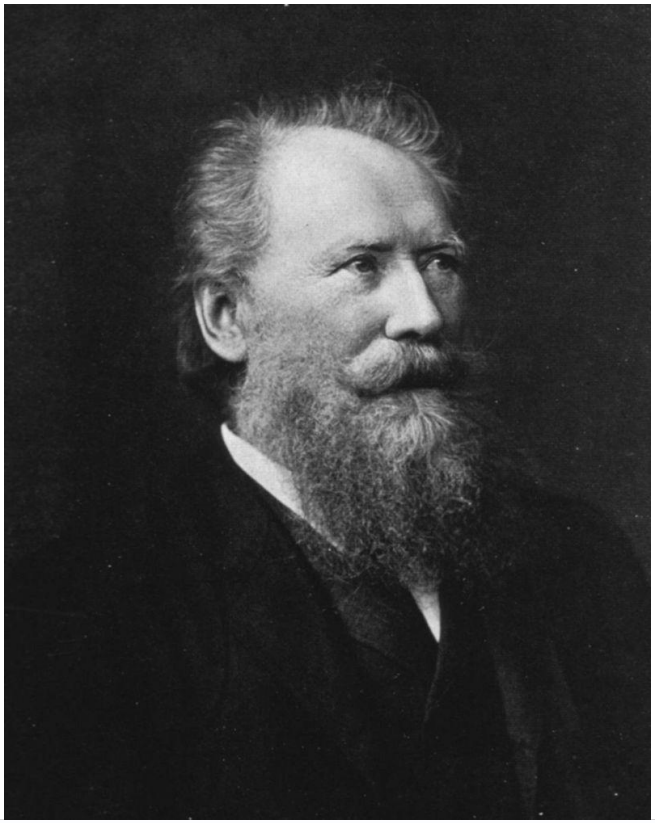
Брюшной Тиф

Тиф (от др. греч. τῦφος — дым, туман, помрачнение сознания) —
1) (истор.) — состояние, характеризующееся помрачением сознания и возникающее при некоторых инфекционных болезнях;
2) общее название некоторых инфекционных болезней, характеризующихся высокой лихорадкой и выраженной интоксикацией с явлениями помрачения сознания.

До первой половины XIX века подобные заболевания не дифференцировали.

Брюшной тиф в качестве самостоятельной болезни был описан в 1820 г. Бретонно. В 1829 г. Луи описал клиническую картину болезни и анатомические изменения в кишечнике, дав название заболеванию – Typhus abdominalis.

Возбудитель был открыт в 1880 г. Эбертом и выделен в чистой культуре в 1884 г. Гаффки.



Karl Joseph Eberth

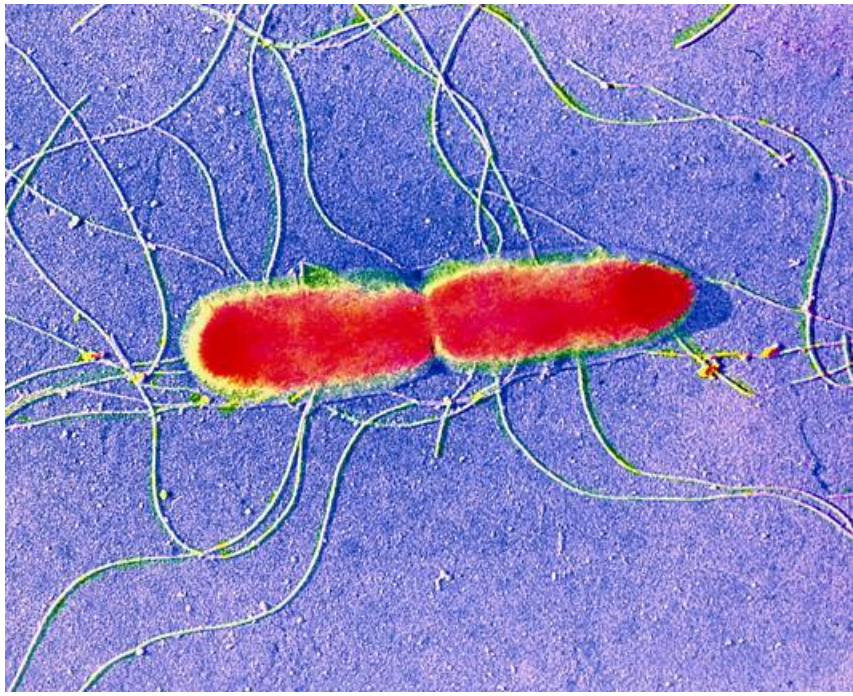
Georg Gaffky

Брюшной тиф — острая антропонозная инфекционная болезнь с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующаяся циклическим течением, интоксикацией, бактериемией и язвенным поражением лимфатического аппарата тонкой кишки.

Этиология

Возбудитель — Salmonella typhi, принадлежит к роду Salmonella, семейству кишечных бактерий Enterobacteriaceae.

Антигенная структура S. typhi представлена O-, H- и Vi-антигенами, определяющими выработку соответствующих агглютининов.



Эпидемиология

Источник инфекции — человек — больной или бактериовыделитель, из организма которого возбудители брюшного тифа выделяются во внешнюю среду, в основном с испражнениями, реже — с мочой, потом, желчью, молоком у лактирующих женщин. У 3-5% переболевших брюшным тифом формируется хроническое кишечное или реже — мочевое бактериовыделение.

Mary Mallon, также известная как "Тифозная Мэри", была клинически здоровым бактерионосителем брюшного тифа.

За время своей работы кухаркой, Mary инфицировала брюшным тифом 47 человек.

Восприимчивый коллектив

Восприимчивость людей к БТ различна.

Изучение генетических факторов у больных БТ во Вьетнаме установило значение HLA-связанных генов.

Для прогноза тяжести развивающегося заболевания определенное значение имеет число попавших в пищеварительный тракт возбудителей. Строгой закономерности при этом выявить не удается, так как заболевание может развиться при заглатывании от 1 тыс. до 1 млн бактерий.

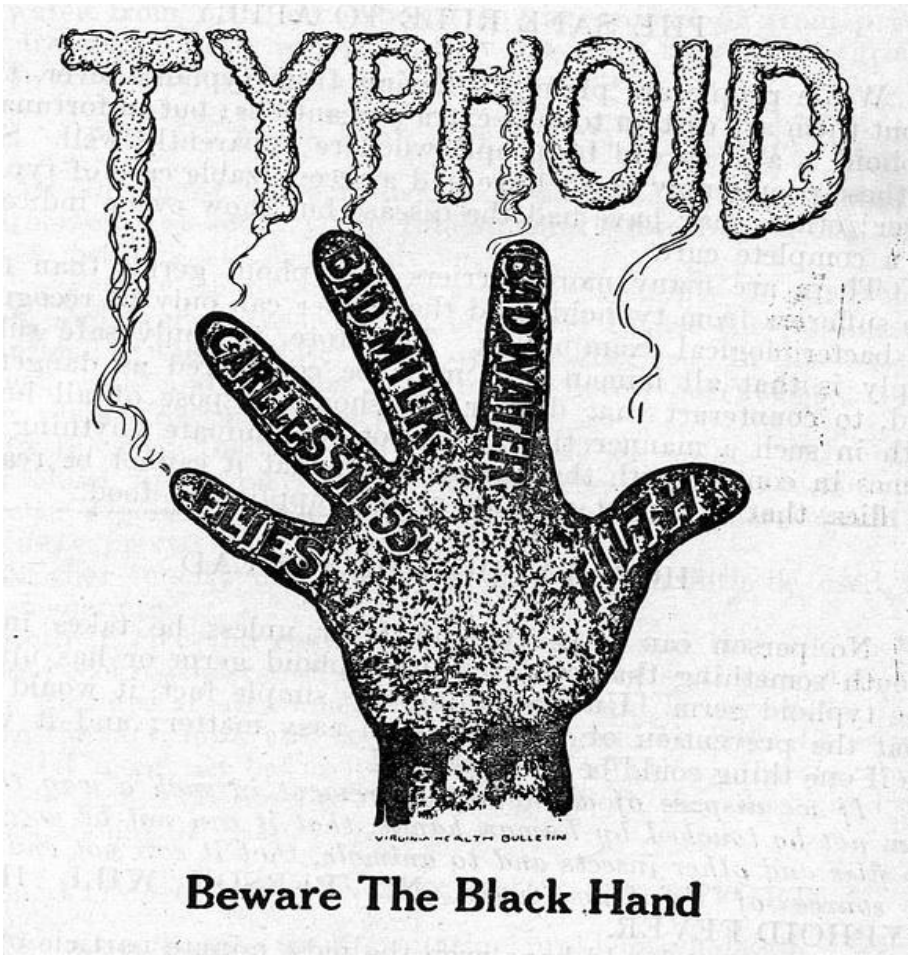
- © А. Н. Коваленко, Ю. В. Лобзин, В. А. Цинзерлинг, 2008

