

УДК 616.34-008.314.4-022-07

Брюшной тиф: современное состояние проблемы

Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, А.Н. Коваленко

Российская военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

В России и других индустриально развитых странах брюшной тиф является спорадическим заболеванием, в то же время некоторые регионы в мире остаются эндемичными по брюшному тифу и служат источниками его распространения в другие страны. В последние годы отмечается распространение штаммов *Salmonella enterica* серотип Typhi, резистентных к большинству применявшихся ранее традиционных для лечения брюшного тифа антибиотиков. Растет число сообщений о выявлении хинолонорезистентных штаммов сальмонелл и клинической неэффективности современных антимикробных препаратов при лечении брюшного тифа.

В данном обзоре литературы представлены основные сведения, касающиеся этиологии, эпидемиологии, патогенеза брюшного тифа. Подробно рассмотрена динамика изменения

резистентности *S. Typhi* к антимикробным препаратам и связанные с этим проблемы. Описаны клинические проявления брюшного тифа и его наиболее важных осложнений, методы его лабораторной диагностики. Особое внимание уделено выбору антибактериальной терапии с учетом изменившейся картины антибиотикорезистентности возбудителя и новых данных по эффективности и безопасности антибиотиков, особенно у детей и беременных. Рассмотрены вопросы лечения тяжелого брюшного тифа и его осложнений. Приведены данные по существующим брюшнотифозным вакцинам и перспективы специфической профилактики.

Ключевые слова: брюшной тиф, *Salmonella enterica* серотип Typhi, антибиотикорезистентность, терапия, профилактика.

Current State of Enteric Fever

Yu.V. Lobzin, V.M. Volzhanin, A.N. Kovalenko

Russian Academy of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

In developed countries as well as in Russia enteric fever occurs rarely, whereas several areas in the world are still endemic. At present, prevalence of resistance to most of conventional antimicrobials in *Salmonella enterica* serotype Typhi is increasing worldwide, including the

resistance to quinolones, with a number of documented cases of clinical failure of newer antimicrobial agents.

The article reviews the information on etiology, epidemiology, and pathogenesis of enteric fever. Temporal changes in antimicrobial resistance of *S. Typhi* and associated problems are given in detail. Clinical features of enteric fever and its complications, as well as approaches to laboratory diagnosis are described. The focus on the choice of antimicrobial agents for the treatment of enteric fever, taking into consideration changes in resistance patterns of the pathogen and up-to-date data on efficacy and safety of antibiotics, especially in children and pregnant women, is made. Treatment of severe

Контактный адрес:

Юрий Владимирович Лобзин,
Российская военно-медицинская академия,
кафедра инфекционных болезней
194044, Санкт-Петербург, ул. Комиссара Смирнова, д. 10
Тел/факс: (812) 329-71-65
Эл. почта: 12160603@gelio.spb.ru

typhoid and its complications is also presented. Data on currently available typhoid vaccines and future of specific prophylaxis are considered.

Введение

Брюшной тиф – острое инфекционное заболевание, вызываемое *Salmonella enterica* серотип Typhi, характеризуется лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, увеличением печени и селезенки и своеобразными морфологическими изменениями лимфатического аппарата кишечника [1].

В качестве самостоятельного заболевания *брюшной тиф* (БТ) был выделен из группы «тифов» в 1820 г. Bretonneau, который обнаружил специфические анатомические изменения пейеровых бляшек в кишечнике. Несколько позже, в 1829 г., P. Louis выделил БТ из других заболеваний, протекающих с лихорадкой, на основании анатомических изменений лимфатических узлов кишечника и селезенки и впервые использовал термин «брюшной тиф» (*abdominale fièvre* – фр.). Он также описал такие характерные клинические феномены, как брюшнотифозная сыпь, перфорация кишечника, кишечное кровотечение. Возбудитель БТ в чистом виде был выделен G. Gaffky из селезенки инфицированных пациентов в 1884 г. и Е.И. Баженовым в 1885 г.

В XIX в. БТ был одной из ведущих причин смертности в антисанитарных условиях перенаселенных городов США и Европы. Обеспечение населения чистой питьевой водой и создание эффективной системы канализации и сбора отходов привело к значительному снижению частоты этого заболевания.

В 1948 г. T. Woodward с соавт. сообщили об успешном лечении БТ хлорамфениколом во время вспышки в Малайзии, и с этого времени началась современная эпоха антимикробной терапии БТ [2]. Введение в терапию БТ хлорамфеникола привело к тому, что это заболевание стало в большинстве случаев успешно излечиваться. Тем не менее, со временем появление и глобальное распространение штаммов, резистентных к хлорамфениколу, а в последующем и к другим антимикробным препаратам, превратилось в основное препятствие для эффективной терапии БТ [3]. Наконец, в настоящее время складывается ситуация, в которой имеется реальная угроза столкновения с БТ, не поддающимся терапии известными антибактериальными препаратами.

Key words: enteric fever, *Salmonella enterica* serotype Typhi, antimicrobial resistance, antimicrobial therapy, prophylaxis.

Характеристика возбудителя

Возбудитель БТ относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Salmonellae*, виду *S. enterica* серотип Typhi. *S. enterica* серотип Typhi (допустимые сокращения – *Salmonella* серотип Typhi, *S. Typhi*) в процессе эволюции выработала высоко адаптивные механизмы для персистенции в организме человека, обеспечивающие ее выживание и последующую передачу другим лицам.

S. enterica серотип Typhi представляет собой грамотрицательную подвижную палочку с перитрихально расположенными жгутиками, спор и капсул не образует. Морфологически не отличается от других сальмонелл. Является факультативным анаэробом. Биохимическими свойствами этого микроорганизма, как и других *Enterobacteriaceae*, являются ферментация глюкозы с образованием кислоты и расщепление нитратов. *S. Typhi* – единственный среди сальмонелл серотип, который не образует газ при ферментации глюкозы [4]. Не ферментирует лактозу. Хорошо растет на простых питательных средах.

Микроорганизм имеет липополисахаридные антигены O9 и O12, белковый жгутиковый антиген Hd и полисахаридный капсульный антиген Vi. Последний является характерной особенностью *S. enterica* серотип Typhi, хотя он выявлен также и у некоторых других сальмонелл – *S. enterica* серотип Hirschfeldii (paratyphi C) и Dublin, и у *Citrobacter freundii*. У некоторых штаммов *S. enterica* серотип Typhi, выделенных в Индонезии, имеется, кроме того, уникальный жгутиковый антиген Hj [5].

Недавно была расшифрована полная нуклеотидная последовательность генома *S. enterica* серотип Typhi (СТ18) – полирезистентного штамма, выделенного в 1993 г. во Вьетнаме от ребенка с БТ [6]. Геном СТ18 состоит из 4 809037 пар оснований и включает 4599 предположительно кодирующих последовательностей. При сравнении оказалось, что геномы *S. Typhi* СТ18, *S. typhimurium* LT2 [7] и *E. coli* [8] в целом характеризуются сходной организацией, несмотря на предположение, что *E. coli* и *S. enterica* серотип Typhi эволюционно разошлись около 100 млн лет назад. Сохранение одинакового порядка генов, возможно, объясняется сходными условиями обитания этих кишечных бактерий. Многие гены, уникальные для *S. enterica* серотип Typhi, представляют собой факторы патогенности.

S. enterica серотип Турпи в отличие от *E. coli* имеет несколько больших вставок в геноме, называемых «островки патогенности сальмонелл», которые предположительно являются недавними эволюционными приобретениями, связанными с горизонтальным переносом генов. Кроме того, в геноме *S. enterica* серотип Турпи выявлены менее протяженные повторяющиеся последовательности, которые, вероятно, также обуславливают патогенность микроорганизма.

Особенностью генома *S. enterica* серотип Турпи является присутствие более 200 псевдогенов, более половины которых инактивированы в результате «нонсенс»-мутаций, что дает основание предполагать их недавнее происхождение. Известно, что некоторые из этих генов представляют собой факторы вирулентности у *S. typhimurium*. Выявленная инактивация этих генов, возможно, объясняет то, что *S. enterica* серотип Турпи, в отличие от большинства других серотипов сальмонелл, специфична для одного хозяина (человека).

Штамм *S. enterica* серотип Турпи СТ18 содержит две плазмиды. Большая по размеру плазида рНСМ1 (218 тыс. п. н.) является конъюгативной и на участке в 168 тыс. п. н. проявляет >99% гомологию с плазмидой R27 [9]. В свою очередь, R27 представляет собой *incH1* плазмиду, впервые выделенную в 1960-е гг. из других сальмонелл и очень сходную с плазмидами резистентности к хлорамфениколу, обнаруженными у *S. enterica* серотип Турпи в 1970-е гг. [10]. Плазида рНСМ1 кодирует устойчивость к хлорамфениколу (*cat*), ампициллину (TEM-1, *bla*_{TEM}), триметоприму (*dhfr*), сульфаниламидам (*sul* I, *sul* II) и стрептомицину (*strA*, *strB*). Меньшая по размеру плазида рНСМ2 (106,5 тыс. п. н.) имеет сходство с рMT1-плазмидой, которая связана с вирулентностью *Yersinia pestis*.

Резистентность к антимикробным препаратам

Со времени введения в лечебную практику в 1948 г. хлорамфеникол стал стандартным антибиотиком для лечения БТ [2]. Несмотря на то что резистентные к хлорамфениколу штаммы появились уже в течение первых двух лет после начала его применения, до 1972 г. это явление не представляло серьезной проблемы, и хлорамфеникол по-прежнему оставался препаратом выбора при лечении БТ. В развитых странах его использование привело к снижению летальности, связанной с БТ, с 10 до <2%. Однако после крупных вспышек БТ в Мексике, Индии, Вьетнаме, Таиланде, Корее и Перу в начале–середине 1970-х, которые были вызваны штаммами, резистентными к хлорамфениколу, эф-

фективность этого антибиотика была поставлена под сомнение [3].

Резистентность к хлорамфениколу у *S. enterica* серотип Турпи была связана с высокомолекулярными конъюгативными *IncH1* плазмидами. Штаммы *S. enterica* серотип Турпи, выделенные во время тех эпидемий, оказались также устойчивы к сульфаниламидам, тетрациклину и стрептомицину, но в то же время чувствительны к ампициллину и триметоприму/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу), которые оставались эффективными альтернативными препаратами.

Однако в конце 1980-х – начале 1990-х гг. стало увеличиваться число сообщений о появлении штаммов *S. enterica* серотип Турпи, резистентных не только к хлорамфениколу, но и одновременно ко всем другим препаратам, традиционно применявшимся в качестве терапии первой линии (триметоприм/сульфаметоксазол, ампициллин) [3]. Эпидемические вспышки, вызванные такими полирезистентными штаммами, были зарегистрированы в Индии [3, 11], Пакистане [12], Вьетнаме [13], странах Ближнего Востока [14] и в Южной Африке [15]. Микроорганизмы, выделенные от больных во время этих вспышек, также несли высокомолекулярные *IncH1* плазмиды, кодировавшие гены резистентности. Подобные изменения в резистентности возбудителя привели к тому, что указанные антибиотики практически утратили свое значение в качестве препаратов выбора для терапии БТ.

Таким образом, резистентность к хлорамфениколу и другим традиционным антимикробным препаратам связана с конъюгативными плазмидами *IncH1*. Распространение же устойчивости возбудителя в эндемичном регионе является результатом клональной диссеминации одного полирезистентного штамма *S. enterica* серотип Турпи или передачи плазмиды резистентности другим штаммам этого микроорганизма [16–18].

