



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

БРЮШНОЙ ТИФ (инфекция, вызванная *Salmonella Typhi*) У ВЗРОСЛЫХ

МКБ 10: **A01.0**

Год утверждения (частота пересмотра):

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов» (ННОИ)

Утверждены

_____ 201_ г.

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 201_ г.

Оглавление

Ключевые слова	3
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация	7
2. Диагностика	27
3. Лечение.....	Ошибка! Закладка не определена. 4
4. Реабилитация и диспансерное наблюдение	Ошибка! Закладка не определена.
5. Профилактика	39
Список литературы.....	Ошибка! Закладка не определена. 2
Приложение А1. Состав рабочей группы	4Ошибка! Закладка не определена.
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	46
Приложение А3. Связанные документы	49
Приложение Б. Алгоритм ведения пациента	Ошибка! Закладка не определена. 1
Приложение В. Информация для пациента	52
Приложение Г1.	53
Приложение Г2.	54

Ключевые слова

- Брюшной тиф
- Этиология заболевания
- Эпидемиология
- Патогенез
- Классификация, клиника
- Осложнения брюшного тифа
- Дифференциальная диагностика
- Диагностика
- Этиотропная терапия
- Патогенетическая терапия
- Диспансеризация реконвалесцентов брюшного тифа
- Организация медицинской помощи

Список сокращений

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

CDC - Центры по контролю и профилактике заболеваний США

ОМС - Обязательное медицинское страхование граждан

МКБ-10 - Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра

ПМУ - Простая медицинская услуга

МЗ РФ - Министерство здравоохранения Российской Федерации

ОКОНХ - Общероссийский классификатор отраслей народного хозяйства

ФЗ - Федеральный закон

* (3) - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата

3 - входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения

*3** - перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций

*** - минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.

ПТИ - Пищевая токсикоинфекция

ИТШ - Инфекционно-токсический шок

КИЗ - Кабинет инфекционных заболеваний

УЗИ - Ультразвуковое исследование

ИФА - Иммуноферментный анализ

ПЦР-РВ - Полимеразная цепная реакция в реальном времени

РКоА - Реакция коагуляции

РИФ - Реакция иммунофлуоресценции

АМП - Антимикробные препараты

ЛПУ - Лечебно-профилактическое учреждение

МПК - Минимальная подавляющая концентрация

МР - Методические рекомендации

МУ - Методические указания

ОКЗ - Острое кишечное заболевание

РПГА - Реакция пассивной гемагглютинации

СП - Санитарно-эпидемиологические правила

Ig M - Иммуноглобулины класса M

Ig G - Иммуноглобулины класса G

MDR - Множественная устойчивость к антибиотикам

МФС - Моноцитарно-макрофагальная система

Термины и определения

Доказательная медицина – подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению для использования в интересах пациентов

Заболевание – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Качество медицинской помощи – совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

Клинические рекомендации – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

Уровень достоверности доказательств – отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций – отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Медицинское вмешательство – вмешательства, выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций.

1. Краткая информация

1.1 Определение

Брюшной тиф (*typhus abdominalis*) - острое антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое *S. Enterica* серотип *Typhi*, характеризующееся лихорадкой, симптомами общей интоксикации, бактериемией, язвенным поражением лимфатического аппарата, преимущественно тонкой кишки, гепатолиенальным синдромом [1,2,3,4,5,11,12,18].

1.2 Этиология и патогенез

Брюшной тиф имеет убиквитарное распространение, однако заболеваемость преобладает на территориях с неблагополучными водоснабжением и канализацией.

Высокая активность водного пути передачи, являющаяся следствием потребления населением недоброкачественной в эпидемическом отношении питьевой воды при неудовлетворительном или недостаточном канализовании территории, обуславливает возникновение острых и хронических водных вспышек/эпидемий и широкое распространение брюшного тифа. Нейтрализация активности водного пути передачи приводит к закономерному снижению заболеваемости до спорадического уровня и даже к полному ее отсутствию на ряде территорий. [1,2,3,4,5,12,18]

Высокий уровень заболеваемости брюшным тифом (более 100 случаев на 100 000 населения) отмечается в странах Южной, Центральной и Юго-Восточной Азии, а также Южной Африки. Средний уровень заболеваемости (от 10 до 100 случаев на 100 000 населения) характерен для других регионов Азии, Африки, Латинской Америки, Карибских островов и Океании. Низкий уровень заболеваемости (менее 10 случаев на 100 000 населения) - в Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии. В развитых странах заболевание регистрируется, как правило, среди туристов, вернувшихся из регионов с высоким уровнем заболеваемости, чаще (более 60%) из Индии, Непала и Пакистана. Согласно данным ВОЗ (2015/03/14), треть населения мира подвергается риску заболевания брюшным тифом. Ежегодно брюшным тифом в мире переболевает более 20 млн. человек, из них около 1 % с летальным исходом. Из-за ограниченной эффективности доступных вакцин и появления резистентных штаммов возбудителя к АМП, число случаев заболевания брюшным тифом среди туристов будет продолжать расти, а лечение станет сложнее. [1,2,3,4,5,11,12,18,28,30]

Россия относится к странам с низким уровнем заболеваемости и низким риском инфицирования *S. Typhi* при посещении туристами. Согласно официальной статистике заболеваемость брюшным тифом в РФ на протяжении многих десятилетий неуклонно снижается и отличается спорадическим характером. В XXI в. показатель заболеваемости

брюшным тифом составил 0,03-0,1 на 100 тыс. населения. [1,2 ,3,4,5,12,18]

В 2011-2013 гг. зарегистрировано 107 случаев, возникших в 22 субъектах РФ (в 2011 г. - 41 случай на 15 территориях; в 2012 г. 30 случаев на 14 территориях; в 2013 г. – 36 случаев на 6 территориях). В 2012-2013 гг., показатель не превышал 0,02 на 100 тыс. населения. В шести субъектах РФ брюшной тиф регистрировался ежегодно: Санкт-Петербург, Москва, Республика Дагестан, ХМАО, Кемеровская и Новосибирская области. Доля детей в структуре заболевших составила 11,5% с колебаниями от 17,6% в 2007 г. до 6,1% в 2010 г. По суммарным данным а 2011-2013 гг. 31,8% случаев были зарегистрированы в СЗФО; 28% - в ЦФО; 23,4% - в ПрФО; 10,3% - в СФО; по 2,8% в ЮФО и ДВФО; 0,9% - в УФО. На протяжении последнего десятилетия более 50% случаев ежегодно регистрировались в двух федеральных округах - Центральном и Северо-Западном (в основном, в Москве и Санкт-Петербурге). [1,2 ,3,4,5,11,12,18]

В январе-июле 2015 г. в РФ зарегистрировано 18 случаев брюшного тифа (8 случаев в Иркутской области, 4 случая в Астраханской области, по 2 случая в Свердловской области и г. Москве, и по 1 случаю в Кировской и Тверской областях) против 5 случаев в 2014 году. [1,2 ,3,4,5,12,18]

Завезенные случаи отмечались из Азербайджана, Таджикистана, Абхазии, Кыргызстана, Узбекистана, Индии, Бангладеш, Камбоджи, Египта, ОАЭ, Пакистана, Непала и других стран. [1,2 ,3,4,5,12,18]

Современная эпидемиологическая особенность заключается в наличии контингента высокого эпидемического риска, представленный лицами без определенного места жительства, ведущими асоциальный образ жизни, среди которых постоянно регистрируется заболеваемость брюшным тифом. [1,2 ,3,4,5,12,18]

Возбудитель относится к семейству Enterobacteriaceae, роду *Salmonella*, виду *enterica*, подвиду I (*enterica*). Полное название возбудителя - *Salmonella enterica* serotype Typhi. В обычной практике возможно использование сокращенных вариантов названий: *Salmonella* ser. Typhi или *Salmonella* Typhi, или *S. Typhi*; [1,2 ,3,4,5,12,18]

Биологические свойства возбудителя: Популяция штаммов *Salmonella enterica* serotype Typhi включает подвижные грамотрицательные палочки, не образующие споры. Относятся к факультативным анаэробам, хорошо растут на обычных питательных средах. Вариабельно ферментируют ксилосу и арабинозу и по этой характеристике выделяют четыре ферментативных варианта *S. Typhi* (I-IV), которые служат эпидемиологическими маркерами штаммов. [1,2 ,3,4,5,11,12,18]

В практической работе при идентификации серологического варианта во внимание принимаются три основных антигенных комплекса: O-, H-, Vi-. *S. Typhi* принадлежит к

серологической группе D, антигенная структура: O антигенный комплекс 9, 12; антиген Vi; H антиген d; [1,2 ,3,4,5,12,18]

Наиболее важной является идентификация Vi-антигена. По содержанию Vi-антигена штаммы S.Typhi на три группы: V-форма - содержат хорошо выраженный Vi-антиген в большом количестве и являются O-инагглютинабельными; W-форма - не имеют Vi-антигена, O-агглютинабельны; VW-форма - промежуточная, содержит умеренное количество Vi-антигена, O-агглютинабельны. Большинство штаммов S.Typhi, особенно свежeweделенные, содержит Vi-антиген. Очень редко штаммы могут обладать "R-фазой" H-антигена. В практических лабораториях такие штаммы не могут быть идентифицированы до уровня серологического варианта, но ферментативные особенности позволяют идентифицировать возбудителя. [1,2 ,3,4,5,12,18]

В организме человека бактерии, проникнув в клетки, под влиянием клеточных ферментов и других факторов трансформируются в L-формы. L-формы S.Typhi персистируют преимущественно в клетках костного мозга и ретикулоэндотелии. Иммуногенность L-форм резко снижена, что способствует пожизненному сохранению их в организме и формированию бактерионосительства. [1,2 ,3,4,5,12,18]

S.Typhi устойчива во внешней среде, хорошо сохраняется при низких температурах (в почве, фекальных массах и воде - до 3 месяцев, на овощах, фруктах - 5-10 суток). При температуре 56°C погибает в течение 45-56 минут, при кипячении - за несколько секунд. При высушивании на предметах сохраняется несколько дней. Под воздействием дезинфектантов (сулемы 1:1000, 5% фенола, 3% хлорамина) бактерии гибнут в течение 2-3 минут, в смеси фекалий и хлорной извести (1:1) - не раньше чем через час. Присутствие в воде активного хлора в дозе 0,5-1 мг/л обеспечивает надежное обеззараживание воды в отношении брюшнотифозных сальмонелл. [1,2 ,3,4,5,12,18]

Особенностью инфекционного процесса при брюшном тифе являются выраженный лимфотропизм S.Typhi, гиперергический характер воспаления в интестинальных очагах инфекции и высокая токсичность эндотоксина.

По данным исследований на добровольцах, инфицирующая доза S.Typhi составляет от 1000 до 1 миллиона микробных клеток. Установлено, что Vi-негативные штаммы S.Typhi характеризуются более низкой контагиозностью и вирулентностью, чем Vi-позитивные штаммы. [1,2 ,3,4,5,12,18]

Входными воротами при брюшном тифе является ротовая полость. Поступление микробов происходит с пищей или водой. В ротовой полости S.Typhi внедряется в лимфатические образования глотки и размножается, что может в последующем привести к развитию ангины Дюге. [1,2 ,3,4,5,12,18]

В тонкой кишке *S.Typhi* перемещаются по эпителиальным клеткам тонкой кишки, достигая М-клеток, покрывающих пейеровы бляшки. После контакта с М-клетками бактерии распознаются группой антиген-презентирующих клеток, частично фагоцитируются и нейтрализуются. Внедрение возбудителя в стенку тонкой кишки происходит преимущественно в участках скопления лимфатических фолликулов (пейеровы бляшки), расположенных в дистальном отделе тонкой кишки на 25-30 см выше баугиниевой заслонки. [1,2,3,4,5,12,18]

Бактерии в составе макрофагов достигают мезентеральных лимфатических узлов. Размножение возбудителя в лимфатических образованиях сопровождается воспалительной реакцией с гиперплазией клеток ретикулоэндотелиальной системы, формированием специфических брюшнотифозных гранулем. Происходит контакт иммунокомпетентных клеток кишечника с антигенами возбудителя и эндотоксином, образующимся в результате распада сальмонелл в макрофагах. Наблюдаются местные иммунологические сдвиги. Уже в ранние стадии заболевания макрофагальные клетки концентрируются среди скоплений субэпителиальных лимфоцитов ткани, основная часть которых представлена Т-лимфоцитами. Под действием антигенов и токсинов усиливается фагоцитарная и бактерицидная активность макрофагов в отношении брюшнотифозных бактерий, что направлено на процесс дезинтеграции микробов и элиминацию продуктов их распада, а также дегенерированных клеток хозяина. В макрофагах образуются суперантигенные фрагменты возбудителя, с которыми взаимодействуют клетки иммунной системы, запускаются механизмы иммунного ответа, приводящие к формированию местного иммунитета (секреции IgA). Антигены возбудителя попадают в кровь и развивается первичная антигенемия [1,2,3,4,5,12,18].

