

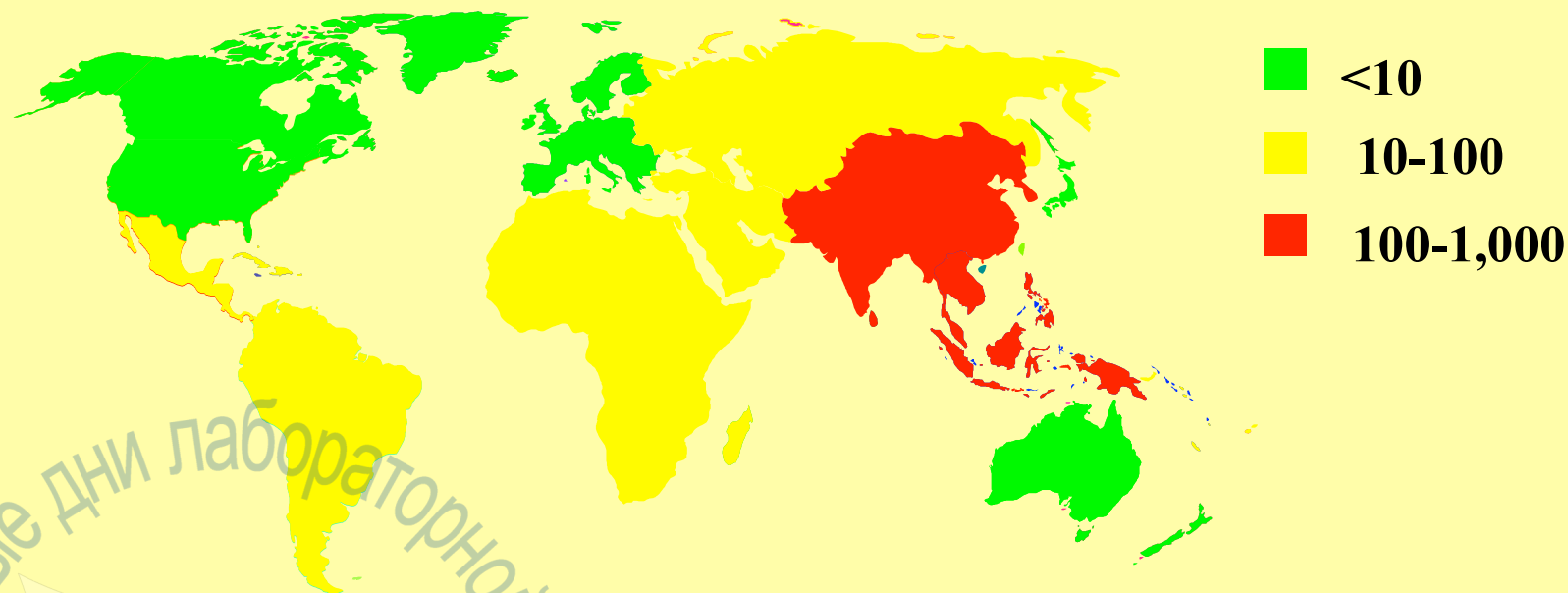
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БРЮШНОГО ТИФА

*Л.А.Кафтырева, руководитель референс Центра по
мониторингу за возбудителем брюшного тифа,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени
Пастера, Санкт-Петербург*

20 сентября 2017 г.

