

БРЮШНОЙ ТИФ: ОПЫТ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ

А.Н. Коваленко¹, А.М. Иванов¹, Н.С. Одинаев², М.И. Рахманов³, А.А. Мурачев⁴

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

² Военный госпиталь, Душанбе, Таджикистан

³ Научно-исследовательский институт вирусологии, Ташкент, Узбекистан

⁴ 1586-й окружной военный клинический госпиталь Московского военного округа, Подольск

Typhoid fever: the experience of last decade

A.N. Kovalenko¹, A.M. Ivanov¹, N.S. Odyneev², M.I. Rachmanov³, A.A. Murachev⁴

¹ Military Medical Academy by S.M. Kirov, Saint-Petersburg

² Military Hospital, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³ Research Institute of Virology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

⁴ 1586 Military Hospital, Podolsk

Резюме. Статья посвящена анализу диагностики и лечения современного брюшного тифа. Тяжелая и жизнеугрожающая в прошлом болезнь в результате применения для лечения вначале хлорамфеникола, а затем и других антимикробных препаратов превратилась в серьезную, но хорошо излечимую инфекцию. Снижение заболеваемости брюшным тифом во второй половине XX века привело к тому, что многие из современных врачей ни разу не встречались с подобными больными. Актуальность брюшного тифа для практического здравоохранения России в настоящее время обусловлена как сохраняющимися возможностями завоза этой инфекции мигрантами и туристами, так и недостаточным знанием особенностей клиники и современной терапии этого заболевания большинством врачей.

Ключевые слова: брюшной тиф, диагностика, антимикробная терапия.

Abstract. This article is about analyses of diagnostics and treatment of the modern typhoid fever. In the past typhoid fever was critical and lifethreatening infectious disease. But nowadays thanks to using of chloramphenicol and other antimicrobial preparations, typhoid fever is serious but well curable disease. In the second part of the 20th century the number of typhoid fever cases has decreased. As a result a new generation of physicians, who has never come across this disease, appeared. Nowadays typhoid fever is still actual for practical public health in Russia. There are two causes: first, there is a risk of delivery of infections with tourists and immigrants. Second, the small number of physicians, who possess well knowledge of clinical features and modern therapy.

Key words: typhoid fever, diagnostics, antimicrobial therapy.

Брюшной тиф (БТ) в связи с повсеместным распространением остается актуальной проблемой здравоохранения. Особое значение приобретает БТ в период войн и других социально-экономических потрясений. До появления этиотропной терапии и введения предохранительных прививок болезнь уносила в боевой обстановке и в походах больше жизней, чем ранения. Так, во время гражданской войны в Северной Америке (XIX в.) заболеваемость составила 190–330 на 1000 человек личного состава при смертности до 66,7 на 1000. Высокая заболеваемость регистрировалась в русской армии во время Русско-турецкой войны 1877–1878 гг., Русско-японской войны 1904–1905 гг., в Первую и Вторую мировые войны [1].

К окончанию XX в. в развитых странах заболеваемость БТ уменьшилась до спорадических

случаев и небольших эпидемических вспышек. В Российской Федерации в последнее десятилетие заболеваемость БТ сохранялась на низком уровне и составляла 0,1 случая на 100 тыс. населения. В то же время в связи с постоянно увеличивающимися миграционными потоками населения из эндемичных по БТ регионов Азии актуальна вероятность заноса возбудителя в эпидемически благополучные регионы России, в том числе с возникновением эпидемических вспышек БТ.

Наиболее высокие показатели заболеваемости БТ регистрируются в странах с жарким климатом, неудовлетворительным коммунально-бытовым обустройством населенных пунктов, низким уровнем санитарной культуры жителей, особенно в период социально-экономических потрясений и войн [2, 3].

Особого внимания заслуживает эпидемия БТ в Таджикистане. Уровень заболеваемости БТ в Таджикистане к 1990 г. (34,4 на 100 тыс. населения) в 17 раз превышал средние для Советского Союза показатели. С начала 1990-х гг. санитарно-эпидемиологическая обстановка в республике резко ухудшилась. Своеобразие социально-экономических факторов в стране, находящейся в состоянии гражданской войны, сопровождающейся «коллапсом» коммунальных служб, в том числе и санитарно-эпидемиологической службы, привело к возникновению и развитию крупнейшей в последнее время суперэпидемии БТ. Только в 1997 г. переболело около 30 тыс. человек (497,8 на 100 тыс. населения), в том числе в г. Душанбе — более 10 тыс. человек (1902,4 на 100 тыс. населения).

