

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.928

Дарвина О.В.¹, Умбетова К.Т.¹, Коннова Ю.А.², Малолетнева Н.В.¹, Волчкова Е.В.¹

ОБЩНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРЮШНОГО ТИФА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

¹ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия;

²ГБУЗ г. Москвы «Инфекционная Клиническая Больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», 105275, г. Москва, Россия, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, Россия

*Брюшной тиф остается актуальной проблемой здравоохранения как в России, так и в других странах мира, поскольку рост антибиотикорезистентности *S. Typhi* и изменения клинической картины заболевания затрудняют своевременную диагностику и назначение адекватной антибактериальной терапии (АБТ). Описаны особенности течения брюшного тифа на примере анализа историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице г. Москвы.*

Ключевые слова: брюшной тиф; антибиотикорезистентность; антибактериальная терапия.

Для цитирования: Дарвина О.В., Умбетова К.Т., Коннова Ю.А., Малолетнева Н.В., Волчкова Е.В. Особенности клинического течения брюшного тифа на современном этапе. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(2): 92-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-92-96>.

Darvina O.V.¹, Umbetova K.T.¹, Konnova Yu.A.², Maloletneva N.V.¹, Volchkova E.V.¹

PECULIARITIES OF TYPHOID FEVER CLINICAL COURSE AT THE PRESENT TIME

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, bld. 2, Russia;

²State Budget Institution of Health Care «Infectious clinical hospital № 2» of the Moscow Department of Health, 105275, Moscow, ul. Sokolinoy Gory 8, bld.15, Russia

*Typhoid fever is staying actual problem in Russia and in other countries of the world, as the growth of *S. Typhi* antibiotic resistance and changes of the clinical picture of the disease makes difficult the modern diagnosis and administration of adequate antibiotic therapy. On the example of clinical histories of patients' diseases who were hospitalized in the 2nd Moscow Infection Clinical Hospital we demonstrate the peculiarities of typhoid fever clinical picture.*

Key words: typhoid fever; antibiotic resistance; antibacterial therapy.

For citation: Darvina O.V., Umbetova K.T., Konnova Yu.A., Maloletneva N.V., Volchkova E.V. Peculiarities of typhoid fever clinical course at the present time. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 92-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-92-96>.

For correspondence: Olga V. Darvina, Ph.D., assistant of infection diseases department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. E-mail: oldarmir@mail.ru

Information about authors:

Darvina O.V., <https://orcid.org/0000-0001-8496-3987>

Umbetova K.T., <https://orcid.org/0000-0003-0902-9267>

Konnova Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-3091-2433>

Maloletneva N.V., <https://orcid.org/0000-0003-0430-731X>

Volchkova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 10.07.2019

Accepted 15.07.2019

Брюшной тиф в России остается значимой проблемой, несмотря на снижение заболеваемости,

так как имеются неблагоприятные по заболеваемости брюшным тифом территории, в частности Дагестан и Чеченская республика [1], и растет число мигрантов из стран с высокой заболеваемостью кишечными инфекциями [2].

В настоящее время в различных частях Азии широко распространены полирезистентные штам-

Для корреспонденции: Дарвина Ольга Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), E-mail: oldarmir@mail.ru

мы, на долю которых приходится до 80% из всех выделяемых штаммов данного возбудителя [1]. В связи с высоким ростом международного туризма увеличивается число лиц, посещающих страны с высокой заболеваемостью брюшным тифом, что может способствовать повсеместному распространению полирезистентных штаммов [3, 4], в том числе и в развитых странах [1, 5]. На фоне антибиотикорезистентности возбудителя и из-за изменения клинической картины заболевания в настоящее время возникают трудности диагностики и адекватной терапии больных брюшным тифом, поскольку продолжают появляться штаммы устойчивые к различным группам антибактериальных препаратов (АБТ) [4].

АБТ часто назначают эмпирически, основываясь на клиническом опыте, до постановки окончательного диагноза при проведении дифференциально-диагностического поиска в рамках диагноза лихорадки неясной этиологии (ЛНЭ) [4].