РОССИИ

Брюшной тиф в мире (ВОЗ)

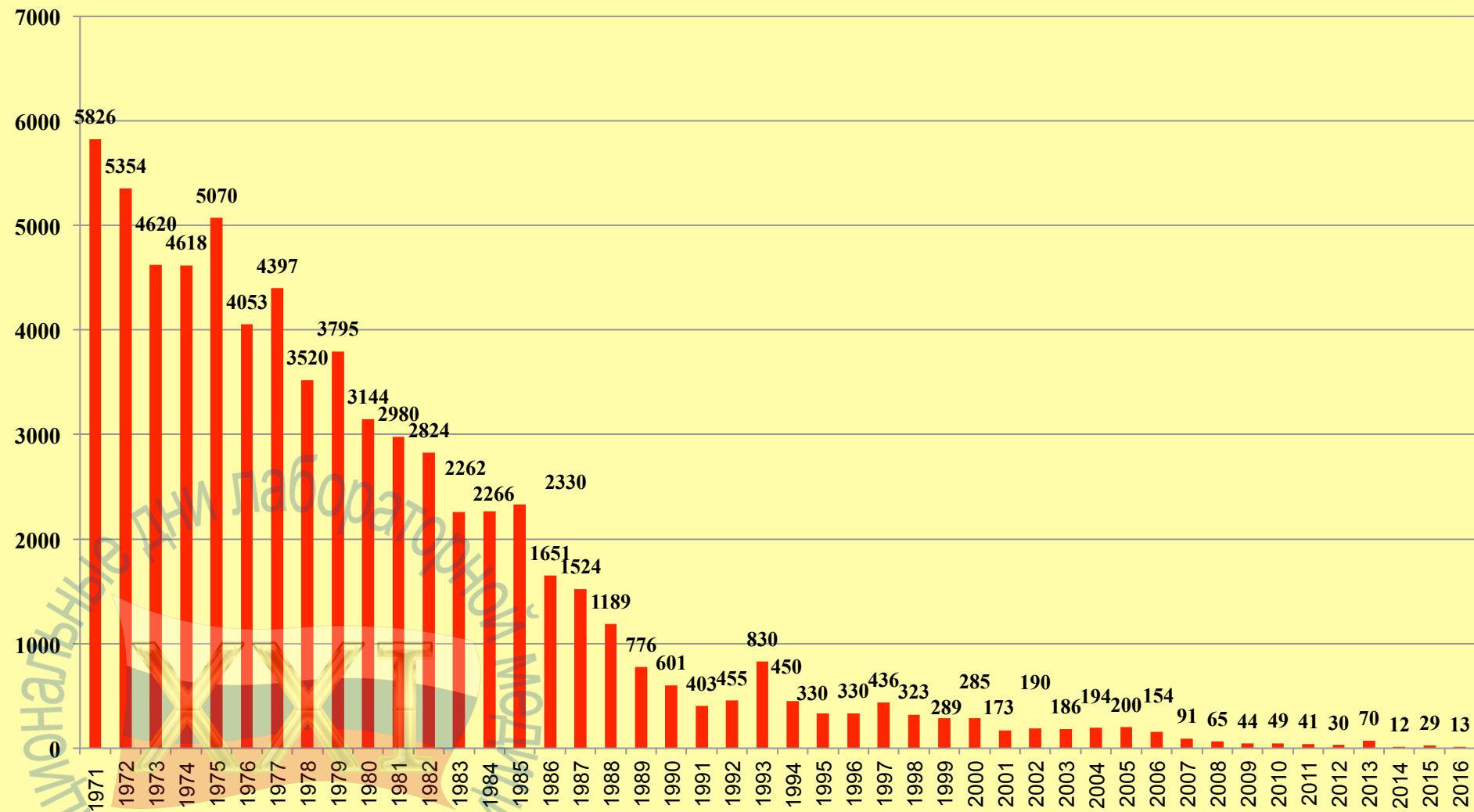


Ежегодно

21.5 миллионов заболевших

200,000 летальных исходов

Динамика заболеваемости брюшным тифом в Российской Федерации (1970-2016 гг.), число случаев



РОССИИ

Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ»