Из стенки кишечника по лимфатическим путям бактерии в составе макрофагов проникают в мезентеральные лимфоузлы и интенсивно размножаются. Эти процессы сопровождаются воспалением лимфоидных элементов тонкой, а не редко и проксимального отдела толстой кишки, лимфангитом и лимфаденитом. В макрофагах дезинтегрированные антигены *S.Typhi* экспрессируются на его поверхность и через Fc-фрагмент взаимодействуют с многочисленными субпопуляциями Т-лимфоцитов. Последние передают информацию об антигене субпопуляции В-клеток для образования специфических антител. Микробы проникают из мезентеральных лимфоузлов в кровь - развивается **бактериемия**. Под действием бактерицидных систем крови происходит массовая гибель *S.Typhi*, сопровождающаяся освобождением эндотоксина, развитием **эндотоксинемии - вторичной антигенемии**. [1,2,3,4,5,12,18]

Так как токсин *S.Typhi* оказывает многоплановое повреждающее действие на

организм (токсигенное, нейротропное, пирогенное и др.), появляются первые клинические симптомы заболевания. ЛПС (эндотоксин) является главным фактором, определяющим развитие патологического процесса при брюшном тифе, ЛПС стимулирует выработку иммунокомпетентными клетками провоспалительных цитокинов и других биологически активных субстанций, которые, обладая вазоактивным действием, приводят к развитию микроциркуляторных нарушений. Вследствие бактериемии происходит гематогенный занос (диссеминация) *S. Typhi* в различные органы и ткани: печень, селезенку, костный мозг (*паренхиматозная диффузия*), где они интенсивно размножаются. Далее *S. Typhi* поступают в кровоток, что и обуславливает волнообразное течение и аллергические реакции. *S. Typhi* выделяется печенью, почками, слюнными, потовыми, молочными, либеркюновыми железами. Бактерии, повторно попадая в кишечник, внедряется в сенсibilизированные лимфатические образования, что приводит к усилению реакции воспаления с последующими **некрозами и образованием язв**. [1,2,3,4,5,12,18]

На третьей неделе брюшного тифа наблюдается тенденция к снижению интенсивности бактериемии, однако органное поражение сохраняется. В кишечнике происходит отторжение некротических масс и образуются язвы, что в ряде случаев может приводить к перфорации и кровотечению. На четвертой неделе происходит очищение язв в кишечнике и регенерации эпителия. [1,2,3,4,5,12,18]

Формирование специфического иммунитета (2-3 неделя) обеспечивает элиминацию бактерий из крови и выздоровление. Однако у ряда больных имеют место нарушения в МФС (снижена способность мононуклеарных фагоцитов поглощать и переваривать бактерии). Связи с этим полной элиминации возбудителя не происходит, нарушается межклеточное взаимодействие иммунокомпетентных клеток. В этих условиях *S. Typhi*, находящиеся в макрофагальных элементах МФС, сохраняют способность к выживанию и размножению, что способствует формированию бактерионосительства. Микроорганизмы под влиянием клеточной среды (ферментов, бактерицидных факторов), компонентов гуморального иммунитета (комплемента, антител и др.), а также антибактериальных препаратов (в случае их применения), трансформируются в L-формы и утрачивают иммуногенность. [1,2,3,4,5,12,18]

Напряженный специфический гуморальный иммунитет, особенно его антитоксический компонент, обусловленный высоким уровнем IgG, предотвращает генерализацию инфекционного процесса у бактерионосителей и, следовательно, развитие повторных заболеваний или отдаленных рецидивов. *S. Typhi*, концентрируясь в клетках МФС, выделяется во внешнюю среду гепатобиллиарной и мочеполовой системами, что способствует поддержанию старых или образованию новых вторичных воспалительных

очагов. В части случаев устанавливается длительное биологическое равновесие между макро- и микроорганизмами. Создаются условия, которые подавляют бурное размножение и реверсию внутриклеточных форм возбудителя. Возможно с этим связано прекращение регистрации его типичных форм, что обуславливает наступление короткой или длительной фазы латенции. [1,2 ,3,4,5,12,18]

При неблагоприятных условиях, особенно при изменении обменных процессов в клетке, латентная фаза переходит в состояние декомпенсации - постоянного выделения бактерий. К факторам, способствующим декомпенсации, относятся интеркуррентные инфекции, сопутствующие заболевания, дисбактериоз, авитаминоз, психические и физические травмы и другие стрессовые ситуации, длительное лечение антибиотиками и химиопрепаратами и др. [1,2 ,3,4,5,12,18]

1.2 Эпидемиологические особенности брюшного тифа

Единственным истинным резервуаром и источником *S.Typhi* в естественных условиях является человек (больной, реконвалесцент или бактерионоситель). Ведущая роль в распространении *S.Typhi* принадлежит хроническим бактерионосителям, особенно, когда они попадают на предприятия и учреждения общественного питания и торговли, водообеспечения, детские учреждения и другие эпидемически значимые объекты. [1,2 ,3,4,5,11,12,13,18]

Инфекционная доза возбудителя *S.Typhi*, вызывающая заболевание у 25% искусственно зараженных взрослых добровольцев, составляет 10 или 100 000 микробных клеток (содержится всего лишь в 0,001-0,01 г фекалий брюшнотифозного больного и хронического бактериовыделителя. Доза в 10 или 1000 микробных клеток заболеваний не вызывала. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

Инфицированный человек выделяет миллионы жизнеспособных брюшнотифозных палочек с фекалиями, мочой и желчью. Наибольшее выделение *S.Typhi* с фекалиями наблюдается в течение 1-5 нед заболевания с максимумом на 3-й неделе, с мочой - в течение 2-4 недель. Реконвалесценты нередко выделяют возбудителя во внешнюю среду в течение 14 дней (транзитное носительство), у 10 % переболевших этот процесс продолжается до 3 месяцев (острое носительство), а 3-5 % становятся хроническими носителями, выделяя *S.Typhi* в течение ряда лет. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

У хронических бактериовыделителей возможно так называемое перемежающее носительство, когда выделение *S.Typhi* дискретное (не постоянное, а лишь время от времени), что, повышает их эпидемиологическую опасность. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

Случайным источником *S.Typhi* могут быть устрицы или другие моллюски, которые инфицируются в загрязненной воде. Мухи вызывают контаминацию продуктов, в которых микроорганизмы способны размножиться и достигают заражающей дозы.

Механизм заражения - фекально-оральный. [1,2 ,3,4,5,11,12,13,18]

Пути передачи инфекции: [1,2 ,3,4,5,11,12,13,18]

- водный (возбудитель попадает в организм человека в результате употребления инфицированной воды);
- пищевой (возбудитель попадает в организм человека в результате употребления контаминированной пищи, молока);
- контактно-бытовой (факторами передачи возбудителя служат загрязненные руки и предметы бытовой обстановки. Является ведущим в учреждениях круглосуточного пребывания пациента (стационар, психоневрологический интернат).

Подъем заболевания брюшным тифом наблюдается чаще всего летом и осенью.

Сезонности спорадической заболеваемости нет. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

Естественная восприимчивость населения высокая, в эпидемических очагах может заболеть до 40-50% людей. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

Иммунитет при брюшном тифе типоспецифический, длительный и нестерильный. Возможно повторное заболевание брюшным тифом через длительный срок после первичного заболевания и при попадании в организм высокой инфицирующей дозы *S.Typhi*. Кроме того, описаны повторные случаи брюшного тифа через сравнительно короткий промежуток времени (1,5-2 года), что связывают с нарушением иммуногенеза на фоне антибиотикотерапии. [1,2 ,3,4,5,12,13,18]

1.4 Клиническая картина

Брюшной тиф (типичная форма)

Инкубационный период от 3 до 28 дней (чаще от 9 до 14 дней, редко - до 60 дней) и зависит от инфицирующей дозы и состояния макроорганизма.

Различают следующие периоды болезни:

- Начальный
- Период разгара болезни
- Ослабления клинических проявлений (угасание)
- Выздоровления

Для брюшного тифа характерна цикличность процесса, однако в настоящее время при спорадических случаях строгая цикличность не отмечается.

При классическом течении ранее наблюдалось много осложнений (как специфических, так и неспецифических), решающих исход болезни.

Начало болезни при брюшном тифе постепенное или острое (более чем у 50% больных). Брюшной тиф может начинаться по типу гастроэнтерита, псевдомалирийного приступа, менингита, заболевания желчных путей, респираторного синдрома, катара

верхних дыхательных путей.

При постепенном развитии температура тела и общая интоксикация нарастают медленно, появляются недомогание, слабость, усталость, озноб, снижение аппетита вплоть до анорексии, головная боль, нарушение сна, миалгии. В других случаях наблюдается подъем температуры тела до 38-39⁰С в течение 4-7 дней. Лихорадка постоянного типа, продолжительностью до 4-5 недель (температура тела вначале невысокая, затем прогрессивно повышается, достигает к началу второй недели 38-39⁰С, становится постоянной (свидетельствует о выраженной токсинемии). Отмечается тошнота, дискомфорт в области живота без четкой локализации (метеоризм и вздутие живота), возможны запоры, либо поносы с характерным стулом ("гороховый суп (пюре)". К концу 1-й недели болезни головная боль достигает максимума выраженности. Характерен внешний вид больного: адинамия, бледность кожных покровов; кожа горячая, сухая. Может наблюдаться ангина. Язык утолщенный, обложен белым налетом, с отпечатками зубов по краям ("тифозный язык"). Живот умеренно вздут, определяется урчание и укорочение перкуторного звука в правой подвздошной области (симптом Падалки). Иногда наблюдаются выраженные боли в животе, симулирующие аппендицит. Со стороны сердечно-сосудистой системы в начальный период может отмечаться относительная брадикардия.

При остром начале болезни начальный период укорачивается, температура за 2 дня поднимается до высоких цифр, сопровождается ознобом и быстро нарастает общая интоксикация достигая максимальной выраженности к 5-7-му дню болезни. Температура держится на высоких цифрах, устойчива к специфической этиотропной терапии, чаще носит волнообразный характер. Инфекционно-токсическая энцефалопатия ("тифозный статус") развивается у 20-46% больных, тогда как у других больных наблюдаются его эквиваленты в виде головной боли, нарушения сна и адинамии. Кожа ладоней и стоп желтушно окрашена (симптом Филипповича). С 8-9-го дня болезни на кожных покровах появляется розеолезная экзантема (*roseola elevata*). Сыпь обычно скудная; обильная - чаще при тяжелых формах болезни. Единичные розеолы чаще всего располагаются на коже нижних отделов грудной клетки, спины, живота и очень редко на конечностях. В первые дни появления розеолы бледные и сочные, контуры их довольно четкие, в последующие дни плоские, но яркие. Продолжительность сохранения розеол составляет 2-4 дня (исчезают полностью или на долгое время оставляют пигментацию). Характерно подсыпание розеол. Высыпания могут наблюдаться в течение всего лихорадочного периода болезни, а иногда и при нормальной температуре. При тяжелой форме сыпь может быть геморрагической, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Сыпь -

опорный симптом при брюшном тифе, встречается у 50-60% больных.

В период разгара заболевания язык становится сухим, покрыт серым или коричневым налетом, иногда плотным грязно-бурым налетом (фулигинозный язык). Наблюдается метеоризм, а также урчание и правой подвздошной области. Стул чаще отсутствует, однако в ряде случаев может быть жидким до 4-5 раз в сутки, по типу горохового супа. Печень и селезенка отчетливо увеличены. средней плотности. Отмечается гипотония, тоны сердца глухие, наряду с относительной брадикардией у многих выявляется дикротия пульса. Изменения со стороны органов дыхания характеризуются явлениями бронхита или пневмонии.

К концу 2-й недели болезни наступает фаза наивысшего развития болезни, которая длится около 2 недель. Отмечаются выраженная интоксикация, затемненное сознание, бред, дрожание рук, судорожное подергивание мимической мускулатуры, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, снижение артериального давления, сохраняется относительная брадикардия пульса, глухость тонов сердца.

Общий анализ крови в первые 2-3 дня болезни характеризуется умеренным лейкоцитозом, сменяющимся лейкопенией со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ан- или эозинофилопенией, относительным лимфоцитозом. Содержание гемоглобина и количество тромбоцитов может быть снижено. СОЭ умеренно ускорена. Лейкоцитоз в первые дни часто остается неявленным. Уровень печеночных ферментов в 2-3 раза превышают верхнюю границу нормы.

В этот период болезни возможно развитие осложнений: носовые и кишечные кровотечения, перфорация язв тонкой кишки, кроме того - пневмония, отит, миокардит, пиелит, менингит, инфекционный психоз и т.д.

При легком и среднетяжелом течении нарушения со стороны центральной нервной системы и сердечно-сосудистой выражены умеренно.

В разгаре болезни уменьшается количество мочи. Определяются протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия. Возникают бактериурия, которая может привести к воспалению почечных лоханок и слизистой оболочки мочевого пузыря.

Возможные осложнения: орхит, эпидидимит, дисменорея, у беременных- преждевременные роды или аборт, а также кишечное кровотечение и перфорация брюшнотифозных язв.