Эпидемиология

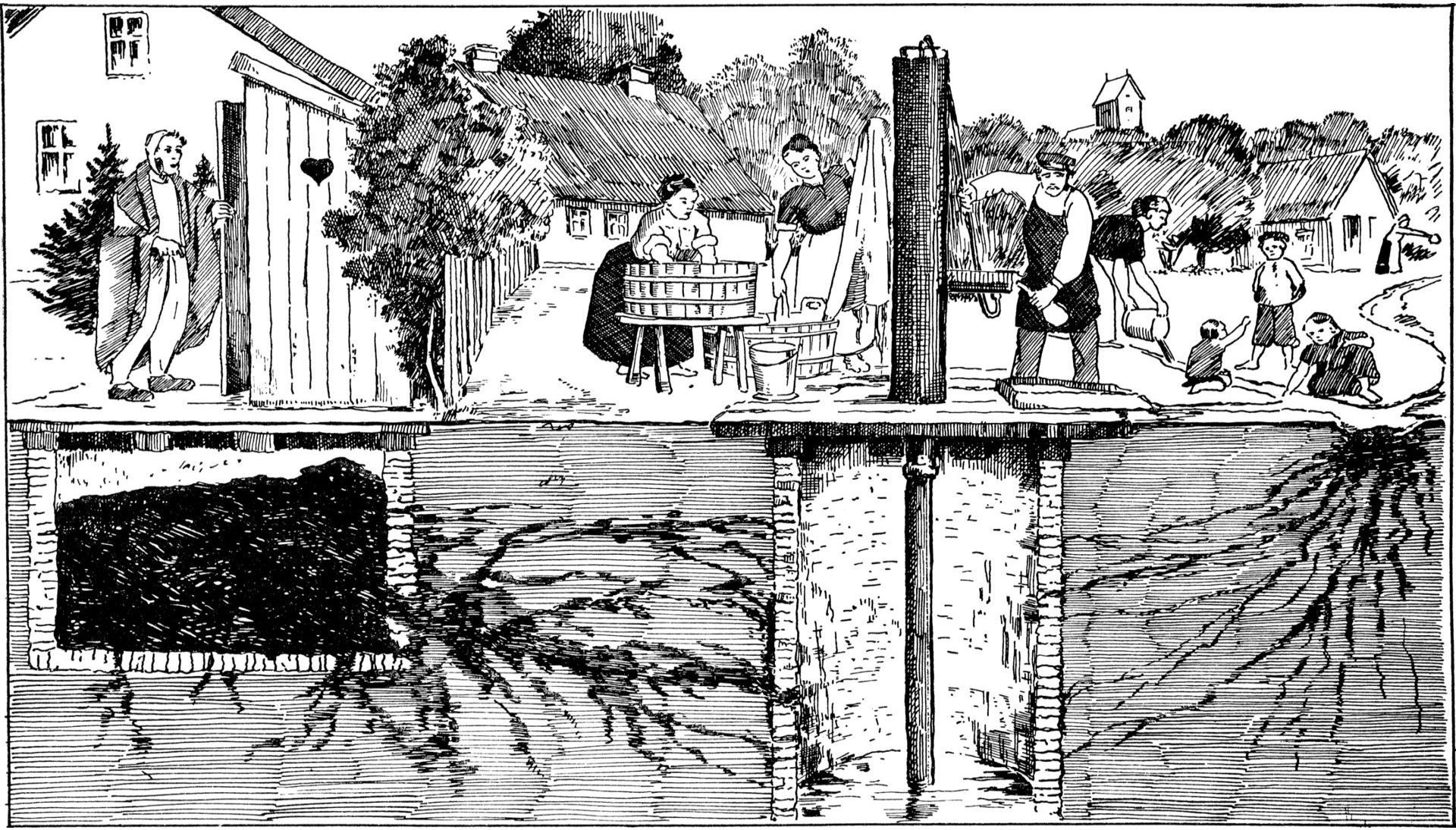
Механизм передачи – фекально-оральный

Пути передачи:

- **Водный**
- **Алиментарный**
- **Контактно-бытовой**

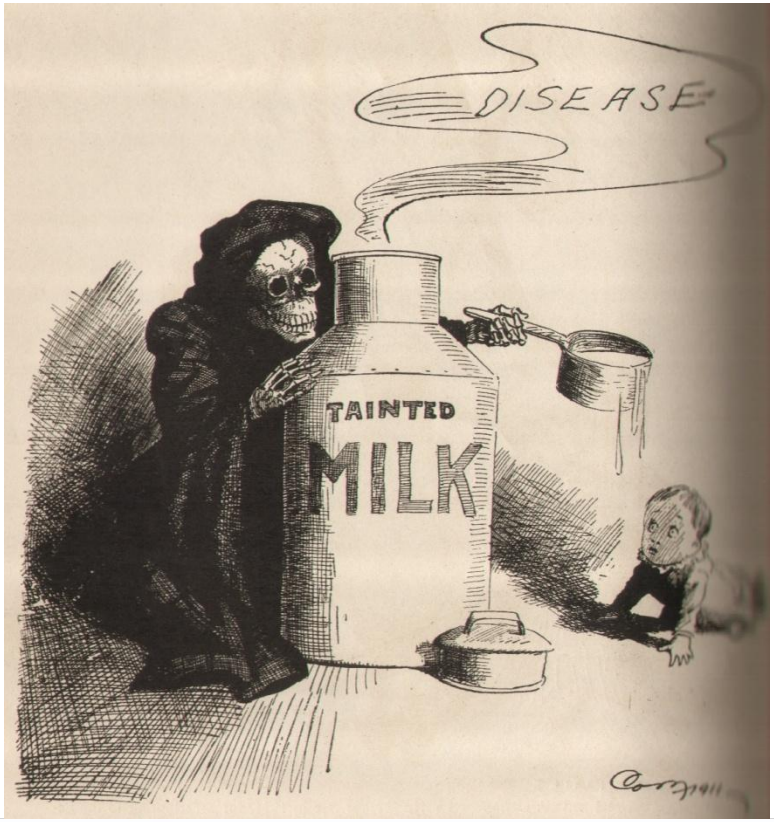


Водный путь передачи



Алиментарный путь передачи.

Благоприятная среда для бактерий — пищевые продукты (молоко, сметана, творог, мясной фарш, студень), в которых они не только сохраняются, но и способны к размножению.

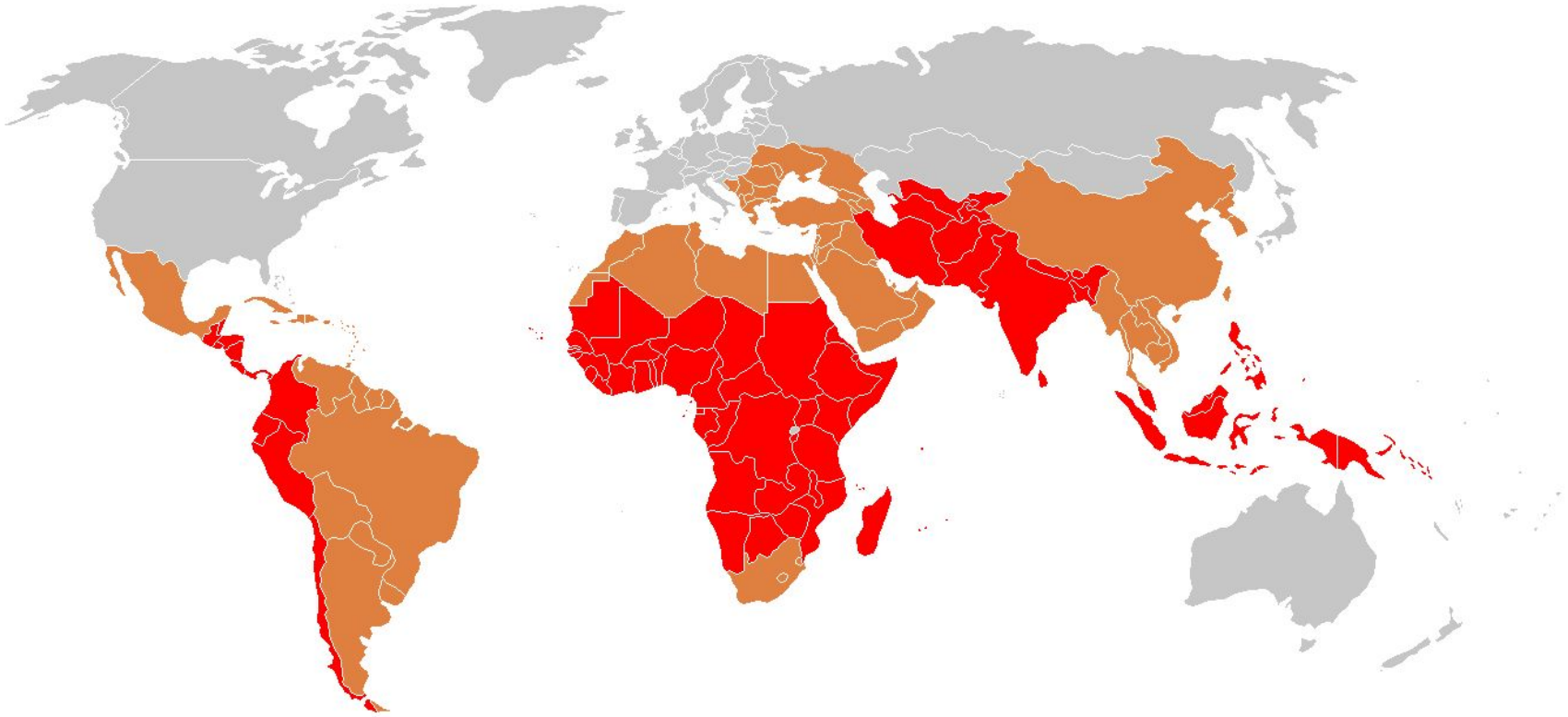


1911 год. Карикатура на производителей некачественного молока.

1964 год. Вспышка брюшного тифа в городе Абердин (Шотландия). Причина – продажа инфицированной солонины.

Ежегодно в мире регистрируют около 20 млн случаев брюшного тифа и около 800 тыс. летальных исходов. Особенно крупные эпидемии наблюдают в странах Азии, Африки и Южной Америки.

Для брюшного тифа при эпидемическом распространении характерна летне-осенняя сезонность.



Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»)

2013 год – 34 случая брюшного тифа.

2014 год – 12 случаев брюшного тифа.

2015 год - 29 случаев брюшного тифа (8 случаев в Иркутской области, по 4 случая в г. Москве и Астраханской области, 3 случая в Свердловской области, по 2 случая в Томской области и г. Санкт-Петербурге, и по 1 случаю в Воронежской, Смоленской, Тверской, Ярославской, Архангельской и Кировской областях)

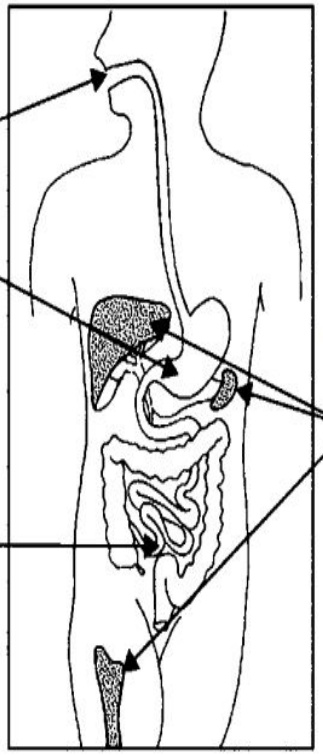
2016 год – 13 случаев брюшного тифа.

А. Н. Коваленко, Ю. В. Лобзин, В. А. Цинзерлинг

ПАТОГЕНЕЗ БРЮШНОГО ТИФА: ВЗГЛЯД С СОВРЕМЕННЫХ ПОЗИЦИЙ

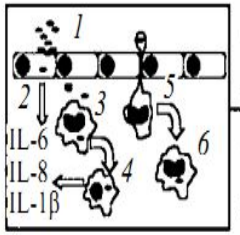
1

Путь передачи фекально-оральный. Инфицирующая доза от 100 тыс. до 100 млн бактерий и зависит от РН желудочного содержимого, дисбиоза кишечника и других факторов.