Высокий уровень заболеваемости, тесные контакты с местным населением, частично общие источники водоснабжения привели к росту заболеваемости БТ российских военнослужащих, принявшей в 1997 г. характер вспышки в отдельных частях с десятками заболевших [4].

За период с 1996 по 2007 гг. на лечении в Душанбинском госпитале находились 1025 больных БТ в возрасте от 3 до 65 лет. В основном это были мужчины в возрасте от 18 до 40 лет (78,0%). Детей и подростков до 15 лет было 8,3%.

Большинство больных поступило на лечение в первую неделю заболевания (70,1%). До заболевания 63,4% больных были привиты брюшнотифозной вакциной по стандартной методике.

Учитывая то, что для проведения бактериологического исследования требуется несколько суток, а иммунологические методы (реакция непрямой гемагглютинации — РНГА, реакция Видаля) позволяют получать лишь ретроспективное подтверждение диагноза, особое значение приобрели клинические методы обследования больных. В этот период все больные с немотивированной лихорадкой, продолжающейся трое суток и более, расценивались в первую очередь как больные БТ.

Подтверждение диагноза БТ лабораторными методами было получено у 95,4% больных. Возбудитель БТ — *Salmonella Typhi* (S. Typhi) — был выделен из крови у 71,5%, у 16,5% — из испражнений и у 1,2% — из мочи. Еще у 15,3% реконвалесцентов S. Typhi была изолирована из желчи при контрольном бактериологическом обследовании. У значительной части больных микроорганизм был одновременно выделен из нескольких биологических сред: из крови и испражнений — у 10,9%, из крови и желчи — у 6,5%, из испражнений и желчи — у 2,5% и из мочи и желчи — у 0,3% больных. Последнее подтверждает важность не только обязательного бактериологического исследования крови и испражнений в разгар болезни, но и выполнения дуоденального зондирования с посевом

желчи у реконвалесцентов, которое в последние годы практически не проводится. Диагностическое нарастание титров антител к брюшнотифозным антигенам зарегистрировано в РНГА у 94,2% и в реакции Видаля у 84,5% обследованных данными методами больных.

У 4,6% больных микробиологические исследования не выполнялись, диагноз БТ был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных.

Изучение клинических проявлений эпидемического БТ в Таджикистане показало, что заболевание в подавляющем большинстве случаев имело среднетяжелое и тяжелое течение — у 65,1% и у 12,7% больных соответственно. Легкая форма болезни была установлена только у 22,2% больных. Клиническая картина инфекции характеризовалась ярким проявлением основных симптомов заболевания при всех формах тяжести. При этом озноб или познабливание были выявлены у 77,3% больных, головная боль — у 98,7%, общая слабость — у 98,2%, выраженная апатия и адинамия — у 79,6%. Нарушение сна (бессонница или поверхностный сон ночью и сонливость днем) отмечалось у 85,3%, снижение аппетита — у 96,1% больных. Бледность кожи и слизистых наблюдалась у 80,9% больных, характерная розеолезная сыпь — у 36,2%, как правило, в конце первой — начале второй недели болезни. Количество розеол чаще было в пределах 3-5 элементов, но у 1,3% больных при тяжелом течении болезни отмечалась обильная экзантема с геморрагическим пропитыванием розеол по типу вторичных петехий.

Изменения со стороны органов дыхания проявлялись в виде заложенности носа у 7,5%, гиперемии слизистой ротоглотки — у 79,6% больных. У 56,3% больных выявлены признаки трахеобронхита, что проявлялось сухим кашлем, а при аускультации — жестким дыханием и наличием сухих хрипов в легких. У 2,4% больных наблюдалось одностороннее поражение небных миндалин (ангина Дюге). Пневмония была выявлена у 7,4% больных и протекала в виде одностороннего очагового поражения, у 0,8% больных отмечалась долевая пневмония.

Поражение сердечно-сосудистой системы у наблюдаемых больных проявлялось в виде относительной брадикардии у 67,4%, дикротии пульса — у 46,0%, приглушением тонов сердца — у 87,6%, систолическим шумом на верхушке — у 22,5% больных в разгар болезни. Миокардиодистрофия инфекционно-токсического генеза у больных БТ выявлялась в периоде разгара при тяжелом и среднетяжелом течении у большинства (63,1%) больных. Изменения на ЭКГ покоя у больных характеризовались нарушениями процессов реполяризации в миокарде желудочков, что выявлено по изменению зубца Т, (у 89,8%), в ряде случаев — на-

