

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

флор» при дисбактеріозе кишечника различного походження / [З.И. Савченко, Н.Д. Ющук, А.Ф. Цыб и др.] // Клин. медицина. – 2010. – № 3. – С. 50-53.

29. Alleviation of lactose malabsorption from sweet acidophilus milk / F.E. McDonough, N.P. Wong, A. Hitchins, C.E. Bodwell // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 42. – P. 345-346.

30. Coronado B.E. Antibiotic-induced D-Lactic Acidosis / B.E. Coronado, S.M. Opal, D.C. Yobum // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 122. – P. 839-842.

31. Mason P.D. Metabolic acidosis due to D-lactate / P.D. Mason // Brit. Med. J. – 2006. – Vol. 292. – P. 1105-1106.

32. Altwegg M. La «biotherapie» dans la diarrhee / M. Altwegg // Der Informierte Arzt. – 2012. – Vol. 13. – P. 332-334.

33. Bergogne-Berezin E. Impact ecologique de l'antibiotherapie / E. Bergogne-Berezin // Place des microorganismes de substitution dans le controle des diarrhees et colites associees aux antibiotiques. – 2005. – Vol. 24. – P. 145-156.

34. Elmer G.W. Biotherapeutic agents and infection diseases / G.W. Elmer, L.W. McFarland, C.M. Surawicz. – New York: Human Press, 2009. – 316 p.

35. Bengmark S. Colonic food: pre- and probiotics / S. Bengmark // Am. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 95, N 1. – P. 5-7.

36. Roffe C. Biotherapy for antibiotic-associated and other diarrheas / C. Roffe // J. Infect. – 2006. – Vol. 32. – P. 1-10.

37. Prevention of β -lactam-associated diarrhoea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo / [L.V. McFarland, C.M. Surawicz, R.N. Greenberg et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 90. – P. 439-448.

38. Protective effect of *Saccharomyces boulardii* against the cholera toxin in rats / R.S. Dias, E.A. Bambirra, M.E. Silva, J.R. Nicoli // Braz. J. Med. Biol. Research. – 2006. – Vol. 28. – P. 323-325.

39. *Saccharomyces* fungemia in AIDS patients after treatment for chronic diarrhoea / [G. Force, C. Aznar, F. Marguet et al.] // The 5th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV Infection: Abstracts. – Copenhagen, Denmark, 2005, September 26-29. – P. 136-138.

40. Fongemie a *Saccharomyces boulardii* chez un brule grave / [M. Viggiano, C. Badetti, V. Bernini et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2005. – Vol. 14. – P. 356-358.

MODERN DATA ABOUT CONNECTION OF BOWELS DYSBIOSIS AND IMMUNITY AND THEIR CORRECTION BY PROBIOTICS

I.V. Balaniuk

SUMMARY. According to the literature data, representatives of normal microflora exist in organism of a man as fixed to certain receptors microcolonies, celled in biofilm that covers mucous membranes. At HIV-infection the change of quality and quantitative composition of intestinal microflora, from one side, deepens violation of organism nocifensors, and from other side the last assist violation of bowels microecology.

Liquidation to bowels dysbiosis allows to go back to terms necessary for forming of immune system due to symbiotic bacteria. Therefore, basis of such patients' treatment is presented by means of probiotics. For today the most perspective is prescribing the probiotics, that are made on the basis of zymic fungi families of *Saccharomyces*, foremost the preparation Enterol-250.

Key words: bowels dysbiosis, immunity, HIV-infection, probiotics.

Отримано 14.08.2012 р.

© Ничик Н.А., 2012
УДК 616-001.36-02:615.9

Н.А. Ничик

СИНДРОМ ТОКСИЧНОГО ШОКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведені сучасні наукові дані про етіологію та патогенез синдрому токсичного шоку. Розглянуто об'єктивні критерії клінічної і лабораторної діагностики, принципи раціональної етіотропно та патогенетично обґрунтованої інтенсивної терапії даного синдрому.