2

Проникновение *S. typhi* через кишечную стенку в терминальном участке подвздошной кишки путем адгезии и пенетрации (*1*) сопровождается секрецией клетками эпителия ряда интерлейкинов (*2*). Бактерии захватываются макрофагами (*3*), которые подвергаются апоптозу, связанному с каспазой-1 (*4*). *S. typhi* также может переноситься через эпителий в CD18+ клетках хозяина (*5*) и попадать в глубокие слои кишечной стенки (*6*).



3

Первичная бактериемия, происходящая в течение 24 ч после заглатывания воз-будителя, приводит к попаданию микробов в печень, селезенку, костный мозг.

4

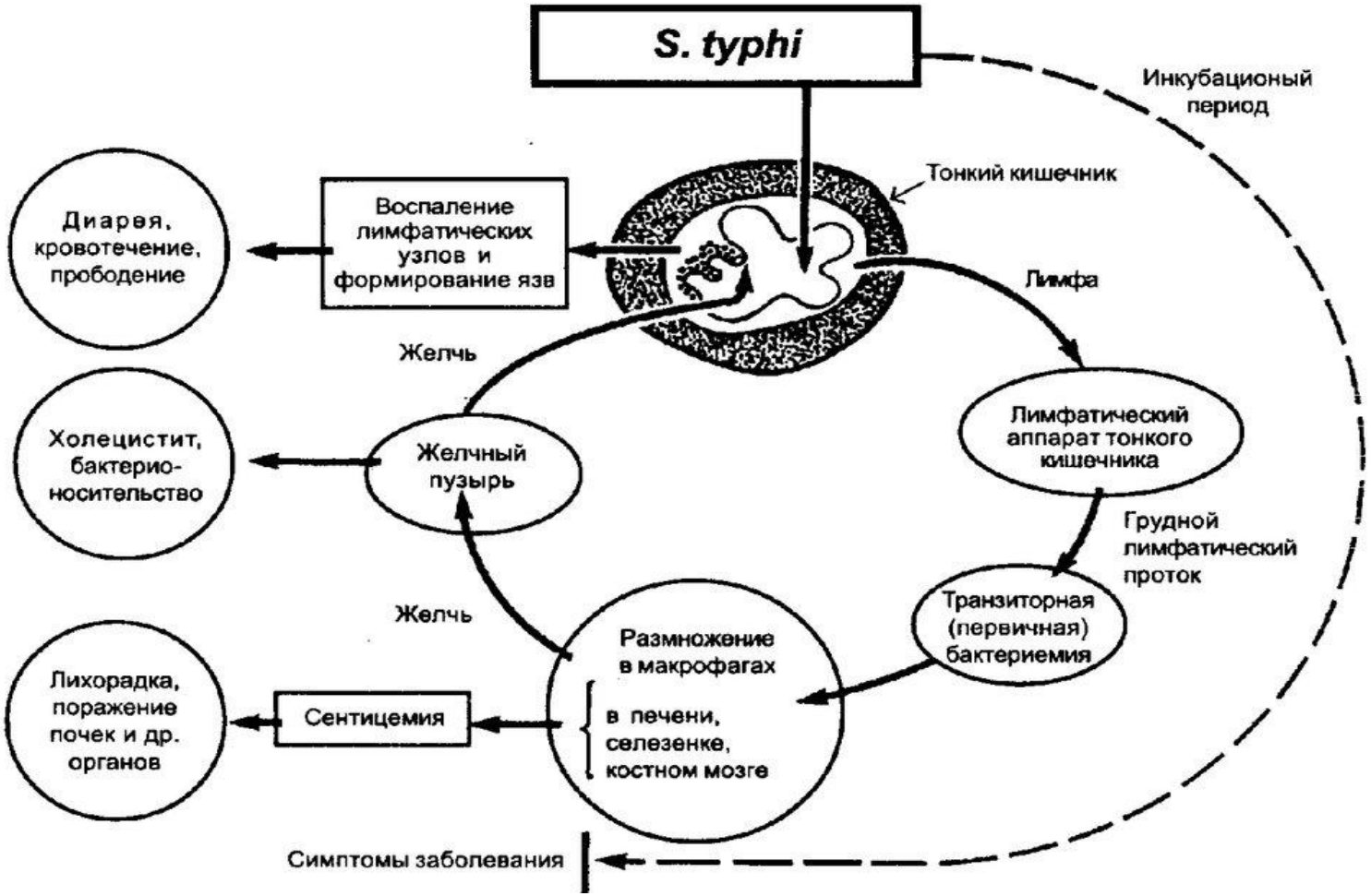
Бактерии гематогенно проникают и размножаются в печени, селезенке, костном мозге, вероятно, в клетках мононуклеарного ряда. Начало вторичной бактериемии (обычно через 10–14 сут.) сопровождается появлением клинических симптомов. Одновременно происходят типичные изменения пейеровых бляшек.

5

В период разгара закономерны бактериемия и изменения пейеровых бляшек на разных стадиях морфогенеза. Формирование гранулем макрофагального или некротического типа в печени, селезенке, лимфатических узлах. Исходы: выздоровление, формирование носительства возбудителя, смерть.

Патогенез

Схема патогенеза брюшного тифа (Taussing M.G., 1984)



Морфология

Морфологические изменения при брюшном тифе можно подразделить на:

- Местные – кишечник.
- Общие – связаны с бактериемией.
- Гнойно-септические осложнения.

Морфология – местные изменения

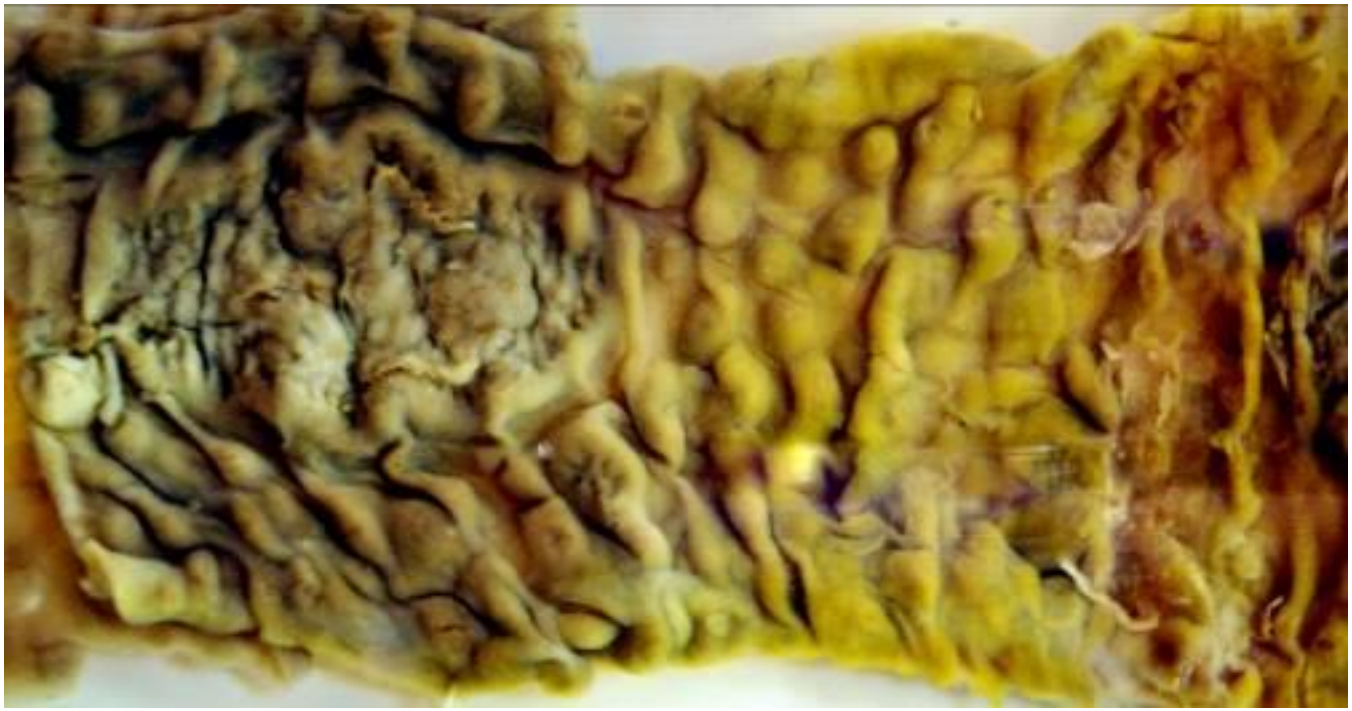
Местные изменения развиваются в **терминальном отделе подвздошной кишки - <u>илеотиф,</u>**

или поражаются и тонкая, и толстая кишка - **<u>илеоколотиф</u>**.

Мозговидное набухание пейеровых бляшек.