рушения функции проводимости по типу неполной блокады правой или левой ножки пучка Гиса (в 17,4%). При развитии миокардита (у 5,2% больных), наряду с характерными для этого осложнения жалобами и увеличением активности ферментов крови (АсАТ, КФК), выявлялись и изменения на ЭКГ (зубец Т и сегмент ST). Реже наблюдались изменения зубца Р (у трети больных). Уплотнение и уменьшение зубца Т, особенно в III отведении, удлинение PQ до 0,25 с и более, расширение QRS обнаруживалось у всех больных с миокардитом. Предсердная или желудочковая экстрасистолия наблюдались у 20% больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Поражение органов пищеварения заключалось в наличии типичного тифозного языка у 86,1%, периодических болей в животе — у 38,0%, укорочении перкуторного тона в илеоцекальной области (симптом Падалки) — у 64,1% больных. Увеличение печени и селезенки было определено у 82,2% и 46,2% больных соответственно. Послабление стула по типу горохового пюре выявлено у 46,0%.

Картина крови характеризовалась умеренно выраженной лейкопенией, нейтропенией со сдвигом формулы влево, гипо- и анэозинофилией, относительным лимфоцитозом, умеренным повышением СОЭ. В то же время лейкоцитоза выше $8,0 \times 10^9/\text{л}$ или снижения числа лейкоцитов ниже $3,0 \times 10^9/\text{л}$ не было отмечено. При развитии осложнений наблюдались и характерные изменения крови. Лабораторное исследование мочи выявило почти у 2/3 больных в разгар заболевания явления умеренной протеинурии и цилиндрурии.

Температурные кривые у больных имели вундерлиховский тип у 9,8%, Кюльдишевского — у 6,6%, боткинский — у 22,7% больных. У большинства больных (60,9%) температурная кривая носила неправильный характер. Классические типы температурной кривой отмечались, как правило, в случаях антибактериальной терапии неэффективными препаратами. При адекватном этиотропном лечении температурная кривая была неправильного типа с постепенным снижением температуры в течение 3–7 суток.

Развитие осложнений выявлено у 12,7% больных. Характерным было наличие нескольких осложнений одновременно (у 57,1% больных с осложнениями). Наряду с пневмонией и миокардитом (в 6,7% и 5,2% случаев, соответственно), был установлен инфекционно-токсический шок у 3,6%, инфекционно-токсическая энцефалопатия («тифозный статус») — у 8,3% больных. У 3,4% больных развился инфекционный психоз. Наиболее серьезные осложнения — перфорация брюшнотифозных язв и кишечное кровотечение встречались у 1,0 и 1,3% больных соответственно. У двух больных был выявлен менингоэнцефаломиелит.

Лабораторное обследование включало и определение чувствительности выделенных от больных культур *S. Typhi* к антибактериальным препаратам. В результате исследования 294 культур возбудителя БТ ранее (в 1996–1999 гг.) было установлено, что *S. Typhi* была устойчива к ампициллину и полимиксину в 100%, к хлорамфениколу (левомецетину) — в 89,5%, к канамицину — в 73,5%, к гентамицину — в 68,0%, к цефазолину и цефатоксину — в 65,6% и к ципрофлоксацину — в 18,0% случаев. При этом устойчивость к трем и более антибактериальным препаратам одновременно выявлена у 92,6% штаммов *S. Typhi*, а 54,9% обследованных культур были резистентны практически ко всем исследованным антибактериальным препаратам (исключая ципрофлоксацин). Эти данные позволили сделать вывод о полирезистентности *S. Typhi*. В последующие годы в результате исключения из терапии хлорамфеникола и широкого применения фторхинолонов (ципрофлоксацина и офлоксацина) изменилась соответственно и резистентность микроорганизма. Так, в 2006–2008 гг. из 134 исследованных культур к хлорамфениколу были чувствительны 42,5%, а к ципрофлоксацину — 66,4%.

Этиотропная терапия БТ в 1996–1997 гг. антибактериальными средствами, рекомендуемыми в литературе: хлорамфениколом, котримоксазолом, комбинацией ампициллина с гентамицином и др., оказалась неэффективной, что вынуждало прибегать к смене антибиотика в ходе лечения. Наиболее действенным в этот период оказалось применение препаратов фторхинолонового ряда: ципрофлоксацина, пефлоксацина и офлоксацина. При тяжелом течении заболевания фторхинолоны применялись в виде «ступенчатой» терапии: три — пять дней внутривенно, затем до 10-го дня нормальной температуры в той же дозе внутрь.

Практически одновременно с вышеизложенным, в 2001 г., одним из авторов (М.И. Рахманов) был успешно применен во время эпидемической вспышки БТ цефалоспориновый препарат III поколения (цефтриаксон) [5]. Всего заболело 105 человек. Первоначально применявшиеся хлорамфеникол, затем ко-тримоксазол и ампициллин оказались полностью неэффективными. У одного больного, леченного хлорамфениколом, несмотря на последующую смену антибиотика и проведение комплекса интенсивной терапии, наступил летальный исход. В этих условиях была начата эмпирическая терапия цефтриаксоном (роцефин). Препарат применялся по 2 г парентерально до нормализации температуры тела. В последующем при тестировании выделенных культур была определена 100% резистентность к хлорамфениколу, ампициллину и ко-тримоксазолу.