Ключові слова: синдром токсичного шоку, золотистий стафілокок, стрептокок, вагінальні тампони, лікування.

Синдром токсичного шоку (СТШ) – гостре й тяжке полісистемне захворювання, що розвивається при інфікуванні штамами стафілокока, продуцентами TSST-1 (токсин-1 синдрому токсичного шоку), рідше – ентеротоксинів В і С, стрептококом групи А; характеризується раптовим початком, високою гарячкою, міалгіями, блюванням, діареєю, дифузною десквамуючою еритродермією, ураженням багатьох органів. Захворювання може швидко прогресувати, спричиняючи гіпотензію та мультисистемну дисфункцію. У період одужання характерне лущення шкіри на пальцях, долонях і ступнях.

Код за міжнародною класифікацією хвороб МКХ-10: A41.9 Септицемія неуточнена [1].

СТШ уперше був описаний в 1978 р. J. Todd у 7 дітей з інфекцією, спричиненою золотистим стафілококом (*S. aureus*) [2]. В 1980 р. було відзначено виникнення СТШ у жінок під час місячних, а в 1981 р. загально визнано зв'язок між епідемічним спалахом СТШ і тривалим використанням гігієнічних прокладок [3, 4].

Згідно з даними Центру контролю і профілактики захворювань (CDC), у США СТШ виявляється з частотою 1-2 випадки на кожних 100 000 жінок віком 15-44 роки щорічно. У Великобританії СТШ щорічно розвивається приблизно у 20 пацієнтів, від нього помирає 3 пацієнти [5].

Етіологія

В усіх описаних випадках СТШ простежується зв'язок захворювання із *S. aureus*. Приблизно 67 % мікроорганізмів є фагами 1 типу, 25 % збудників типувати не вдається. Проте у чоловіків, дітей і жінок без місячних також може розвинути СТШ. Одна третина всіх випадків СТШ зареєстрована у чоловіків.

Для розвитку СТШ необхідно три умови: колонізація *S. aureus*; стафілокок повинен мати ендотоксин; необхідні вхідні ворота для ендотоксину в систему кровообігу.

Штами, які виробляють стафілококовий ентеротоксин С і мають специфічний ендотоксин, частіше трапляються поза менструацією й при летальних вислідах.

Деякі випадки СТШ обумовлені *Streptococcus pyogenes*. Найчастіше поширення збудника трапляється при інфекціях шкіри і призводить до тяжкої форми СТШ, ніж *S. aureus* [6, 7].

СТШ, пов'язаний з інфекцією поза піхвою, спостерігається однаково часто у жінок і чоловіків, трапляється як у немовлят, так і в людей похилого віку. Може розвиватися в будь-якій ситуації,

коли створюються сприятливі умови для розмноження *S. aureus* і продукції ним специфічного токсину: грип і подібні захворювання, ранова інфекція. Частота рецидиву може сягати 30 %, особливо за відсутності антистафілококового лікування.

Епідеміологія

У більшості випадків (97 %) даний синдром виникає у жінок білої раси (віком від 15 до 24 років), у 92 % з них – у зв'язку з менструацією; у 99 % випадків СТШ асоціювався з використанням суперабсорбуючих гігієнічних прокладок [8]. У 98 % хворих з піхви був виділений *S. aureus*, тоді як у контрольній групі носійство цього мікроорганізму виявлялося у 8-10 %. З 1980 р. частка хворих із СТШ, не пов'язаного з менструацією, збільшилася. Неменструальний СТШ спостерігався в найрізноманітніших лікувальних установах, майже в 25 % випадків синдром виникає у результаті післяпологового вагінального інфікування *S. aureus*. В інших випадках СТШ був зумовлений шкірним і підшкірним інфікуванням (опіки, садна; абсцеси тощо). Виникнення СТШ пов'язують і з носовим тампонуванням – у 20-40 % дорослого населення *S. aureus* виявляється в передніх відділах носової порожнини. До 1980 р. смертність при СТШ сягала 10 %, з 1980 р. вона суттєво знизилася – до 2,6 % у 1983 р. (згідно з ретроспективними даними CDC). Після введення чітких критеріїв оцінки СТШ точність його діагностики суттєво підвищилася.

