (1 : 100 розведення) + 9 мл сольового розчину = 1 : 1000 розведення.

ДАТ) та антибіотиками (ерадикація збудника). При цьому не варто чекати на бактеріологічне підтвердження діагнозу.

ДАТ. Варто пам'ятати, що ДАТ, по суті, є гіперімунною кінською сироваткою, що має значну імуногенність і потенційно може викликати алергічну реакцію.

Згідно з настановами міжнародної організації «Лікарі без кордонів» [17], для уникнення алергічної реакції ДАТ потрібно вводити за методом О. Безредка:

1) підшкірне введення 0,1 мл та очікування протягом 15 хв;

2) якщо не спостерігається жодна реакція, ввести ще 0,25 мл підшкірно та очікувати 15 хв;

3) у випадку відсутності реакції ввести решту об'єму в/в або в/м.

Згідно з рекомендаціями CDC [18], чутливість до ДАТ перевіряється одним із двох методів — з використанням внутрішньодермальної перевірки або пункційного шкірного тесту. Пацієнти, в яких при проведінні тесту перевірки на алергічну чутливість до ДАТ був отриманий позитивний результат або такі випадки були в анамнезі, мають підвищений ризик анафілактичної реакції і повинні пройти процедуру десенсибілізації.

При цьому ВООЗ наразі не рекомендує тест на визначення чутливості для введення сироваткових засобів [19]. Загальними рекомендаціями є моніторинг тиску, серцевого ритму, інтервалу RR, SpO₂, стану свідомості перед введенням засобу та після нього. Температура антитоксину має становити 32–34 °С перед ін'єкцією. У випадку, якщо надається перевага в/в введенню, рекомендується змішати антитоксину дозу в 5 мл/кг 0,9% розчину NaCl.

Доза антитоксину залежить від тяжкості захворювання та появи симптомів: менша доза — для пацієнтів з ранньою появою симптомів захворювання та локалізованим нальотом; більш висока — для пацієнтів з поширеним нашаруванням, набряком підшкірної клітковини шиї («бичача шия»), ознаками системного захворювання та з більш тривалим інтервалом від початку терапії.

Антитоксин є ефективним лише в тому випадку, якщо розпочати його використання в межах 3 днів від появи симптомів [20].

Можлива поява таких реакцій на введення сироватки:

1) анафілаксія (швидка поява): прояви з боку шкіри (свербіння, почервоніння, кропив'янка та ангіоневротичний набряк), серцевої (слабкий пульс, гіпотензія й аритмія) та легеневої (хриплисть голосу і стридор, хрип, задишка і ціаноз) систем;

2) фебрильні реакції (протягом 20–60 хв): озноб, легка задишка, швидке підвищення температури. Більшість гарячкових реакцій легкі. Лікувати жарознижувальними засобами (тобто парацетамолом); тяжкі реакції можуть вимагати використання інших заходів (теплі водянні ванни тощо) для зниження температури;

3) сироваткова хвороба (зазвичай на 7–10-й день після введення). Симптомами є лихоманка, макулопапульозні висипання на шкірі або кропив'янка у більш легких формах (90 % випадків); при більш тяжких формах також можливі артрит, артралгія та лімфаденопатія. Рідко можуть зустрічатися ангіоневротичний набряк, гломерулонефрит, синдром Гійєна — Барре, периферичний неврит або міокардит. Легкі випадки сироваткової хвороби минають протягом кількох днів або до 2 тижнів. До засобів, що можуть бути корисними, належать антигістамінні, нестероїдні протизапальні засоби та кортикостероїди.

В разі виникнення анафілаксії припиніть інфузію та перейдіть до невідкладної допомоги.

Антибіотики. ДАТ є основним методом лікування дифтерії. При цьому відкладати введення антибіотиків небажано. У пацієнтів, які не можуть ковтати або знаходяться в критичному стані, треба застосувати в/в або в/м введення (у разі поліпшення стану — перевести на оральні форми).

Під час лікування пацієнт повинен перебувати у суворій ізоляції, поки не буде продемонстровано бактеріологічний кліренс негативними посівами з носоглотки та горла, що отримані принаймні через 24 години після закінчення лікування.