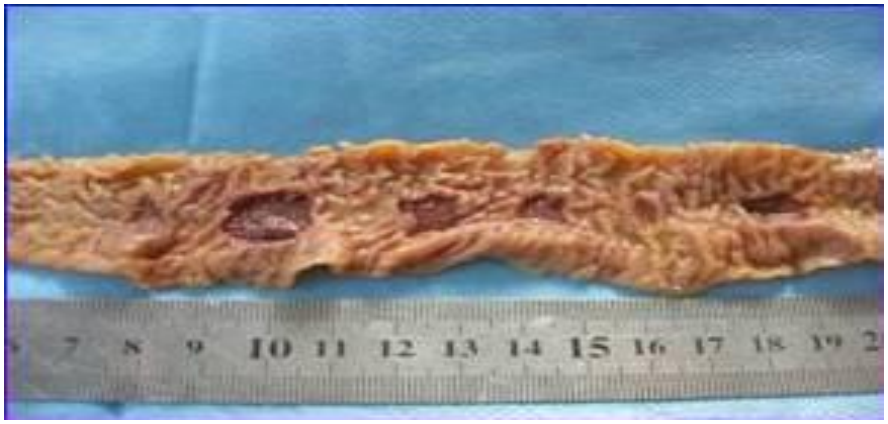
Стадия некроза

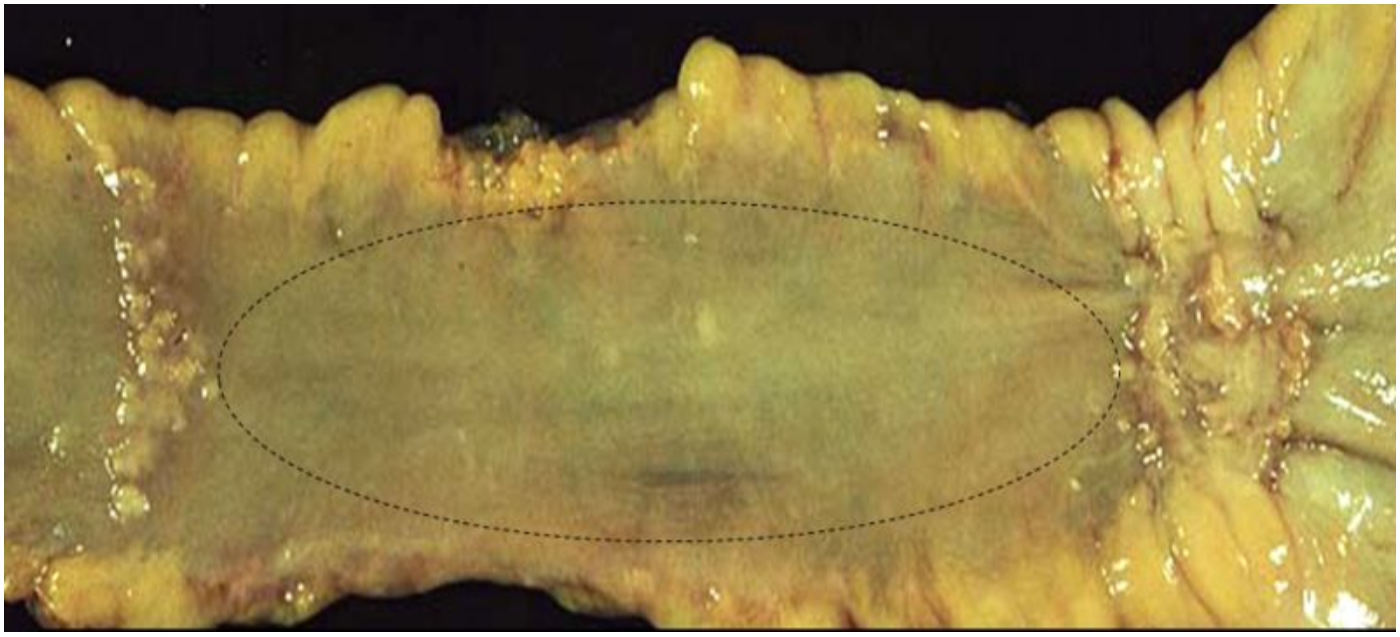
Стадия «грязных язв»



Стадия «грязных язв»

Стадия «чистых язв»





Перфорация язв

oval ulcers and perforation in stage 3.

Течение заболевания

Инкубационный период – от составляет от 3 до 21, (по данным Ю.В. Лобзин и соавторы - Брюшной тиф: современное состояние проблемы – от 3 до 60 дней) чаще 9–14 дней, что зависит от дозы проникшего инфекта, его вирулентности, пути заражения (более короткий при пищевом и более длительный при заражении через воду и при прямом контакте) и состояния макроорганизма.

Периоды заболевания:

- 1. Начальный,
- 2. Разгар,
- 3. Угасание основных клинических проявлений,
- 4. Выздоровление

Начальный период (1-я неделя)

Развитие интоксикационного синдрома.

- Типичны гриппоподобные симптомы: головная боль, недомогание, общая слабость, миалгия, снижение аппетита.
- Лихорадка (редко - с ознобом), постепенно нарастающая – к началу 2-й недели – 39-40 °С.
- Нарушение сна, заторможенность, адинамия
- Кишечные симптомы: спинка языка обложена серовато-белым налетом, метеоризм, вздутие живота, дискомфорт, боль без четкой локализации, тошнота, запор.
- К концу 1 недели – гепато- и спленомегалия - объективно.

Разгар – с 7-9 дня (начало 2-й недели)

Симптомы начального периоды усиливаются, пациенты обращаются за медицинской помощью.

- Лихорадка – 39-40 °С с относительной брадикардией.
- Поражение различных органов и систем.
- Развитие осложнений.

Разгар. Температурные кривые

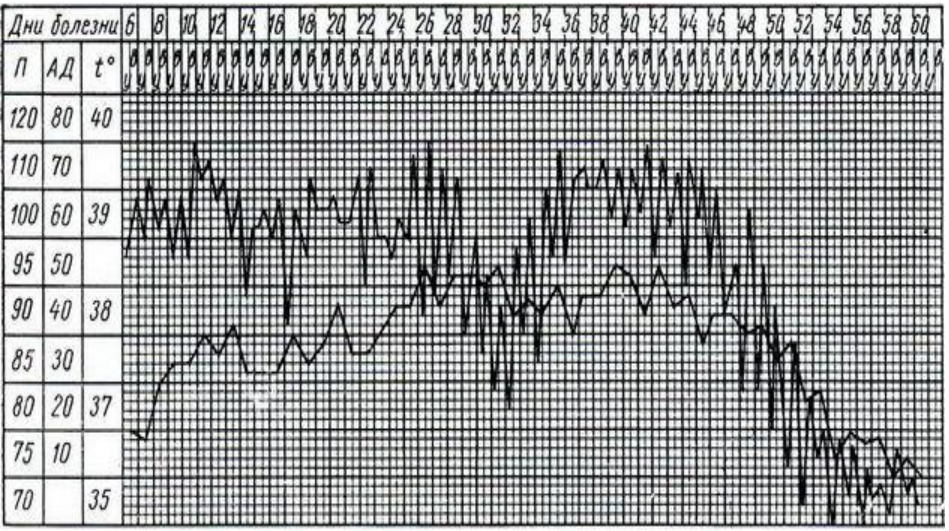


Рис. 1. Боткинский тип температурной кривой (вверху) и кривая пульса (внизу) при брюшном тифе.

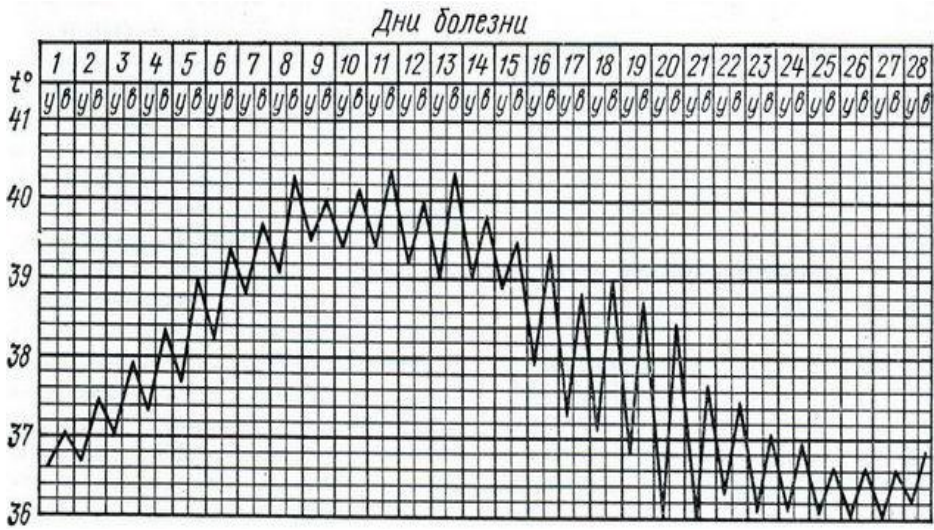


Рис. 2. Вундерлиховский тип температурной кривой при брюшном тифе.

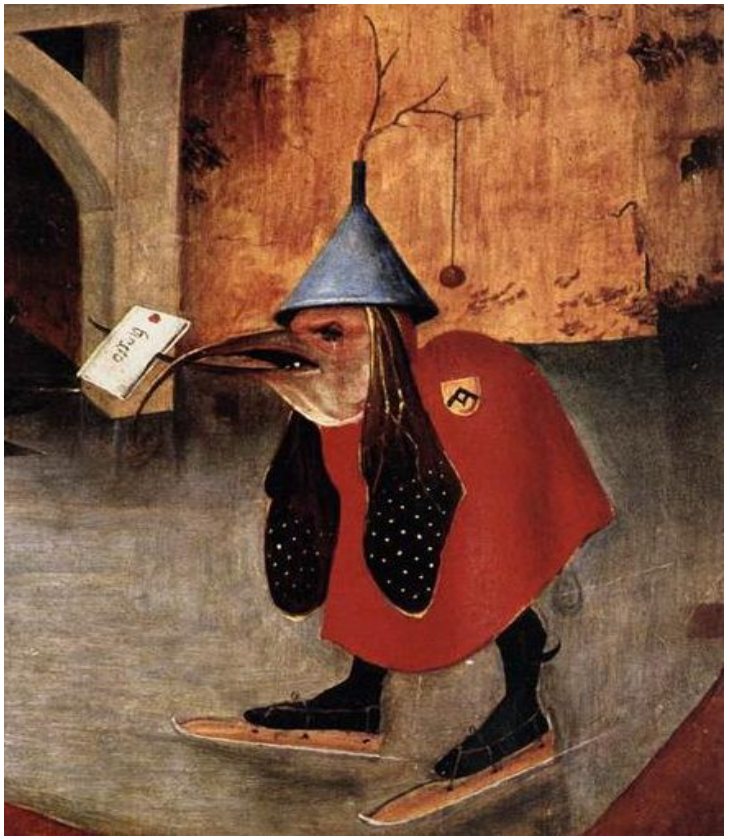
Разгар - поражение ЦНС

«Невозможность успокоиться и бессонница угнетали больного непрерывно… Были и такие, которые тотчас по выздоровлению забывали решительно обо всем и не узнавали ни самих себя, ни своих близких…»

Фукидид. Описания эпидемии в Аттике.

«When I got to the hospital, racing through the streets in the ambulance, the men in the white coats were there - that was the doctors - but I, still delirious, thought it was seagulls… I was being attacked by giant seagulls…»

Из воспоминаний переболевшего брюшным тифом во время эпидемии в Шотландии.