В настоящее время полирезистентные штаммы *S. enterica* серотип Турпи очень широко распространены в различных частях Азии, составляя до 80% всех выделяемых штаммов этого возбудителя [19]. Более того, их число постоянно растет и в других частях света, в том числе и в развитых странах. Так, в США из всех штаммов, выделенных от пациентов с БТ в 1985–89 гг., резистентными к 5 и более антибиотикам были 0,6%, тогда как в 1996–97 гг. их доля составила уже 17% [20, 21]. В Великобритании частота полирезистентных штаммов *S. enterica* серотип Турпи за 10 лет увеличилась с 1,5% в 1989 г. до 26% в 1999 г. [22]. Однако следует отметить, что большинство таких штаммов является завезенными и выделяется от лиц, возвращающихся из Индии, Па-

кистана и других стран Азии. В то же время эндемичные случаи БТ в странах Европы и США, как правило, характеризуются относительно низкой частотой антибиотикорезистентности [20, 23].

Начиная с середины 1990-х одной из основных проблем, связанных с изменением антибиотикорезистентности сальмонелл, стало появление штаммов, устойчивых к налидиксовой кислоте и обладающих сниженной чувствительностью к фторхинолонам [22, 24, 25], которые являются современным стандартом химиотерапии БТ. Одним из объяснений этому является возросшая частота использования этой группы антибиотиков в клинической практике, а также в животноводстве.

В настоящее время штаммы со сниженной чувствительностью к фторхинолонам являются эндемичными в Индии, Пакистане и других странах Азии, при этом их распространенность постоянно возрастает [22, 26, 27] и, по некоторым данным, достигает уже 85% [28]. Так, в результате эпидемии БТ в Таджикистане в 1997 г., вызванной такими штаммами, в течение 6 мес было зарегистрировано 8000 случаев заболевания и 150 летальных исходов [29]. И хотя эти штаммы были чувствительны к фторхинолонам (по результатам определения чувствительности методом дисков), исследования методом разведения в агаре показали, что они были устойчивы к налидиксовой кислоте, а минимальная подавляющая концентрация (МПК) фторхинолонов была в 10 раз больше, чем для чувствительных штаммов. В Индии МПК ципрофлоксацина для штаммов *S. Typhi*, чувствительных к налидиксовой кислоте, составляет 0,002–0,125 мг/л, тогда как для штаммов, резистентных к налидиксовой кислоте, 0,023–1,0 мг/л ($p < 0,05$) [27].

Более того, частота случаев БТ, вызванного штаммами, резистентными к налидиксовой кислоте и обладающими сниженной чувствительностью к фторхинолонам, увеличивается и в развитых странах, в которые эти штаммы завозятся лицами, возвращающимися из стран Азии. Так, в Великобритании, по данным лаборатории кишечных патогенов Лабораторной службы здравоохранения, в 1991 г. от девочки в возрасте 1 года, вернувшейся из Индии, был выделен полирезистентный штамм *S. enterica* серотип *Typhi*, устойчивый к налидиксовой кислоте (МПК 512 мг/л), который также характеризовался несколько сниженной, по сравнению с дикими штаммами, чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,6 мг/л). В 1995 г. частота выделения штаммов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,38–0,75 мг/л по результатам Е-теста) оказалась равной уже 3%, в 1998 г. она возросла до 21% (32 из 151 штамма) и в 1999 г.

составила 23% [22]. Важно отметить, что все выделенные штаммы со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,25–1,0 мг/л) были высоко резистентны к налидиксовой кислоте (МПК 512 мг/л). В подавляющем большинстве случаев они были выделены от лиц, вернувшихся из Индии, Пакистана и других стран Азии. Более половины штаммов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину характеризовались множественной лекарственной устойчивостью. Однако в отличие от резистентности к хлорамфениколу, ампициллину и триметоприму устойчивость к ципрофлоксацину была связана с хромосомными генами. В США доля штаммов *S. Typhi*, устойчивых к налидиксовой кислоте и обладающих сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину, выделенных в период с 1996 по 2000 гг., также увеличилась с 7 до 23% [20, 21].

Устойчивость к хинолонам обычно связана с заменами аминокислотных остатков в А субъединице ДНК-гиразы в результате точечных мутаций в соответствующей области (quinolone-resistant determining region – QRDR) гена *gyrA*. [26, 30]. Известно, что у различных видов *Enterobacteriaceae* замены единичных аминокислот могут приводить к высокому уровню резистентности к налидиксовой кислоте и сниженной чувствительности к фторхинолонам [27]. В то же время для формирования полной устойчивости к фторхинолонам необходимо наличие нескольких кооперативно действующих мутаций в QRDR *gyrA*, *gyrB* или дополнительных мутаций в генах топоизомеразы IV (*parC*, *parE*), активация эффлюксных систем и/или снижение проницаемости клеточной стенки [30, 31].

До настоящего времени штаммы *S. enterica* серотип *Typhi*, полностью резистентных к фторхинолонам (ципрофлоксацину), выявлено не было. Однако существуют достаточно убедительные доказательства значительного снижения клинической эффективности фторхинолонов у пациентов, инфицированных штаммами *S. enterica* серотип *Typhi*, резистентными к налидиксовой кислоте и со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК 0,125–2 мг/л). В литературе имеются сообщения, число которых постоянно увеличивается, о зарегистрированных в разных странах (Индии, Вьетнаме, Таджикистане, Великобритании, Дании, Франции, Канаде, Японии и др.) случаях клинической неэффективности терапии фторхинолонами БТ, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину [22, 26–32]. Так, например, по данным исследований, проведенных в Индии, частота случаев клинической неэффективности терапии БТ фторхинолонами за период с

1997 по 1999 гг. увеличилась с 9,3 до 34,9% [33] и в настоящее время достигает более 50% [32].

В связи с этим использование существующих критериев для определения степени чувствительности *Salmonella* spp. к ципрофлоксацину, рекомендованных Национальным комитетом по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS), согласно которым МПК для умеренно резистентных штаммов составляет 1–2 мг/л, для резистентных – ≥ 4 мг/л [34], может приводить к получению заниженных и не соответствующих реальной картине данных по резистентности этого возбудителя к фторхинолонам. Учитывая упомянутые выше данные о клинической неэффективности фторхинолонов у пациентов с БТ, инфицированных штаммами со сниженной чувствительностью к ним (МПК ципрофлоксацина или офлоксацина от 0,06 до 2 мг/л), а также тот факт, что во всех случаях эти штаммы были резистентны и к налидиксовой кислоте, ряд авторов рекомендуют использовать МПК $\geq 0,125$ мг/л в качестве пограничного значения для резистентных к фторхинолонам штаммов [30, 35]. Другим, наиболее оптимальным решением может быть включение налидиксовой кислоты в панель тестируемых антибиотиков (в целях скрининга) при определении чувствительности клинических штаммов *Salmonella* spp. В случае выявления резистентности к налидиксовой кислоте и отсутствия клинического ответа на терапию фторхинолонами следует определять МПК ципрофлоксацина [22, 30, 35]. Искусственно завышенные пограничные значения не только могут приводить к принятию неправильного клинического решения, но и способствовать получению неадекватных эпидемиологических данных, что, в свою очередь, сделает невозможным разработку оптимальной стратегии рационального использования антибиотиков в клинической практике.

В литературе имеются также единичные сообщения о выделении штаммов с высоким уровнем резистентности к цефтриаксону (МПК 64 мг/л) среди *S. enterica* серотипов Турphi и Paratyphi A [36, 37].

Эпидемиология БТ

БТ относится к кишечным антропонозам. Единственным источником и резервуаром инфекции является человек. Источником инфекции чаще всего являются хронические бактерионосители возбудителя БТ, которые, оставаясь практически здоровыми, выделяют *S. enterica* серотип Турphi в течение многих лет. Представляют также опасность и болезненные легкими и атипичными формами БТ, продолжающие трудовую деятельность, в том числе на объектах питания и водоснабжения.

Механизм передачи возбудителя фекально-оральный. Контактно-бытовой путь передачи возбудителя наблюдается редко, преимущественно среди детей. Водные вспышки БТ возникают при загрязнении водоемов сточными водами, технической неисправности водопроводной, канализационной систем и сооружений, а также вследствие нарушения режима очистки воды. При водных вспышках заболевание имеет более длительный инкубационный период и протекает относительно легче, чем при пищевых, что связано с меньшей концентрацией возбудителя в воде. Возможность пищевого заражения обусловлена тем, что в некоторых продуктах (молоко, холодные мясные закуски) *S. enterica* серотип Турphi может не только сохраняться в течение длительного времени, но и размножаться, особенно в жаркое время года и при нарушении условий хранения. Риск возникновения заболевания в этих случаях увеличивается вследствие большой инфицирующей дозы возбудителя.

Заболевание встречается во всех климатических зонах и частях света. Однако в большей степени оно характерно для стран с жарким климатом и низким санитарным уровнем. В настоящее время БТ наиболее широко распространен в развивающихся странах, что обусловлено низким уровнем санитарной культуры, высокой плотностью населения, отсутствием централизованного водоснабжения и канализации. Эндемичными по этому заболеванию регионами являются страны Индийского субконтинента, Центральной и Юго-Восточной Азии, Африки, Южной и Центральной Америки. Достоверные данные по заболеваемости и смертности от БТ в этих регионах отсутствуют, так как в большинстве случаев не проводится культуральное исследование крови, и до 90% пациентов с БТ лечатся в амбулаторных условиях. Недавние исследования, проведенные в эндемичных областях, показали, что реальные уровни заболеваемости значительно выше официальных данных эпидемиологических служб. Так, например, в районе дельты р. Меконг во Вьетнаме ежегодная частота БТ составляет 198 на 100 тыс. населения, а в Дели (Индия) – 980 на 100 тыс. населения [38, 39]. По наиболее точным подсчетам, проведенным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется как минимум 16 млн новых случаев БТ и 600 тыс. летальных исходов, связанных с этим заболеванием [40].

Напротив, в развитых странах, таких как США и страны Европы, а также в России заболеваемость БТ намного ниже и носит спорадический характер. Заболевание развивается в большинстве случаев у лиц, вернувшихся из эндемичных по БТ регионов с высокой заболеваемостью, а также в виде периоди-

чески возникающих небольших вспышек [41]. Начиная с 1990 г. заболеваемость в Российской Федерации сохраняется на низком уровне и составляет всего 0,2 случая на 100 тыс. населения (ежегодное число случаев БТ около 200). В 2003 г. на территории РФ было зарегистрировано 186 случаев БТ, показатель на 100 тыс. населения составил 0,13. В то же время существуют территории, неблагоприятные по БТ (Дагестан, Чеченская Республика). Из республик ближнего зарубежья наибольшая заболеваемость отмечается в регионах Средней Азии (Таджикистан, Узбекистан и др.) [29].

Доказанными факторами факторами заболевания БТ в эндемичных областях являются употребление прохладительных напитков и мороженого в пунктах уличного питания, некипяченой воды, тесные бытовые контакты с больными или реконвалесцентами БТ, плохие условия жизни и недостаточная санитарная обеспеченность, а также предшествующая антибактериальная терапия.

Восприимчивость людей к БТ различна, несмотря на то что возбудитель является облигатным патогеном и эволюционно приспособился к паразитированию исключительно в организме человека. Невосприимчивость к заболеванию обусловлена наличием специфического иммунитета в результате перенесенного заболевания, бытовой иммунизации или вакцинации.