Эпоха эффективной антибактериальной терапии брюшного тифа началась с 1948 г. [1, 6]. Несмотря на успешное лечение брюшного тифа хлорамфениколом во время вспышки в Малайзии в 1948 г. резистентные к хлорамфениколу штаммы появились уже в течении первых двух лет после начала его применения [1]. На рубеже 1980-х-1990-х гг. увеличилось число сообщений о появлении полирезистентных штаммов (MDR), устойчивых к хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу, ампициллину [1] – препаратам первой линии, рекомендованных ВОЗ для лечения брюшного тифа [4]. Появление в 1990-х гг. полирезистентных штаммов к антибактериальным препаратам первой линии, привело к назначению препаратов группы фторхинолонов, затем цефалоспоринов, а в последующем азитромицина [7]. В последнее время при лечении брюшного тифа назначают комбинированную терапию из двух антибактериальных препаратов [1].

В работах 1980-х годов была показана эффективность терапии фторхинолонами и цефалоспоринами в отношении штаммов *S. Typhi* с множественной лекарственной устойчивостью, что позволило им стать препаратами выбора, причем из-за большей доступности более широко использовались фторхинолоны [8]. Однако, уже в 90-х годах стала регистрироваться резистентность и к фторхинолонам [3]. Начиная с середины 1990-х г. появились штаммы устойчивые к налидиксовой кислоте и со сниженной чувствительностью к фторхинолонам [8]. Сохраняется эффективность терапии цефалоспоринами третьего поколения и азитромицином, но и к ним описаны случаи резистентности [4]. Надо отметить, что резистентность к цефалоспоринам развивается более медленно [3, 4]. По данным литера-

туры, в качестве альтернативных препаратов могут быть использованы карбапенемы и тигециклин, но клинически обоснованных данных, подтверждающих их эффективность, недостаточно [5].

Повсеместное появление штаммов с устойчивостью к антибиотикам первой линии было связано с хорошо описанной группой плазмид *incHI1* [3], также были описаны и другие плазмиды (*IncN*, *rHCM1*, *IncA*, *IncY* и др.) встречающиеся более редко [1, 3, 4]. Следующим шагом может быть перенос генов устойчивости в геномный аппарат представителей семейства энтеробактерий. Устойчивость *S. Typhi* к фторхинолонам развивается благодаря хромосомным мутациям, иногда плазмидопосредованной резистентностью [3, 4, 9].

Широкое распространение в мире полирезистентных штаммов *S. Typhi* создает трудности подбора АБТ, что в последующем, возможно, приведет к ситуации, когда будет исчерпан весь спектр известных антибактериальных препаратов [1].

Стоит отметить, что в последнее время в странах Азии отмечается повышение восприимчивости к препаратам первой линии, так как в последнее время эти препараты не использовались в связи с развитием полирезистентности к ним, но глобальное распространение и расширение полирезистентности свидетельствует, что, скорее всего, данная тенденция кратковременна [3, 8].

Появление и последующее повсеместное распространение резистентных штаммов к широко применяемым антибактериальным препаратам препятствует элиминации возбудителя, пролонгирует течение заболевания, утяжеляет клиническую картину и может привести к развитию редких осложнений [1, 7, 10].

Для достижения эффективности терапии необходимо учитывать региональную (местную) чувствительность штаммов *S. Typhi* к антибактериальным препаратам [3] и знать особенности клинического течения брюшного тифа в современных условиях, что является важной задачей для практического здравоохранения, поскольку поздняя постановка диагноза часто способствует назначению ненадлежащей АБТ, что в свою очередь может привести к развитию множественной лекарственной устойчивости [7, 10].

Современное течение брюшного тифа на фоне полирезистентности, наличие атипичных форм, клинические особенности заболевания, включающие его в группу заболеваний, обследуемых в рамках диагноза ЛНЭ, сложности в диагностике и назначении АБТ свидетельствуют об актуальности данной проблемы.

Представляем описание двух клинических случаев больных брюшным тифом, находившейся на стационарном лечении во 2-й инфекционной клинической больнице г. Москвы.

Клинический пример № 1.