В фазе угасания клинических симптомов температура постепенно снижается, чаще коротким лизисом, а затем нормализуется. Улучшается самочувствие, появляется аппетит, исчезают вялость, головная боль, метеоризм, очищается язык, уменьшаются размеры печени и селезенки, увеличивается диурез.

Период выздоровления начинается с нормализации температуры, восстановления нарушенных функций организма. Продолжительность его составляет 2-3 недели в зависимости от тяжести болезни. Длительное время могут оставаться астения, раздражительность, вегето-сосудистая дистония. В это время наблюдаются осложнения в виде миокардита, тромбофлебита, остеомиелита, холецистита и т.д.

Период выздоровления длится течение 2-3 недели, возможно субфебрильная температура, как результат вегетативно-эндокринных расстройств. У 3-5 %, а по некоторым данным до 12% и более, формируется хроническое бактерионосительство.

Однако, до нормализации температуры возможны обострения, которые характеризуются нарастанием лихорадки и интоксикации, появлением свежих розеол, увеличением селезенки. Обострения наблюдаются чаще при не правильном лечении, в том числе при использовании антибиотика, которому имеется устойчивость возбудителя.

Тяжесть болезни оценивается по степени интоксикации, по высоте и длительности лихорадки, по характеру и количеству осложнений. [1,2,3,4,5,12,13,18]

Особенности современного течения брюшного тифа

Изменение клинической картины связывают с частым применением антибактериальных препаратов и профилактическими прививками против брюшного тифа. Участились легкие формы, при которых явления общей интоксикации выражены слабо, многие симптомы классического течения отсутствуют. Лихорадка продолжается 5-7 дней (иногда 2-3 дня) даже без использования АМП.

В 60-80% случаев начало брюшного тифа острое, выявляется лимфаденопатия.

Трудности в диагностике представляют атипично текущие случаи, например, брюшной тиф с клинической картиной острого гастроэнтерита и кратковременной лихорадкой (1-3 дня).

В периоде реконвалесценции на фоне нормальной температуры тела могут развиваться осложнения в виде перфорации кишечной язвы (иногда больные поступают в хирургическое отделение неинфекционного стационара!).

Претерпели изменения и результаты лабораторных исследований. Почти у половины больных наблюдается нормоцитоз, в крови сохраняются эозинофилы. Серологические реакции на протяжении всей болезни могут оставаться отрицательными. [1,2,3,4,5,12,13,18]

Особенности течения брюшного тифа в условиях жаркого климата

Заболевание протекают в условиях жаркого климата на фоне нарушений водно-солевого баланса, снижения общей реактивности, иммунодефицитного состояния, часто в сочетании с другими распространенными на данной территории инфекциями (малярия,

вирусный гепатит, амебиаз, дизентерия и др.).

Характерно более острое начало болезни. Повышение температуры тела, как правило, сопровождается ознобом, нередко повторным. Лихорадка быстро, уже через 1-2 дня, достигает максимума.

Больных с самого начала беспокоит резкая общая слабость, головная боль преимущественно в области лба, сухость во рту, сильная жажда, миалгия и артралгия в области нижних конечностей, дисфункция кишечника. Стул до 3-4 раз в сутки, испражнения жидкой консистенции, светло-коричневого или зеленоватого цвета, без патологических примесей.

Часто развиваются явления ринита и фарингита (насморк со скудным серозным отделяемым, першение в горле, умеренная гиперемия слизистых оболочек ротоглотки и носа).

В первые дни болезни лицо больных может быть гиперемировано, позднее становится бледным. Пульс вначале частый, и только в разгаре болезни становится типичным (относительная брадикардия). Язык быстро покрывается суховатым налетом бурого цвета. Если не проводятся своевременно необходимые профилактические мероприятия, на нем образуются кровотокающие трещины. В первые дни болезни при пальпации живота отмечается урчание и шум плеска по ходу толстой и тонкой кишки.

Рецидивирующее течение брюшного тифа регистрируется у 10-15% больных.

Рецидивом считается возобновление клинической симптоматики брюшного тифа после периода апирексии продолжительностью не менее 2 недель.

Широкое применение АМП приводит к более позднему появлению рецидивов у больных брюшным тифом (нередко и через 1 месяц и более периода апирексии). У больных, не получавших этиотропное лечение, рецидивы развиваются раньше - с 14 дня апирексии. При ранней отмене АМП рецидивы развиваются у 20-30% больных.

Предвестниками рецидива являются длительный субфебрилитет после снижения температуры, тахикардия, гепатоспленомегалия, адинамия, стойкая анэозинофилия, положительные бактериологические исследования, низкий уровень антител.

Клинически рецидив протекает легче, с более коротким лихорадочным периодом. Число рецидивов может наблюдаться от 1 до 5 и более.

Атипичное течение брюшного тифа

Абортивная форма характеризуется типичным течением, но с быстрым (через 5-7, иногда 2-3 дня), нередко критическим снижением температуры, исчезновением всех симптомов и переходом в стадию выздоровления.

Стертая форма ("легчайший тиф", амбулаторный тиф) характеризуется

кратковременной субфебрильной температурой, слабо выраженными симптомами интоксикации и отсутствием многих характерных признаков заболевания (брадикардии, метеоризма, сыпи). температура тела на всем протяжении болезни не превышает 38⁰С, интоксикация незначительная.

Редкие формы (пневмотиф, менинготиф, энцефалотиф, колотиф, аппендикотиф, холанготиф, нефротиф). В клинической картине преобладают симптомы, характерные для поражения того или иного органа. При этом сохраняются основные симптомы, указывающие на генерализованный процесс (гепатолиенальный синдром, поражение тонкой кишки и др.).

Бактерионосительство развивается у 3-5%, по некоторым данным, у 12-25% переболевших брюшным тифом и протекает длительно в виде сменяющих друг друга фаз:

1. постоянное выделение типичных форм *S.Typhi* из организма;
2. латенция (*S.Typhi* в типичной форме не выделяется).

В процессе адаптации организма к персистирующей инфекции, изменения органов и систем остаются незамеченными, а малые симптомы рассматриваются как выявленные сопутствующие заболевания. Токсины же, выделяемые брюшнотифозными бактериями в результате их жизненного цикла, нейтрализуются антитоксическими веществами сыворотки. Поэтому интоксикации практически не наблюдается. При детальном обследовании у некоторых пациентов обнаруживаются сопутствующие заболевания печени и желчевыводящих путей (чаще хронический гепатохолецистит, холангит). Сохраняются изменения функционального состояния печени: нарушен синтез холестерина, лактатдегидрогеназы и др. Развиваются гипоацидные и ахилические состояния, нередко являющиеся вначале единственным признаком поражения ЖКТ. Пищеварение в тонкой кишке у хронических бактерионосителей характеризуется усиленной продукцией кишечных ферментов (энтерокиназы и щелочной фосфатазы), нарушением полостного и пристеночного гидролиза углеводов, что приводит к преобладанию бродильных процессов в толстой кишке и создает благоприятные условия для развития дисбактериоза, клинически проявляющегося диспепсическими расстройствами.

Нередко выявляются воспалительные очаги в мочевыводящей системе (пиелит, пиелонефрит), в связи с чем обнаруживаются характерные изменения в моче (цилиндрурия, альбуминурия).

Как правило, гемограмма у бактерионосителей характеризуется умеренным лимфоцитозом и нормоцитозом, а иногда лейкоцитозом и ускоренной СОЭ в зависимости от выраженности вторичных воспалительных очагов. Определяется повышенное

содержание в сыворотке Vi-антител и иммуноглобулинов класса G, выявляются копро-, урино-, били-, миелокультуры.

Латентная фаза бактерионосительства практически не отличается по своей клинико-лабораторной характеристике от фазы выделения. Различие состоит в том, что выделение *S. Typhi* в типичной форме из кала, мочи, желчи не регистрируется. В этот период очаги персистенции возбудителя находятся в основном в МФС - в костном мозге, печени и других органах в виде атипичных L-форм возбудителя. [1,2,3,4,5,12,13,18]

Классификация бактерионосительства:

1. Острое бактерионосительство (выделение *S. Typhi* продолжается в течение первых 3 месяцев после перенесенного брюшного тифа);
2. Хроническое бактерионосительство (выделение *S. Typhi* продолжается более 3 месяцев после перенесенного брюшного тифа).
Фазы хронического бактерионосительства: выделения (декомпенсации) и латенции (компенсации).
3. Транзиторное бактерионосительство. Встречается крайне редко. Его существование можно признать лишь в иммунном организме ранее привитых при условии:
 - а) контакта с больным брюшным тифом или паратифами А и В;
 - б) однократного обнаружения только копрокультуры;
 - в) отсутствия в анамнезе перенесенного тифопаратифозного, а также какого-либо лихорадочного заболевания в ближайшие 3 месяца;
 - г) отрицательных результатов бактериологического исследования мочи, крови, костного мозга, желчи и серологических исследований сыворотки крови.

Фаза латенции при хроническом бактерионосительстве может наступить под влиянием антибактериальных препаратов. Кроме того, сам организм способен компенсировать процесс, что и обуславливает дискретный характер выделения типичных форм возбудителя у носителей.

Осложнения брюшного тифа:

Развиваются у 10-18% больных брюшным тифом.

1. Специфические

- Кишечное кровотечение (профузное, однократное, повторное - до 6 раз и более, небольшое, капиллярное)
- Перфорация брюшнотифозных язв кишечника
- Инфекционно-токсический шок

2. Неспецифические

- Абсцесс

- Инфекционный психоз
- Инфекционно-токсическая энцефалопатия
- Анемия
- Самопроизвольный аборт
- Гепатит
- Панкреатит
- Менингит
- Миокардит
- Паротит
- Пневмония
- Тромбофлебит
- Холецистит
- Цистит
- Плеврит
- Разрыв селезенки
- Остеомиелит и др.

К группе опасных для жизни больного осложнений, требующих немедленного медицинского вмешательства, относятся инфекционно-токсическая энцефалопатия, инфекционно-токсический шок, кишечное кровотечение, перфорация кишки и разрыв селезенки. [1,2 ,3,4,5,12,18,20,24,31]

Инфекционно-токсический шок

Сравнительно редкое, но чрезвычайно тяжелое осложнение. Развивается на 2-3 недели болезни в результате воздействия эндотоксинов и бактериальных продуктов *S.Typhi* на клеточные мембраны, компоненты свертывания крови и систему комплемента, что приводит к нарушениям свертываемости, повреждению клеток и нарушению кровотока, особенно в зоне микроциркуляции. Появлению ИТШ может способствовать назначение повышенных доз АМП бактерицидного действия без рациональной дезинтоксикационной терапии.

Патогенез развития ИТШ представляет собой последовательность следующих реакций:

1. Разрушение клеток *S.Typhi* в крови сопровождается высвобождением эндотоксина, который является одним из факторов активации системы комплемента.

2. Синтезированные биологически активные протеины превращаются в гуморальные медиаторы воспаления и альтерации тканей. Образовавшиеся низкомолекулярные пептиды (факторы комплемента C3, C4 и C5) опосредуют клеточные и гуморальные реакции. Фрагменты комплемента C3a, C4a и C5a стимулируют высвобождение гистамина из тучных клеток и базофилов, вызывают сокращение гладких мышц и увеличивают проницаемость сосудов. Фрагмент C2, обладающий кининовой активностью, вызывает увеличение проницаемости сосудов. Фрагмент C5a, взаимодействуя со специфическими высокоаффинными рецепторами гранулоцитов и

тромбоцитов, вызывает агрегацию клеток, усиление прилипания, хемотаксис и активацию клеток. Активированные нейтрофилы высвобождают метаболиты арахидоновой кислоты, бескислородные радикалы и лизосомальные ферменты, вызывающие воспалительные изменения в тканях и увеличивающие проницаемость капилляров.

3. Под влиянием эндотоксинов и других бактериальных продуктов *S.Typhi* моноцитами/макрофагами выделяются эндогенные цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 и др.). Появляющиеся медиаторы воспаления и сами эндогенные цитокины воздействует на вазомоторный тонус, проницаемость мелких сосудов и агрегацию лейкоцитов и тромбоцитов. Перестройка в терминальном отделе системы кровообращения заключается в спазме артериол и посткапиллярных венул. В результате стимуляции β -рецепторов открываются артериовенозные шунты конечной части кровотока. Кровь, сбрасываемая по шунтам, не выполняет транспортную функцию, что приводит к ишемии тканей и метаболическому ацидозу.

4. В результате метаболического ацидоза на фоне выброса гистамина, снижается чувствительность сосудов к адреналину, возникает утрата тонуса сосудов сопротивления (артериальных). В результате наступает парез артериол, в то время как посткапиллярные венулы находятся в состоянии повышенного тонуса. Кровь может скапливаться в капиллярном русле, а белки плазмы пропотевать в интерстициальную жидкость. В венозной системе также отмечается депонирование крови. Из-за депонирования крови в капиллярах и выхода ее жидкой части в межклеточное пространство, возникает сначала относительная, а затем и абсолютная гиповолемия, уменьшается венозный возврат к сердцу. Уменьшение перфузии почек приводит к резкому падению клубочковой фильтрации, это, а также развившийся отек, приводят к развитию острой почечной недостаточности.