Ключевые звенья патогенеза БТ

По данным исследований на добровольцах, инфицирующая доза *S. enterica* серотип Турпи составляет от 1000 до 1 млн микробных клеток [31, 42]. Также установлено, что Vi-негативные штаммы возбудителя БТ характеризуются более низкой контагиозностью и вирулентностью, чем Vi-позитивные штаммы.

Одним из важнейших механизмов защиты макроорганизма является кислотность желудочного сока – барьер, который должен преодолеть возбудитель БТ на пути к тонкому кишечнику. В связи с этим такие факторы, как ахлоргидрия (в том числе и связанная с возрастом), перенесенная гастрэктомия, применение антацидов в больших дозах, терапия H₂-блокаторами или ингибиторами протонного насоса, снижают инфицирующую дозу. Достигнув нижнего отдела тонкой кишки, бактерии прикрепляются к клеткам слизистой оболочки, а затем внедряются в нее. Особые эпителиальные М-клетки, покрывающие пейеровы бляшки, являются наиболее вероятным местом интернализации *S. enterica* серотип Турпи и ее проникновения в подлежащую лимфоидную ткань. Далее бактерии транслоцируются в прилежащие лимфоидные фол-

ликулы кишечника и мезентериальные лимфатические узлы (см. рисунок).

Неотъемлемой частью патогенеза БТ является способность *S. enterica* серотип Турпи выживать и

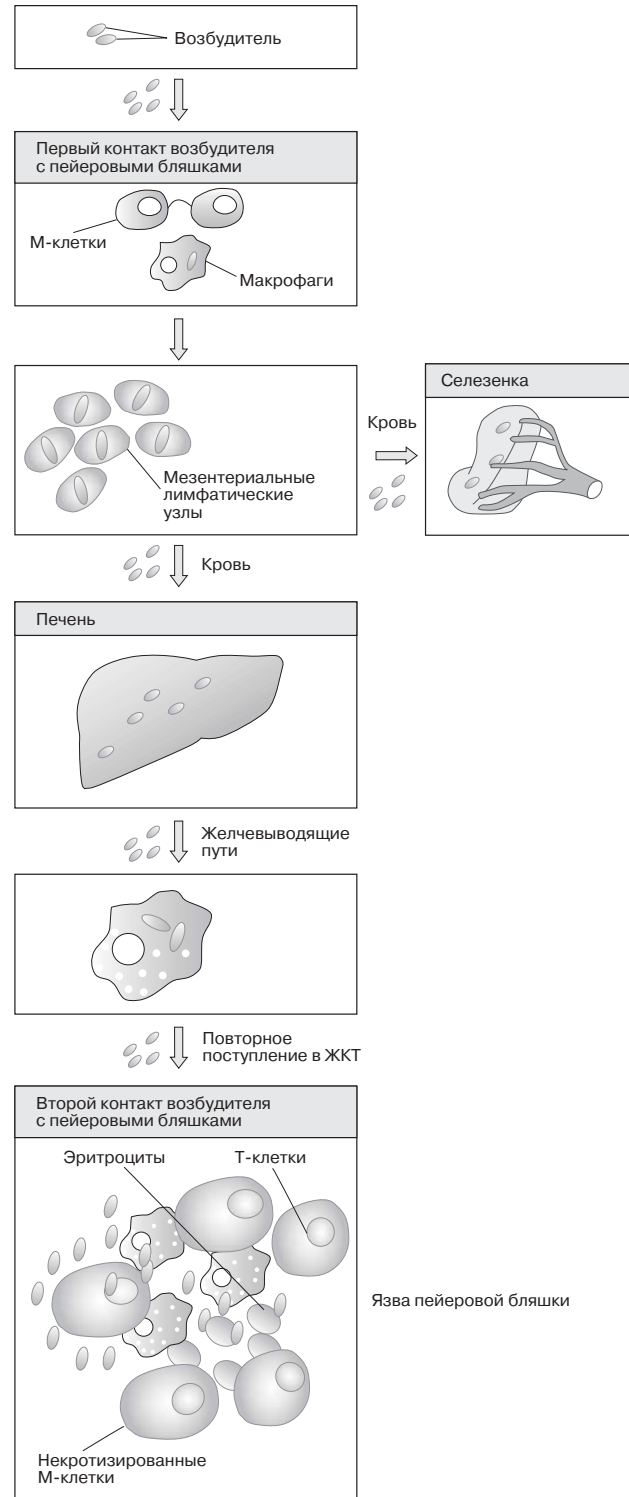


Схема патогенеза брюшного тифа

размножаться внутри мононуклеарных фагоцитов (макрофагов) лимфатических узлов, печени и селезенки [43]. В критический момент, который, вероятно, определяется количеством возбудителя, его вирулентностью и реактивностью организма-хозяина, бактерии выходят из своего внутриклеточного «убежища» и поступают в системный кровоток, что приводит к возникновению бактериемии.

В фазе бактериемии микроорганизмы распространяются по всему организму, достигая вторичных очагов инфекции, которыми чаще всего являются ретикулоэндотелиальные клетки печени, селезенки, костный мозг, желчный пузырь и пейеровы бляшки терминального отдела подвздошной кишки. Инвазия желчного пузыря возникает в результате непосредственного проникновения возбудителя из крови или ретроградного его распространения по желчевыводящим путям. Бактерии, выделяющиеся с желчью, повторно внедряются в кишечную стенку или выделяются с калом. Количество микроорганизмов в острой фазе заболевания составляет в среднем 1 клетка/мл крови (около 66% из них располагаются внутри фагоцитов) и около 10 клеток/мл костного мозга [44, 45]. Несмотря на то что при гибели *S. enterica* серотип Турпи выделяется мощный эндотоксин, летальность при данном заболевании в целом остается низкой (<1%).

При тяжелом течении заболевания взаимодействие бактериальных факторов (в первую очередь эндотоксина) и иммунных медиаторов макроорганизма в лимфоидной ткани может способствовать некрозу пейеровых бляшек [1, 46]. В зависимости от функционального состояния системы мононуклеарных фагоцитов бактерии, локализуясь в очагах инфекции, либо погибают, либо обуславливают различные органые поражения (менингиты, остеомиелиты, пиелиты, пневмонии, абсцессы).

В формировании защиты от БТ как после перенесенной инфекции, вызванной *S. Турпи*, так и после активной иммунизации, важную роль играет Т-клеточный иммунитет. Роль гуморального звена иммунитета остается неясной, несмотря на определяемые титры антител к Vi-, O- и H-антигенам у вакцинированных или переболевших БТ лиц.

Клинические особенности БТ

Клинические проявления и тяжесть БТ варьируют в зависимости от исследуемой популяции больных. Большинство пациентов, поступающих в стационар с БТ, в возрасте от 5 до 25 лет. Исследования в эндемичных регионах показывают, что у большинства пациентов с БТ, особенно детей до 5 лет, заболевание проявляется неспецифическими симптомами, что не позволяет клинически распоз-

нать его как БТ [38, 39]. В таких условиях от 60 до 90% пациентов с БТ не получают адекватной медицинской помощи или лечатся амбулаторно [38, 39].

Инкубационный период при БТ обычно составляет 7–14 дней, однако может колебаться от 3 до 60 дней в зависимости от количества попавшего в организм возбудителя и состояния макроорганизма. В течении заболевания выделяют следующие периоды: 1) начальный; 2) разгар; 3) угасание основных клинических проявлений; 4) выздоровление.

В типичных случаях БТ начинается постепенно. Развитие фазы бактериемии сопровождается появлением лихорадки и общей слабости. Типичная клиническая картина в начальный период характеризуется гриппоподобными симптомами, лихорадкой (редко с небольшим ознобом), головной болью, недомоганием, слабостью. Температура тела вначале невысокая, затем прогрессивно повышается, достигая к началу 2-й недели максимума (39–40 °С) и становясь постоянной, что является отражением выраженной токсемии. Наряду с этими симптомами снижается или исчезает аппетит, нарушается сон (сонливость днем, бессонница ночью), отмечается тошнота, дискомфорт в области живота без четкой локализации, метеоризм и вздутие живота, сухой кашель, миалгии. У взрослых чаще наблюдается запор, тогда как у детей, а также у ВИЧ-инфицированных взрослых более характерной является диарея [47, 48]. Отсутствие абдоминальных симптомов и нормальный стул нетипично для БТ. С каждым днем указанные симптомы усиливаются, и к 7–9-му дню (началу 2-й недели) заболевание достигает полного развития; в это же время больные чаще всего обращаются за медицинской помощью и попадают в стационар.

Иногда БТ начинается в виде острого гастроэнтерита или энтерита без выраженной общей интоксикации, когда в первые дни беспокоят тошнота, рвота, жидкий стул без патологических примесей, разлитые боли в животе, а в последующем появляются характерные симптомы болезни.

При обследовании больного в начальном периоде заболевания выявляются преимущественно симптомы общей интоксикации без четких объективных признаков органых поражений [1, 48]. Из последних, как правило, отмечаются обложенный язык, болезненность живота при пальпации, гепато- и спленомегалия. Может быть выявлен симптом Падалки (болезненность при пальпации в правой подвздошной области, там же притупление перкуторного звука, урчание слепой кишки при пальпации). Характерным проявлением БТ считается относительная брадикардия, хотя во многих случаях этот признак не является обязательным.

Экзантема, наблюдаемая в 5-30% случаев, представлена розовыми пятнами или пятнисто-папулезными элементами (*roseola elevata*), около 2–4 мм в диаметре, бледнеющими при надавливании. Сыпь обычно локализуется на передней брюшной стенке и груди, более редко на спине, верхних и нижних конечностях. Число элементов сыпи, как правило, небольшое, до десяти, хотя бывают случаи с обильной сыпью и даже с геморрагическим компонентом.

У пациентов могут появляться эпизоды спутанного сознания, во многих случаях развивается характерное состояние, получившее название «тифозный статус» и являющееся проявлением инфекционно-токсической энцефалопатии. У детей до 5 лет могут отмечаться судороги [48].

Общий анализ крови при БТ характеризуется кратковременным, в первые 2–3 дня умеренным лейкоцитозом, который затем сменяется лейкопенией со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ан- или гипоеозинофилией, относительным лимфоцитозом. Содержание гемоглобина и количество тромбоцитов обычно нормальное или снижено. СОЭ часто умеренно повышена. Лабораторными методами может быть выявлен ДВС-синдром (субклинический), который чаще всего не имеет клинического значения. Уровни ферментов печени обычно в 2–3 раза превышают верхнюю границу нормы.

Помимо типичных клинических форм могут наблюдаться атипичные формы БТ (абортивные и стертые). Абортивные формы характеризуются началом и развертыванием более или менее характерных признаков заболевания, но с быстрым (через 5–7, иногда через 2–3 дня), нередко критическим снижением температуры, исчезновением всех симптомов и переходом в стадию выздоровления. К стертым формам относят случаи БТ с кратковременной субфебрильной температурой (не более 38 °С), слабо выраженными симптомами интоксикации и отсутствием многих характерных признаков заболевания (брадикардии, запора, сыпи).

Осложнения при БТ встречаются у 10–15% пациентов и развиваются преимущественно на 3-й неделе заболевания, когда снижается лихорадка и уменьшаются основные симптомы заболевания. Среди множества описанных осложнений БТ (табл. 1) наиболее важными являются желудочно-кишечное кровотечение, перфорация кишечника, инфекционно-токсическая энцефалопатия и шок.