Пациентка Д., 33 г., госпитализирована в стационар с подозрением на кишечную инфекцию с жалобами на появившимися более месяца назад лихорадку до 40,0 °С, кашицеобразный стул до 3-4 раз в сут, слабость, снижение аппетита. Проживает в общежитии в Подмосковье, где на момент госпитализации были подтверждены случаи брюшного тифа. Из эпидемиологического анамнеза – употребляла техническую воду по месту проживания, у мужа пациентки так же был подтвержден диагноз брюшного тифа.

При осмотре в приёмном покое (предположительно 33 сут болезни): состояние тяжелое, в сознании. Температура тела 39,9 °С. Кожные покровы бледные, в области эпигастрия и левого подреберья выявлены две розеола. Язык отечен с отпечатками зубов по краям, обложен желтым налетом, сухой. АД 95/65 мм рт. ст. ЧСС – 114 в мин. ЧДД – 18 в мин. Живот вздут, преимущественно в правой подвздошной области, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Гепатоспленомегалия. Стул 1 раз в сут зловонный, темно-зеленого цвета, без патологических примесей.

Учитывая длительность заболевания, данные эпиданамнеза, длительную лихорадку, выраженный интоксикационный синдром, единичные розеола, при поступлении был поставлен предварительный диагноз тифо-паратифозное заболевание и назначена АБТ – цiproфлоксацин 400 мг в/в 2 раза в сут, метронидазол 500 мг в/в 3 раза сут, цефотаксим 2,0г в/в 2 раза сут. В об. ан. крови: лейкоциты $8,5 \times 10^9/\text{л}$, п/я 9%, с/я 74%, лимфоциты 14%, моноциты 3%, СОЭ 18 мм/ч.

При обследовании на тифо-паратифозные заболевания на 4 день госпитализации выделена *S. Typhi* гр. D в гемокультуре.

На проводимой терапии отмечалось улучшение состояния, регрессия лихорадки, но на 10-е сут проводимой АБТ терапии температура тела вновь повысилась до 38,5 °С, отмечено появление новых розеол. Проведен вираж АБТ на хлорамфеникол 500 мг 4 раза в сут *per os* и меропенем 1,0 г в/в 3 раза в сут. На фоне проводимой терапии наблюдалась положительная динамика, однако отмечались периодические подъёмы температуры тела до субфебрильных значений и на 19-е сут проводимой терапии (хлорамфеникол, меропенем), на 31-е сут госпитализации появились новые розеола, в об. ан. крови: лейкоциты $4,9 \times 10^9/\text{л}$, п/я 1%, с/я 78%, лимфоциты 19%, моноциты 2%, СОЭ 36 мм/ч в связи с чем была проведена смена АБТ на левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки *per os* и доксициклин 100 мг 2 раза в сутки *per os*. На 2-е сут, после очередной смены антибиотикотиков, отмечалась положительная динамика, регрессия розеолезной сыпи, стойкая нормотермия. Пациентка

была выписана из стационара после курса АБТ до 12 сут нормальной температуры, получения 3 отрицательных бактериологических анализов кала и мочи на тифо-паратифозные заболевания.

Данный клинический пример демонстрирует атипично-затяжное течение брюшного тифа с рецидивами, позднее появление с длительным сохранением до месяца специфических клинических признаков, в частности розеолезной сыпи, и антибиотикорезистентность к стандартной АБТ, что потребовало неординарного подхода к подбору этиотропной терапии.

Клинический пример № 2.

Пациент Б., 24 года, был госпитализирован с направительным диагнозом: ОРВИ. Острый бронхит на 5-е сут болезни.