- **Заболеваемость брюшным тифом (БТ) в последние годы носит спорадический характер;**
- **Регистрируется среди приезжих из стран с высокой заболеваемостью БТ; туристов, посещающих страны, эндемичные по БТ; лиц из социально неблагополучных групп населения;**
- **Стабильная эпидемиологическая ситуация на фоне тенденции к снижению**
- **Рейтинговая оценка инфекционных болезней по величине экономического ущерба – 27-28 место,**
- **Экономического ущерба в 2016 г. – 6 587 200 тыс.руб.**

Эпидемиологическая особенность современного брюшного тифа в РФ

- Завоз брюшного тифа с эндемичных территорий (Центральная, Южная и Юго-Восточная Азия):
- туристами, рабочими-мигрантами, студентами и др.
- В 2008-2016 гг. завозные случаи отмечались из 13 стран: Таджикистан, Узбекистан; Кыргызстан; Азербайджан; Абхазия Индия; Бангладеш; Камбоджа; Пакистан; Непал, Египет; ОАЭ; Мадагаскар др.



РОССИИ

Вспышки брюшного тифа (Россия)

- **1999 г.** Волгодонск Ростовская обл. – **сотни чел.**
Путь передачи – водный (источник не найден)
- **2005 г.** Иркутск – **меньше 20** («СДГН»)
Путь передачи - водный (локальный);
- **2006 г.** С-Пб, военное училище (**более 300 чел.**)
Путь передачи - пищевой
- **2013 г.** Пермь, рынок (трудовые мигранты -**17 чел.**)
Путь передачи – водный (колодезная вода)
- **2013 г.** Подольск, Московская обл. (общезитие) –**70 чел.**
Заболевшие в Московской области завезли Брюшной тиф на **15** территорий: РФ (8), и страны НСГ (7)
Путь передачи: пищевой + контактно – бытовой

Заболевания возникли в результате грубейших нарушений требований Санитарных Правил!!!

Распределение больных брюшным тифом в соответствии с первичным диагнозом (%)

Брюшной тиф	30,0
Острая кишечная инфекция	50,0
Острый вирусный гепатит	3,9
Грипп, ОРВИ	3,9
Псевдотуберкулез	1,9
Кишечное кровотечение	1,9
Пневмония	1,0
Мононуклеоз, септический эндокардит, хронический пиелонефрит, гастрит, сотрясение головного мозга, состояние после обморока	6,4

Возбудитель – S.Typhi

- Типичные культурально-ферментативные свойства (ферментативный вариант 1)
- Типичные серологические свойства – полный набор антигенов (9, 12, Vi:d:-)
- Гемокультура – 51%
- Копрокультура – 81%
- Уринокультура – 4%
- Хорошо лизировались брюшнотифозным и сальмонеллезным бактериофагом
- Выделение и идентификация возбудителя стандартным бактериологическим методом не вызывало затруднений

Ошибки в лабораторной диагностике

- Коллекция включает 258 штаммов *S.Typhi*

- Ошибки при определении:

рода – ошибок нет

вида – ошибок нет

ферментативных свойств – ошибки 3%

антигенной структуры – 3%

**Как правило за возбудителя брюшного тифа
S.Typhi принимали *S.Enteritidis***

С 2015 г. – ПЦР-диагностика в биоматериале

S. enterica S. Typhi

3-х сахарный агар:

Лактоза -

Глюкоза+, газ -

Сероводород -
(следы)

Мочевина -

Лизин +

Цитрат Симмонса -

Орнитин -

Индол -



A B C D E F

- A) TSI: Alkaline slant / Acid Butt / Trace H₂S / No Gas (K / A^{TR})
- B) Urea: Negative
- C) LIA: Lysine Decarboxylase Positive
- D) Citrate: Negative
- E) MIO: Motile / Ornithine Negative
- F) MIO w/ indol reagent: Indol negative

РОССИИ

Рост на 3-х сахарном агаре

SALMONELLA serovar TYPHI



- A) TSI: Alkaline slant / Acid Butt / Trace H₂S / No Gas (K / A^{TR})
B) Urea: Negative
C) LIA: Lysine Decarboxylase Positive
D) Citrate: Negative
E) MIO: Motile / Ornithine Negative
F) MIO w/ indol reagent: Indol negative