Профілактика. Здійснюється шляхом вакцинації, що дозволяє запобігати ускладненням (що викликаються токсином), але не запобігає інфікуванню. ВООЗ визнає захисний рівень специфічних IgG в концентрації 0,1 МО/мл (за допомогою стандартного методу ELISA) [21].

Таблиця 4. Дозування ДАТ

Тяжкість перебігу	Доза для дорослих та дітей (МО)	Поради
Фарингеальна або ларингеальна форма тривалістю 2 дні	20 000–40 000	1. Якщо є обмеження в доступі, використовувати менший діапазон доз. 2. Доза однакова для дітей і дорослих. 3. Не повторювати дозування. 4. В/в (кращий у тяжких випадках) або в/м (легкі або помірні випадки) шлях введення
Назофарингеальна форма	40 000–60 000	
Екстенсивна хвороба тривалістю 3 та більше дні або будь-який пацієнт з дифузним набряком шиї (дихальний дистрес, гемодинамічна нестабільність)	80 000–100 000	
Лише шкірні ураження (рідкі випадки, коли показане лікування) [18]	20 000–40 000	

Примітка: дозування в настанові CDC [18] вказано згідно з рекомендаціями Американської академії педіатрії.

Правець

Правець — гостре захворювання, що викликається анаеробною грампозитивною спороутворюючою токсигенною (екзотоксин тетаноспазмін) паличкою *Clostridium tetani*. Збудник повсюдно поширений у навколишньому середовищі. Він потрапляє в організм внаслідок забруднення ран, при цьому не викликає запальних змін, нагноєння ран або некрозу тканин.

Захворювання характеризується коротким інкубаційним періодом (від 5 до 12 днів). Симптоми, а саме ригідність м'язів, наростають поступово. За добу захворювання набуває характерних ознак через тризм (значна ригідність) жувальних і потиличних м'язів. Різноманітні подразники викликають судомні скорочення м'язів. Патогномонічною ознакою є опістотонус (напруження тіла з вигнутою спиною, закинутою назад головою, виправленими кінцівками). Можливий розвиток спазму м'язів обличчя з появою типової посмішки. Дія токсину має вплив на вегетативну нервову систему (підвищення тиску та аномальний пульс), дихальні м'язи та гортань, що може призводити до дихальної недостатності.

I. Правець новонароджених. Даний стан найчастіше виникає в результаті перетинання пуповини з використанням нестерильного інструментарію. Серед факторів ризику також виділяють прийняття пологів без належного дотримання гігієни.

Стандартне визначення підозрілого випадку правця новонароджених та заключна класифікація (22)

Класифікація випадків ґрунтується виключно на клінічних ознаках і не залежить від лабораторного підтвердження.

Підозра на випадок. Всі підозрілі випадки на правець новонароджених підлягають розслідуванню. Підозрілим є випадок, що відповідає одному з двох критеріїв:

— будь-який новонароджений, який міг нормально смоктати груди та плакати в перші 2 доби життя і в якого у віці від 3 до 28 діб виникло подібне до правця захворювання або настала смерть;

— будь-який новонароджений, який помер через невідому причину протягом першого місяця життя.

Заклучна класифікація

— **Підтверджений випадок.** Підтвердженням є будь-який підозрілий на правець випадок у новонародженого, виявлений в процесі розслідування випадку з виявленням всіх трьох ознак: 1) нормальна здатність смоктати та плакати в перші 2 доби життя; 2) нездатність смоктати та плакати в період від 3 до 28 днів після народження; 3) ознаки м'язової ригідності та/або спазму.

— **Випадок з відхиленням діагнозом.** Випадком з відхиленням діагнозом є такий, що підлягає розслідуванню та не відповідає клінічним критеріям підтвердження випадку захворювання або має альтернативний діагноз.

— **Нерозслідуваний випадок.** Будь-який підозрілий на захворювання випадок, який виявився нерозслідуваним або щодо якого відсутня інформація про вік і симптоми для його підтвердження, підлягає остаточній класифікації як нерозслідуваний.