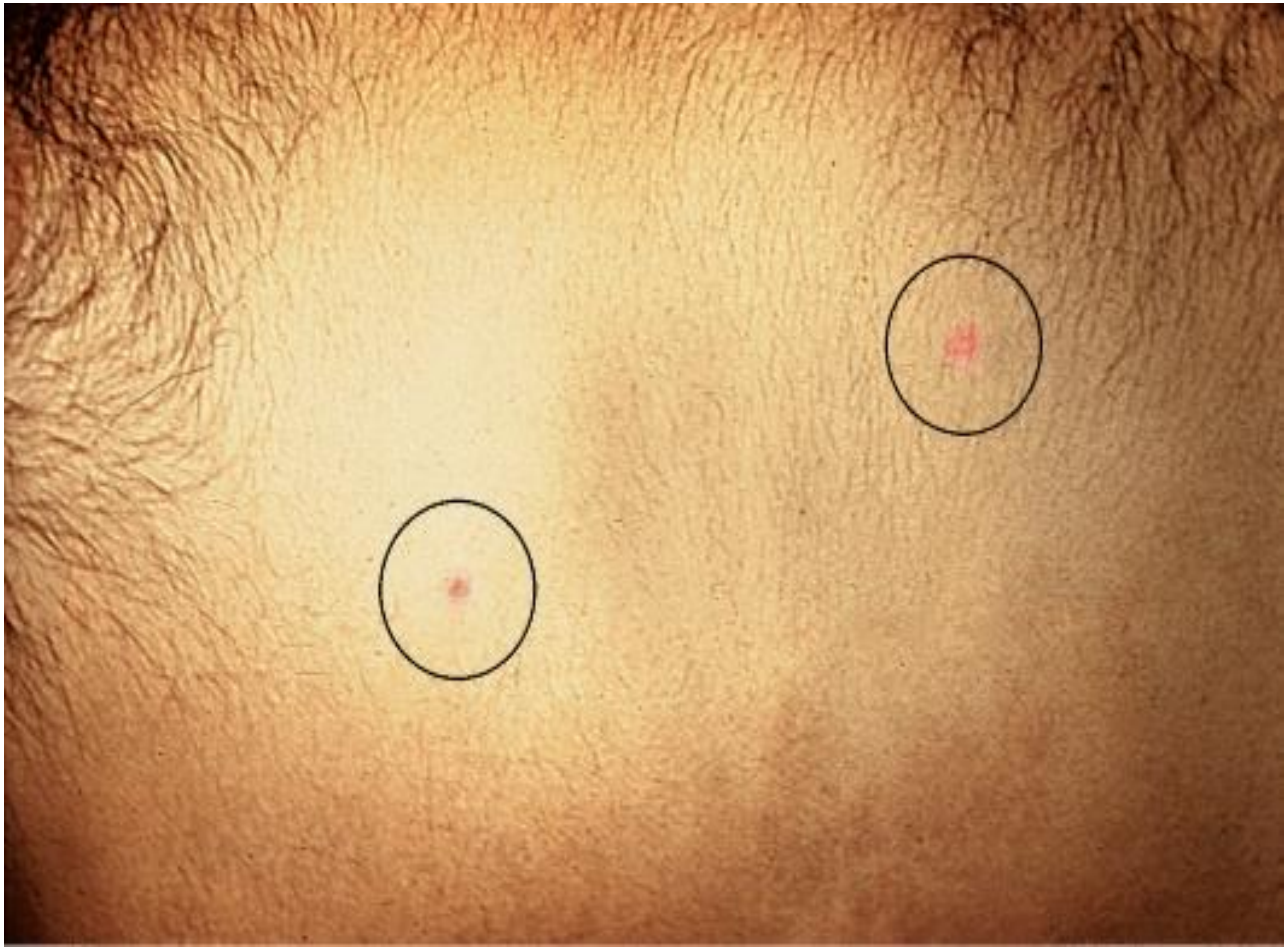
Поражение ЦНС:

- Инфекционно-токсическая энцефалопатия, при тяжелом течении болезни она наиболее выражена и получила название тифозного состояния (status typhosus).
- Нарушение сознания количественное: оглушение, сопор.
- Нарушение сознание качественное: делирий.
- Нарушение координации движений.
- Нарушение ритма сна и бодрствования.

Разгар. Сыпь

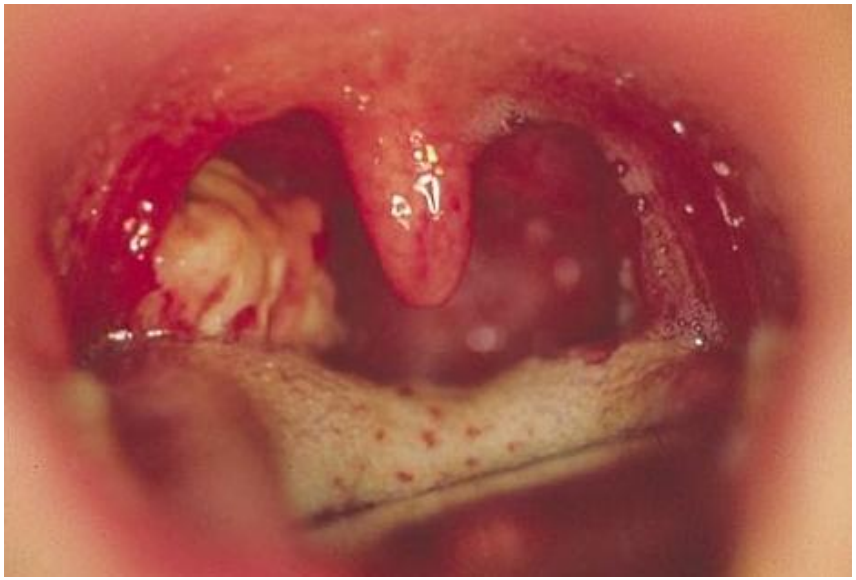
- Появляется на 8-10 день болезни;
- Мономорфная, как правило, скудная, 2-4 мм в диаметре;
- Элементы – roseola elevata, число элементов редко превышает 6–8.;
- При надавливании или растяжении кожи по краям от розеол они исчезают,;
- Длительность существования розеол от 1 до 5 дней, чаще 3–4 дня;
- После исчезновения сыпи остаётся едва заметная пигментация кожи.;
- Характерен феномен подсыпания.