Можливі вхідні ворота збудника при СТШ: піхва (використання суперабсорбуючих тампонів); ніс (носові тампонування); хірургічні рани; пологи; будь-які пошкодження шкіри.

Патогенез

У патогенезі СТШ важливу роль відіграє різко виражена вазодилатація з швидким переміщенням сироваткових протеїнів і рідини з внутрішньосудинного простору в позасудинний. Це проявляється швидким розвитком олігурії, гіпотензією, набряком, зниженням центрального венозного тиску, що потребує великої кількості рідини для відновлення і підтримки кров'яного тиску. Мультисистемне ураження при СТШ може бути наслідком швидкого виникнення гіпотензії і зниження перфузії або ж є результатом прямого впливу токсину (або токсинів) на паренхіму різних органів. Істинний патогенез СТШ залишається невідомим, проте наявні дані дозволяють вважати, що пірогенний токсин С і ентеротоксин F є одним типом білка, що зумовлює їх важливу роль у виникненні захворювання. Можливо, ці токсини

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

підвищують сприйнятливості тканин до нормальних і сублетальних кількостей ендотоксину і, відповідно, безпосередньо пошкоджують клітинні мембрани, активуючи коагуляцію, кінінові і простагландинові каскадні реакції.

Важлива роль належить імунній системі. Імунна реакція, що призводить до СТШ, зазвичай пов'язана з нестачею специфічних антитіл проти стрептококових або стафілококових токсинів. У молодих людей таких антитіл може не бути. Титр антитіл до стафілококового ентеротоксину F близько 1:100 виявляється приблизно у 80 % осіб контрольної групи, тоді як у хворих із СТШ – лише в 17 % випадків. Припускають зв'язок патогенезу токсичного шоку із здатністю еритрогенних бактерійних токсинів виступати в ролі суперантигенів.

Деякі різновиди стрептококів можуть викликати автоімунну реакцію, при якій імунна система атакує власні тканини. Такі реакції розвиваються, наприклад, після стрептококової ангіни і призводять до розвитку ревматизму, хореї і пошкодження нирок (гломерулонефриту).

Шляхи проникнення *S. aureus* в організм найрізноманітніші. Якщо можна виявити екзогенне джерело збудника, що проник в організм жінки у міжменструальному періоді, то для жінок у період місячних його ідентифікувати не вдається. Припускають, що жінки, в яких під час місячних виникає СТШ, були інфіковані *S. aureus* до початку менструації [9].

Клінічні прояви

СТШ варто підозрювати в кожному випадку нез'ясованої гарячки, що супроводжується еритродермією, гіпотензією та поліорганною патологією, особливо у жінок в період місячних. Як правило, він виникає між 3-м і 5-м днями менструації. Прояви післяопераційного СТШ найчастіше з'являються в перші 2 дні після оперативного втручання.

Тяжка форма СТШ має гострий початок. У деяких хворих відзначається продромальний період зі загальним нездужанням, болем у м'язах, головним болем, нудотою. Однак у більшості хворих спостерігаються раптова гарячка, біль голови, нудота, блювота і пронос. Раптова гарячка з ознобом з'являється за 1-4 дні до появи інших клінічних симптомів. Майже всі хворі відзначають дифузні м'язові болі, особливо в проксимальних відділах кінцівок, у передній стінці живота і в спині; а також артралгії. У 90-98 % хворих виникає профузний водянистий пронос і сильне блювання. Хворі скаржаться також на першіння в горлі, па-

рестезії, світлобоязнь, запаморочення, деякі – також на болі у животі, кашель та біль при ковтанні.