Часто ИТШ сопутствует ДВС-синдром, который усугубляет нарушения микроциркуляции. При этом в сосудах образуются микротромбы, развивается сладж-синдром, что приводит к нарушению реологических свойств крови и еще большему ее депонированию. В фазу гипокоагуляции при ДВС синдроме появляется склонность к кровотечениям.

У больных брюшным тифом с развившимся ИТШ состояние резко ухудшается, наблюдают повышение температуры до 40°C , выраженный тифозный статус, тахикардию, гипотонию, значительную глухость тонов сердца, экзантему геморрагического характера.

Клиническая картина ИТШ меняется в зависимости от его фазы. Начальную, **компенсированную фазу шока** врачи часто не диагностируют, так как церебральные нарушения в виде беспокойства или заторможенности, тахикардию, гипотонию, тошноту,

рвоту, диареею объясняют интоксикацией. Это приводит к поздней диагностике шока и значительно ухудшает прогноз. Когда развивается **субкомпенсированная** фаза шока (тахикардии, тахипноэ, гипотония, бледность конечностей с акроцианозом, олигурия, церебральные нарушения), клинический диагноз становится ясным.

Летальность составляет около 45%. При прогрессировании шока (**декомпенсированная фаза**) больные впадают в сопорозное состояние, а в дальнейшем в кому. При этом температура критически падает до нормального или субнормального уровня (гипотермия 35-36°C). Кожные покровы бледные, холодные на ощупь, возможен тотальный цианоз кожи. Нарастает тахикардия, тахипноэ, артериальное давление ниже 50/20 мм рт. ст. Определяется глубокий метаболический ацидоз. Резко уменьшается мочеотделение, вплоть до анурии. Смерть наступает при глубоком расстройстве гемодинамики, отеке легких и мозга, надпочечниковой недостаточности. Летальность в этой фазе шока высокая (более 70%).

Перфорация кишечника

Обычно наступает на 3-ей недели болезни, но может произойти и более ранние сроки (11-13 день болезни). Своевременная диагностика перфорации кишечника затруднительна, так как у больного на фоне интоксикации и развившегося тифозного статуса отсутствует характерная внезапная резкая боль в животе. Это обязывает проявлять особое внимание к возникновению у таких больных даже незначительной боли в животе. Кроме этого, на фоне приема АМП перфорация кишечника может развиваться даже при нормальной температуре тела и удовлетворительном состоянии больного. Перфорации способствует выраженный метеоризм, нарушение постельного режима, выраженный дефицит массы тела.

Наиболее постоянными признаками перфорации в начальной стадии являются боли в животе, напряжение брюшной стенки и учащение дыхания.

Наиболее часто перфорация возникает в илеоцекальной области, чаще в терминальном отделе подвздошной кишки, в 20-30 см от илеоцекального клапана в виде одного, реже двух перфоративных отверстий. Реже поражается прямая кишка, желчный пузырь, аппендикс. Наличие у больного брюшным тифом на 2-3 неделе от начала заболевания умеренной болезненности при пальпации живота, локальное напряжение мышц в правой подвздошной области, нарастание метеоризма, особенно при отсутствии отхождения газов, ослабление и исчезновение перистальтики по данным аускультации живота, появление слабopоложительного симптома Блюмберга-Щеткина, исчезновение печеночной тупости позволяют заподозрить перфорацию кишки. Нарастание интоксикации, метеоризм, сухость языка, тахикардия, лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом характеризуют развивающийся перитонит, который проявляется спустя 4-6 часов

после перфорации кишки. Рвота, упорная икота, парез кишечника, разлитая болезненность при пальпации живота относятся к симптомам выраженной картины перитонита.

Кишечное кровотечение

Развивается в те же сроки, что и перфорация кишечника. при лечении АМП может возникнуть не только в лихорадочный период, но и на 3-5 день нормальной температуры. В последние 20 лет кишечное кровотечение встречается в 0,7-0,9% случаев. При тяжелых формах частота кишечных осложнений остается достаточно высокой. В некоторых странах, неблагополучных по брюшному тифу, по-прежнему рекомендуют выделять группу "повышенного риска хирургических осложнений". К ней относят больных с болями в животе, тяжелым течением болезни, длительной лихорадкой, а также с выраженным дефицитом массы тела.

Кишечное кровотечение - тяжелое осложнение, характеризующееся нарушением гемостаза, микроциркуляции (вследствие закупорки сосудистого русла сгустками фибрина и тромбоцитарными тромбами) и калликреин-кининовой системы, в результате чего происходит нарушение проницаемости капилляров без видимых изменений целостности слизистой желудочно-кишечного тракта. Кровотечения из эрозивных сосудов встречаются редко. В случае небильного кровотечения состояние больного изменяется мало, и кровотечение диагностируется при наличии дегтеобразного стула или с помощью реакции Грегерсена.

При интенсивном кишечном кровотечении на высоте лихорадки наблюдается кратковременное снижение температуры, прояснение сознания, уменьшение головной боли, улучшение самочувствия больного. Затем больной бледнеет, черты лица заостряются, на лбу выступает холодный пот, учащается пульс, падает АД (перекрест кривых на температурном листе). При массивном кровотечении наступает коллапс. Примесь крови в испражнениях ("дегтеобразный стул") при небольшом кровотечении отмечается через 8-12 часов после его начала. При массивном кровотечении уже 1,5-2 часа стул представляет собой почти чистую кровь.

Повторные кровотечения могут предшествовать перфорации кишки. Перед кровотечением и перфорацией нередко отмечается жидкий стул.

В периферической крови - снижение гемоглобина, числа эритроцитов, гематокрита, увеличение количества ретикулоцитов.

Миокардит

Развивается, как правило, у больных с тяжелым течением брюшного тифа в период разгара или ранней реконвалесценции, чаще на 2-3 неделе болезни, но может развиваться и при легком течении болезни.

Диагностическим информативным признаком является трансформация относительной брадикардии в выраженную тахикардию. У больных отмечаются расширение границ сердца, прогрессирующая глухость тонов сердца, отчетливые признаки нарушения питания миокарда по ЭКГ. В периферической крови - нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, ускорение СОЭ, появление СРБ, увеличение сиаловых кислот. Эти изменения устойчивы и прослеживаются в фазу реконвалесценции.

Симптомы миокардита купируются через 3-4 недели однако при неадекватном лечении возможен летальный исход от острой сердечной недостаточности.

Следует дифференцировать с миокардиодистрофией, развивающейся в период разгара при тяжелом, реже - среднетяжелом, течении брюшного тифа. Восстановление сердечной деятельности наступает в первые 1-2 недели после нормализации температуры.

Пневмонии

Являются наиболее частым осложнением, возникает у 3-4% больных, даже на фоне АМП. Вызваны или гематогенным заносом в легкие *S.Typhi* или вторичной микрофлорой (интеркуррентная пневмония пневмококковой, стафилококковой и др. этиологии). Изменения в легких преимущественно инфильтративные, носят обширный полисегментарный характер (от 3-х до 5-ти и более сегментов, чаще правого легкого). Редко диагностируются очаговые пневмонии.

Специфическая пневмония может возникнуть на 1-й неделе болезни. Она появляется на высоте бактериемии, утяжеляет течение болезни. Из мокроты выделяют *S.Typhi*.

Пневмонии при брюшном тифе могут быть аспирационные, метастатические, гипостатические. Пневмонии влияют на клиническое течение брюшного тифа. Появляются классические симптомы пневмонии (лихорадка, озноб, потливость, кашель, звучные влажные хрипы, учащение дыхания до 24 в мин, нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ).

При комплексной этиопатогенетической терапии брюшного тифа обратное развитие инфильтративных процессов в легких происходит на 14-16 дней.

При тяжелом течении брюшного тифа у ослабленных больных возможно развитие долевой пневмонии, осложненной экссудативным плевритом, абсцедированием и деструкцией легких.

Около трети пневмоний при брюшном тифе протекают скрыто и диагностируются только при рентгенологическом исследовании.

Прогноз течения и исхода брюшного тифа

Течение и исход зависит от инфицирующей дозы возбудителя, состояния естественных факторов резистентности макроорганизма, связанное с образом жизни, питанием, возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, осложнений, своевременности и адекватности лечения.

1. Полное выздоровление
2. Неполное выздоровление:
 - астеновегетативный синдром;
 - потеря массы тела более 10%;
 - бактерионосительство (острое или хроническое, 12-25%)
3. Летальный исход (менее 1%)

1.5 Кодирование по МКБ-10

A01 – Тиф и паратиф

A01.0 – Брюшной тиф

A01.1 – Паратиф А

A01.2 – Паратиф В

A01.3 – Паратиф С

A01.4 – Паратиф неуточненный

1.6 Классификация [1,2 ,3,4,5,11,12,13]

- **По клинической форме:**

1. Типичная
2. Атипичная:
 - 2.1. Стертая;
 - 2.2. Abortивная.
3. Редкие формы (пневмотиф, менинготиф, нефротиф, колотиф, аппендикотиф, холангиотиф, тифозный гастроэнтерит).

- **По тяжести течения:**

1. Легкая
2. Среднетяжелая
3. Тяжелая

- **По длительности течения:**

1. Циклическое
2. Рецидивирующее

- **По наличию осложнений:**

1. Неосложненный

2. Осложненный

Критерии тяжести. Осложнения брюшного тифа

Таблица 1

Критерии оценки тяжести состояния больного брюшным тифом

Клинические проявления	Состояние больного		
	удовлетворительное	среднетяжелое	тяжелое
Температура тела, °С	До 38	38,1-39,5	39,6 и более
Слабость	+	++	+++
Заторможенность	±	++	+++
Адинамия	±	++	+++
Инверсия сна	±	++	+++
Головная боль	+	++	++
Инфекционно-токсическая энцефалопатия ("тифозный статус")	нет	нет	++
Сухость во рту, жажда	±	++	+++
Отсутствие аппетита	+	++	+++
Частота пульса, уд/мин	До 100	101-110	111 и более
АД максимальное, мм. рт. ст.	свыше 110	100-110	Ниже 100
Вздутие живота	±	++	+++
Урчание и болезненность при пальпации в правой подвздошной области	±	++	+++

Примечание: ± симптом выражен непостоянно; ++ симптом средней степени выраженности; +++ симптом выражен ярко

Основными критериями оценки степени тяжести течения брюшного тифа являются гемодинамические показатели (пульс, АД), длительность лихорадки в разгаре болезни и осложнения. Степень тяжести определяют не менее трех клинических показателей. –

Приложение Г1

При развитии осложнений степень тяжести оценивается как тяжелая вне зависимости от других клинических показателей.

Критерии повышенного риска неблагоприятного исхода брюшного тифа:

- Госпитализация спустя 7 дней от начала болезни;
- Тяжелое течение брюшного тифа;

Признаки неблагоприятного течения:

- постоянный тип лихорадки;
- тахикардия;
- артериальная гипотензия;
- дистрофические изменения миокарда;

- анемия;
- лейкопения (менее $3 \cdot 10^9$ в 1 мкл крови);
- лейкоцитоз (более $10 \cdot 10^9$ в 1 мкл крови);
- возможное иммунодефицитное состояние и снижение резистентности организма, в т.ч. дефицит массы тела, частые затяжные инфекции в анамнезе, конституциональные отклонения в развитии;
- Хронические сопутствующие заболевания и хроническая очаговая инфекция;
- Сочетанные инфекционные болезни.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

Для брюшного тифа характерны цикличность заболевания, постепенное или острое (более чем у 50% больных) начало, постепенное или быстрое повышение температуры тела, выраженные симптомы интоксикации (головные боли, инверсия сна, слабость, заторможенность, адинамия, сухость во рту, жажда, отсутствие аппетита), лимфоаденопатия, розеолезная сыпь, запор или диарейный синдром с характерным стулом («гороховый суп (пюре)»), явления ваготонии (бледность кожных покровов, вздутие живота, относительная брадикардия, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, фулигинозный язык), в разгар болезни присоединение инфекционно-токсической энцефалопатии («тифозный статус»), гепатоспленомегалии, патогмоничных симптомов Падалки и Филлиповича. У 3-5%, а по некоторым данным до 12% и более, формируется хроническое бактерионосительство. [1,2,3,4,5,11,12]

- Сбор анамнеза при брюшном тифе подразумевает тщательный расспрос о характере начала болезни, лихорадки, её длительности, появлении слабости, недомогания, головной боли, снижении аппетита, характере стула. [1,2,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- При опросе рекомендуется обратить внимание на выяснение данных эпидемиологического анамнеза:
 - был ли контакт с больным брюшным тифом; контакты с хроническими бактерионосителями или реконвалесцентами или приезжими из территорий, эндемичных по брюшному тифу; пребывание в очаге или контакт с длительно лихорадящим больным с неясным диагнозом; пребывание в течение 3-6 недель до возникновения болезни на территории, неблагополучной по брюшному тифу; [1,2,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- употребление воды (из открытых водоемов, водопроводной, бутилированной и др.), овощей, фруктов, пищевых продуктов и готовых блюд (салатов, винегретов, холодных мясных блюд), пищевых продуктов жидкой и полужидкой консистенции, безалкогольных напитков и др., возможно вторично загрязненных, не отвечающих гигиеническим нормативам или приобретенных в местах несанкционированной торговли; [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Несоблюдение правил личной гигиены. [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: Заражение может произойти в результате употребления инфицированной воды; употребления контаминированных мясных и молочных продуктов; через загрязненные руки и предметы бытовой обстановки, особенно в учреждениях круглосуточного пребывания пациента (стационар, психоневрологический интернат).