II. Правець інших вікових груп

Стандартне визначення підозрілого випадку правця в інших вікових групах та заключна класифікація (23)

Підозрілий випадок. Підозрілим є випадок, що виник у будь-якої особи віком > 28 днів, з гострим початком захворювання та наявністю щонайменше одного з наступних проявів: тризм (спазм жувальних м'язів), сардонічна посмішка (тривалий спазм мимічних м'язів обличчя) або генералізовані м'язові спазми (скорочення).

Заклучна класифікація

— **Підтверджений випадок.** Випадок, що відповідає стандартному визначенню підозрілого на захворювання випадку і клінічно підтверджений лікарем/кваліфікованим клініцистом як правець.

— **Вірогідний випадок.** Випадок, що відповідає стандартному визначенню підозрілого на правець без клінічного підтвердження лікарем/кваліфікованим клініцистом.

Таблиця 5. Антибіотики при лікуванні ДАТ: тяжкі випадки

Прокаїн пеніцилін G в/м	Всім людям — 50 мг/кг 1 раз на день (max 1,2 г на день) протягом 14 днів (порошок для ін'єкцій: 1 г = 1 мільйон МО; 3 г = 3 мільйони МО)
Парентеральний пеніцилін G в/м або в/в повільно	Всім людям — 100 000 ОД/кг/день. Розділити на дози 25 000 МО/кг кожні 6 годин. Max доза 4 МО або 2,4 г на день (порошок для ін'єкцій: 600 мг = 1 мільйон МО; 3 г = 5 мільйонів МО)
Еритроміцин в/в	Всім людям — 40–50 мг/кг/день (max 2 г/день). Розділити на дози 10–15 мг/кг кожні 6 годин, max 500 мг на дозу. Тривалість 14 днів

Таблиця 6. Антибіотики при лікуванні ДАТ при легких формах і можливості ковтати

Феноксиметилпеніцилін	Всім людям — 50 мг/кг/день. Розділити на дози 10–15 мг/кг кожні 6 годин, max 500 мг на дозу. Тривалість 14 днів
Оральний еритроміцин	Всім людям — 40–50 мг/кг/день (max 2 г/день). Розділити на дози 10–15 мг/кг кожні 6 годин, max 500 мг на дозу. Тривалість 14 днів
Оральний азитроміцин	Для дітей — 20 мг/кг один раз на добу (max 500 мг/день). Тривалість 5 днів. Для дорослих — 500 мг 1 раз на день. Тривалість 14 днів

— *Відхилений випадок.* Розслідуваний випадок, що не відповідає клінічним критеріям для підтвердження захворювання або має альтернативний діагноз.

Примітка. Класифікація випадків повністю визначається клінічними проявами і не залежить від лабораторного підтвердження. На відміну від конвульсій, коли хворий знаходиться в несвідомому стані, під час викликаних правцем спазмів пацієнт, як правило, не втрачає свідомості, а поштовхом для їх виникнення часто виявляються такі подразники, як світло і звук. Хоча діагностика правця зазвичай передбачає наявність травми або поранення в анамнезі, правець може спостерігатися у пацієнтів, які не можуть згадати конкретний епізод поранення або травми. Найбільш поширеними станами при диференціальній діагностиці правця є гіпокальціємічна тетанія, викликані лікарськими засобами дистонія (внаслідок прийому таких препаратів, як фенотіазини), менингоенцефаліт, отруєння стрихніном і тризм.

Лікування [24–26]. У разі можливості потрібно забезпечити пацієнтам з правцем окрему палату/місце. Пацієнтів слід розмістити в тихому затіненому місці і максимально захистити від тактильної та слухової стимуляції. Усі рани слід очистити та дезінфікувати. Згідно з поточними рекомендаціями лікування правця передбачає:

— **імунотерапію:** в разі доступності якомога швидше ввести 500 одиниць правцевого імуноглобуліну в/м або в/в (залежно від інструкції); додатково ввести відповідну віку дозу вакцини, що містить правцевий токсин. Нагадаємо, що, згідно з чинним Наказом Міністерства охорони здоров'я України «Про вдосконалення профілактики, діагностики та лікування правця» № 198 від 05.08.99 [27], до препаратів, що застосовуються для лікування правця, окрім протиправцевого людського імуноглобуліну (з зазначеною дозою 1000–10000 МО) належать протиправцева сироватка 500 МО/кг одномоментно доведено, для чого її розводять ізотонічним розчином NaCl;