При обстеженні в 100 % випадків виявляється гіпотензія або ортостатичне зниження систолічного тиску на 15 мм рт. ст. Можуть з'являтися набряклість обличчя і кінцівок.

Пацієнти із СТШ виглядають тяжкохворими. У гострій стадії, яка зазвичай триває біля 24-48 год, можуть відзначатися загальмованість, дезорієнтація, олігурія та гіпотензія. Спостерігається еритема шкіри і слизових оболонок.

Шкірні висипання класично мають вигляд дифузної еритродермії, яка в перші 3 дні починає бліднути, згодом з'являється грубе лущення, особливо на долонях і підшвах. У деяких хворих спостерігаються плямиста еритродермія і локалізовані макулопустульозні висипання. У період між 5-м і 10-м днями госпіталізації у 25 % хворих виникає свербляча макулопапульозна висипка. У всіх хворих через 6-14 днів після початку захворювання спостерігається неглибока генералізована десквамація шкіри з більш грубим, пластинчастим лущенням на підшвах, долонях, пальцях рук і ніг. Ще через 2-3 місяці більш ніж у 50 % тяжкохворих випадає волосся і нігті. Інші симптоми захворювання – глибока м'язова слабкість і болючість м'язів, болі в животі і пальпаторна болючість черевної стінки; постійні блювота і пронос. Пронос зазвичай профузний і водянистий. У 50-75 % хворих є явища фарингіту та малиново-червоний язик, гіперемія кон'юнктиви і вагініт. При СТШ, пов'язаному з менструацією, в 25-35 % випадків відзначаються болюча набряклість зовнішніх статевих органів, дифузна гіперемія піхви, мізерні гнійні виділення з шийки матки і пальпаторно болючість придатків.

Специфічні вогнищеві неврологічні симптоми виникають рідко, однак порушення свідомості відзначається досить часто. Приблизно у 75 % хворих виявляють дифузні неврологічні прояви без ознак подразнення менінгеальних оболонок. Крім того, відзначаються потьмарення свідомості, дезорієнтація, збудження, істерія, сонливість і судоми, характерні для токсичної енцефалопатії.

Лабораторні показники виявляють поліорганне ураження. Часто відзначається лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво; можливе виникнення лімфоцитопенії. При розвитку гострої ниркової недостатності спостерігаються азотемія, стерильна піурія та вилужені еритроцити. Приблизно у половини хворих виявляють порушення функції печінки (гіпербілірубінемію). Незважаючи на

збільшення протромбінового часу, часткового тромбопластинового часу та продуктів деградації фібрину в поєднанні з тромбоцитопенією, лише у 3 % хворих є клінічні прояви коагулопатії. Часто спостерігаються електролітні порушення – гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіпонатріємія і гіпокаліємія. Відзначається також метаболічний ацидоз, зумовлений гіпотензією.

Ускладненням СТШ можуть бути: гостра ниркова недостатність внаслідок гострого тубулярного некрозу, респіраторний дистрес-синдром дорослих, алопеція, ДВЗ-синдром, атаксія, токсична енцефалопатія, порушення пам'яті. Кардіоміопатія і рефрактерна гіпотензія характерні для термінального пошкодження внутрішніх органів внаслідок СТШ [7].

Перебіг і прогноз. Летальність при стафілококовому СТШ сягає 3-9 %, при стрептококовому – 30 %. Рецидиви трапляються у 10-15 % випадків [1].

Діагностика СТШ базується на врахуванні таких клінічних симптомів [10].

1. Гарячка з підвищенням температури тіла до 39 °С або більше.

2. Макулопапульозна чи макулопустульозна висипка.

3. Рясне лущення епідермісу через 1-2 тижні після початку захворювання.