2.2 Физикальное обследование

- При осмотре рекомендуется обратить внимание на наличие лихорадки, бледность кожи лица, туловища, желтушное окрашивание кожи стоп и ладоней (симптом Филлиповича), фулигинозный язык с отпечатками зубов на боковых поверхностях, появление розеолезной сыпи на коже нижней трети грудной клетки, спины и живота; умеренное вздутие живота; состояние лимфоузлов тонкой и толстой кишки, мезентериальных лимфоузлов, увеличение печени и селезенки, урчание в илеоцекальной области, частоту пульса, АД [1,2 ,3,4,5,11,12].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется определение симптома Падалки (укорочение перкуторного звука в правой подвздошной области) и определение симптома Щеткина-Блюмберга (симптом раздражения брюшины). [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется определение артериального давления и пульса, их соотношения (индекс Алговера), числа дыханий, состояния кожных покровов (бледность,

холодные на ощупь, акроцианоз), объема диуреза (олигоурия, олигоанурия) с целью выявления признаков ИТШ. [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: При тяжелом течении заболевания у пациентов с брюшным тифом на 2-3 неделе болезни может развиваться ИТШ.

- Рекомендуется проводить щадящую поверхностную пальпацию органов брюшной полости, особенно на 2 – 3 неделе болезни. [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: На 2-3 неделе брюшного тифа в кишечнике происходит отторжение некротических масс с последующим образованием язв, что в ряде случаев может привести к перфорации кишечника и кровотечению [25, 26].

- Рекомендуется обратить внимание на наличие умеренной болезненности при пальпации живота, локальное напряжение мышц в правой подвздошной области, нарастание метеоризма, особенно при отсутствии отхождения газов, ослабление и исчезновение перистальтики по данным аускультации живота, исчезновение печеночной тупости. [1,2 ,3,4,5,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

Комментарии: На 3-й неделе заболевания, реже – в более ранние сроки (11-13 день болезни), может произойти перфорация кишечника. Наиболее часто перфорация возникает в илеоцекальной области, чаще в терминальном отделе подвздошной кишки, в 20-30 см от илеоцекального клапана в виде одного, реже двух перфоративных отверстий [25, 26].

2.3 Лабораторная диагностика

На этапе постановки диагноза:

- Рекомендуется провести общий анализ крови с исследованием лейкоформулы, общий анализ мочи, [1,2 ,3,4,5,6,11,12,26,27]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: Клинико-биохимические показатели крови меняются в зависимости от периода болезни. Общий анализ крови в первые 2-3 дня болезни характеризуется умеренным лейкоцитозом, сменяющимся лейкопенией со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ан- или эозинофилопенией, относительным лимфоцитозом. Может

быть снижено содержание гемоглобина и количество тромбоцитов, ускорение СОЭ. В разгар болезни в общем анализе мочи определяются протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия, бактериурия. В случае хронического выделения *S. Typhi* в общем анализе крови выявляется умеренный лимфоцитоз и нормоцитоз, иногда – лейкоцитоз и ускорение СОЭ. В последние годы диагностическое значение гематологических сдвигов у больных брюшным тифом снижается [1,2,3,4,5,6,11,12,26,27]

- Рекомендуется провести биохимический анализ крови: амилаза, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), исследование электролитов крови (калий, натрий, кальций).

Уровень убедительности рекомендаций D (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: В биохимическом анализе крови отмечается повышение уровня амилазы, мочевины, умеренная гиперферментемия (в 2-3 раза) (АЛТ, АСТ), гипонатриемия, гипонатриемия, гипокальциемия.

- Рекомендуется бактериологическое исследование биологического материала на наличие *S. Typhi* для подтверждения диагноза. [1,2,3,4,5,6,11,12,26,27]

Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств – 1++).

Комментарии: Диагностика основана на выявлении живых бактерий возбудителя в пробах биологических субстратов в зависимости от стадии заболевания; идентификации возбудителя по культурально-ферментативным свойствам, антигенной характеристике до уровня серологического варианта (*S. Typhi*), определения чувствительности к антимикробным препаратам и проведения молекулярно-эпидемиологических исследований. Материалом для бактериологического исследования с целью диагностики брюшного тифа являются кровь (с 1-го дня болезни, в течение всего лихорадочного периода, а в случае возникновения рецидива даже при нормальной температуре тела); в течение всей болезни - испражнения, моча, желчь (дуоденальное содержимое). *S. Typhi* могут быть также выделены из розеол, костного мозга и грудного молока. Исследование секционного материала проводится для уточнения диагноза [1,2,3,4,5,6,11,12,26,27]

- Рекомендуется определение титра специфических О-антител к антигену *S. Typhi* в РПГА. [1,2,3,4,5,6,11,12,26,27]

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: Серодиагностика брюшного тифа позволяет обнаружить специфические антитела к различным О-антигенам *S. Typhi* (1, 9, 12) и Vi-антигену. Для серологических исследований используют прозрачную негемолизированную сыворотку крови (МУ 4.2.2039-05). Исследование проводят в динамике с интервалом 7-10 дней. Важно не столько наличие "диагностического" титра (1:160 в эндемичных районах и 1:640 в эндемичных регионах и выше), сколько четырех- и более кратная динамика титра антител в парных сыворотках, начиная с 7 дня болезни (начало выработки агглютинина).

Данный метод диагностики позволяет подтвердить диагноз у 80-92% больных, в т.ч. у пациентов с легкой и стертой формами брюшного тифа.

- Рекомендуется определение ДНК *S. Typhi* в объектах окружающей среды и клиническом материале (нативных испражнениях) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР-РВ). [1,2,3,4,5,6,11,12,26,27]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1++).

Комментарии: Показанием к проведению молекулярно-генетического экспресс-метода исследования проб биоматериала является необходимость раннего подтверждения брюшного тифа. Метод ПЦР-РВ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией АмплиСенс® *Salmonella Typhi-FL* позволяет выявить ДНК *S. Typhi* в объектах окружающей среды и клиническом материале (нативных испражнениях). В основе реакции лежит детекция генов, кодирующих Vi-антиген и жгутиковый H-d-антиген *S. Typhi*.

2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости. [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- Рекомендуется проведение рентгенографии легких при выявлении аускультативных изменений в легких для дифференциальной диагностики с пневмонией. [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

2.5 Иная диагностика

- Рекомендуется проведение фиброгастроуденоскопии у пациентов с болями в животе, рвотой «кофейной гущей» с целью дифференциальной диагностики. [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуется проведение электрокардиографии с целью выявления изменений в сердце на фоне нарушений микроциркуляции, гипоксии, дистрофических изменений. [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Рекомендуется колонофиброскопия с целью проведения дифференциальной диагностики. [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

2.6. Дифференциальная диагностика [1,2,3,4,5,10,11,12,14,16,18]

Дифференциальная диагностика брюшного тифа в ряде случаев представляет значительные трудности, наиболее затруднительна диагностика в первые дни заболевания, когда выражен синдром интоксикации, нет четкого гепатолиенального синдрома и высыпаний, и брюшной тиф может напоминать грипп.

В период разгара заболевания дифференциальный диагноз проводят с заболеваниями, для которых характерны длительная лихорадка и выраженная интоксикация (паратифы, генерализованная форма сальмонеллеза, сыпной тиф, бруцеллез, грипп, пневмония, лихорадка Ку, инфекционный мононуклеоз, сепсис, милиарный туберкулез, лимфогранулематоз, коллагенозы).

Дифференциальная диагностика брюшного тифа

Проводится с учетом клинического полиморфизма и особенностей течения.

В первые дни болезни, особенно до появления четкого гепатолиенального синдрома и высыпаний, брюшной тиф может напоминать грипп.

Таблица 3

Дифференциальный диагноз брюшного тифа с другими заболеваниями

Признак	Нозологическая форма					
	брюшной тиф	грипп	пневмония	аденовирусная инфекция	милиарный туберкулёз	малярия

Сезонность	Летне-осенняя	Зимняя	Холодное время года	Осенне-зимняя	Отсутствует	Май-сентябрь
Озноб	Редко	Часто	Часто	Нет	Характерен	Характерен
Головная боль	Умеренная	Сильная	Умеренная	Слабая	Умеренная	Сильная
Боли	Не	Выражены	Умеренные	Возможны	Возможны	Выражены
Длительность лихорадки	4-6 дней-5-6 нед	До 5-6 дней	3-7 дней	3-14 дней	Длительная	До 3-4 нед
Максимум лихорадки	2-я неделя	1-2 дня	3-5-й день	Не определён	Не определён	Во время приступа
Кашель	Сухой, редкий	Сухой, затем продук-	Сухой, затем продук-	Сухой, продуктивн ый	Сухой	Не характерен
Одышка	Не характерн	Возможна	Характерна	Не характерна	Характерна	Во время приступа
Кожа лица	Бледная	Гиперемирована	Гиперемирована	Не изменена	Бледная	Гиперемирована во время
Конъюнктив, склера	Не изменены	Склерит, конъюнктивит	Инъекция конъюнктив	Плёнчатый конъюнктивит	Нет характерных	Склерит, конъюнктивит
Лимфоузлы	Не увеличены	Не увеличены	Не увеличены	Увеличены	Возможна полиаденопатия	Не увеличены
Физикальные данные	Жёсткое дыхание, единичные сухие хрипы	Жёсткое дыхание, единичные сухие хрипы	Укорочение перкуторного звука, влажные хрипы, крепитация	Жёсткое дыхание, сухие хрипы	Жёсткое дыхание, единичные сухие влажные хрипы	Изменения не характерны
Частота сердечных сокращений	Относительная брадикард	Относительная брадикарди	Тахикардия	Изменения не характерны	Тахикардия	Тахикардия
Гепатоспленомегалия	Типична	Не наблюдают	Редко	Часто	Возможна	Постоянно

Картина крови	Лейко- и нейтропения со сдвигом влево, анэозинофилия	Лейкопения, лимфоцитоз	Нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличение СОЭ	Неспецифическая	Неспецифическая	Анемия, лейкопения
---------------	--	------------------------	---	-----------------	-----------------	--------------------

3. Лечение

Тактика ведения больных брюшным тифом:

- Все больные брюшным тифом подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар по клиническим и эпидемическим показаниям.
- Госпитализацию больных осуществляют в течение первых трех часов, в сельской местности в течение 6 часов после получения экстренного извещения.
- На территориях с эндемичной заболеваемостью брюшным тифом провизорной госпитализации подлежат лица с лихорадочным состоянием невыясненного происхождения, продолжающимся более трех дней, с обязательным исследованием крови на гемокультуру.
- Вновь поступивших больных размещают отдельно от реконвалесцентов.
- Лечение зависит от тяжести течения болезни и от сроков болезни.

Лечение больных брюшным тифом должно быть комплексным и проводиться в нескольких направлениях:

- охранительный режим;
- тщательный гигиенический уход со стороны медицинского персонала за больными, находящимися в тяжелом состоянии;
- лечебное питание;
- воздействие на возбудителя;
- дезинтоксикация и восстановление гомеостаза;
- контроль водно-электролитного баланса (при необходимости);
- ликвидация структурно-функциональных изменений желудочно-кишечного тракта;

- *восстановление нормальной микрофлоры кишечника.*

Комментарии: *Важным условием успешного лечения является соблюдение больными на всем протяжении острого периода постельного режима (при осложнениях - строго постельного режима) и диеты. Постельный режим должен соблюдаться в период лихорадки и в первые 7 дней нормальной температуры. С 6-7-го дня нормальной температуры разрешается сидеть, а с 10-12-го дня - ходить. Больному запрещены резкие движения, подъем тяжести и натуживание во время дефекации. Врачу запрещается грубая глубокая пальпация брюшной полости, особенно на 2-3 недели болезни! Расширение режима проводится очень осторожно, постепенно, под тщательным контролем общего состояния больного и показателей функции желудочно-кишечного тракта (клинических, лабораторных и инструментальных).*

Диета должна быть разнообразной и легкоусвояемой. Пищу готовят на пару, в полужидком протертом виде (слизистые супы, полужидкие каши, яйца всмятку, омлет, картофельное пюре, белые сухари, печеные яблоки). Исключаются блюда с грубой клетчаткой. На весь период постельного режима назначают комбинированный стол на основе диеты 4 и 13. Количество жидкости составляет до 1,5-2 литров в сутки (чай, морс, настой шиповника). С 11-го дня нормальной температуры больного переводят на диету в пределах стола 2 по Певзнеру, которая рекомендуется больному в течение месяца после выписки.