Желудочно-кишечное кровотечение, развивающееся приблизительно у 10% больных, является результатом эрозии сосуда в некротизированной пейеровой бляшке. В большинстве случаев кровотечение небольшое и разрешается самостоятельно (не требуя гемотрансфузии и/или оперативного вмешательства), однако у 2% пациентов оно бывает

Таблица 1. Наиболее важные осложнения брюшного тифа

Со стороны ЖКТ	Перфорация кишечника Кишечное кровотечение Гепатит Холецистит (как правило, субклинический) Панкреатит
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Миокардит Изменения на ЭКГ без клинической симптоматики Инфекционно-токсический шок
Психоневрологические	Инфекционно-токсическая энцефалопатия Делирий Психозы Менингит Нарушения координации движений
Со стороны дыхательной системы	Бронхит Пневмония
Гематологические	Анемия ДВС-синдром (как правило, субклинический) Гемолитико-уремический синдром
Другие	Абсцессы (головного мозга, печени, селезенки, мягких тканей, лимфатических узлов и др.) Остеомиелит Самопроизвольный аборт Рецидивы БТ Хроническое бактерионосительство

значительным и может стать причиной смерти в случае вовлечения в процесс крупного сосуда.

Перфорация кишечника (обычно подвздошной кишки) – это самое серьезное осложнение, встречающееся у 1–3% госпитализированных пациентов [49, 50]. Перфорация клинически может проявляться симптомами «острого живота» или в более стертой форме – некоторым усилением у пациента с БТ боли в животе, тахикардией и снижением артериального давления.

Угнетение сознания или **инфекционно-токсическая энцефалопатия** («тифозный статус») являются характерными осложнениями БТ и при присоединении шока сопровождаются повышением летальности. У части больных возникает психомоторное возбуждение, вплоть до делирия, или они могут находиться в оглушенном состоянии, однако развитие комы наблюдается редко. Частота этих проявлений интоксикации варьирует в различных регионах: от 10–40% госпитализированных больных с БТ в Индонезии и Папуа Новой Гвинее [51, 52] до менее 2% в Пакистане и Вьетнаме [13]. Данные географические различия пока не нашли своего объяснения.

Беременность на фоне БТ может закончиться самопроизвольным абортom, хотя своевременная и адекватная антимикробная терапия позволяет снизить частоту данного осложнения [53]. Вертикальная передача возбудителя от матери к плоду может привести к развитию неонатального БТ – редкого, но серьезного и угрожающего жизни новорожденного заболевания [54].

Рецидивы БТ развиваются в 5–10% случаев, обычно через 2–3 нед после исчезновения лихорадки. Рецидивы протекают легче, чем первая атака заболевания, а штаммы *S. enterica* серотип Турпи, выделенные от пациентов с рецидивом, как правило, характеризуются той же чувствительностью к антибиотикам, что и первоначально выделенные штаммы.

После перенесенного БТ также может развиваться реинфекция, связанная с повторным инфицированием другим штаммом. Для ее дифференциации от рецидива можно использовать метод молекулярного типирования [55]. До 10% реконвалесцентов, не получавших этиотропную терапию, выделяют *S. enterica* серотип Турпи с испражнениями еще в течение до 3 мес после выздоровления (острое носительство). От 1 до 5% пациентов, перенесших БТ, выделяют возбудитель более 1 года (хроническое носительство), а иногда пожизненно. При этом до 25% хронических бактерионосителей не имеют в анамнезе БТ и являются бессимптомными. Хроническое носительство наиболее характерно для женщин, особенно в пожилом возрасте, для лиц, страда-

ющих желчнокаменной болезнью, а также для детей первого года жизни.

Летальность при БТ в настоящее время составляет в среднем менее 1% и широко варьирует в различных регионах. Среди госпитализированных пациентов частота летальных исходов составляет от 2% и менее в Пакистане и Вьетнаме [13] до 30–50% в некоторых областях Папуа Новой Гвинее и Индонезии [51, 52]. Наиболее высокий показатель летальности отмечается у грудных детей и пожилых пациентов [48]. Основной причиной, способствующей неблагоприятному исходу БТ, является позднее назначение эффективной антибактериальной терапии.

Диагностика БТ

Отсутствие специфических симптомов в начальном периоде затрудняет клиническую диагностику БТ, особенно в развитых странах, где заболевание носит спорадический характер. В эндемичных регионах лихорадка неясного генеза продолжительностью более 7 дней рассматривается как БТ до тех пор, пока не будет установлен другой диагноз.

Для подтверждения диагноза БТ необходимо выделение *S. enterica* серотип Турпи из клинического материала. Стандартным методом микробиологической диагностики БТ является **культуральное исследование крови**. При условии посева достаточного объема крови чувствительность этого метода у пациентов с БТ составляет 60–80%, что связано с относительно низкой концентрацией в крови возбудителя (<15 клеток/мл). Чувствительность культурального исследования крови наиболее высокая в течение 1-й недели заболевания, снижается при предшествующем применении антибиотиков и увеличивается при увеличении соотношения объем крови/объем питательной среды. В связи с тем, что большая часть *S. enterica* серотип Турпи находится в крови внутри мононуклеарных клеток, можно выполнять центрифугирование крови и посев лейкоцитарно-тромбоцитарной фракции крови (или светлого слоя кровяного сгустка) [44]. Такой подход позволяет сократить время получения результатов исследования, однако не повышает чувствительность метода.

Культуральное исследование костного мозга обладает более высокой чувствительностью: 80–95%, в том числе у пациентов, получавших антибиотиков в течение предшествующих 5 дней, и независимо от длительности заболевания [45], однако этот метод не получил широкого распространения. Исследование гемокультуры менее чувствительно, чем исследование костного мозга [44, 45], однако

одновременное проведение культурального исследования крови, костного мозга и содержимого кишечника позволяло повысить чувствительность исследования до 95% и более [42].

Исследование содержимого двенадцатиперстной кишки или желчи, полученной при дуоденальном зондировании, которое является неинвазивным методом сбора материала, может помочь в лабораторной диагностике БТ. В одних исследованиях результаты посева дуоденального содержимого оказывались положительными даже у детей с отрицательными результатами исследования костного мозга, в других одновременное культуральное исследование крови и материала, полученного при дуоденальном зондировании, демонстрировало такую же чувствительность, что и исследование костного мозга [42].

Для посева также можно использовать **мочу и скарификаты кожи** из элементов сыпи, однако эти методы практически не используются.

Эффективность бактериологического **исследования кала** зависит от количества взятого материала и длительности заболевания. В среднем исследование копрокультуры дает положительный результат в 30% случаев БТ [42, 56], у детей частота выделения возбудителя из кала в 2 раза выше, чем у взрослых. Для выявления бактериовыделителей в связи с волнообразным характером выделения *S. enterica* серотип Турпи необходимо исследовать кал многократно.

В связи с вышеуказанным, как у взрослых, так и у детей идеальным методом лабораторной диагностики является одновременное культуральное исследование нескольких видов клинического материала (кровь, костный мозг, кал, образцы, полученные при дуоденальном зондировании) [42, 56].

Ранее для диагностики БТ широко использовалась реакция агглютинации Видаля, основанная на выявлении антител к О- и Н-антигенам *S. enterica* серотип Турпи. В настоящее время диагностическое значение этого метода является спорным [57, 58]. Во-первых, чувствительность, специфичность и прогностическая ценность его значительно варьирует в различных географических регионах [59–61]. Так, в недавнем исследовании, проведенном в Нигерии, из 80 пациентов с подозрением на кишечную инфекцию, у 39 реакция агглютинации Видаля оказалась положительной с титрами от 1:80 до 1:320. При этом ни у одного из пациентов при культуральном исследовании клинического материала (кровь, моча, кал) не было выделено сальмонелл [59]. Во-вторых, *S. enterica* серотип Турпи имеет антигены, сходные с антигенами других серотипов сальмонелл, а также перекрестно реагирующие

эпитопы с другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*. В-третьих, у части больных БТ реакция Видаля остается отрицательной на всем протяжении заболевания или не наблюдается значимого повышения титра антител. И наоборот, интерпретация результатов реакции Видаля может быть затруднительной у иммунизированных пациентов, имеющих антитела к БТ. Несмотря на это, в некоторых эндемичных регионах **реакция агглютинации Видаля** в различных модификациях по-прежнему широко используется, прежде всего в силу невозможности организовать бактериологическое исследование [57, 62].

В последние годы разработаны новые серологические методы диагностики БТ, такие как **иммуноферментный анализ (ИФА)**, **реакция встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ)**, **радиоиммунологический анализ (РИА)**, реакция коагглютинации, **реакция О-агрегатгемагглютинации (О-АГА)**, однако они не обладают достаточной чувствительностью, специфичностью и скоростью получения результатов, чтобы рекомендовать их для широкого использования в рутинной практике [1, 63–65].

Для определения *S. enterica* серотип Турпи непосредственно в биологическом материале (кровь, кал) были разработаны тесты, основанные на гибридизации нуклеиновых кислот, и различные модификации **полимеразной цепной реакции (ПЦР)** [66, 67]. Однако из-за технической сложности и высокой стоимости эти методы имеют небольшие перспективы широкого использования в большинстве регионов, где БТ является распространенным заболеванием.

Дифференциальная диагностика БТ в эндемичных регионах проводится с другими эндемичными заболеваниями, протекающими с лихорадкой: малярией, туберкулезом, амёбным абсцессом печени, энцефалитом, гриппом, лихорадкой Денге, лептоспирозом, инфекционным мононуклеозом, эндокардитом, бруцеллезом, иерсиниозом, сыпным тифом, висцеральным лейшманиозом, глубокими абсцессами, лимфопролиферативными заболеваниями, коллагенозами. В странах, где заболеваемость БТ носит спорадический характер, решающим в постановке диагноза является **сбор эпидемиологического анамнеза** с указанием на недавнюю поездку в эндемичный по БТ регион.

Лечение БТ

Комплексная терапия больных БТ в условиях стационара должна включать адекватную антибактериальную терапию, соответствующий уход, адекватное питание, контроль водно-электролитного баланса и поддержание гомеостаза. Своевременное

Таблица 2. Антибактериальная терапия неосложненного БТ [31]

Чувствительность возбудителя БТ	Препараты выбора		Альтернативные препараты	
	антибиотик ¹	режим дозирования	антибиотик ¹	режим дозирования
Чувствительный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Хлорамфеникол <i>или</i> амоксциллин <i>или</i> ко-тримоксазол	50–75 мг/кг в сутки в 4 приема 75–100 мг/кг в сутки в 3 приема
Полирезистентный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	Азитромицин <i>или</i> цефалоспорины III поколения (цефиксим)	8 мг/кг ² в сутки в 2 приема 10 мг/кг в сутки однократно 20 мг/кг в сутки в 2 приема
Хинолоно-резистентный ³	Азитромицин <i>или</i> фторхинолон (ципрофлоксацин)	10 мг/кг в сутки однократно 20 мг/кг в сутки в 2 приема	Цефалоспорины III поколения (цефиксим)	20 мг/кг в сутки в 2 приема

Примечание. ¹ Все препараты назначаются внутрь. ² По триметоприму.

³ Оптимальный режим терапии не установлен. Эффективными считаются азитромицин, цефалоспорины III поколения или 10–14-дневный курс лечения фторхинолонами в высоких дозах. В настоящее время изучается возможность использования комбинаций антибиотиков у этой категории пациентов.