— **антимікробну терапію:** засобом вибору є метронідазол 500 мг в/в кожні 6–8 годин. Ефективною та безпечною альтернативою є пеніцилін G (від 2 до 4 млн одиниць в/в кожні 4–6 годин). Тривалість лікування — від 7 до 10 днів. Ефективними є також тетрацикліни (доксидиклін 100 мг кожні 12 годин), макроліди, кліндаміцин, цефалоспорини (цефазолін 1–2 г в/в кожні 8 годин; цефтріаксон 1–2 г в/в кожні 8 годин) та хлорамфенікол;

— **контроль спазмів м'язів:** перевага надається бензодіазепінам. Для дорослих можливе поступове в/в введення діазепаму 5 мг або лоразепаму 2 мг, титруючи введення, щоб досягти контролю спазму без надмірної седативності та гіповентиляції (для дітей починайте з дози 0,1–0,2 мг/кг кожні 2–6 годин, за потреби титруючи дозу з її підвищенням). Може знадобитися велика кількість (до 600 мг/добу). Пероральні препарати можна використовувати, але це повинно супроводжуватися ретельним моніторингом, щоб уникнути пригнічення/повної зупинки дихання.

Сульфат магнію можна застосовувати самотійно або в поєднанні з бензодіазепінами для контролю спазму та вегетативної дисфункції: 5 г (або 75 мг/кг) внутрішньовенної навантажувальної дози, потім 2–3 г на годину до досягнення контролю спазму. Щоб уникнути передозування, контролюйте колінний рефлекс, оскільки арефлексія (відсутність рефлексу) виникає у верхньому кінці терапевтичного діапазону (4 ммоль/л). Якщо розвивається арефлексія, дозу слід зменшити.

Інші засоби, що застосовуються для боротьби зі спазмами, включають баклофен, дантролен (1–2 мг/кг в/в або перорально кожні 4 години), барбітурати, бажано короткої дії (100–150 мг кожні 1–4 години у дорослих, 6–10 мг/кг у дітей будь-яким способом) та хлорпромазин (50–150 мг в/м кожні 4–8 годин у дорослих, 4–12 мг в/м ін'єкцією кожні 4–8 годин у дітей);

— **контроль автономної дисфункції:** сульфат магнію, як зазначено вище, або морфін (примітка: β-адреноблокатори, такі як пропранолол, використовувалися в минулому, але можуть спричинити гіпотонію та раптову смерть; наразі рекомендується тільки есмолол);

— **контроль дихальних шляхів:** препарати, що застосовуються для боротьби зі спазмом і забезпечення седативного впливу, можуть призвести до пригнічення дихання. Якщо доступна механічна вентиляція, це значно зменшує проблеми; якщо ні, то потрібно ретельно контролювати стан пацієнтів і дозування ліків, щоб забезпечити максимальний контроль спазму та вегетативної дисфункції, уникаючи при цьому дихальної недостатності. Якщо спазм, включаючи спазм гортані, перешкоджає або загрожує адекватній вентиляції, рекомендується застосовувати механічну вентиляцію, коли це можливо. Рання трахеостомія є кращою, оскільки ендотрахеальні трубки можуть спровокувати спазм і посилити компретацію дихальних шляхів;

— **адекватне забезпечення рідини та нутрієнтів:** слід передбачити, оскільки спазми, викликані правцем, призводять до високих метаболічних потреб і катаболічного стану. Харчова підтримка підвищить шанси на виживання.