Сыпь



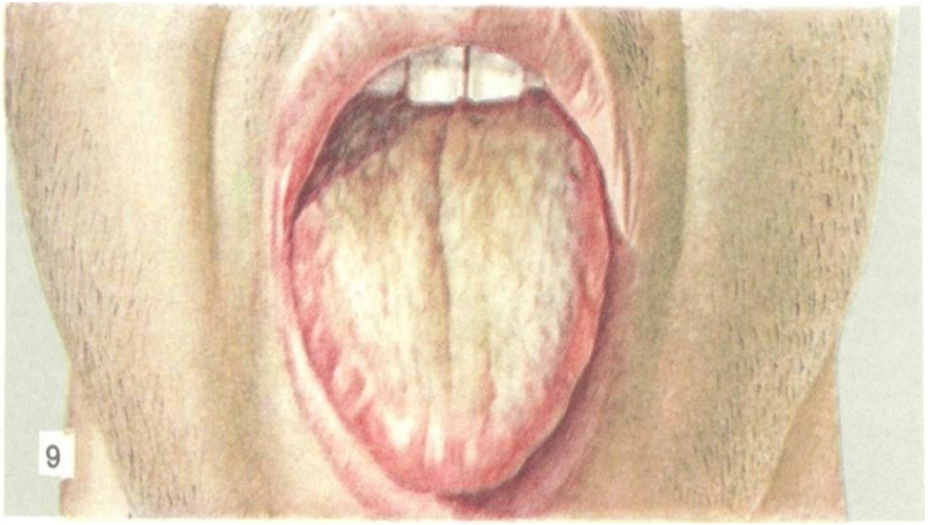
Сыпь

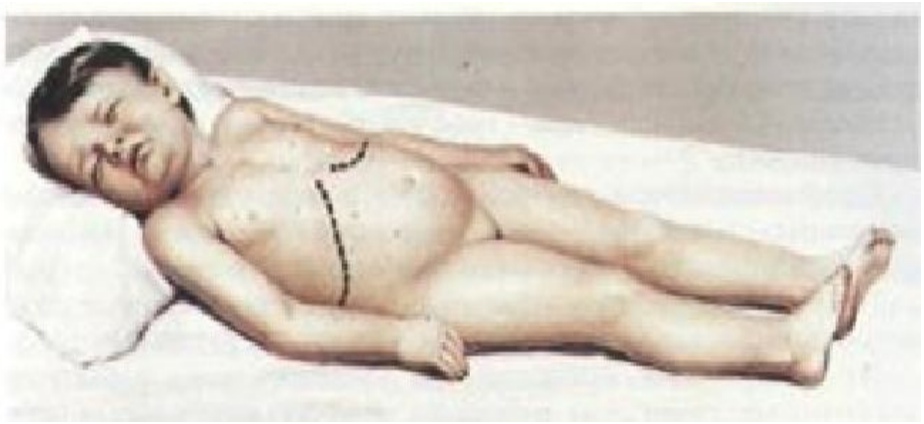
Разгар. Ангина Дюге

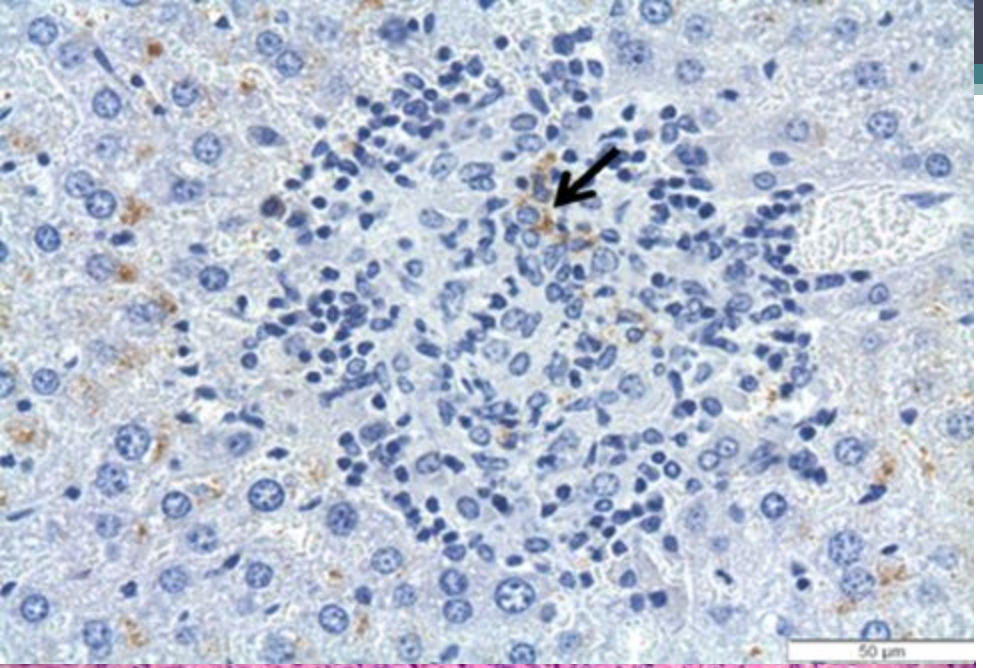


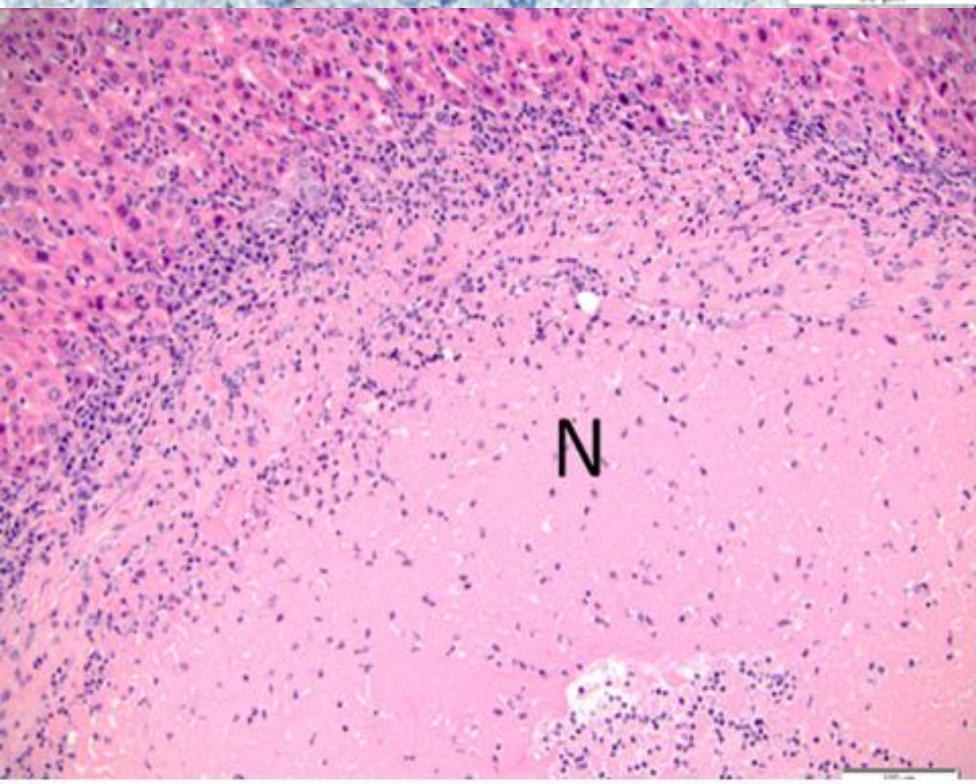
Разгар. Поражение ЖКТ

- Язык утолщён, густо обложен серо-коричневатым налётом, края и кончик его ярко-красного цвета с отпечатками зубов («тифозный», «поджаренный» язык). В тяжёлых случаях язык становится сухим и принимает фулигинозный вид в связи с появлением кровоточащих поперечных трещин.
- Запор, иногда стул в виде «горохового супа».
- Объективно: гепато- и спленомегалия, симптом Падалки: болезненность при пальпации в правой повздошной области, там же притупление перкуторного звука, урчание слепой кишки при пальпации.









Разгар – поражение печени

- Симптом Филипповича — желтушное окрашивание кожи ладоней и подошв стоп — эндогенную каротиновую гиперхромию кожи, возникающую вследствие того, что нарушается превращение каротина в витамин А как результат поражения печени.
- Лабораторно: уровни ферментов печени в 2-3 раза превышают верхнюю границу нормы.

Разрешение болезни и выздоровление

Период разрешения болезни не превышает одной недели и характеризуется снижением температуры, которая нередко перед нормализацией приобретает амфиболический характер, т.е. суточные колебания достигают 2,0–3,0 °С. Исчезает головная боль, нормализуется сон, улучшается аппетит, очищается и увлажняется язык, увеличивается диурез.

При современном течении брюшного тифа температура чаще снижается коротким лизисом без амфиболической стадии. Однако нормальную температуру не следует воспринимать как признак выздоровления. Длительно сохраняются слабость, повышенная раздражительность, лабильность психики, снижение массы тела.

В последующем нарушенные функции восстанавливаются, организм освобождается от возбудителей. Это период выздоровления, для которого характерен астеновегетативный синдром в течение 2–4 нед. В периоде выздоровления среди перенёсших брюшной тиф 3–5% становятся хроническими бактерионосителями.

Осложнения

- Инфекционно-токсический шок — на 1-й и 2-й неделях, обычно через 2—4 дня после начала этиотропного лечения.
- Кишечное кровотечение — на 2-й и 3-й неделях.
- Перфорация кишечника – на 3-й и 4-й неделях.
  Перитонит – на 3-й и 4-й неделях.
- Пневмония — конец 1-й — начало 2-й недели.
- Миокардит — на 2-й и 3-й неделях.

- Гнойный перихондрит гортани у ослабленных пациентов.
- Восковидный некроз прямых мышц живота **редко!** (<2%) .
- Гнойный остеомиелит и внутримышечные абсцессы - поздние осложнения.

Гнойно-септические осложнения

- Абсцессы различных органов: головного мозга, печени, селезенка, лимфатических узлов, внутрибрюшные абсцессы и др.
- Гнойный перихондрит гортани с развитием пролежней и пищеводных свищей – возникает у ослабленных пациентов.
- Гнойный остеомиелит.
- Бронхит и пневмония, вызываемая стафилококком, пневмококком, редко брюшнотифозной палочкой -пневмотиф.
- Гнойный менингит.
- Тромбофлебит
- Пиелонефрит.
- Паротит.
- Брюшнотифозный сепсис.

Кишечное кровотечение

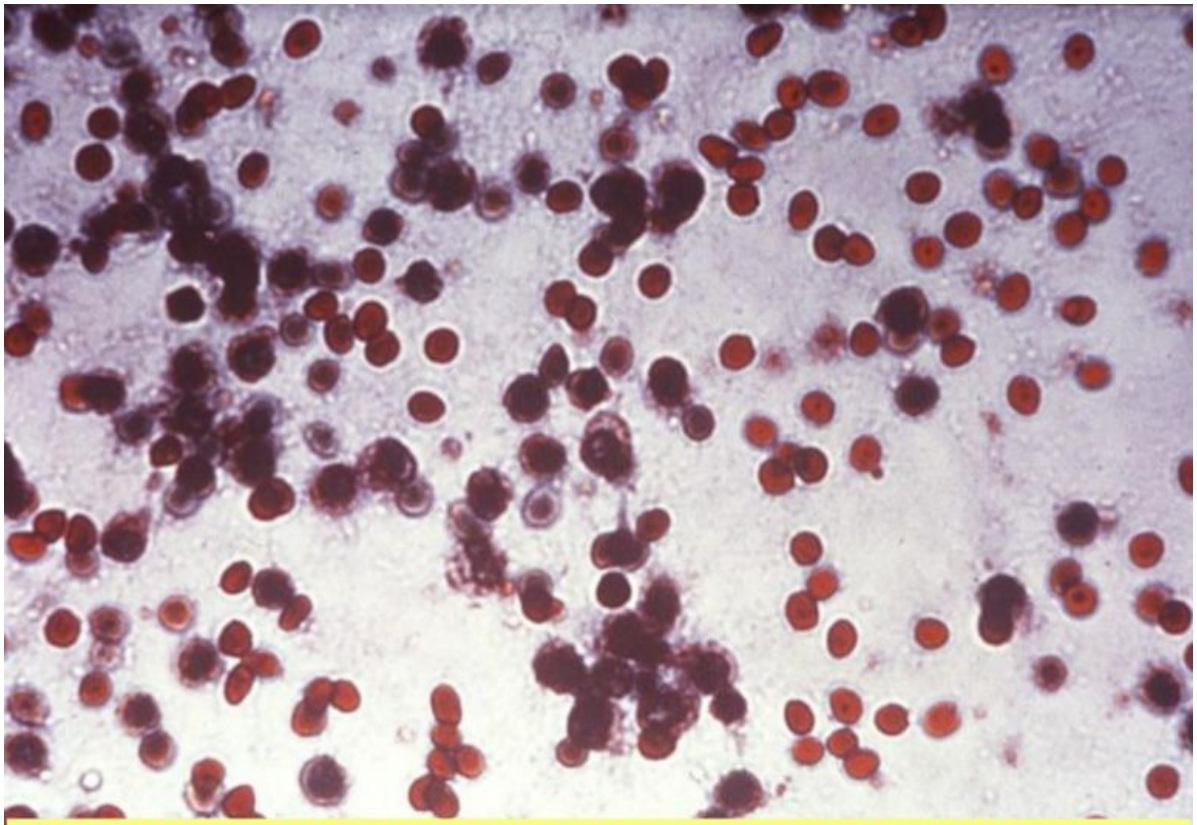


Fig. 4.39 Typhoid fever. Mononuclear cells and red blood cells in the stool. Trichrome stain. By courtesy of Dr. H.L. DuPont.

Перфорация язв

oval ulcers and perforation in stage 3.

Анемия

Причины:

- Эритрофагоцитоз в ККМ
- Угнетение кроветворения
- Кишечное кровотечение

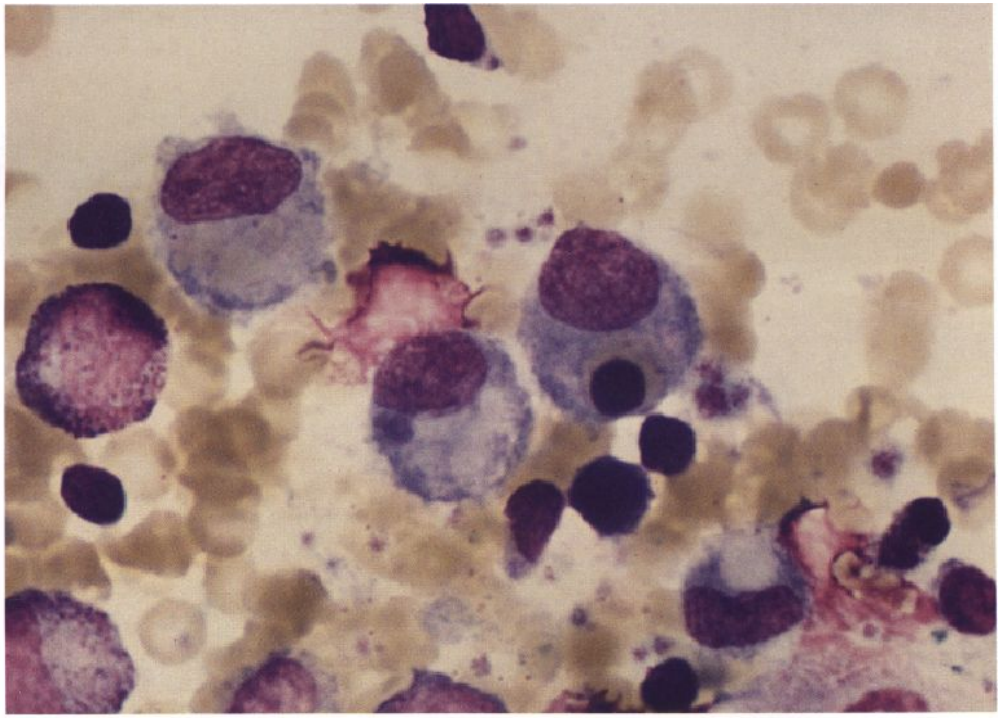
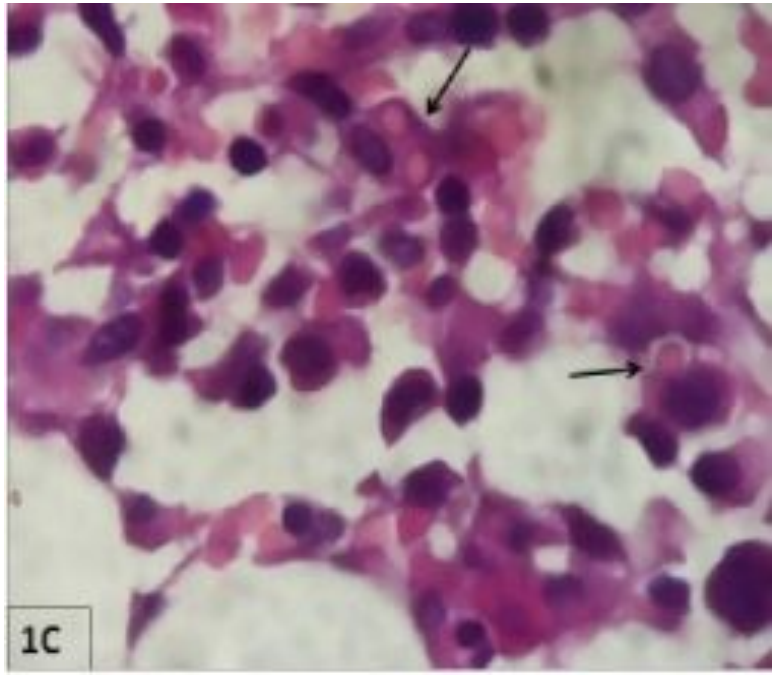
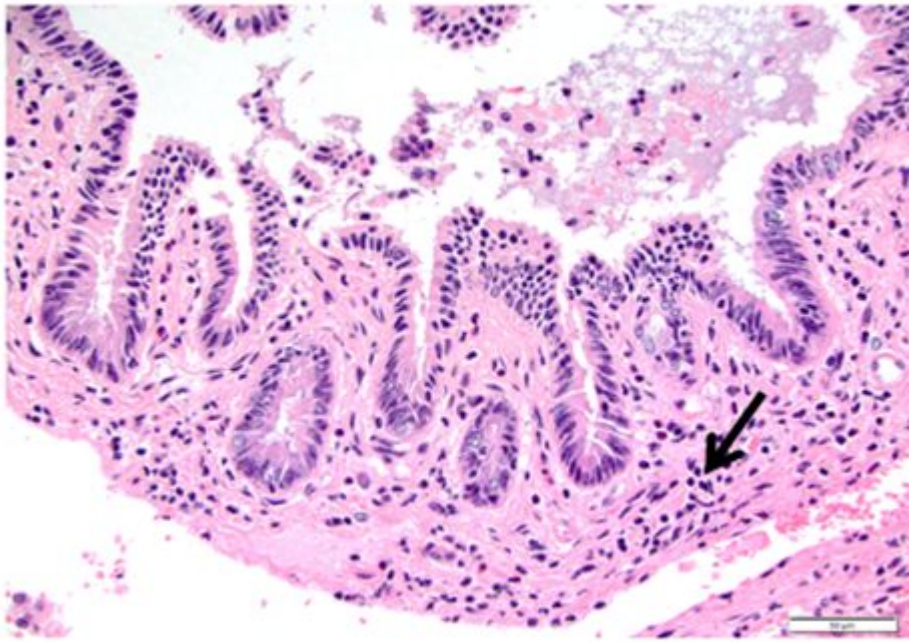


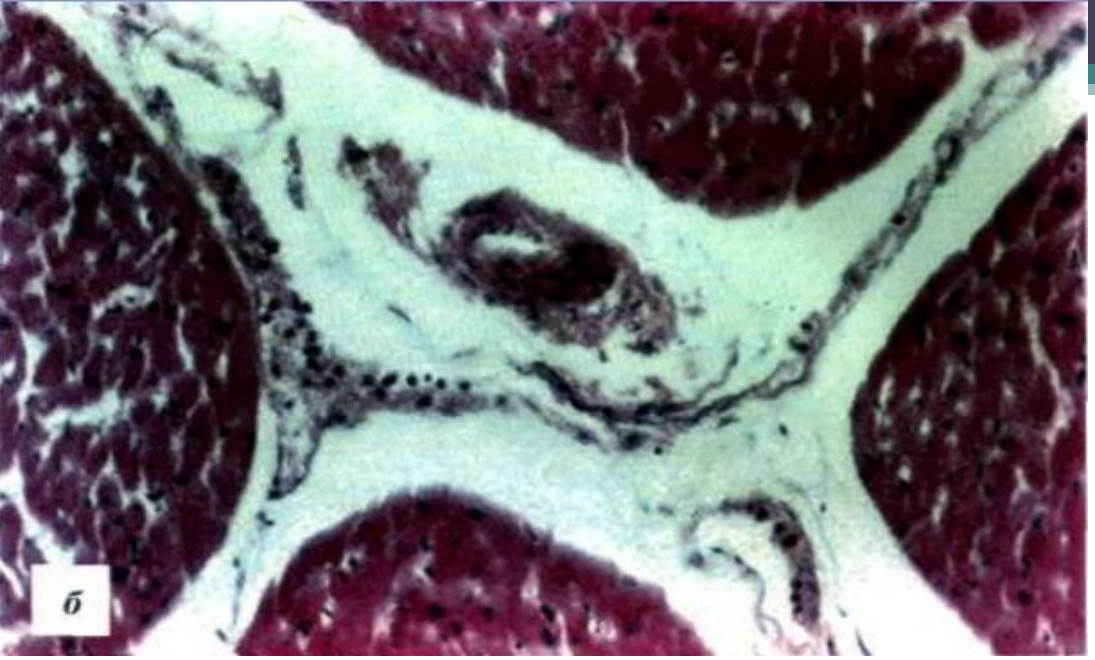
Fig. 1. (Case 9). Bone marrow aspirate showing erythrophagocytic mono-histiocytes. (Wright-Giemsa stain, × 1,000)



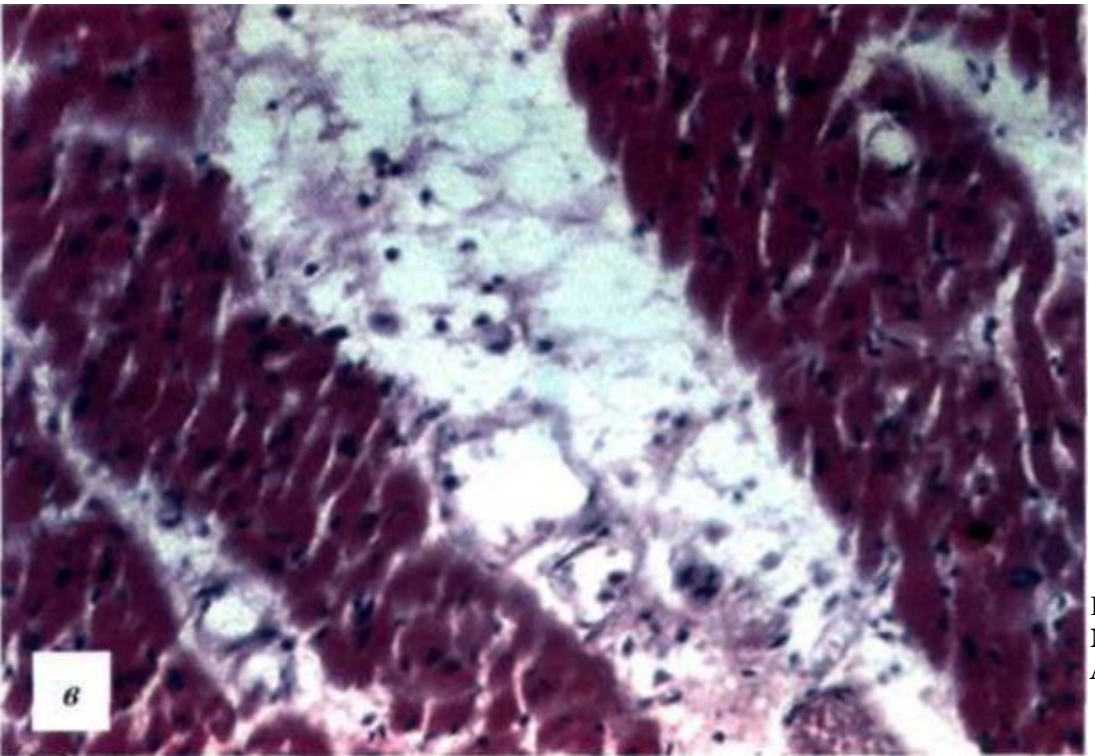
Хронический холецистит



Поражения сердца



Б - Микроциркуляторные нарушения в интрамуральных сосудах. Окраска гематоксилином и эозином. х 100



В – Клетки воспалительного инфильтрата в отечной строме. Окраска гематоксилином и эозином. х 100

PATHOMORPHOLOGY AND MORPHOGENESIS OF MYOCARDITIS IN TYPHOID FEVER
A.N.Bobin, Yu.G.Parkhomenko Ark. Pathol., 2005, N. 3, P. 38-40.

Классы МКБ-10

- **A01.0 Брюшной тиф**

Инфекция, вызванная Salmonella typhi

Пример формулировки диагноза:
A01.0. Брюшной тиф, тяжёлое течение.
Осложнение: кишечное кровотечение.

Диагностика

Диагностика брюшного тифа основана на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных.