4. Гіпотензія: систолічний артеріальний тиск нижчий 90 мм рт. ст. або ортостатичне синкопе.

5. Залучення трьох або більше систем:

– травної – блювання і/або пронос,

– м'язової – міалгії і/або високий рівень креатинфосфокінази,

– слизових оболонок – гіперемія піхви, ротоглотки, «малиновий язик», кон'юнктивіт без гнійних виділень,

– сечовидільної – азот крові і/або креатинін удвічі вище норми, більше 5 лейкоцитів у полі зору при мікроскопії сечі за відсутності інфекції сечових шляхів,

– печінки – рівень загального білірубину, активність амінотрансфераз удвічі перевищують норму,

– кровотворення – тромбоцитопенія менше 100 000/мм³,

– центральної нервової системи – дезорієнтація або порушення свідомості без місцевої неврологічної симптоматики за відсутності гарячки і гіпотензії,

– серцево-судинної – високий серцевий викид, низький периферичний опір, нормальний

тиск в легеневій артерії та опір у судинах легень, блокада серця II або III ступеня, міокардит,

– легеневої – синдром дихальних розладів, набряк легень.

6. Негативні результати культурального дослідження крові (крім гемокультури *S. aureus*), сечі, спинномозкової рідини й мазків зі слизових оболонок; відсутність сироваткових АТ до TSST-1, канцероємбріональних антигенів (SEA, SEB або SEC), виявлення TSST-1 або SEA-SEC в ізоляті *S. aureus*; негативні серологічні тести на лептоспіроз, краснуху і кір.

Незважаючи на тяжкі клінічні прояви, більшість пацієнтів одужують повністю.

Клініцист повинен розглядати можливість СТШ у будь-якого пацієнта з нез'ясованою гарячкою, полісистемним захворюванням, еритемою шкіри, особливо в період менструації, і є дані за наявність стафілококової інфекції.

Обов'язково проведення повного аналізу крові з оцінкою тромбоцитів і показників гемостазу, печінкових проб, визначенням вмісту електролітів, кальцію, фосфору, креатинфосфокінази, загального азоту крові, креатиніну, а також рентгенографії органів грудної порожнини й ЕКГ.

Підтвердженням діагнозу є виділення культури *S. aureus* з піхви, кон'юнктиви, ротоглотки, носа, з місцевих вогнищ інфекції, а також з крові, сечі чи спинномозкової рідини.

Стерта форма СТШ може спостерігатися у будь-якого хворого. Вона зазвичай характеризується підвищенням температури й ознобом, болем у м'язах, животі, першінням у горлі, нудотою, блюванням і проносом. Гіпотензії немає, і тому захворювання виявляється зрідка.

Лікування

1. Активна трансфузійна терапія для підтримки адекватного об'єму циркулюючої крові, серцевого викиду, артеріального тиску крові й перфузії життєво важливих органів: до 8-12 л/добу. Тиск в легеневій артерії повинен підтримуватися на рівні 10-12 мм рт. ст.

2. За відсутності належного ефекту трансфузійної терапії показано застосування допаміну, який в низьких дозах підвищує скоротливу активність міокарда і частоту серцевих скорочень, викликаючи розширення ниркових, мезентеріальних, коронарних і мозкових судин. Одночасно препарат звужує судини скелетної мускулатури, за рахунок чого кров переміщується з периферичного русла до життєво важливих органів. Допамін вводиться шляхом постійної внутрішньовенної

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

інфузії в початковій дозі 2-5 мг/кг/хв, далі доза поволі підвищується до досягнення необхідного перфузійного тиску (1-4 дні).

3. Питання про застосування глюкокортикоїдів у хворих із СТШ залишається відкритим.

4. В окремих дослідженнях показана ефективність налоксону, який блокує дію ендорфінів, що є у великих кількостях у хворих у стані стресу, що призводить до глибокого пригнічення серцево-судинної системи.