выявление и лечение возможных осложнений предотвращают неблагоприятные исходы заболевания.

Антибактериальная терапия должна начинаться сразу после установления у пациентов диагноза БТ, не дожидаясь результатов бактериологического исследования. По возможности, выбор антибиотиков должен производиться на основании локальных данных по антибиотикорезистентности, а коррекция терапии на основании результатов культурального исследования в каждом конкретном случае (табл. 2).

В настоящее время самыми эффективными антибиотиками для лечения БТ являются **фторхинолоны**. Эта группа препаратов продемонстрировала эффективность при лечении БТ, вызванного как чувствительными, так и полирезистентными штаммами *S. enterica* серотип Turphi. При этом все наиболее доступные и широко используемые фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, флероксацин) обладали высокой активностью в отношении возбудителя БТ и одинаковой клинической эффективностью. Наряду с высокой *in vitro* активностью эти препараты хорошо проникают в макрофаги и достигают высоких концентраций в кишечнике и желчевыводящих путях.

В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, включавших пациентов, инфицированных хинолоночувствительными штаммами *S. enterica* серотип Turphi, фторхинолоны продемонстрировали безопасность и высокую эффективность во всех возрастных группах, в том числе у детей, даже при использовании коротких курсов терапии (3–7 дней) [68–72]. Так, средняя длительность лихорадки составила менее 4 дней, а клиническая эффективность до 98%. Рецидивы заболевания и бактерионосительство наблюдались менее чем в 2% случаев. Результаты проведенных исследований также подтверждают, что при применении фторхинолонов терапевтический эффект наступает быстрее и частота последующего бактерионосительства более низкая, чем при применении традиционных препаратов для лечения БТ (хлорамфеникола и ко-тримоксазола) (табл. 3).

В последние годы широко дискутируются три вопроса, связанных с использованием фторхинолонов в лечении БТ: потенциальная токсичность у детей; стоимость; появление и распространение штаммов, резистентных к этой группе препаратов.

Несмотря на ранее установленное в экспериментах на животных повреждающее действие фторхинолонов на суставной хрящ, в настоящее

Таблица 3. Обобщенные данные исследований по антибактериальной терапии БТ*

Препарат	Число исследованных	Общее число пациентов (из них детей)	Полирезистентные штаммы ¹ (в т.ч. к налидиксовой кислоте ²), %	Клиническая неэффективность ³ , %	Микробиологическая неэффективность ⁴ , %	Средняя длительность лихорадки после начала терапии, дн	Частота рецидивов ⁵ , %	Бактериовыделение с калом после выздоровления, %
Хлорамфеникол	35	1078 (29)	0 (0)	4,8	0,8	5,4	5,6	5,9
Ко-тримоксазол	10	291 (16)	0 (0)	9,3	0	6,0	1,7	3,5
Ампициллин или амоксициллин	8	279 (47)	0 (0)	7,9	1,2	6,4	2,2	4,1
Цефтриаксон	13	393 (60)	41 (0)	8,7	1,5	6,1	5,3	1,2
Цефиксим	4	160 (100)	90 (0)	9,4	1,9	6,9	3,1	0,8
Фторхинолоны ⁶	17	1049 (25)	56 (4)	2,1	0,4	3,9	1,2	1,5
Азитромицин	4	156 (21)	32 (16)	3,2	1,3	4,4	0	0
Азтреонам	4	101 (63)	31 (0)	6,9	0	5,8	1,0	1,0

Примечание. * Использованы данные 57 рандомизированных контролируемых исследований с участием взрослых и детей, проведенных в 1964-2000 гг. [31] с изменениями).

¹ Штаммы, резистентные к хлорамфениколу, ампициллину и ко-тримоксазолу.

² На основании исследований, в которых проводилось определение чувствительности возбудителя к налидиксовой кислоте.

³ Сохранение симптомов заболевания или развитие осложнений, потребовавших продолжения антибактериальной терапии.

⁴ Положительный результат культурального исследования крови или образца костного мозга на момент завершения терапии.

⁵ Появление симптомов БТ с выделением возбудителя из крови и/или образца костного мозга после выписки из стационара.

⁶ В исследованиях использовались ципрофлоксацин, офлоксацин, флороксацин и пефлоксацин.

время имеются достаточно убедительные доказательства безопасности их использования у детей, полученные при длительном применении фторхинолонов у детей с муковисцидозом, а также при использовании коротких курсов у детей с БТ или с дизентерией [68, 73–75]. В этих исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая токсичности в отношении костной или хрящевой ткани, разрыва сухожилий или отдаленных последствий в виде задержки роста. Производство генериков фторхинолонов в Азии значительно снизило их стоимость. Однако появление устойчивости к этим препаратам в странах с их низкой стоимостью и доступностью со временем станет самым серьезным ограничением для использования фторхинолонов.

Таким образом, в настоящее время препаратами выбора для лечения БТ, вызванного хинолоночувствительными штаммами *S. enterica* серотип Турпи, особенно в регионах с высокой распространенностью полирезистентных штаммов этого возбудителя, должны быть фторхинолоны, которые могут использоваться в любых возрастных группах. Все наиболее широко доступные фторхинолоны – ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин и пефлоксацин характеризуются практически одинаковой клинической эффективностью. Норфлоксацин, обладающий низкой биодоступностью при приеме внутрь, не должен использоваться для лечения БТ. Длительность терапии составляет 5–7 дней (см. табл. 2). При этом особенно эффективными с точки зрения сдерживания эпидемических вспышек считаются короткие курсы лечения (от 3 до 5 дней).

У пациентов, инфицированных хинолонорезистентными штаммами *S. enterica* серотип Турпи, оптимальный режим пока не найден, причем эффективность терапии фторхинолонами напрямую зависит от длительности курса [26]. Так, лечение максимальными рекомендованными дозами (офлоксацин 20 мг/кг в сутки) в течение 7–10 дней оказалось эффективным у 90-95% пациентов с БТ, вызванным хинолонорезис-

тентными штаммами. Однако в этих случаях длительность лихорадки на фоне проводимой терапии была выше (в среднем 7 дней), а частота бактерионосительства у реконвалесцентов достигала 20% [76]. В настоящее время для терапии БТ, вызванного хинолонорезистентными штаммами, рекомендуется использовать фторхинолоны в максимальных дозах (20 мг/кг в сутки) длительными курсами (как минимум 10–14 дней) [31] с последующим тщательным обследованием реконвалесцентов с целью выявления сохраняющегося бактериовыделения *S. enterica* серотип Турпи с калом. В большинстве случаев хинолонорезистентные штаммы обладают множественной лекарственной устойчивостью, в связи с чем выбор антибиотиков в такой ситуации ограничен дорогостоящими альтернативными препаратами, к которым относятся цефалоспорины III поколения и, возможно, азитромицин [31, 42, 76].

Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефоперазон) являются высокоактивными препаратами, однако их использование для лечения БТ дает противоречивые результаты. В одних исследованиях эти препараты демонстрируют высокую клиническую эффективность, в том числе и при лечении БТ, не отвечающего на терапию фторхинолонами [77], тогда как в других – более низкую, по сравнению с препаратами других групп, особенно при использовании коротких курсов [36, 69, 78]. В целом, сравнительные клинические исследования показывают, что фторхинолоны являются более эффективными препаратами, чем цефалоспорины III поколения (см. табл. 3). В рандомизированных клинических исследованиях терапии БТ цефтриаксоном и цефиксимом длительность лихорадки составляла в среднем 7 дней, а клиническая эффективность была равной 90–95% [69, 79]. Рецидивы заболевания наблюдались в 3–6% случаев, частота бактерионосительства у реконвалесцентов составила менее 3% (см. табл. 3). Тем не менее, несмотря на единичные сообщения о появлении штаммов, резистентных к цефалоспорином III поколения, и противоречивые результаты клинических исследований, эти препараты являются препаратами выбора для лечения БТ (курс 7–14 дней), вызванного хинолонорезистентными и/или полирезистентными штаммами *S. enterica* серотип Турпи. Более того, некоторые авторы считают цефалоспорины III поколения предпочтительными препаратами для лечения БТ у детей [36, 79].

Лечение БТ 5- или 7-дневными курсами **азитромицина** оказалось высокоэффективным как у взрослых пациентов с БТ, так и у детей [70, 71, 80]. В контролируемых исследованиях его клиническая эффективность достигала 95%. Нормализация тем-

пературы тела происходила в среднем в течение 4–6 дней, частота рецидивов и бактерионосительства у реконвалесцентов составляла менее 3% (см. табл. 3). Азитромицин показан в тех же ситуациях, что и цефалоспорины III поколения, и, возможно, в будущем станет одним из важнейших антибиотиков для лечения БТ. Азитромицин назначается внутрь один раз в сутки; оптимальная длительность терапии при БТ составляет 7 дней [31].

Хотя большого опыта применения **азтреонама**, **имипенема** и **меропенема** для лечения БТ не имеется, эти препараты *in vitro* активны в отношении сальмонелл и потенциально могут быть альтернативой при невозможности использования фторхинолонов, цефалоспоринов и азитромицина.

В последнее время рассматривается возможность использования комбинаций **двух антибиотиков** для лечения БТ, вызванного штаммами со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину. Уже имеются сообщения о синергизме *in vitro* и более высокой активности таких комбинаций антибиотиков, как ципрофлоксацин + триметоприм [81] и ципрофлоксацин + амоксициллин [82], в отношении штаммов *S. enterica* серотип Турпи со сниженной чувствительностью к ципрофлоксацину.

Применение традиционных препаратов для лечения БТ – **хлорамфеникола** и в меньшей степени **амоксициллина** (ампициллина) и **ко-тримоксазола**, возможно только в тех регионах, где возбудитель остается чувствительным к этим препаратам, а использование фторхинолонов невозможно по каким-либо причинам [31, 42]. В идеале следует ориентироваться на результаты определения чувствительности выделенного штамма *S. enterica* серотип Турпи у конкретного пациента. Эти препараты имеют низкую стоимость, широко доступны и характеризуются относительно низкой токсичностью. Они обеспечивают уменьшение клинических проявлений заболевания с постепенной нормализацией температуры в течение 5–7 дней. Однако курс лечения хлорамфениколом (и другими традиционными препаратами) составляет 2–3 недели, а 4-кратный прием препарата резко снижает комплаентность. Так, например, взрослый пациент с БТ в течение всего курса лечения должен принять более 250 капсул хлорамфеникола. Более того, несмотря на клиническую эффективность при лечении БТ этими препаратами, которая достигает приблизительно 95%, частота рецидивов и бактерионосительства после выздоровления остается более высокой (соответственно 1–7% и 2–10%), чем при использовании современных антимикробных препаратов (см. табл. 3). Все традиционные препараты обладают сходной с хлорамфениколом эффективностью

при применении их внутрь для лечения случаев, вызванных чувствительными штаммами, при этом они обеспечивают более низкую частоту рецидивов БТ и бактерионосительства у реконвалесцентов (см. табл. 3) [42].

Данные, касающиеся лечения беременных женщин с БТ, немногочисленны. Безопасными антибиотиками в этой категории пациентов считаются амоксициллин и цефалоспорины III поколения [53]. Имеется несколько сообщений об успешном использовании фторхинолонов [83], хотя по-прежнему их применения избегают в связи с потенциальной опасностью для плода. Несмотря на это, большинство экспертов сходятся во мнении, что эти препараты могут быть безопасно использованы для лечения БТ во время беременности [83, 84].