- **Из эпидемиологических данных** существенны контакт с лихорадящими больными, употребление необеззараженной воды, немытых овощей и фруктов, некипячёного молока и молочных продуктов, приготовленных из него и приобретённых у частных лиц, питание в предприятиях общественного питания с признаками санитарного неблагополучия, высокая заболеваемость кишечными инфекциями в месте пребывания больного.

- **Из клинических данных -** высокая лихорадка, розеолёзная сыпь, адинамия, характерный вид языка, метеоризм, увеличение печени и селезёнки, задержка стула, заторможенность, нарушение сна, головная боль, анорексия. Все больные с лихорадкой неясного генеза должны быть обследованы амбулаторно на брюшной тиф.

Лабораторная диагностика
Культуральные методы

- Культуральное исследование крови на 1-й неделе заболевания, чувствительность метода 60-80%.
- Культуральное исследование костного мозга – более чувствительно, чем исследование гемокультуры – 80-95% , но не имеет широкого распространения.
- Посев содержимого двенадцатиперстной кишки или желчи.
- Посев кала – 2 и 3 неделя, низкая чувствительность метода – 30%.
- Посев мочи – 2 и 3 неделя – почти не используется.
- Посев скарификатов кожи из элементов сыпи – 2-я неделя – почти не используется.

Лучше всего проводит одновременное культуральное исследование нескольких видов клинического материала.

Лабораторная диагностика

Серологические методы – конец 2-й недели – 3-я неделя

- Реакция агглютинации Видаля – диагностическое значение этого метода является спорным.
- Иммуноферментный анализ.
- Реакция встречного иммуноэлектрофореза.
- Радиоиммунологический анализ.
- Реакция коагглютинации.
- Реакция О-агрегатгемагглютинации

Но! Они не обладают достаточной чувствительностью, специфичностью и скоростью получения результатов, чтобы использовать их в рутинной клинической практике.

Лабораторная диагностика

Серологические методы

РНГА с H-, O- и Vi-антигеном почти полностью вытеснила реакцию Видаля.

Исследование проводят при поступлении и через 7–10 сут.

- Диагностическое значение имеет нарастание титра О-антител в четыре раза или титр 1:200 и выше.
- Положительная реакция с Н-антигеном свидетельствует о перенесённом ранее заболевании или вакцинации,
- с Vi-антигеном — о хроническом брюшнотифозном носительстве.

Лечение

- Терапию больных брюшным тифом проводят по следующим направлениям: антибактериальная, дезинтоксикационные и плазмозаменяющие растворы, десенсибилизирующие средства, витаминотерапия, спазмолитики, биопрепараты, симптоматические средства, аминокислоты, сахара и препараты для парентерального питания, гормоны и их аналоги (по показаниям).

- До шестого-седьмого дня нормальной температуры больному необходимо соблюдать постельный режим, с седьмого-восьмого дня разрешают сидеть, а с десятого-одиннадцатого дня нормальной температуры при отсутствии противопоказаний разрешают ходить.

Лечение

Основные направления терапевтических мероприятий	Препараты, схемы применения
Диетотерапия	Весь лихорадочный период — стол 4А, затем 4, 2 и 13
Антибактериальная терапия	В связи с широким распространением штаммов *S. typhi*, устойчивых к хлорамфениколу, ампициллину, ко-тримоксазолу, препаратами выбора стали фторхинолоны: ципрофлоксацин по 0,5–0,75 г два раза в день после еды; офлоксацин по 0,2–0,4 г два раза в день внутрь или в/в; пефлоксацин по 0,4 г два раза в день внутрь или в/в. Высокоэффективен цефтриаксон (альтернативный препарат) по 1,0–2,0 г в/в один раз в сутки. Антибиотикотерапию проводят до 10-го дня после нормализации температуры тела
Иммунотерапия — по показаниям (длительное бактериовыделение, обострения, рецедивы)	Пентоксил♦, метацил℘, тимоген♦, брюшнотифозная вакцина
Дезинтоксикационная терапия — по показаниям (тифозный статус, артериальная гипотензия, гипертермия и другие проявления интоксикации)	Внутривенно раствор Рингера♦, 5% раствор глюкозы♦, реополиглюкин♦, реамберин♦ и др.
Витаминотерапия, антиоксидантная терапия по индивидуальным показаниям	Аскорбиновая кислота — в течение 20–30 дней по 0,05 г три раза в день; цитохром С — в/в по 5 мл, витамин Е по 0,05–0,1 г/сут, аевит♦ — по 1 капсуле (0,2 мл) три раза в день, унитиол♦ — 0,25–0,5 г ежедневно или через день

Лечение

Таблица 2. **Антибактериальная терапия неосложненного БТ [31]**

Чувствительность возбудителя БТ	Препараты выбора			Альтернативные препараты		
	антибиотик[1]	режим дозирования	длительность терапии, дни	антибиотик[1]	режим дозирования	длительность терапии, дни
Чувствительный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	5–7	Хлорамфеникол *или*	50–75 мг/кг в сутки в 4 приема	14–21
				амоксициллин *или*	75–100 мг/кг в сутки в 3 приема	14
				ко-тримоксазол	8 мг/кг [2] в сутки в 2 приема	14
Полирезистентный	Фторхинолон (ципрофлоксацин)	15 мг/кг в сутки в 2 приема	5–7	Азитромицин *или*	10 мг/кг в сутки однократно	7
				цефалоспорин III поколения (цефиксим)	20 мг/кг в сутки в 2 приема	7–14
Хинолоно-резистентный[3]	Азитромицин *или*	10 мг/кг в сутки однократно	7	Цефалоспорин III поколения (цефиксим)	20 мг/кг в сутки в 2 приема	7–14
	фторхинолон (ципрофлоксацин)	20 мг/кг в сутки в 2 приема	10–14			

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 лечение фторхинолонами в высоких дозах. В настоящее время изучается возможность использования комбинаций антибиотиков у этой категории пациентов.

Ю.В. Лобзин и соавторы - Брюшной тиф: современное состояние проблемы

Выписку переболевших из стационара производят после клинического выздоровления, но не ранее 21–23-го дня с момента нормализации температуры и после получения двукратного отрицательного бактериологического исследования кала и мочи и однократного — дуоденального содержимого.

Диспансеризация

Переболевшие брюшным тифом независимо от профессии и занятости после выписки из больницы подлежат диспансерному наблюдению в КИЗе поликлиники на протяжении 3 мес.

Для своевременного выявления рецидива за реконвалесцентами устанавливают медицинское наблюдение с термометрией один раз в неделю в первые 2 мес и один раз в 2 нед в течение 3-го месяца.

У всех переболевших брюшным тифом (кроме работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним) в течение 3-месячного диспансерного наблюдения ежемесячно производят однократное бактериологическое исследование кала и мочи, а к концу третьего месяца дополнительно — посев жёлчи и реакцию Vi-гемагглютинации.

Далее эти лица состоят на учёте органов санитарно-эпидемического надзора на протяжении двух лет. За этот период у них два раза в год производят бактериологическое исследование кала и мочи, а в конце срока наблюдения — посев жёлчи. При отрицательных результатах бактериологических исследований переболевших снимают с учёта.

Диспансеризация

- Реконвалесцентов брюшного тифа из числа работников пищевых предприятий и лиц, приравненных к ним, не допускают к работе по специальности в течение месяца после выписки из больницы. В это время, помимо медицинского наблюдения, необходимо проводить пятикратное бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 1–2 дня, однократный посев жёлчи и реакцию Vi-гемагглютинации.

- Лиц с положительной реакцией Vi-гемагглютинации не допускают к работе. У них проводят дополнительное бактериологическое исследование выделений не менее пяти раз и жёлчи — один раз. Только при отрицательных результатах бактериологического исследования и хорошем самочувствии таких реконвалесцентов допускают к работе по специальности.

- При получении отрицательных результатов реконвалесцентов допускают к работе в пищевые и приравненные к ним учреждения с обязательным ежемесячным бактериологическим исследованием кала и мочи в течение года и к концу третьего месяца — с посевом жёлчи и постановкой реакции Vi-гемагглютинации. В последующем эти лица состоят на учёте в КИЗе в течение 5 лет с ежеквартальным бактериологическим исследованием кала и мочи, а затем на протяжении всей трудовой деятельности у них ежегодно двукратно производят бактериологическое исследование кала и мочи.

Диспансеризация

Хронические бактерионосители тифозных микробов пожизненно пребывают на учёте органов санитарно-эпидемического надзора и в КИЗе и два раза в год подвергаются бактериологическому исследованию и клиническому обследованию.

На таком же учёте состоят и подлежат аналогичному обследованию реконвалесценты брюшного тифа, у которых во время пребывания в стационаре были выделены брюшнотифозные микробы из жёлчи.

Хронических бактерионосителей, а также проживающих вместе с ними лиц отстраняют от работы на предприятиях пищевой промышленности, общественного питания и торговли, в медицинских, санаторно-курортных учреждениях, аптеках и др.

Профилактика

- **Специфическая**

По эпидемиологическим показаниям (заболеваемость выше 25 на 100 тыс. населения, выезд в страны с высокой заболеваемостью, постоянный контакт с бактерионосителем в условиях, способствующих заражению) проводят **вакцинацию брюшнотифозной спиртовой сухой вакциной (тифивак).** Вакцину применяют в возрасте 15–55 лет. Вводят подкожно в дозе 0,5 мл, вторая прививка через 1 мес в дозе 1 мл, ревакцинация через 2 года в дозе 1 мл.

С 3-летнего возраста применяют **вакцину брюшнотифозную Vi-полисахаридную жидкую (вианвак)** в дозе 0,5 мл подкожно однократно. Ревакцинация в той же дозе через 3 года.

Профилактика

Неспецифическая

- Включает контроль за водоснабжением, обеззараживание питьевой воды, дезинфекцию сточных вод, соблюдение правил приготовления, хранения и реализации продуктов питания, соблюдение личной гигиены, санитарно-просветительную работу с населением, благоустройство жилых мест.

- Работников пищевых предприятий, детских учреждений обследуют при поступлении на работу, чтобы своевременно выявить носительство (бактериологическое исследование кала, РПГА с О- и Vi-диагностикумами).

- В очаге брюшного тифа проводят эпидемиологическое обследование с целью выявить источник возбудителя и факторы передачи. По каждому случаю болезни направляют экстренное извещение в органы Санэпиднадзора. Больных госпитализируют. В очаге проводят заключительную дезинфекцию. За контактными лицами устанавливают наблюдение на 21 день, их обследуют на бактерионосительство.

- Работников пищевых и детских учреждений, а также детей, посещающих их, не допускают в них, пока не получены результаты обследования (бактериологическое исследование кала, РПГА с Vi-антигеном)

Спасибо за внимание