Важное значение имеет уход за больным (ежедневный туалет полости рта, слизистой губ, профилактика образования пролежней) и контроль за состоянием стула.

3.1 Консервативное лечение

3.1.1 Этиотропная терапия

Общие принципы этиотропной терапии

- *1. Этиотропное лечение больных назначается после установления клинико-эпидемиологического диагноза.*
- *2. Антибактериальная терапия проводится с учетом чувствительности *S. Typhi* к АМП.*
- *3. Комбинированная антибактериальная терапия применяется только для лечения больных с тяжелым течением (фторхинолоны и аминогликозиды; цефалоспорины и аминогликозиды, ципрофлоксацин и амоксициллин/или триметоприм).*
- *4. Длительность курса антибактериальной терапии при брюшном тифе определяется фенотипом *S. Typhi*, видом АМП и тяжестью течения болезни.*
- *5. Лечение брюшного тифа у беременных проводится амоксицилином и препаратами из группы цефалоспоринов 3-ого поколения.*

- 6. Лечение рецидивов АБП проводится с учетом результатов определения чувствительности штаммов *S. Typhi* к АМП, выделенных от больных. [1,2,3,4,5,6,9,11,12,19,21,23]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств - 1).

3.1.2 Патогенетическая терапия

Цель патогенетической терапии:

- уменьшение интоксикации;
 - профилактика специфических осложнений (ИТШ, кровотечение, перфорация кишечника);
 - коррекция нарушений водно-электролитного баланса;
 - ликвидация структурно-функциональных изменений желудочно-кишечного тракта;
 - восстановление нормальной микрофлоры кишечника.
- С целью дезинтоксикации рекомендуется применение 10% раствора глюкозы, полиионные (ацесоль) и изотонические солевые растворы (стереофунгин, физиологический раствор). [1,2,3,4,5,9,11,12,18]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- С антиоксидантной целью рекомендуется введение 5% раствора аскорбиновой кислоты (внутривенно), витамина Е (перорально). [1,2,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Для профилактики и лечения ДВС-синдрома рекомендуются дезагреганты (пентоксифиллин, аминофиллин, коллоидные растворы), антикоагулянты (гепарин 5-10 тыс. ед. в сутки кратковременно под контролем АЧТВ, ВСК), ангиопротекторы (рутин, пармидин, этамзилат натрия (дицинон)), ингибиторы протеаз и свежезамороженная плазма. [1,2,3,4,5,6,7,8,11,12,15]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- При интенсивной терапии ИТШ рекомендуются с целью восстановления ОЦК глюкозо-солевые растворы и коллоиды (желатиноль, СЗП, альбумин) в изоволемическом режиме (3:1), для оптимизации гемодинамики глюкокортикоиды (ГКС) в разовой дозе от 2-3 до 6 мг/кг массы, при отсутствии эффекта или при шоке III ст. - допамин (0,5% или 4% по 5 мл), для коррекции КЩС буферные солевые

растворы и 4% раствор гидрокарбоната натрия, для купирования ДВС-синдрома ангиопротекторы и ингибиторы протеаз, кислородотерапия, подключение ИВЛ. [1,2 ,3,4,5,6, 7,8,11, 12,15]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств - 2).

- С целью коррекции дегидратации, гипокалиемии, гипонатриемии рекомендуются введение солевых растворов (ацесоль, хлосоль, лактосоль, квартосоль, квинтасоль), а также препараты калия – 4% раствор калия хлорида 20-60 мл/сутки, калия и магния аспарагинат (панангин, аспаркам). [1,2 ,3,4,5,6, 7,8,11, 12,15]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

- Реконвалесцентов брюшного тифа из стационара рекомендуется выписывать после исчезновения клинических симптомов и отрицательного трехкратного исследования кала и мочи и однократного исследования желчи. [1,2 ,3,4,5,6,11,12]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 3).

Комментарии: *Первое исследование проводят спустя 5 дней после установления нормальной температуры, последующие - с пятидневным интервалом. Желчь исследуется на 10 день нормальной температуры. Реконвалесцентов, получавших антибиотики, выписывают из стационара не ранее 21 дня. Лиц, не получавших антибиотики, - не ранее 14 дня после начала апиреksии. Обнаружение S.Typhi в процессе контрольного (перед выпиской из стационара) лабораторного обследования при отсутствии у больного, не относящегося к категории работников отдельных профессий, производств и организаций, признаков болезни не является противопоказанием к выписке из стационара.*

Обнаружение S.Typhi в процессе контрольного лабораторного обследования при отсутствии у больного, относящегося к категории работников отдельных профессий, производств и организаций, признаков болезни является основанием для проведения повторного курса лечения. В случае продолжающегося выделения S.Typhi такой больной подлежит выписке из стационара с последующей постановкой на диспансерный учет с указанием на бактерионосительство S.Typhi и отстраняется от работы.

Реконвалесцентов, не относящихся к "декретированной группе", у которых в процессе контрольного лабораторного обследования диагностируется выделение S.Typhi, задерживают в больнице и проводят дополнительный комплекс лечения.

Если возбудитель продолжает регистрироваться через 1,5-3 месяца после клинического выздоровления, реконвалесцента выписывают домой с указанием на бактерионосительство S.Typhi. от работы не отстраняют.

3.2 Хирургическое лечение

Проводится при развитии специфических осложнений.

4. Реабилитация и диспансерное наблюдение

4.1 Реабилитация [1,2,3,4,5,6,11,12]

При выписке из стационара реконвалесцентов брюшного тифа врач оформляет и передает в поликлинику выписку из истории болезни, включающую клинический и этиологический диагнозы заболевания, данные о проведенном лечении, результаты обследования больного на бактерионосительство, рекомендации по его диспансеризации. При выписке из стационара больничный лист продлевается на 10 дней, при необходимости врач КИЗ может продлить его еще на 5 дней.

Учитывая существующую вероятность формирования хронического бактерионосительства, каждому переболевшему брюшным тифом вручается специальная санитарно-просветительная памятка. Кроме того, переболевшему и повседневно общающимся с ним лицам (членам семьи) дополнительно разъясняется опасность заражения, необходимость строгого соблюдения правил личной гигиены и порядок проведения текущей дезинфекции.

В период реконвалесценции пациенту рекомендуется избегать тяжелого физического труда, тряски езды, переохлаждения и перегревания, посещения бани и сауны, занятий спортом в течение полугода. Категорически запрещается употребление любых спиртных напитков, жирной и острой пищи в течение полугода.

4.2 Диспансерное наблюдение [1,2,3,4,5,6,11,12]

Диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими брюшной тиф, регламентируется СП 3.1.1.2137-06.

Частота обязательных контрольных обследований врачом-инфекционистом КИЗ:

1. В течение первых двух месяцев после выписки 1 раз в неделю с термометрией;
2. В третий месяц 1 раз в две недели с термометрией.

Перечень и периодичность лабораторных и других специальных исследований:

1. Бактериологическое исследование кала и мочи с интервалом 2 дня (через 10 дней после выписки) 5-кратно;
2. Бактериологическое исследование кала и мочи ежемесячно -3 месяца;
3. Бактериологическое исследование желчи и РПГА с О9 и Vi диагностикумом на 4-ом месяце после выписки;

4. Бактериологическое исследование кала и мочи и серологическое исследование крови однократно через год после выписки.

Консультации специалистов в период диспансерного наблюдения:

Для решения вопроса о переводе на другую работу лиц декретированной группы при стойком бактерионосительстве (3 и более месяца) - консилиум терапевта, инфекциониста и эпидемиолога.

В процессе диспансеризации во время контрольных ежемесячных осмотров обращают внимание на самочувствие больного (общая слабость, повышенная утомляемость, нарушения аппетита, наличие явлений дискомфорта или болей в животе), характер стула (оформленный или неоформленный), наличие субфебрилитета и нормализации размеров печени и селезенки.

Для диагностики последствий брюшного тифа в ряде случаев требуется применение целенаправленных диагностических лабораторных и инструментальных методов, консультации специалистов. Кроме того, в процессе наблюдения за этой категорией пациентов могут возникать различные экспертные вопросы, касающиеся профессиональной деятельности, службы в армии и т.п. Поэтому целесообразно разделить объём лечебно-диагностической помощи на две ступени.

Первая ступень осуществляется на уровне поликлиники врачом КИЗ или участковым врачом-терапевтом совместно с невропатологом, нефрологом и, при необходимости, подключением других узких специалистов амбулаторной сети.

Вторая ступень используется при выявлении той или иной патологии, требующей проведения более детального клинического, лабораторного и инструментального обследования, а также при необходимости решения экспертных вопросов. На второй ступени к диагностическому и лечебному процессу привлекаются врачи и диагностические службы специализированных отделений стационаров.

При отсутствии жалоб и изменений со стороны внутренних органов по истечении срока диспансерного наблюдения, пациенты, перенесшие брюшной тиф, снимаются с учета.

5. Профилактика

Общие подходы к профилактике брюшного тифа регламентируются СП

Вакцинация населения против брюшного тифа проводится по эпидемиологическим показаниям, при этом учитываются эпидемиологическая обстановка, уровни

заболеваемости и санитарно-коммунального благоустройства населенных пунктов. [1,2,3,4,5,6,17,18,29]

Профилактическая иммунизация населения проводится:

1. на территориях, где уровень заболеваемости превышает 25 случаев на 100 тыс. населения;

среди взрослых из групп риска: работники, занятые в сфере коммунального благоустройства (работники, обслуживающие канализационные сети, сооружения и оборудование), а также предприятий по санитарной очистке населенных мест, сбору, транспортировке и утилизации бытовых отходов; лица, работающие с живыми культурами брюшного тифа; работники инфекционных больниц и отделений (для больных кишечными инфекциями; военные и лица (туристы), выезжающих в тропические страны Азии, Африки и Латинской Америки; члены семей хронических бактерионосителей, находящихся с последними в постоянном общении в гигиенически неблагоприятных условиях, способствующих заражению.

Масштабность массовой иммунизации ограничивается экстремальными условиями военных конфликтов, землетрясений, наводнений и т.п., влекущими за собой интенсивную миграцию населения и его размещение в лагерях для переселенцев (беженцев) и временных жилищах.

По эпидемиологическим показаниям прививки проводят также при угрозе возникновения эпидемий и вспышек (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводных и канализационных сетях и т.п.).

Вакцинацию населения на гиперэндемичных по брюшному тифу территориях следует проводить за 1-2 месяца до начала сезонного подъема заболеваемости.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. Этап постановки диагноза			
1	Выполнен осмотр врачом-инфекционистом не позднее 20 мин от момента поступления в стационар	1	A
2	Выполнен осмотр врачом-хирургом до 30 минут от момента поступления в стационар (при наличии показаний)	1	A
3	Выполнен осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом до 30 минут от момента поступления в стационар (при наличии показаний)	1	A

4	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	1	A
5	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, билирубин, <u>мочевина</u> , <u>α-амилаза</u> , электролиты)	2	B
6	Выполнено определение основных групп крови (A, B, 0) и резус-принадлежности	1	A
7	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2	B
8	Выполнено определение гемо-, копро- и урокультуры S.Typhi или ДНК S.Typhi методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в нативных испражнениях до 3-х часов от момента поступления в стационар	1	A
9	Выполнено определение специфических антител к антигенам S.Typhi методом реакции пассивной гемагглютинации в парных сыворотках с интервалом 7-10 дней	2	B
10	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) или компьютерная томография органов брюшной полости или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости	2	B
11	Выполнено контрольное ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	2	B
12	Своевременно диагностирована перфорация кишки и/или разрыв селезенки и в течение 30 минут осуществлен перевод в хирургическое отделение	1	A
2. Этап лечения			
13	Проведена терапия антибактериальными лекарственными препаратами с <u>учетом чувствительности S.Typhi</u> к антимикробным препаратам	1	A
14	Проведена инфузионная терапия (при отсутствии медицинских противопоказаний)	1	A
15	Достигнуто улучшение или купированы симптомы интоксикации (инфекционно-токсического шока и/или инфекционно-токсической энцефалопатии)	1	A
16	Достигнуто улучшение или купированы симптомы кишечного кровотечения	1	A
17	Достигнуто отсутствие S.Typhi в контрольных исследованиях кала и мочи к моменту выписки из стационара	1	A