Заболел остро с повышением температуры тела до 37,6 °С, на следующий день температура поднялась до 38 °С, выросла слабость. Самостоятельно принимал бромгексин, парацетамол. На 2-е сут болезни – температура тела 39 °С, появились сухой редкий кашель, боли в нижних отделах грудной клетки слева. В этот же день был консультирован врачом поликлиники, диагностирован диагноз ОРВИ. На 4-е сут болезни температура тела поднялась до 40 °С, беспокоили головная боль, тошнота, рвота до 2-х раз в сут, принесшая облегчение. Больной был госпитализирован с диагнозом ОРВИ осложнившееся бронхопневмонией (?). При поступлении состояние средней тяжести, сознание ясное. Температура тела 38,5 °С. Кожа обычной окраски, высыпаний нет. Гиперемия задней стенки глотки, миндалины увеличены до 2 степени, чистые. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы, подвижные, безболезненные, диаметром до 0,5 см. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин. Кашель сухой, редкий. Тоны сердца нормальной звучности, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС 98 в мин, АД 110/80 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом. Живот мягкий, обычной формы, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Мочеиспускание не нарушено, стул 1 раз в сут, кашицеобразный.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено: является работником службы паспортного контроля в аэропорту Домодедово, работает с бумагами мигрантов, в сентябре употреблял немые сухофрукты, присланные родственниками из Таджикистана.

В общем анализе крови лейкоциты $6,1 \times 10^9/\text{л}$, п/я -16%, с/я -41%, лимфоциты 29%, моноциты – 14%, СОЭ 10 мм/ч, тромбоцитопения до $102 \times 10^9/\text{л}$; в биохимическом анализе крови повышение креатинина до 129 мкмоль/л, АСТ до 54 Ед/л, на УЗИ спленомегалия, по данным рентгенографии легких усиление легочного рисунка.

Больному был назначен цефтриаксон по 2.0 – 2

раза в сут в/в, кларитромицин по 500 мг – 2 раза в сут в/в.

На 8-е сут болезни и 4-е сут госпитализации диагноз оставался неясен. Учитывая длительность лихорадки (8 сут), выраженность интоксикационного синдрома, наличие катаральных явлений, данные лабораторного и инструментального обследования проведено обследование пациента согласно стандартам обследования в рамках диагноза лихорадка неясного генеза, подозрение на септический процесс.

При проведении обследования на микоплазмоз, хламидиоз, легионеллез, малярию, клещевой энцефалит, токсоплазмоз, бруцеллез, боррелиоз, анаплазмоз, эрлихиоз, герпес-вирусную инфекцию (EBV, CMV, HHV6), кишечные инфекции (сальмонеллез, шигеллез, иерсиниозы, холеру), ВИЧ-инфекцию, острые вирусные гепатиты, ОРВИ (*Influenzavirus*, *Parainfluenzae virus*, *Adenovirus*, *Respiratory syncytial virus*, *Parvovirus B19*), дифтерию получены отрицательные результаты.

На КТ органов грудной клетки очаговых и инфильтративных изменений в паренхиме легких не выявлено.

На 9-е сут болезни и 5-е сут госпитализации, температура тела 39,3 °С, были отмечены гепатоспленомегалия, в общем анализе крови лейкопения ($2,4 \times 10^9/\text{л}$), лимфопения ($0,53 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитопения ($97 \times 10^9/\text{л}$).

На 12-е сут болезни и 8-е сут госпитализации при осмотре больного – относительная брадикардия, обнаружена единичная розеола на передней брюшной стенке, феномен подсыпания (появление 2-й розеола на следующий день), получены результаты гемокультуры (взятом на 7-е сут болезни, 3 сут госпитализации) – выделена *Salmonella typhi* группы D. После получения результатов гемокультуры диагностирован брюшной тиф.

После плановой консультации кардиолога для исключения кардиальной патологии проведено ЭХО-КГ, где на 14-е сут болезни, 10-е сут госпитализации выявлено умеренное расхождение листков перикарда до 4 мм. Митральная регургитация 1-2 ст. Убедительных данных о наличии дополнительных нарушений не выявлено. Диагностировано у больного с брюшным тифом осложнение – экссудативный перикардит. НКІ.

На 14-е сут болезни, 10-е сут госпитализации на фоне проводимой АБТ (7 сут терапии) у пациента сохранялась фебрильная лихорадка, выраженный интоксикационный синдром и после получения результатов посева на чувствительность к антибиотикам схема антимикробной терапии изменена: отменён кларитромицин и назначен левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сут.

Антибактериальная терапия проводилась до 12 сут нормальной температуры.

На фоне проводимой терапии наступило клиническое выздоровление и после получения трех отрицательных бактериологических анализов кала и мочи на тифо-паратифозные заболевания пациент был выписан.