Лечение при тяжелом течении брюшного тифа. Факторами риска тяжелого течения БТ и развития осложнений являются:

- поздняя госпитализация больных (позже 7-го дня заболевания);
- стресс различного генеза в конце инкубационного периода и в начале заболевания;
- неадекватная антибактериальная и патогенетическая терапия;
- дети младше 3 лет и взрослые старше 65 лет;
- сопутствующие инфекционные заболевания (малярия, вирусный гепатит и др.);
- хронические заболевания: сердечная недостаточность любого генеза, цирроз печени, сахарный диабет с поражением сердца и почек, хроническая почечная недостаточность и др.;
- иммунологические нарушения: длительное применение кортикостероидов или цитостатиков, функциональная или анатомическая аспления, гемобластозы, ВИЧ-инфекция.

Причиной тяжелого состояния у больных БТ может быть развитие осложнений, таких как инфекционно-токсический шок, энцефалопатия, кишечное кровотечение и перфорация кишечника.

Препаратами выбора для этиотропной терапии БТ тяжелого течения являются парентеральные фторхинолоны [75]. В данной ситуации их следует применять в течение минимум 10 дней (табл. 4). Тем не менее, адекватные клинические исследования эффективности современных антибиотиков у пациентов с тяжелым БТ не проводились.

У пациентов с БТ, протекающим с тифозным статусом, делирием, ступором, комой или инфекционно-токсическим шоком, отмечаются определенные преимущества при раннем назначении глюкокортикоидов, в частности дексаметазона. Например, в Индонезии летальность при БТ снизилась с 50 до 10% у взрослых и детей, которые получали

Таблица 4. Антибактериальная терапия тяжелого БТ (I31 с дополнениями)

Чувствительность возбудителя БТ	Препараты выбора		Альтернативные препараты	
	антибиотик ¹	режим дозирования	антибиотик ¹	режим дозирования
Чувствительный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 введения	Хлорамфеникол или ампициллин или ко-тримоксазол	100 мг/кг в сутки в 4 введения 100 мг/кг в сутки в 4 введения 8 мг/кг ⁴ в сутки в 2 введения
	Полирезистентный (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 введения	Цефтриаксон или цефотаксим	60 мг/кг в сутки в 1 введение 80 мг/кг в сутки в 2–3 введения
Хинолоно-резистентный ²	Цефтриаксон, или цефотаксим	60 мг/кг в сутки в 1 введение 80 мг/кг в сутки в 2–3 введения	Фторхинолон ^{2,3}	20 мг/кг в сутки в 2 введения

Примечание.¹ Все препараты назначаются парентерально (внутривенно); ² Применяются максимальные дозы ципро- или офлоксацина; ³ Карбапенемы и азтреонам активны *in vitro*.

⁴ По триметоприму.

дексаметазон (стартовая доза 3 мг/кг медленно внутривенно, затем 1 мг/кг каждые 6 ч в течение 2 сут.) [48, 51]. Применение гидрокортизона в малых дозах оказалось неэффективным [52]. Роль глюкокортикоидов в лечении тяжелого БТ остается спорной из-за отсутствия доказательных данных.

Перфорация кишечника с развитием перитонита требует проведения неотложного хирургического вмешательства, объем которого определяется после тщательной ревизии кишечника. Наиболее часто перфоративное отверстие расположено на расстоянии до 50–75 см от баугиниевой заслонки, хотя возможна перфорация более дистально расположенных отделов подвздошной кишки, слепой кишки и проксимального отдела толстой кишки. Прогноз для жизни зависит от времени, прошедшего с момента перфорации. Так, после операции, проведенной в первые 4–6 ч, выживают около 80% пациентов, тогда как при более поздних сроках вмешательства, несмотря на весь комплекс современной терапии, летальность составляет 60–100%. В целом, летальность после перфорации, независимо от проводимого лечения, варьирует от 10 до 32% [49, 50].

Выделяют три основных способа хирургического лечения перфорации брюшнотифозных язв: ушивание перфоративного отверстия, резекция пораженного участка кишки и операция Эшера – выведение петли кишки с перфоративным отверстием на переднюю брюшную стенку в виде илеостомы (илеоколостомы). Преимущества и недостатки каждого из способов оперативного лечения перфоративных язв подробно изложены в руководствах по хирургии. Хирургическое вмешательство проводится на фоне интенсивной терапии. После выполненной операции пациенты должны получать дополнительные парентеральные антибиотики для подавления аэробов и анаэробов, обитающих в кишечнике и контаминирующих брюшную полость при перфорации [31].

Лечение больных с кишечным кровотечением должно предусматривать решение трех основных задач: остановку кровотечения, лечение последствий острой кровопотери и воздействие на патогенетические механизмы основного заболевания. Все эти задачи должны решаться комплексно и одновременно. Во многих случаях кишечное кровотечение может быть остановлено терапевтическими методами, а у ряда больных даже без проведения гемотрансфузии. Однако в любом случае должна быть определена группа крови и резус-фактор пациента, подготовлена донорская кровь и предупреждена хирургическая бригада.

При лечении рецидивов, возможно, более целесообразным является назначение другого антими-

кробного препарата. При этом учитываются результаты определения чувствительности выделенного от пациента штамма *S. enterica* серотип Турпи. Появление устойчивости к применяемому антибактериальному препарату в ходе терапии наблюдается редко.

Лечение реконвалесцентов-бактерионосителей представляет достаточно трудную задачу, особенно при наличии патологии желчного пузыря, и проводится с помощью длительных курсов антибиотикотерапии. Для этой цели рекомендуется следующий режим терапии: ампициллин или амоксициллин в дозе 3 г в сутки у взрослых или 100 мг/кг в сутки у детей в 3 приема в течение 3 мес. Эффективность такой схемы лечения составляет 80% [42]. В случае сохранения чувствительности возбудителя БТ возможно использование ко-тримоксазола (0,96 г 2 раза в сутки в течение 3 мес) или ципрофлоксацина (750 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед.) [85, 86]. Высокие концентрации, достигаемые амоксициллином и фторхинолонами в желчи, а также способность фторхинолонов проникать в макрофаги теоретически являются преимуществами этих препаратов перед триметопримом/сульфаметоксазолом с точки зрения лечения бактерионосительства. При холелитиазе требуется как этиотропное лечение, так и терапия сопутствующей патологии желчевыводящих путей, а при необходимости и холецистэктомия. Несмотря на все вышесказанное, добиться 100% излечения хронических бактерионосителей не удастся. Часто прекращение бактериовыделения носит временный характер и через некоторое время (до нескольких лет) может возобновляться.

Критерии выписки. Выписка из стационара реконвалесцентов БТ осуществляется согласно действующему Приказу МЗ СССР № 139 (от 02.03.89 г.) и производится после полного клинического выздоровления при нормальных общих анализах крови и мочи, показателях ЭКГ, а при необходимости и других результатов исследований (рентгенологических, функциональных нагрузочных проб и т.п.), но не ранее 21-го дня с момента исчезновения лихорадки (не ранее 14-го дня, если не применялись антибиотики). Умеренно выраженные признаки постинфекционной астении не являются противопоказанием для выписки.

Перед выпиской из стационара реконвалесцентам трехкратно проводят бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 5 дней. Первое исследование проводится через 5 дней после установления нормальной температуры. Также проводят однократное исследование желчи (порций В и С, взятых при дуоденальном зондировании) че-

рез 10 дней после исчезновения клинических проявлений.

Обнаружение у больного при контрольном обследовании возбудителя БТ не является противопоказанием к выписке из стационара.

Профилактика БТ

В развивающихся странах основными мероприятиями неспецифической профилактики, позволяющими добиться снижения заболеваемости БТ, являются благоустройство источников водоснабжения и обеспечение населения чистой питьевой водой, создание адекватной системы канализации и очистки населенных мест от мусора, обеззараживание сточных вод, соблюдение санитарно-гигиенических требований к приготовлению и реализации пищи, особенно в системе общественного питания, создание условий для выполнения правил личной гигиены [40].

В экономически развитых странах со sporadической заболеваемостью, так же как и в развивающихся, важным мероприятием профилактики является выявление хронических бактерионосителей. Большинство случаев БТ, регистрируемых в развитых странах, являются завозными. В связи с этим лица, выезжающие в эндемичные по БТ регионы, должны соблюдать особую настороженность в отношении качества употребляемых пищевых продуктов и воды. Питьевую воду следует кипятить или использовать бутилированную воду. Пища должна подвергаться тщательной обработке во время приготовления. Следует с крайней осторожностью относиться к употреблению напитков и мороженого, продаваемых на улицах. Свежие овощи или фрукты, которые были вымыты водой из местных водоисточников, являются потенциальными источниками инфекции.

Специфическая профилактика БТ предполагает проведение активной иммунизации населения с помощью разработанных брюшнотифозных вакцин. В 1994 г. Комитет экспертов ВОЗ рекомендовал массовую иммунизацию против БТ в эндемичных регионах как способ стабилизации заболеваемости этой инфекцией [87]. В некоторых из них вакцинопрофилактика населения уже продемонстрировала свою эффективность [88].

При международных поездках вакцинация против БТ не является обязательной процедурой. Однако эксперты ВОЗ и центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют проводить ее лицам, планирующим пребывание (даже кратковременное) в эндемичных по БТ регионах [87, 89, 90]. Последние исследования показывают, что вакцинация против БТ экономически оправдана только при проведении ее лицам, выезжающим в ре-

гионы с высокой распространенностью БТ (гиперэндемичные), особенно, если целью поездки является посещение проживающих там родственников или планируются тесные контакты с местным населением [90, 91]. Более того, в развитых странах активная иммунизация рекомендуется также членам семей, в которых выявлены хронические бактерионосители, и лабораторному персоналу, работающему с культурой *S. enterica* серотип Туphi [40].

В России, согласно приказу МЗ РФ № 229 от 27.06.2001 г., вакцинация против БТ, кроме указанных выше категорий, рекомендована: населению, проживающему на территориях с высоким уровнем заболеваемости БТ; населению, проживающему на территориях при хронических водных эпидемиях БТ; лицам, занятым обслуживанием канализационных сооружений, оборудования, сетей; контактными лицам в очагах БТ по эпидпоказаниям.

С целью специфической профилактики БТ применяются различные вакцины, максимальная эффективность которых у детей и взрослых варьирует в широких пределах (50–80%), а длительность поствакцинального иммунитета составляет всего несколько лет [90]. Следует, однако, отметить, что формирующийся после вакцинации иммунитет может быть преодолен высокой инфицирующей дозой возбудителя, что характерно при употреблении контаминированных пищевых продуктов – основного пути передачи БТ у путешественников в эндемичных регионах. Иммунизация против БТ способствует лишь уменьшению риска заболевания и не заменяет основных мер предосторожности, связанных с употреблением воды, пищевых продуктов и напитков, и соблюдения правил личной гигиены.