Salmonella Enteritidis

Штаммы S.Typhi по фенотипу резистентности с учетом Клинических рекомендаций 2014 г. распределились на 3 группы:

- 1. Штаммы, чувствительные к АМП (10-12%);**
- 2. Штаммы, характеризующиеся MDR, которая включает комплекс препаратов: ампициллин, хлорамфеникол, тетрациклин, ко-тримоксазол, хинолоны (2-3%);**
- 3. Штаммы, чувствительные к большинству АМП, но резистентные к хинолонам, МИК ципрофлоксацина $> 0,06$ мг/л (84,4-87,8%):**
 - А. Штаммы с высоким уровнем устойчивости к ципрофлоксацину, МИК > 32 мг/л (2,2-10,2%)**
 - Б. Штаммы со «сниженной чувствительностью», МИК 0,12-0,5 мг/л (77,6 - 82,2%).**

Клинические рекомендации (EUCAST) 2014-2015 г.:

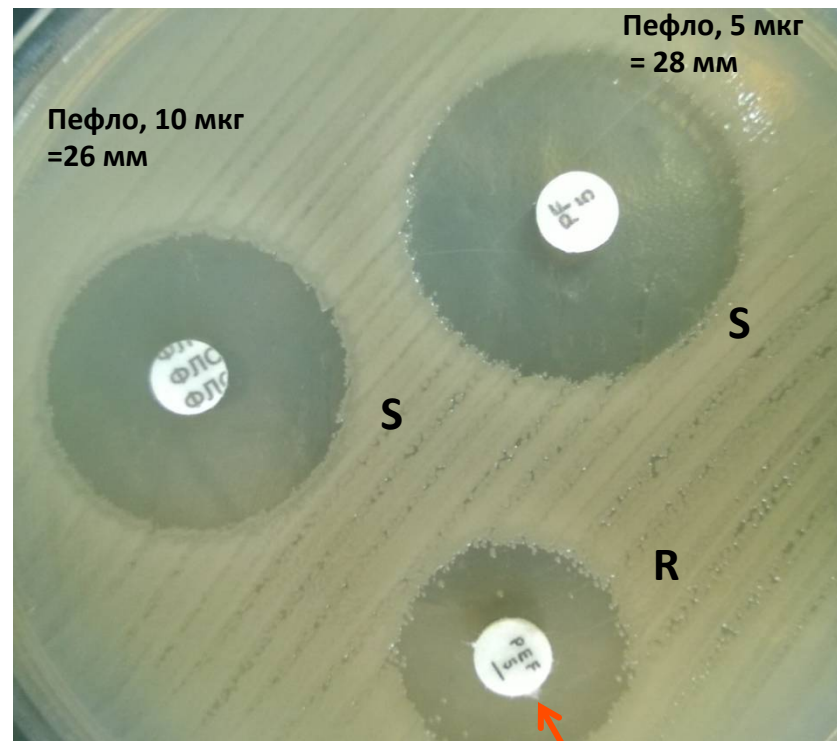
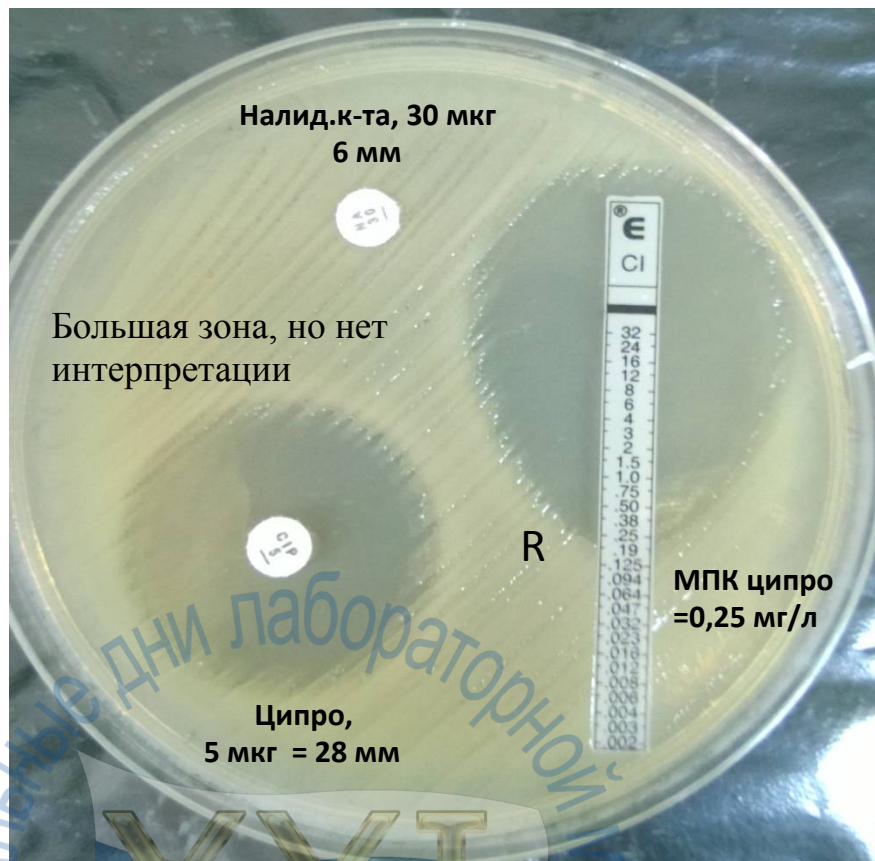
В перечень АМП для определения чувствительности к хинолонам следует включать диски с налидик. кис-той ($S \geq 16$ мм) + пефлоксацин ($S \geq 24$ мм; $R < 24$ мм) или определять– МИК ципрофлоксацина ($S \leq 0,06$ мг/л; $R > 0,06$ мг/л)