Список литературы

1. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. //Инфекционные болезни: национальное руководство- 2-е изд., перераб. и доп./ М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. (Серия «Национальные руководства»).
2. В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. // Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. 1008 с.
3. Г. К. Аликеева [и др.] ; ред.: Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгерова. // Инфекционные болезни: учебник- 2-е изд., перераб. и доп. / М. : ГЭОТАР -Медиа, 2016.
4. Е.П. Шувалова, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко.//Инфекционные болезни : учебник для студентов медицинских вузов. 8-е изд., перераб. и доп. / СПб. : СпецЛит, 2016. 783 с.
5. сост. Д. А. Валишин [и др.]//Лекции по тропическим болезням: учеб. пособие / Уфа.: Баш. гос. мед. ин-т, - 2016.
6. под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина.//Лабораторная диагностика инфекционных болезней : справочник / М. : Бином, 2014. 648 с.
7. сост. Д. А. Валишин [и др.]// Неотложные состояния в клинике инфекционных болезней: учеб. пособие / Уфа: ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. - 2014.- Ч. 1 / - 78 с.
8. сост. Д. А. Валишин. //Неотложные состояния в клинике инфекционных болезней : учеб. пособие / Уфа: ГБОУ ВПО "БГМУ" МЗ РФ. - 2014.- Ч. 2 / - 2014. - 90 с.
9. Попова Л.Л., Юрченко Н.Г., Роганова И.В., Стребкова Е.А., Константинов Д.Ю., Русинова Н.И., Стальнова Г.Л., Якимаха Г.Л. //Диагностика и лечение наиболее распространенных инфекционных болезней Учебное пособие. /Самара, 2013. С. 62-64.
10. А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. //Дифференциальная диагностика инфекционных болезней / М. : МИА, 2013. 496 с.
11. Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов, М.Г. Кулагина, Л.Е. Бродов.//Острые кишечные инфекции : руководство. 2-е изд., перераб. и доп. / М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 400 с.
12. под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова.//Руководство по инфекционным болезням: в 2кн. 4-е изд., доп. И перераб./ СПб. : Фолиант, 2011. Кн. 1.664с.
13. сост. Д. Х. Хунафина [и др.]//Классификация инфекционных болезней : учеб.-метод. пособие / Уфа: ГОУ ВПО БГМУ , 2011.
14. А. Н. Бурганова [и др.]//Диарея в дифференциальной диагностике инфекционных болезней: учеб. пособие / Уфа: Баш. гос. мед. ун-т, 2010. - 83 с
15. Шайхуллина Л.Р., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Бурганова А.Н., Галиева А.Т., Старостина В.И.//Неотложная терапия инфекционных заболеваний /В

- сборнике: Новые и возвращающиеся инфекции. Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Ответственный редактор Г.М. Хасанова. 2016. С. 85-89.
16. Валишин Д.А., Мамон А.П., Мурзабаева Р.Т., Мамон М.А., Бурганова А.Н., Гайдукевич С.Р., Гумерова Р.З., Авхатова А.Ф.//Дифференциальная диагностика кишечных инфекций /В сборнике: Фундаментальные и прикладные аспекты современной инфектологии сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 2-х томах. Ответственный редактор Г.М. Хасанова. 2016. С. 52-55.
 17. Ратников Н.Н., Акимкин В.Г., Азаров И.И., Коваленко А.Н.//Актуальность проблемы иммунопрофилактики брюшного тифа на опыте применения вакцины ВИАНВАК в эндемичном по брюшному тифу регионе /Медицинский алфавит. 2016. Т. 2.№ 32 (295). С. 24-28.
 18. Крамарь О.Г., Попов С.Ф.//Брюшной тиф/Учебно-методическое пособие для студентов высших учебных учреждений / Министерство здравоохранения Российской Федерации; Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, 2016.
 19. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Тюленев С.В., Трифонова Г.Ф., Калинина О.В.//Особенности резистентности к антимикробным препаратам возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на территории российской федерации в 2005-2016 гг/Профилактическая и клиническая медицина. 2017. № 2 (63). С. 14-19.
 20. Иоскевич Н.Н.//Хирургическое лечение осложнений брюшного тифа/В сборнике:Актуальные проблемы медицины/материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. 2017. С. 344-348.
 21. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Войтенкова Е.В.//Методические особенности определения чувствительности возбудителя брюшного тифа к антимикробным препаратам/Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6.№ . С. 40.
 22. Закирова Ж.С., Жолдошев С.Т., Ташов К.Э.//Клиническая оценка и эпидемиологическая характеристика брюшного тифа/Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 3.№ 6. С. 46-50.
 23. Аитов К.А., Боброва Н.К.//Современное течение брюшного тифа и эффективность антибактериальной терапии/В сборнике: Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций. Материалы Всероссийской научно-практической

- конференции, посвященной 120-летию первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. 2016. С. 21-22.
24. Тагожонов З.Ф., Одинаев Н.С., Одинаева К.Н., Файзуллоева С.М.//Типы и причины нарушения гемодинамики при брюшном тифе/Наука и инновация. 2016. № 2 (10). С. 11-16.
25. Тагожонов З.Ф., Одинаев Н.С., Одинаева К.Н., Муминова Д.И., Назаров Э.И.//Инфекционно-токсическое поражение органов кровообращения при брюшном тифе/Наука и инновация. 2016. № 2 (10). С. 66-71.
26. Сбойчаков В.Б., Кафтырева Л.А.//Современные эпидемиологические особенности и лабораторная диагностика брюшного тифа/в сборнике:инновации в медицинской, фармацевтической, ветеринарной и экологической микробиологии к 135-летию со дня рождения академика В.М. Аристовского : Всероссийская научно-практическая конференция. 2017. С. 216-218.
27. Егорова С.А., Войтенкова Е.В., Кафтырева Л.А.//Особенности лабораторной диагностики брюшного тифа/Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 995.
28. Moser-van der Geest N, Schibli A, Huber LC.//[CME: Typhoid Fever - Clinical Manifestation, Diagnosis, Therapy and Prevention]./ Praxis (Bern 1994). 2019;108(14):937-943. doi: 10.1024/1661-8157/a003319. German.
29. Dahora LC, Jin C, Spreng RL, Feely F, Mathura R, Seaton KE, Zhang L, Hill J, Jones E, Alam SM, Dennison SM, Pollard AJ, Tomaras GD.// IgA and IgG1 Specific to Vi Polysaccharide of Salmonella Typhi Correlate With Protection Status in a Typhoid Fever Controlled Human Infection Model. / Front Immunol. 2019 Nov 1;10:2582. doi: 10.3389/fimmu.2019.02582. eCollection 2019.
30. Kim S, Lee KS, Pak GD, Excler JL, Sahastrabudhe S, Marks F, Kim JH, Mogasale V.//Spatial and Temporal Patterns of Typhoid and Paratyphoid Fever Outbreaks: A Worldwide Review, 1990-2018./Clin Infect Dis. 2019 Oct 30;69(Supplement_6):S499-S509. doi: 10.1093/cid/ciz705.
31. Cruz Espinoza LM, McCreedy E, Holm M, Im J, Mogeni OD, Parajulee P, Panzner U, Park SE, Toy T, Haselbeck A, Seo HJ, Jeon HJ, Kim JH, Kwon SY, Kim JH, Parry CM, Marks F.//Occurrence of Typhoid Fever Complications and Their Relation to Duration of Illness Preceding Hospitalization: A Systematic Literature Review and Meta-analysis./Clin Infect Dis. 2019 Oct 30;69(Supplement_6):S435-S448. doi: 10.1093/cid/ciz477.

Приложение А1. Состав рабочей группы

- 1. Арсланова Лира Валерьевна** – к.м.н. Доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России
- 2. Беляева Наталья Михайловна** – д.м.н. профессор, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
- 3. Бурганова Алена Наиповна** – к.м.н. Доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России
- 4. Валишин Дамир Асхатович** – доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России
- 5. Иванова Людмила Петровна** – к.м.н. доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
- 6. Кафтырева Лидия Алексеевна** – д.м.н. ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, заведующая лабораторией кишечных инфекций
- 7. Никифоров Владимир Владимирович** – д.м.н. профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, главный инфекционист Федерального медико-биологического агентства РФ,
- 8. Погорельская Лидия Васильевна** – д.м.н. профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России
- 9. Соколова Любовь Васильевна** – к.м.н. доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России
- 10. Шайхуллина Лиана Робертовна** – к.м.н., Доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ России
- 11. Шахмарданов Мурад Зияудинович** – д.м.н. профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ЛФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Все члены рабочей группы являются членами Некоммерческого партнерства «Национальное общество инфекционистов» (НОИ)
Конфликт интересов отсутствует

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория клинических рекомендаций:

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач-гастроэнтеролог;
4. Врач общей практики;
5. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

Определение уровней достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для диагностических вмешательств

Таблица П1 – Уровни достоверности доказательности для диагностических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом ¹
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

¹Общепринятым стандартом КИ диагностических вмешательств является одномоментный дизайн исследования, в котором к каждому включённому пациенту параллельно и в одинаковых условиях применяются исследуемый диагностический метод и референсный метод, являющийся «золотым стандартом» диагностики изучаемого заболевания или состояния, при этом исследуемый и референсный методы должны применяться независимо друг от друга (т.е. исследуемый метод не может быть частью референсного) и должны интерпретироваться исследователем без знания результатов применения другого метода (рекомендуется использовать ослепление)

Таблица П2 – Шкала определения УУР для диагностических вмешательств

УУР	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица П3. Возможные комбинации УДД и УУР для диагностических вмешательств

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1=Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры исследований с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
2=Отдельные исследования с контролем референсным методом	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	А
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество;	В

	2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
3=Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования референсным методом не являющимся независимым от исследуемого метода	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	В
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество; 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными*	С
4=Несравнительные исследования, описание клинического случая		С
5=Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов		С

*Если оценивается одно КИ, то данное условие не учитывается

Определение уровня достоверности доказательств и убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

Таблица П4 - Уровни достоверности доказательности для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Иерархия дизайнов клинических исследований по убыванию уровня достоверности доказательств от 1 до 5
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и системные обзоры исследований любого дизайна за исключением рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнения экспертов

Таблица П5 – Шкала определения уровни убедительности рекомендаций для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УУР	Расшифровка
А	Однозначная (сильная) рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выходы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Низкая (слабая) рекомендация – отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Приложение А3. Связанные документы

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, № 48, ст. 6724);
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;
3. Приказ Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января регистрационный № 23010;
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2011 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный №18247;
5. Приказ Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1629н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;
6. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 17 марта 2008 г. N 88 "О мерах по совершенствованию

мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней";

7. Безопасность работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней. Санитарно-эпидемиологические правила (СП 1.3.2322-08 с изм. и доп. 2 июня 2009 г., 29 июня 2011 г.);
8. Биологические и микробиологические факторы. Бактериологическая диагностика брюшного тифа и паратифов А, В и С. Методические рекомендации (Утв. 29 декабря 2007 г. N 0100/13745-07-34);
9. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика острых кишечных инфекций» (СП 3.1.1.3108-13);
10. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 16.11.2006 N 31 "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.1.2137-06" (вместе с "СП 3.1.1.2137-06. 3.1.1. Профилактика инфекционных заболеваний. Кишечные инфекции. Профилактика брюшного тифа и паратифов. Санитарно-эпидемиологические правила") (Зарегистрировано в Минюсте РФ 22.12.2006 N 8660);
11. Санитарно-эпидемиологические правила «Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней» (СП 3.1/3.2.3146-13);
12. Методические указания «Профилактика инфекционных болезней. Организация работы в очагах инфекционных и паразитарных болезней» (МУ 3.1.3114/1-13. 3.1.);
13. "МУ 4.2.2039-05. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания" (утв. Роспотребнадзором 23.12.2005).