Первая парентеральная цельноклеточная инактивированная вакцина против БТ была разработана R. Pfeifer и W. Kalle еще в 1896 г. и состояла из убитых нагреванием клеток возбудителя БТ. С этого времени в мире стали использоваться парентеральные брюшнотифозные вакцины, содержащие инактивированные тем или иным способом бактерии. В России широкое распространение получила спиртовая сухая брюшнотифозная вакцина, которая готовится из штамма *S. enterica* серотип Туphi Ту2 путем инактивации бактерий этиловым спиртом. Ее эффективность, так же как и эффективность других инактивированных вакцин (фенольной и ацетоновой), была доказана в 60-е годы прошлого столетия в исследованиях, проведенных в Польше, Югославии, Гайане и Советском Союзе [92]. В зависимости от вида парентеральные инактивированные брюшнотифозные вакцины демонстрировали эффективность при иммунизации школьников и взрослых у 51–88% [42, 92].

В России до сих пор используется сухая спиртовая брюшнотифозная вакцина (Тифивак), которая вводится подкожно 2-кратно с интервалом 4 нед и применяется для профилактики БТ у детей в возрасте 7–14 лет и взрослых. Защита от БТ привитых этой вакциной сохраняется в течение 2 лет (срок ревакцинации).

В разных странах мира также продолжают выпускаться химические брюшнотифозные вакцины, в которых для инактивации возбудителя БТ используется фенол или ацетон. Протективный иммунитет при применении фенольной брюшнотифозной вакцины вырабатывается у 51–77% привитых в эндемичных регионах. Эффективность ацетоновой вакцины в эндемичной по БТ популяции выше и составляет 79–94%, что объясняется сохранением в ней Vi-антигена. Ацетоновая брюшнотифозная вакцина чаще вызывает нежелательные реакции, имеет более высокую стоимость, чем феноловая, и в США, например, используется только для вакцинации военнослужащих [42]. При применении фенольной вакцины также достаточно часто регистрируются местные и системные реакции: лихорадка (17–29%), сильная головная боль (10%) и выраженная боль в месте введения (35–60%). Эти симптомы развиваются в течение нескольких часов после введения вакцины и могут сохраняться до 3 суток [42, 92].

Существенными недостатками инактивированных цельноклеточных вакцин, ограничивающими их применение, являются выраженные местные (болезненность и отек в месте введения), а также системные реакции, которые наблюдаются в 25–50% случаев [92]. Еще в 1994 г. эксперты ВОЗ указали на необходимость в связи с высокой реактогенностью цельноклеточных инактивированных вакцин замены их современными вакцинами против БТ [87]. К последним относятся живая оральная вакцина Ту21а и парентеральные полисахаридные Vi-вакцины. Данные многолетних наблюдений подтверждают высокую и сходную безопасность современных брюшнотифозных вакцин [92, 93].

Живая оральная вакцина Ту21а (Vivotif Berna, Швейцария), содержащая аттенуированный (ослабленный) мутантный штамм *S. enterica* серотип Туphі Ту2, была одобрена для применения еще в 1980-е годы. Главное ее преимущество заключается в значительно более низкой частоте нежелательных реакций, по сравнению с инактивированными цельноклеточными вакцинами. Вакцина Ту21а выпускается в виде растворимых в кишечнике капсул или раствора. Применяется внутрь за 1 час до еды 3-кратно с интервалом 2 дня (предыдущая схема предполагала 4-кратное введение с интервалом 1 день). Ревакцинацию рекомендуется проводить

каждые 5 лет (каждые 3 года в эндемичных регионах). Живая оральная вакцина Ту21а разрешена для использования у взрослых и детей старше 6 лет. В исследованиях после полного курса иммунизации (3 дозы) вакциной Ту21а протективный эффект в различных эндемичных регионах через 3–5 лет составлял от 42 до 96% [31]. В исследовании, проведенном в Чили и включавшем 200 тыс. школьников, эта вакцина продемонстрировала практическую эффективность. Вакцина обладает хорошей переносимостью, но из-за содержания в ней живого возбудителя не может применяться у детей до 6 лет, иммунокомпрометированных лиц и пациентов, получающих антибиотики [90]. В России брюшнотифозная вакцина Ту21а не зарегистрирована.

Парентеральные полисахаридные Vi-вакцины (ViCPS) в качестве основного компонента содержат очищенный капсульный полисахаридный Vi-антиген, выделенный из *S. enterica* серотип Туphі, и обладают рядом значительных преимуществ. Вакцинация предусматривает введение всего одной дозы, и нежелательные реакции встречаются значительно реже, чем при иммунизации цельноклеточными инактивированными вакцинами [90, 92]. В России зарегистрированы 2 полисахаридные брюшнотифозные Vi-вакцины – Туphim Vi (Pasteur Merieux, Франция) и Вианвак (Россия). Vi-вакцины могут применяться у детей старше 2 лет (Вианвак – у детей старше 3 лет) и взрослых. Брюшнотифозные Vi-вакцины вводятся внутримышечно или подкожно однократно в дозе 0,5 мл (25 мкг Vi-антигена). Иммунитет после прививки развивается уже через 1–2 недели. Ревакцинацию рекомендуется проводить каждые 3 года. В исследованиях после введения одной дозы Vi-вакцины протективный иммунитет сохранялся у 72% привитых через 17 мес в Непале и у 64 и 55% привитых соответственно через 21 и 36 мес в Южной Африке [31, 42, 94]. Нежелательные реакции при применении Vi-вакцин включают лихорадку (1–5%), головную боль (1,5–3%) и эритему/отек более 1 см в месте введения (7%) [87, 90].

Отечественная брюшнотифозная Vi-вакцина (Вианвак) полностью соответствует требованиям ВОЗ, предъявляемым к этим вакцинам, является слабо реактогенной и уже зарегистрирована в нескольких странах мира. В 1997 г. во время эпидемии БТ в Таджикистане однократная вакцинация препаратом Вианвак позволила в 5 раз снизить заболеваемость среди иммунизированных лиц.

Недавно во Вьетнаме прошла испытания новая модифицированная Vi-вакцина, конъюгированная с нетоксичным рекомбинантным эндотоксином А

Pseudomonas aeruginosa (Vi-гЕРА). В регионе с частотой БТ 414 случаев на 100 тыс. детей в возрасте 2–5 лет в год протективный эффект этой вакцины составил 91,5%. Важное преимущество новой Vi-вакцины состоит в том, что она обладает иммуногенностью у детей до 2 лет и может быть эффективно использована в данной возрастной группе [95].

Заключение

Дешевые эффективные пероральные антибиотики, такие как хлорамфеникол и ко-тримоксазол, были доступны в течение последних 40–50 лет, однако ситуация изменилась в связи с широким распространением полирезистентных штаммов *S. Typhi*. Весьма реальной является перспектива появления возбудителя БТ, устойчивого к современным эффективным антимикробным препаратам. Уже имеются сообщения о резистентности к фторхинолонам и цефалоспорином III поколения. Что же можно рекомендовать для лечения вспышки БТ, вызванного полирезистентным, в т.ч. устойчи-

вым ко всем фторхинолонам штаммом? Этот вопрос в настоящее время остается открытым.

Стратегию предотвращения этой возможности следует рассматривать серьезно. Улучшение обеспечения чистой питьевой водой и санитарный контроль являются решающими для уменьшения вероятности развития эпидемических вспышек БТ, но только эти мероприятия не гарантируют отсутствие случаев заболевания. Вариантами являются использование комбинаций двух и более антибиотиков, исследование эффективности новых антибактериальных средств и более широкое использование вакцинации в эндемичных областях. В КНР, например, распространение БТ было значительно уменьшено массовой вакцинацией школьников. Рост антибиотикорезистентности возбудителя БТ может изменить баланс между эффективностью антибиотикопрофилактики и стоимостью программ массовой иммунизации в сторону широкой вакцинации населения в эндемичных регионах.

Литература

1. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. 3-е изд. СПб.: Фолиант; 2003. 1040 с.
2. Woodward T.E., Smadel J.E., Ley H.L., Green R., Mankikar D.S. Preliminary report on the beneficial effect of chloromycetin in the treatment of typhoid fever. *Ann Intern Med* 1948; 29:131-4.
3. Rowe B., Ward L.R., Threlfall E.J. Multidrug-resistant *Salmonella* Typhi: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 1):S106-S109.
4. Bopp C.A., Brenner F.W., Fields P.I., Wells J.G., Strockbine N.A. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. In: Murray P., Baron E., Tenover J.C., Tenover F.C., editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed. Washington: American Society for Microbiology; 2003. p. 654-71.
5. Grossman D.A., Witham N.D., Burr D.H., et al. Flagellar serotypes of *Salmonella* Typhi in Indonesia: relationship among motility, invasiveness, and clinical illness. *J Infect Dis* 1995; 171:212-6.
6. Parkhill J., Dougan G., James K.D., et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. *Nature* 2001; 413:848-52.
7. McClelland M., Sanderson K.E., Spieth J., et al. The complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. *Nature* 2001; 413:852-6.
8. Blattner F.R., Plunkett G., Bloch C.A., et al. The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 1997; 277:1453-74.
9. Sherburne C.K., Lawley T.D., Gilmour M.W., et al. The complete DNA sequence and analysis of R27, a large IncHI plasmid from *Salmonella* Typhi that is temperature sensitive for transfer. *Nucleic Acids Res* 2000; 28:2177-86.
10. Taylor D.E., Chumpitaz J.C., Goldstein F. Variability of IncHI1 plasmids from *Salmonella* Typhi with special reference to Peruvian plasmids encoding resistance to trimethoprim and other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:452-5.
11. Shanahan P.M., Jesudason M.V., Thomson C.J., Amyes S.G. Molecular analysis of and identification of antibiotic resistance genes in clinical isolates of *Salmonella* Typhi from India. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1595-600.
12. Shanahan P.M., Karamat K.A., Thomson C.J., Amyes S.G.B. Characterization of multi-drug resistant *Salmonella* Typhi from Pakistan. *Epidemiol Infect* 2000; 124:9-16.
13. Hoa N.T.T., Diep T.S., Wain J., et al. Community-acquired septicaemia in southern Vietnam: the importance of multidrug-resistant *Salmonella* Typhi. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:503-8.
14. Spread of multiresistant *Salmonella* Typhi. *Lancet* 1990; 336:1065-6.
15. Kariuki S., Gilks C., Revathi G., Hart C.A. Genotypic analysis of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi, Kenya. *Emerg Infect Dis* 2000; 6:649-51.
16. Thong K.-L., Bhutta Z.A., Pang T. Multidrug-resistant strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi are genetically homogenous and coexist with antibiotic-sensitive strains as distinct, independent clones. *Int J Infect Dis* 2000; 4:194-7.
17. Connerton P., Wain J., Hien T.T., et al. Epidemic typhoid in Vietnam: molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi from four outbreaks. *J Clin Microbiol* 2000; 38:895-7.