5. Застосування антистафілококових антибіотиків, стійких до β -лактамаз, не скорочує тривалість гострої фази СТШ і не змінює клінічних проявів захворювання в гострому періоді, але їх введення рекомендоване в комплексному лікуванні, що значно знижує частоту рецидивів. Призначають кліндаміцин (0,6–2,4 мг/добу кожні 6 год), який пригнічує вироблення токсинів і сприяє усуненню симптомів [11]. Для знищення метициліностійких штамів *S. aureus* застосовують ванкоміцин (по 500 мг кожні 6 год), даптоміцин, лінезолід або тигециклін.

6. Запобігання синдрому дихальних розладів: введення кисню через маску або носову канюлю з моніторним визначенням газів артеріальної крові. При перших ознаках дихальної недостатності необхідно розпочинати штучну вентиляцію легень у пацієнта.

7. Розлади гемокоагуляції потребують введення свіжозамороженої плазми, кріопреципітату, свіжої крові, препаратів тромбоцитів.

8. У жінок – обов'язкове видалення можливих вагінальних тампонів, діафрагм, шийкових ковпачків або губок.

9. Виявлення і лікування місцевих проявів стафілокової інфекції: розтин і дренирування абсцесів, видалення некротичних тканин.

10. Можливе введення антистафілокового імуноглобуліну, який містить високі титри антитіл до токсину (0,4 мг/кг в/в кожні 6 год).

Профілактика

1. Відмова від тривалого використання вагінальних тампонів.

2. При перших ознаках захворювання жінці необхідно видалити тампон, і негайно звернутися за медичною допомогою.

3. При СТШ в анамнезі використання тампонів протипоказано.

Література

1. Синдром токсического шока – описание, симптомы (признаки), диагностика, лечение. – http://gipocrat.ru/boleznid_id36304.phtml
2. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-I staphylococci / J. Todd, M. Fishaut, F. Kapral, T. Welch // Lancet. – 1978. – Vol. 2, N 810. – P. 1116-1118.
3. Davis J.P. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention / Davis J.P., Chesney P.J., Wand P.J. // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 303, N 25. – P. 1429-1435.
4. Toxic shock syndrome consecutive to the presence of vaginal tampon for menstruation regressive after early haemodynamic optimization and activated protein C infusion / [E. Ellies, F. Vallee, A. Mari et al.] // Ann. Fr. Anesth. Reanim. – 2009. – Vol. 28, N 1. – P. 91-95.
5. Синдром токсического шока. – <http://medstates.ru/read/sindrom-toksicheskogo-shoka/>
6. Cone L.A. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes* / L.A. Cone, D.R. Woodard, P.M. Schlievert // N. Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317, N 3. – P. 146-149.
7. Stevens D.L. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A / D.L. Stevens, M.H. Tanner, J. Winship // N. Engl. J. Med. – 1989. – V. 321, N 1. – P. 1-7.
8. Синдром токсического шока. – <http://diseases.academic.ru/999>
9. Hanrahan S. Historical review of menstrual toxic shock syndrome / S. Hanrahan // Women Health. – 1994. – V. 21, N 2-3. – P. 141-165.
10. Toxic Shock Syndrome. – http://www.emedicinehealth.com/toxic_shock_syndrome-health/article_em.htm.
11. Zimbelman J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection / J. Zimbelman, A. Palmer, J. Todd // Ped. Infect. Dis. J. – 1999. – V. 18, N. 12. – P. 1096-1100.

TOXIC SHOCK SYNDROME

N.A. Nychyk

SUMMARY. Modern scientific information about etiology and pathogenesis of toxic shock syndrome is presented in the article. The objective criteria of clinical and laboratory diagnostics are considered, principles of rational etiotropic and nosotropic grounded intensive therapy of this syndrome.

Key words: *toxic shock syndrome, Staphylococcus aureus, streptococcus, vaginal tampons, treatment.*

Отримано 1.11.2012 р.