Данный клинический пример демонстрирует затяжное атипичное течение брюшного тифа, редкий вариант, забытый в настоящее время, получивший название в литературе пневмотифа и развитие нетипичного для брюшного тифа осложнения экссудативного перикардита.

Приведенные клинические примеры демонстрируют возвращение забытых, эпидемиологически значимых инфекций и заставляют обратить на это внимание врачей общей практики в условиях нарастающих миграционных потоков в мегаполисе, каким является Москва.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Волжанин В.М., Коваленко А.Н. Брюшной тиф: современное состояние проблемы. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005; 7(1): 47-67
2. <https://www.who.int/countries/rus/ru/>
3. Wain J., Hendriksen R.S., Mikoleit M.L., Keddy K.H., Ochiai R.L. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar 21; 385(9973): 1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7. Epub 2014 Oct 21.
4. Britto C.D., Wong V.K., Dougan G., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enteric* serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 11; 12(10):e0006779. doi: 10.1371/journal.pntd.0006779. eCollection 2018 Oct.
5. Karkey A.I., Thwaite G.E., Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in *Salmonella Typhi*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan; 34(1): 25-30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000406.
6. Aziz S., Malik L. Emergence of Multi-Resistant Enteric Infection In A Paediatric Unit Of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018 Dec; 68(12): 1848-50.
7. Britto C.D., John J., Verghese V.P., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance of typhoidal *Salmonella* in India. *Indian J Med Res*. 2019 Feb; 149(2): 151-63. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_830_18.
8. Butler T.I. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul; 17(7): 959-63. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03552.x.
9. Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина. *Микробиология, эпидемиология и иммунобиология*. 2017; 4: 91-100.
10. Araya Gebreyesuswasihun, Letemichael N. W., Senay A.G., Abadi L.W. Diagnosis and Treatment of Typhoid Fever and Associated Prevailing Drug Resistance in Northern Ethiopia. *International Journal of Infectious Diseases*. June 2015; 35: 96-102.

REFERENCES

1. Lobzin Yu.V., Volzhanin V.M., Kovalenko A.N. Currents State of Enteric Fever. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya (Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy)*. 2005; 7(1): 47-67. (in Russian)
2. <https://www.who.int/countries/rus/ru/>

3. Wain J., Hendriksen R.S., Mikoleit M.L., Keddy K.H., Ochiai R.L. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar; 21; 385(9973): 1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7. Epub 2014; Oct 21.
4. Britto C.D., Wong V.K., Dougan G., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enteric serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018 Oct 11; 12(10): e0006779. doi: 10.1371/journal.pntd.0006779. eCollection 2018 Oct.
5. Karkey A.I., Thwaite G.E., Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in Salmonella Typhi. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Jan; 34(1): 25-30. doi: 10.1097/MOG.0000000000000406.
6. Aziz S., Malik L. Emergence of Multi-Resistant Enteric Infection In A Paediatric Unit Of Karachi, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2018 Dec; 68(12): 1848-50.
7. Britto C.D., John J., Verghese V.P., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance of typhoidal Salmonella in India. *Indian J Med Res*. 2019 Feb; 149(2): 151-63. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_830_18.
8. Butler T.I. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jul; 17(7): 959-63. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03552.x.
9. Boichenko M.N., Zverev V.V., Volchkova E.V. Interaction of Salmonella with host organism. *Mikrobiologiya, epidemiologiya i immunobiologiya*. (Microbiology, Epidemiology and Immunobiology). 2017; 4: 91-100.
10. Araya Gebreyesuswasihun, Letemichael N. W., Senay A. G., Abadi L. W. Diagnosis and Treatment of Typhoid Fever and Associated Prevailing Drug Resistance in Northern Ethiopia. *International Journal of Infectious Diseases*. June 2015; 35: 96-102.

Поступила 10.07.2019

Принята в печать 15.07.2019

Сведения об авторах:

Умбетова Карина Туракбаевна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Коннова Юлия Александровна**, канд. мед. наук, зав. 7 инфекционным отд-нием, ГБУЗ г. Москвы ИКБ № 2 ДЗМ, 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д.15; **Малолетнева Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).