18. Mirza S., Kariuki S., Mamun K.Z., Beeching N.J., Hart C.A. Analysis of plasmid and chromosomal DNA of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Asia. *J Clin Microbiol* 2000; 38:1449-52.
19. Kabra S.K., Madhulika, Talati A., Soni N., Patel S., Modi R.R. Multidrug resistant typhoid fever. *Tropical Doctor* 2000; 30:195-9.
20. Ackers M.L., Puhf N.D., Tauxe R.V., Mintz E.D. Laboratory-based surveillance of *Salmonella* serotype Typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *JAMA* 2000; 283:2668-73.
21. Centers for Disease Control and Prevention. NARMS 2000 Annual Report. Available from: www.cdc.gov/narms/annuals.htm
22. Threlfall E.J., Ward L. Decreased susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotype typhi, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:448-50.
23. Scuderi G., Fantasia M., Niglio T. The antibiotic resistance patterns of *Salmonella* Typhi isolates in Italy 1980-96. *Epidemiol Infect* 2000; 124:17-23.
24. Molbak K., Gerner-Smidt P., Wegenger H.C. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:514-5.
25. Prats G.B., Mirelis B., Llovet T., Munoz C., Miro E., Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1140-5.
26. Wain J., Hoa N.T., Chinh N.T., et al. Quinolone-resistant *Salmonella* Typhi in Vietnam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1404-10.
27. Renuka K., Kapil A., Kabra S.K., Wig N., Das B.K., Prasad V.V., et al. Reduced susceptibility to ciprofloxacin and gyrA gene mutation in North Indian strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi and serotype Paratyphi A. *Microb Drug Resist* 2004; 10:146-53.
28. Madhulika U., Harish B.N., Parija S.C. Current pattern in antimicrobial susceptibility of *Salmonella* Typhi isolates in Pondicherry. *Indian J Med Res* 2004; 120:111-4.
29. Mermin J.H., Villar R., Carpenter J., et al. A massive epidemic of multidrug-resistant typhoid fever in Tajikistan associated with consumption of municipal water. *J Infect Dis* 1999; 179:1416-22.
30. Aarestrup F.M., Molbak K., Threlfall E.J. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.? *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:827-9.
31. Parry C.M., Hien T.T., Dougan G., White N.J., Farrar J.J. Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002; 347:1770-82.
32. Rupali P., Abraham O.C., Jesudason M.V., John T.J., Zachariah A., Sivaram S., et al. Treatment failure in typhoid fever with ciprofloxacin susceptible *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49:1-3.
33. John M. Decreasing clinical response of quinolones in the treatment of enteric fever. *Indian J Med Sci* 2001; 55:189-94.
34. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. NCCLS document M100-S14. 2004; 24(1):96-9.
35. Crump J.A., Barrett T.J., Nelson J.T., Angulo F.J. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37:75-81.
36. Bhutta Z.A., Khan I.A., Shadmani M. Failure of short course ceftriaxone chemotherapy for multidrug resistant typhoid fever in children: a randomized controlled trial in Pakistan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:450-2.
37. Saha S.K., Talukder S.Y., Islam M., Saha S. A highly ceftriaxone-resistant *Salmonella* Typhi in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:387.
38. Lin F.Y., Ho V.A., Bay P.V., et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:644-8.
39. Sinha A., Sazawal S., Kumar R., et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet* 1999; 354:734-7.
40. Ivanoff B. Typhoid fever: global situation and WHO recommendations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26(Suppl 2):1-6.
41. Olsen S.J., Bleasdale S.C., Magnano A.R., et al. Outbreaks of typhoid fever in the United States, 1960-99. *Epidemiol Infect* 2003; 130:13-21.
42. Pegues D.A., Ohl M.E., Miller S.I. *Salmonella* species, including *Salmonella* Typhi. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 2004. p. 2636-2654.
43. House D., Bishop A., Parry C.M., Dougan G., Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:573-8.
44. Wain J., Diep T.S., Ho V.A., et al. Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. *J Clin Microbiol* 1998; 36:1683-7.
45. Wain J., Bay V.B., Ha V., et al. Quantitation of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1571-6.
46. Everest P., Wain J., Roberts M., Rook G., Dougan G. The molecular mechanisms of severe typhoid fever. *Trends Microbiol* 2001; 9:316-20.
47. Gotuzzo E., Frisancho O., Sanchez J., et al. Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella* Typhi or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med* 1991; 151:381-2.
48. Butler T., Islam A., Kabir I., Jones P.K. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: a review of 552 hospitalized patients with diarrhea. *Rev Infect Dis* 1991; 13:85-90.
49. Stoner M.C., Forsythe R., Mills A.S., Ivatury R.R., Broderick T.J. Intestinal perforation secondary to *Salmonella* Typhi: case report and review of the literature. *Am Surg* 2000; 66:219-22.
50. Войновский Е.А., Ревской А.К. Хирургические осложнения брюшного тифа. М.: Красная звезда; 1995. 191 с.
51. Punjabi N.H., Hoffman S.L., Edman D.C., et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:598-600.

52. Rogerson S.J., Spooner V.J., Smith T.A., Richens J. Hydrocortisone in chloramphenicol-treated severe typhoid fever in Papua New Guinea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991; 85:113-6.
53. Carles G., Montoya Y., Seve B., Rakotofananina T., Largeaud M., Mignot V. Typhoid fever and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002; 31:495-9.
54. Reed R.P., Klugman K.P. Neonatal typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:774-7.
55. Wain J., Hien T.T., Connerton P., et al. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Vietnam: application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2466-72.
56. Tanyigna K.B., Bello C.S., Okeke N., Onwukeme K.E. Comparison of blood, bone marrow aspirate, stool and urine cultures in the diagnosis of enteric fever. *Niger J Med* 2001; 10(1):21-4.
57. Pai A.P., Koppikar G.V., Deshpande S. Role of modified Widal test in the diagnosis of enteric fever. *J Assoc Physicians India* 2003; 51:9-11.
58. Olopoenia L.A., King A.L. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med J* 2000; 76(892):80-4.
59. Itah A.Y., Akpan C.J. Correlation studies on Widal agglutination reaction and diagnosis of typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35:88-91.
60. Willke A., Ergonul O., Bayar B. Widal test in diagnosis of typhoid fever in Turkey. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002; 9:938-41.
61. Nsutebu E.F., Ndumbe P.M., Koulla S. The increase in occurrence of typhoid fever in Cameroon: overdiagnosis due to misuse of the Widal test? *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:64-7.
62. Parry C.M., Hoa N.T., Diep T.S., et al. Value of a single-tube Widal test in diagnosis of typhoid fever in Vietnam. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2882-6.
63. House D., Wain J., Ho V.A., et al. Serology of typhoid fever in an area of endemicity and its relevance to diagnosis. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1002-7.
64. Olsen S.J., Pruckler J., Bibb W., Nguyen T.M., Tran M.T., Nguyen T.M., et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for typhoid fever. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1885-9.
65. Jesudason M., Esther E., Mathai E. Typhidot test to detect IgG & IgM antibodies in typhoid fever. *Indian J Med Res* 2002; 116:70-2.
66. Sanchez-Jimenez M.M., Cardona-Castro N. Validation of a PCR for diagnosis of typhoid fever and salmonellosis by amplification of the *hliA* gene in clinical samples from Colombian patients. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 9):875-8.
67. Massi M.N., Shirakawa T., Gotoh A., Bishnu A., Hatta M., Kawabata M. Rapid diagnosis of typhoid fever by PCR assay using one pair of primers from flagellin gene of *Salmonella* Typhi. *J Infect Chemother* 2003; 9:233-7.
68. Vinh H., Wain J., Vo T.N., et al. Two or three days of ofloxacin treatment for uncomplicated multidrug-resistant typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:958-61.
69. Cao X.T., Kneen R., Nguyen T.A., Truong D.L., White N.J., Parry C.M. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:245-8.
70. Girgis N.I., Butler T., Frenck R.W., Sultan Y., Brown F.M., Tribble D., et al. Azithromycin versus ciprofloxacin for treatment of uncomplicated typhoid fever in a randomized trial in Egypt that included patients with multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1441-4.
71. Chinh N.T., Parry C.M., Ly N.T., Ha H.D., Thong M.X., Diep T.S., et al. A randomized controlled comparison of azithromycin and ofloxacin for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1855-9.
72. Hien T.T., Bethell D.B., Hoa N.T., et al. Short course of ofloxacin for treatment of multidrug resistant typhoid. *Clin Infect Dis* 1995; 20:917-23.
73. Schaad U.B., abdu Salam M., Aujard Y., et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:1-9.
74. Doherty C.P., Saha S.K., Cutting W.A. Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in young children. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20:297-303.
75. Thomsen L.L., Paerregaard A. Treatment with ciprofloxacin in children with typhoid fever. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:355-7.
76. Parry C.M. The treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever in Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004; 98:413-22.
77. Dutta P., Mitra U., Dutta S., De A., Chatterjee M.K., Bhattacharya S.K. Ceftriaxone therapy in ciprofloxacin treatment failure in typhoid fever in children. *Indian J Med Res* 2001; 113:210-3.
78. Smith M.D., Doung N.M., Hoa N.T., et al. Comparison of ofloxacin and ceftriaxone for short-course treatment of enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1716-20.
79. Memon I.A., Billoo A.G., Memon H.I. Cefixime: an oral option for the treatment of multidrug-resistant enteric fever in children. *South Med J* 1997; 90:1204-7.
80. Frenck R.W. Jr., Mansour A., Nakhla I., Sultan Y., Putnam S., Wierzbza T., et al. Short-course azithromycin for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children and adolescents. *Clin Infect Dis* 2004; 38:951-7.
81. Mandal S., Mandal M.D., Pal N.K. Synergism of ciprofloxacin and trimethoprim against *Salmonella enterica* serovar typhi isolates showing reduced susceptibility to ciprofloxacin. *Chemotherapy* 2004; 50:152-4.
82. Mandal S., Mandal M., Pal N.K. *In vitro* efficacy of ciprofloxacin alone and in combination with amoxicillin against *Salmonella* Typhi isolates. *Indian J Exp Biol* 2003; 41:360-2.
83. Leung D., Venkatesan P., Boswell T., Innes J.A., Wood M.J. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995; 346:648.
84. Loebstein R., Addis A., Ho E., Andreou R., Sage S.,

- Donnenfeld A.E., et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1336-9.
85. Ferreccio C., Morris J.G. Jr., Valdivieso C., et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988; 157:1235-9.
86. Gottuzo E., Guerro J.G., Benavente L., et al. Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriage. *J Infect Dis* 1998; 157:1221-5.
87. Ivanoff B., Levine M.M., Lambert P.H. Vaccination against typhoid fever: present status. *Bulletin of the World Health Organization*. 1994; 72:957-71.
88. Yang H.H., Kilgore P.E., Yang L.H., Park J.K., Pan Y.F., Kim Y., et al. An outbreak of typhoid fever, Xing-An County, People's Republic of China, 1999: estimation of the field effectiveness of Vi polysaccharide typhoid vaccine. *J Infect Dis* 2001; 183:1775-80.
89. Steinberg E.B., Bishop R., Haber P., Dempsey A.F., Hoekstra R.M., Nelson J.M., et al. Typhoid fever in travelers: who should be targeted for prevention? *Clin Infect Dis* 2004; 39:186-91.
90. Centers for Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel, 2003-2004. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2003.
91. Papadimitropoulos V., Vergidis P.I., Bliziotis I., Falagas M.E. Vaccination against typhoid fever in travellers: a cost-effectiveness approach. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:681-3.
92. Engels E.A., Lau J. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001261.
93. Begier E.M., Burwen D.R., Haber P., Ball R.; Vaccine Adverse Event Reporting System Working Group. Postmarketing safety surveillance for typhoid fever vaccines from the Vaccine Adverse Event Reporting System, July 1990 through June 2002. *Clin Infect Dis* 2004; 38:771-9.
94. Klugman K., Koornhof H.I., Robbins J.B., Le Cam N.N. Immunogenicity, efficacy and serological correlate of protection of *Salmonella* Typhi Vi capsular polysaccharide vaccine three years after immunization. *Vaccine* 1996; 14:435-8.
95. Lin F.Y.C., Ho V.A., Khiem H.B., et al. The efficacy of a *Salmonella* Typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five-year-old children. *N Engl J Med* 2001; 344:1263-9.