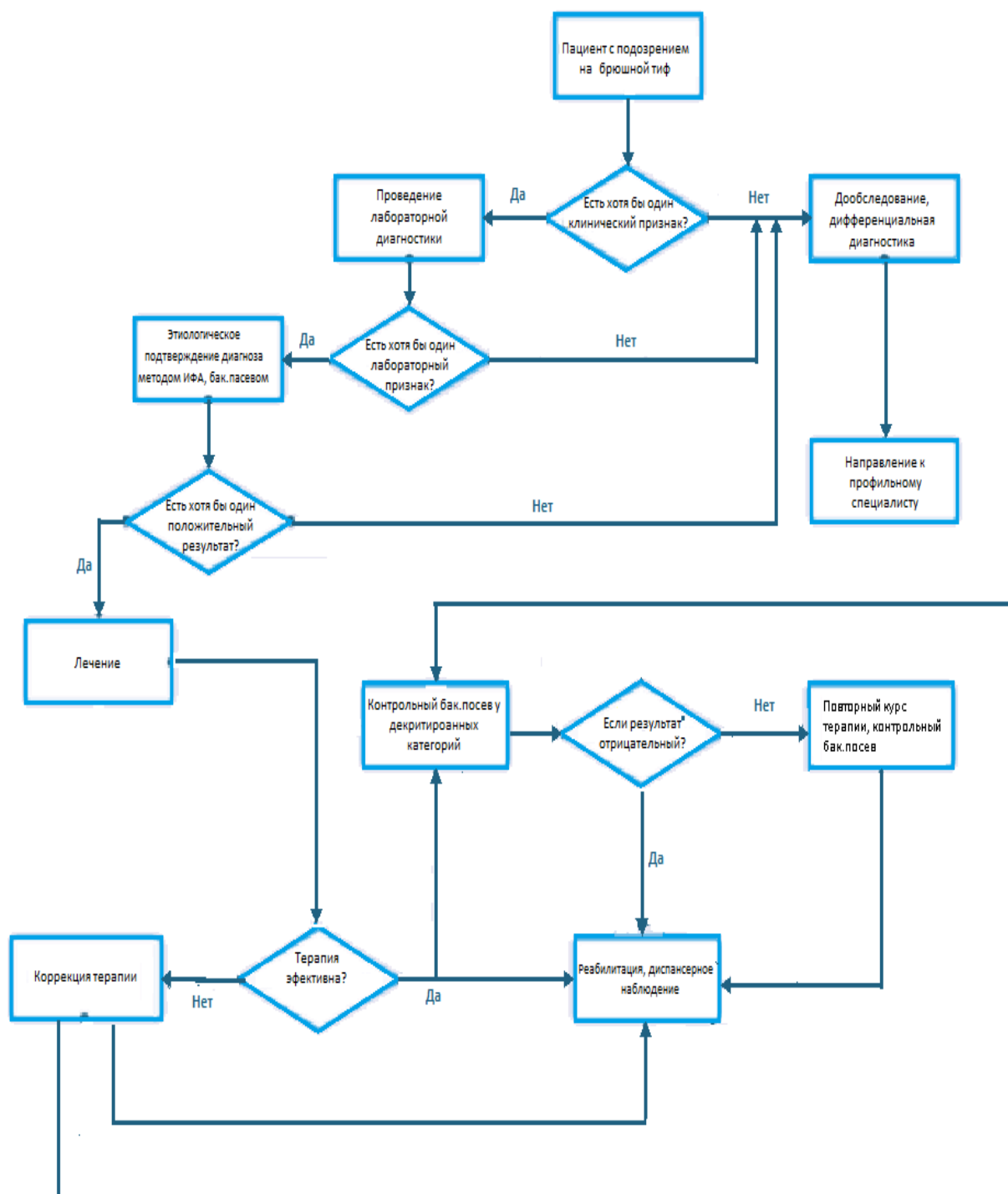
Форма помощи

Несмотря на планирование проведения диагностических и лечебных мероприятий пациентам при брюшном тифе, помощь носит **неотложный характер**. Позднее начало комплексной терапии, в том числе этиотропной, приводит к более длительному течению заболевания, к запоздалой диагностике осложнений и может ухудшить прогноз болезни у конкретного больного.

Условия оказания медицинских услуг

При обращении пациента в тяжелом состоянии необходимо *cito!* в день обращения направить в инфекционный стационар. Все больные подлежат госпитализации в инфекционный стационар. После выписки из инфекционной больницы реабилитация и диспансерное наблюдение реконвалесцентов брюшного тифа осуществляется в поликлинике по месту жительства.

Приложение Б. Алгоритм ведения пациента



Приложение В. Информация для пациента

1. __ Популяция штаммов *S.Typhi*, выделенных от пациентов на территории Российской Федерации в 2005-2014 гг., гетерогенна по чувствительности к АМП:

- Штаммы, чувствительные ко всем тестируемым АМП* (аминопенициллины (*Ампициллин*), цефалоспорины 3-4 поколения (*Цефтазидим, Цефотаксим, Цефепим*), карбапенемы (*Меропенем*), хинолоны (*Налидиксовая кислота, Ципрофлоксацин, Пефлоксацин*), *Хлорамфеникол, Сульфаметоксазол+Триметоприм*, аминогликозиды

(Гентамицин, Тобрамицин, Амикацин), Азитромицин). Доля в популяции составляет 10-12%.

- Штаммы, характеризующиеся множественной резистентностью к пяти представителям АМП: Ампициллину, Хлорамфениколу, Тетрациклину, Сульфаметоксазол+Триметоприм(у), Хинолонам. Доля в популяции - 2-3%.

- Штаммы, устойчивые к хинолонам, чувствительные к другим группам АМП. МПК ципрофлоксацина > 0,06 мг/л (доля в популяции - 84,4-87,8%). Большая часть штаммов S.Typhi (77,6 - 82,2%) имеют относительно невысокую МПК ципрофлоксацина - 0,12-0,25 мг/л. До 2014 г. такие штаммы относили к фенотипу «S.Typhi с резистентностью низкого уровня к фторхинолонам», а выявляли по резистентности к налидиксовой кислоте.

- Штаммы, характеризующиеся устойчивостью высокого уровня к ципрофлоксацину (МИК выше 6,0 мг/л). Доля в популяции - 2,2-10,2%.

2. По данным ВОЗ, большинство штаммов S.Typhi обладает множественной устойчивостью к Ампициллину, Сульфаметоксазол+Триметоприм(у), Хлорамфениколу и резистентны к фторхинолонам.

3. Применение Налидиксовой кислоты повышает вероятность развития резистентности к ципрофлоксацину из-за перекрестной антибиотикорезистентности.

4. Эффективно использование Азитромицина или цефалоспоринов третьего поколения.

5. Фторхинолоны и Цефиксим являются препаратом выбора для лечения больных брюшным тифом.

6. Азитромицин и Цефиксим - альтернативный препарат, применяемый при развитии резистентности к фторхинолонам.

7. В случае отсутствия данных о чувствительности S.Typhi к АМП препаратами выбора являются Азитромицин и Гатифлоксацин.

8. Замена АМП необходима, если в течение 48 часов от начала этиотропного лечения не наблюдается улучшение состояния больного брюшным тифом (снижение температуры тела, уменьшение симптомов интоксикации, улучшение аппетита).

Приложение Г. Тактика ведения больных при остром и хроническом носительстве S. Typhi

Лечение больных с острым и хроническим бактерионосительством должно быть направлено не столько на элиминацию возбудителя, сколько на перевод активного, декомпенсированного процесса в стадию компенсации (латенции).

При остром бактерионосительстве после определения чувствительности *S. Typhi* к антибиотикам, производится назначение АМП на 2–3 недели. При выборе средств лечения должны учитываться сопутствующие заболевания, чувствительность к антибактериальным препаратам, переносимость препаратов и противопоказания к ним. В условиях стационара следует провести курс максимально активной комплексной терапии (антибактериальной, иммуномодулирующей, антиоксидантной (витамины группы Е, В, С), а также обследовать больных на наличие сопутствующих заболеваний (описторхоз, холецистит, панкреатит и т.д.) с последующим лечением.

Лечения острых и хронических бактерионосителей должно быть комплексным и включать лекарственные препараты, обладающие способностью:

1) в достаточной концентрации проникать внутрь макрофага и оказывать на находящиеся в нем *S. Typhi* бактерицидное действие. Эффективным является *Ампициллин* по 2,0 г 4 раза от 2 недель при остром и до 4 недель при хроническом бактерионосительстве) при условии чувствительности к выделенному штамму.

Учитывая, что при хроническом бактерионосительстве происходит трансформация *S. Typhi* в L-формы, теряющие способность к реверсии лишь после трехнедельного воздействия антибиотиков, лечение должно продолжаться более 3-х недель. В случаях непереносимости ампициллина назначаются *Фторхинолоны*, *Цефалоспорины 3-его поколения* или *Сульфаметоксазол + Триметоприм* с той же длительностью. В результате лечения бактериовыделение прекращается у значительного числа носителей на разные сроки (от 2-х до 5 и более лет), снижается их эпидемиологическая опасность как источника инфекции.

- 2) усиливать фагоцитарную и ферментативную клеточную активность;
- 3) оказывать иммуномодулирующее действие;
- 4) усилить антиоксидантное действие.

Обнаружение тифо-паратифозных микробов у больных в период поздней реконвалесценции в кале, моче или желчи является прямым показанием к проведению двухнедельного курса терапии антибиотиками и иммуномодуляторами (*Азоксимера бромид*, *Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин*, *Альфа-глутамил-триптофан*, *Тимуса экстракт* и др.).

Учитывая значительные изменения микрофлоры кишечника, нарушение синтеза витаминов группы В у бактерионосителей, при всех схемах лечения необходимо назначение *фолиевой кислоты* и *витаминов группы В* в течение 2-х недель. Для восстановления нормальной микрофлоры кишечника по показаниям нужно применять пре- и пробиотические препараты (вид препарата, доза и длительность курса определяется

индивидуально).

Приложение Г2. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации

<u>Лекарственная группа</u>	<u>Лекарственные средства</u>	<u>Показания</u>	<u>Уровень доказательности</u>
<u>Фторхинолоны (J01MA)</u>	Ципрофлоксацин *3* Пефлоксацин *3* Офлоксацин *3* Гатифлоксацин *3*	<u>Среднетяжелое и тяжелое течение при отсутствии резистентности возбудителя</u>	<u>А</u>
<u>Цефалоспорины III-го поколения (J01DD)</u>	Цефтазидим *3* Цефтриаксон *3* Цефотаксим *3* Цефиксим *3*	<u>При среднетяжелом и тяжелом течении, лекарственной аллергии на другие антибиотики, отсутствии эффекта при использовании антибиотиков других групп при отсутствии резистентности возбудителя</u>	<u>А</u>
<u>Цефалоспорины II поколения (J01DC)</u>	Цефамандол *3*	<u>Среднетяжелое и тяжелое течение при отсутствии резистентности возбудителя</u>	<u>А</u>
<u>Макролиды (J01FA)</u>	Азитромицин *3*	<u>Среднетяжелое и тяжелое течение при резистентности возбудителя к антибиотикам других групп</u>	<u>В</u>
<u>Хлорамфениколы (J01BA)</u>	<u>Хлорамфеникол *3*</u>	<u>Среднетяжелое и тяжелое течение, при отсутствии резистентности возбудителя</u>	<u>А</u>
<u>Аминогликозиды (J01GB)</u>	Гентамицин *3*	<u>Тяжелое течение в составе комбинированной терапии</u>	<u>А</u>
<u>Сульфаниламиды (J01EE)</u>	Сульфаметоксазол + Триметоприм *3*	<u>В комплексном лечении при брюшном тифе и бактерионосительстве при непереносимости</u>	<u>А</u>

		<u>других антибиотиков или резистентности к ним</u>	
Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта (A03FA)	Домперидон *3 Метоклопрамид *3*	<u>В комплексном лечении любой степени тяжести болезни, преимущественно в период реконвалесценции</u>	<u>C</u>
<u>Энтеросорбенты (A07B)</u>	Полиметилсилоксана полигидрат *3 Рекицен –РД *3 Кремния диоксид коллоидный *3 Пектовит *3	<u>В комплексном лечении любой степени тяжести болезни</u>	<u>C</u>
Антидоты (V03AB)	Димеркаптопропансульфонат натрия *3*	<u>Острый период, бактерионосительство</u>	<u>B</u>
Прочие витамины (A11HA)	Токоферол (витамин E) *3*		
<u>Витамины и витаминоподобные средства (A11GA)</u>	Аскорбиновая кислота (Витамин С) *3*		
<u>Растворы влияющие на водно-электролитный баланс (B05BB)</u>	Калия хлорид+ Натрия ацетат+Натрия хлорид *3* Натрия хлорид+Калия хлорид+Натрия гидрокарбонат+Натрия ацетат *3*	<u>Нарушение водно-электролитного баланса, интоксикация.</u>	<u>B</u>
<u>Стероидные гормоны (H02AB)</u>	Преднизолон *3* Дексаметазон *3*	<u>Тяжелое течение, ИТШ, аллергическая реакция, кишечное кровотечение</u>	<u>B</u>
НПВС — Бутилпиразолидины (M01AA)	Фенилбутазон *3	<u>Среднетяжелое и тяжелое течение в комплексной терапии</u>	<u>B</u>
<u>НПВС — Производные уксусной кислоты и родственные соединения (M01AB01)</u>	Индометацин *3*		
Иммуномодулирующее средство (иммуномодуляторы другие) (L03AX)	Аргинил - альфа - аспартил - лизил - валил - тирозил - аргинин *3	<u>Период реконвалесценции с целью предотвращения формирования бактерионосительства</u>	<u>D</u>
<u>Иммуномодулирующие препараты (L03AA)</u>	Альфа-глутамил-триптофан *3		
Иммуномодулирующее средство	Глюкозаминилмурамилдипептид *3		

(иммуномодуляторы другие) (L03A)			
Иммуномодулирующее средство (иммуномодуляторы другие) (L03A)	Азоксимера бромид *3		
<u>Индукторы ИФН</u> (L03AX)	<u>Меглюмина акридонацетат</u> *3 Тилорон *3* <u>Оксодигидроакридинилацетат натрия</u> *3	<u>Период реконвалесценции с целью предотвращения формирования бактерионосительства</u>	D
<u>Диуретики</u> (C03, C03CA, B05BC)	Маннитол *3* Фуросемид *3*	<u>ИТШ, ОПН</u>	C
<u>Ингибиторы протеаз</u> (B02AB)	Апротинин *3*	<u>ИТШ, кишечное кровотечение, перфорация кишки</u>	B
<u>Гемостатическая терапия</u> (B02, B02A)	Переливание крови и ее компонентов Кровезаменители Аминокапроновая кислота *3*	<u>Кишечное кровотечение</u>	C
<u>Препараты, восстанавливающие кишечную микрофлору</u> (A07FA)	Бифидобактерии бифидум +*3* Кишечные палочки Хилак-форте *3 Лебенин *3 Бифидобактерии бифидум *3*	<u>Для профилактики дисбиоза кишечника на фоне антибактериальной терапии. Коррекция микробиоценоза в периоде реконвалесценции</u>	A