Анализ этиотропной терапии БТ, применявшейся в эндемичном регионе Средней Азии [4, 5, 6],

а также во время эпидемической вспышки в Санкт-Петербурге (2006 г.) [7, 8], показал, что никакие известные в настоящее время антимикробные препараты, включая комбинации различных антибиотиков, не давали стопроцентной гарантии предотвращения развития рецидивов или повторного выделения возбудителя при контрольном исследовании.

Анализ клинических проявлений БТ, вызванного возбудителем с устойчивостью к различным антимикробным препаратам, не выявил принципиальных отличий [4, 5, 9].

Представление о более легком течении БТ в современных условиях, сложившееся в 1960–1970-е гг., оказалось ошибочным. Поздняя госпитализация больных и задержка с началом этиотропной терапии, меняющаяся резистентность возбудителя к антибиотикам являются основными причинами среднетяжелого и тяжелого течения болезни, принимающего черты классического БТ. Фторхинолоновые препараты, рекомендованные в качестве препаратов выбора БТ [3, 10, 11], утрачивают эффективность из-за растущей резистентности микроорганизма. Этиотропная терапия БТ, вызванного возбудителем со сниженной восприимчивостью к фторхинолонам, должна проводиться цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим). Восстановление чувствительности к хлорамфениколу, наблюдаемое у части выделенных от больных микроорганизмов, предполагает возвращение с течением времени этого антибиотика для лечения больных БТ.

С целью определения возможностей развития рецидива болезни и формирования бактерионосительства перспективным показало себя изучение подклассов специфических IgG [12], однако использование с этой целью данной методики требует дополнительных исследований.

Литература

1. Карцев, А.Д. Брюшной тиф в периоды войн и вооруженных конфликтов / А.Д. Карцев, С.А. Разгулин, С.П. Гурьев // Воен.-мед. журн. — 1999. — Т. 320, № 8. — С. 43–46.
2. Crump, J.A. The global burden of typhoid fever / J.A. Crump, S.P. Luby, E.D. Mintz // Bull. World Health Organ. — 2004. — Vol. 82. — P. 346–353.
3. WHO. Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever // World Health Organization. — Geneva. — 2003. — 38 p.
4. Лобзин, Ю.В. Клиника, ранняя диагностика и лечение брюшного тифа у военнослужащих Российской Армии в Таджикистане / Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко // Воен.-мед. журн. — 2001. — Т. 322, № 12. — С. 41–48.
5. Рахманов, М.И. Клиническая характеристика, оптимизация этиотропной и патогенетической терапии брюшного тифа в эндемичном регионе у лиц молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.И.Рахманов. — СПб., 2008. — 20 с.
6. Махнёв, М.В. Эффективность различных антимикробных препаратов при лечении эпидемического брюшного тифа / М.В. Махнёв // Антибиотики и химиотерапия. — 2003. — Т. 48, № 4. — С. 27–34.
7. Кондратёнок, В.А. Опыт оказания медицинской помощи в инфекционном центре многопрофильного госпиталя во время вспышки брюшного тифа / В.А. Кондратёнок, В.В. Лютов, А.Н. Коваленко и др. // Воен.-мед. журн. — 2009. — Т. 330, № 4. — С. 67–68.
8. Лобзин, Ю.В. Брюшной тиф у военнослужащих / Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко, М.И. Рахманов // Эпидем. и инфекц. бол. — 2009. — № 1. — С. 45–49.
9. Махнёв, М.В. Клинические аспекты эпидемии брюшного тифа у мигрантов / М.В. Махнёв // Тер. архив. — 2001. — Т. 73, № 11. — С. 67–70.
10. Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. — 3-е изд., доп. и перераб. — СПб.: Фолиант, 2003. — 1040 с.
11. Bhan, M.K. Typhoid and paratyphoid fever / M.K. Bhan, R. Bahl, S. Bhatnagar // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 749–762.
12. Коваленко, А.Н. Подклассы специфических IgG при брюшном тифе / А.Н. Коваленко, А.М. Иванов, М.Е. Мешкова и др. // Российский иммунологический журнал. — 2008. — № 2–3, Т. 2 (11). — С. 248.

Контактная информация:

Коваленко А. Н. тел: 8-911-926-87-54 E-mail: ank561@mail.ru