Висновки

Загальний підхід до лікування вказаних захворювань є ледь не найбільш уніфікованим та узгодженим серед інфекційних хвороб: у лікуванні дифтерії з застосуванням ДАТ та правцю відсутні відмінності. При цьому чинний вітчизняний наказ МОЗ містить відмінності. Критерії визначення випадків зазнали незначних змін і тепер визначаються згідно з оновленнями ВООЗ 2018 року. Серед всіх рекомендацій наголошення йде на профілактиці даних хвороб із застосуванням ефективних вакцин.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Yeung K.H.T., Duclos P., Nelson E.A.S., Hutubessy R.C.W. Anupdate of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.* 2017 Sep. 17(9). P. 974-980.
2. Clarke K., MacNeil A., Hadler S., Scott C., Tiwari T., Cherian T. *Global Epidemiology of Diphtheria, 2000–2017.* *Emerg. Infect. Dis.* 2019. 25(10). P. 1834-1842.
3. Докмун: who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/tetanus/en/
4. Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005. 18. P. 326-382.
5. Докмун: who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_16_Pertussis_R1.pdf
6. Altunajji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007 Jul 18. 3. CD004404.
7. Докмун: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>
8. Wang K., Bettiol S., Thompson M.J., Roberts N.W., Perra R., Heneghan C.J., Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Sep 22. 9. CD003257.
9. Докмун: guidelines.moz.gov.ua/documents/3432
10. Докмун: health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-song-pertussis.htm
11. Докмун: nicd.ac.za/wp-content/uploads/2017/03/Guidelines_pertussis_v1_20-December-2017_Final.pdf
12. Докмун: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/762766/Guidelines_for_the_Public_Health_management_of_Pertussis_in_England.pdf
13. Докмун: mayoclinic.org/diseases-conditions/diphtheria/diagnosis-treatment/drc-20351903
14. Докмун: uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-treatment-of-diphtheria
15. Докмун: who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_04_Diphtheria_R2.pdf
16. Докмун: [nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3\(1\).pdf](http://nicd.ac.za/assets/files/Guidelines_diphtheria_20160322_v2_3(1).pdf)
17. Докмун: medicalguidelines.msf.org/viewport/CG/english/diphtheria-16689456.html
18. Докмун: cdc.gov/diphtheria/downloads/protocol.pdf
19. Докмун: who.int/biologicals/expert_committee/Antivenom_WHO_Guidelines_DJW_DEB_mn_cp.pdf
20. Докмун: guidelines.moz.gov.ua/documents/2960
21. Van der Wielen M., Van Damme P. Tetanus-diphtheria booster in non-responding tetanus-diphtheria vaccinees. *Vaccine.* 2000 Dec 8. 19(9–10). P. 1005-6.
22. Докмун: who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_14_NeonatalTetanus_R2.pdf
23. Докмун: who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/WHO_SurveillanceVaccinePreventable_15_NonneonatalTetanus_R2.pdf
24. Докмун: who.int/diseasecontrol_emergencies/who_hse_gar_dce_2010_en.pdf
25. Докмун: mayoclinic.org/diseases-conditions/tetanus/diagnosis-treatment/drc-20351631
26. Докмун: uptodate.com/contents/tetanus
27. Докмун: zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0198282-99

Отримано/Received 16.11.2019

Рецензовано/Revised 29.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 05.12.2019 ■

Крамарев С.А., Гречуха Е.О.

Національний медичинський університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

**Коклюш, дифтерія і столбняк:
все нове — хорошо забытое старое
(обзор современных международных рекомендаций)**

Резюме. По разным источникам, существуют свидетельства, что три заболевания и характерные симптомы были описаны еще Гиппократом. Эффективная комбинированная вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка была лицензирована 70 лет назад. Несмотря на это, на сегодняшний день в Украине из-за низкого уровня охвата

вакцинами актуальными остаются клинические вопросы об этих болезнях. В данном обзоре будут рассмотрены возбудители, клинические формы, алгоритм диагностики и лечения данных заболеваний.

Ключевые слова: коклюш; дифтерія; столбняк; столбняк новорожденных

S.O. Kramarov, Ye.O. Hrechukha

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Whooping cough, diphtheria and tetanus:
there is nothing new under the sun
(overview of current international guidelines)**

Abstract. According to various sources, three diseases and characteristic symptoms have been described by Hippocrates. An effective combined vaccine against whooping cough, diphtheria and tetanus was licensed 70 years ago. Despite this, clinical questions about these diseases remain relevant in Ukraine

today due to low vaccine coverage. This review will discuss pathogens, clinical forms, algorithm for diagnosis and treatment of these diseases.

Keywords: whooping cough; diphtheria; tetanus; neonatal tetanus