Характеристика штаммов *S.Typhi* по чувствительности к АМП (РФ , 2005-2016 гг.)

Чувствительные к АМП	10-12%
Полирезистентные (MDR): ампициллин, хлорамфеникол, ко-тримоксазол, фторхинолоны	2-3%
Резистентные к фторхинолонам: МПК ципрофлоксацина > 0,06 мг/л	85-90%
- «устойчивость высокого уровня» , МПК ципрофлоксацина 1-32 мг/л и более	2-10%
- «устойчивость низкого уровня» , МПК 0,12-0,5 мг/л	77-85%
Другие фенотипы (2015-2016 гг.)	Около 3%

КР 2015 г.: при определении чувствительности *S.Typhi* к фторхинолонам следует: определять МПК ципрофлоксацина: $S \leq 0,06$ мг/л $R > 0,06$ мг/л
- диаметр зоны ингибиции роста вокруг диска с пefлоксацином (5 мкг):
 $S \geq 24$ мм $R < 24$ мм

Штамм S.Typhi (мутация в QRDR, Asp87Asn)



Пефло, 5 мкг
= 20 мм

Размер зоны ингибиции вокруг диска с пefлоксацином зависит от производителя.

Диски не всех производителей можно использовать для скрининга.

РОССИИ

Выбор метода генотипирования

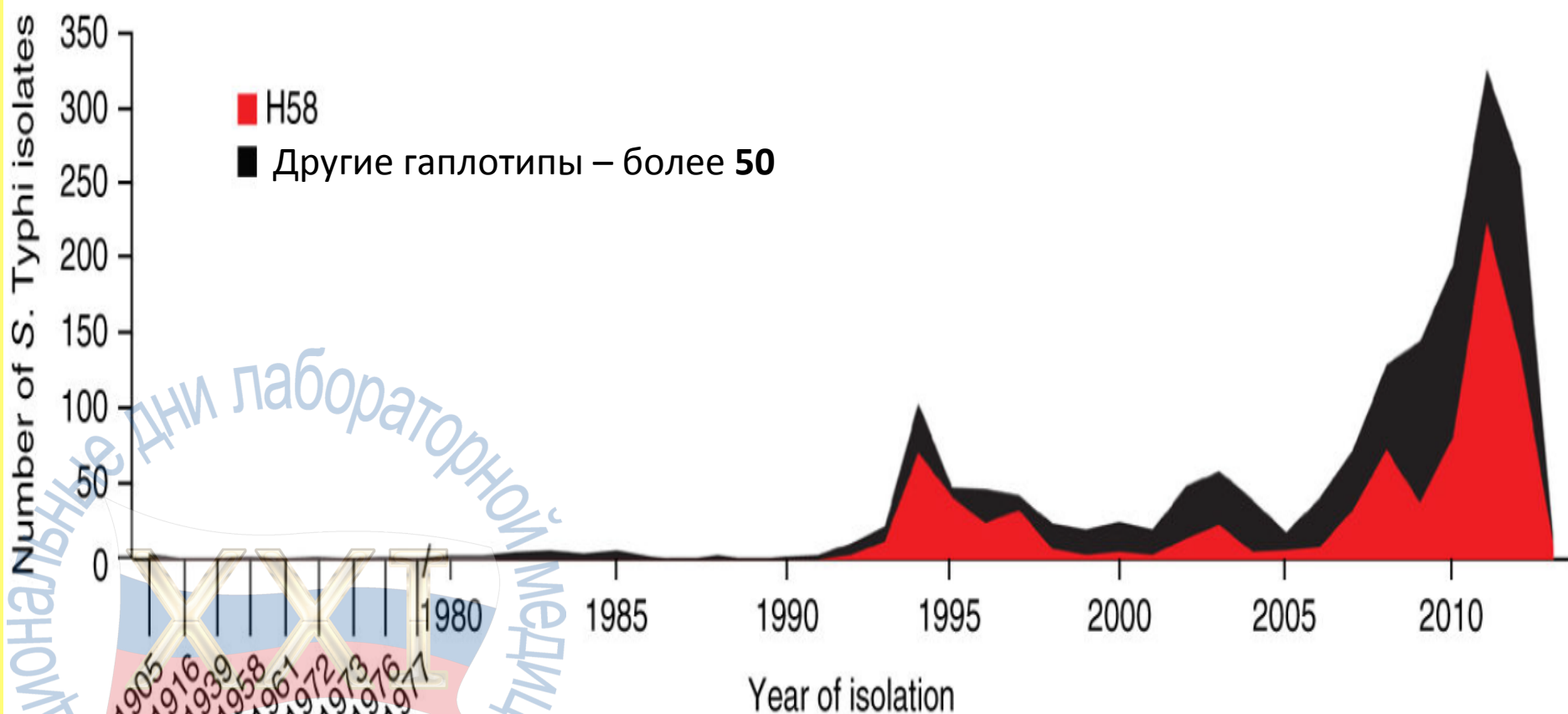
- В настоящее время для определения эволюционной близости штаммов у видов, сохраняющих выраженную клональность, используют метод, основанный на детекции в ДНК олигонуклеотидных полиморфизмов (точечных мутаций)
- SNP – single nucleotide polymorphism
- Метод легко воспроизводим, разработан для популяционно-генетических исследований
- 2006 – 2015 - 2016 гг. были опубликованы данные международных генетических исследований более 1000 штаммов *S. Typhi* из 63 стран.
- Сравнивали около 200 генов, выявили более 50 гаплотипов

Wong et al. Nat Genet. Vol.47, N.6, June 2015, pp.632-641.

Wong et al. Nat Commun. October 2016.

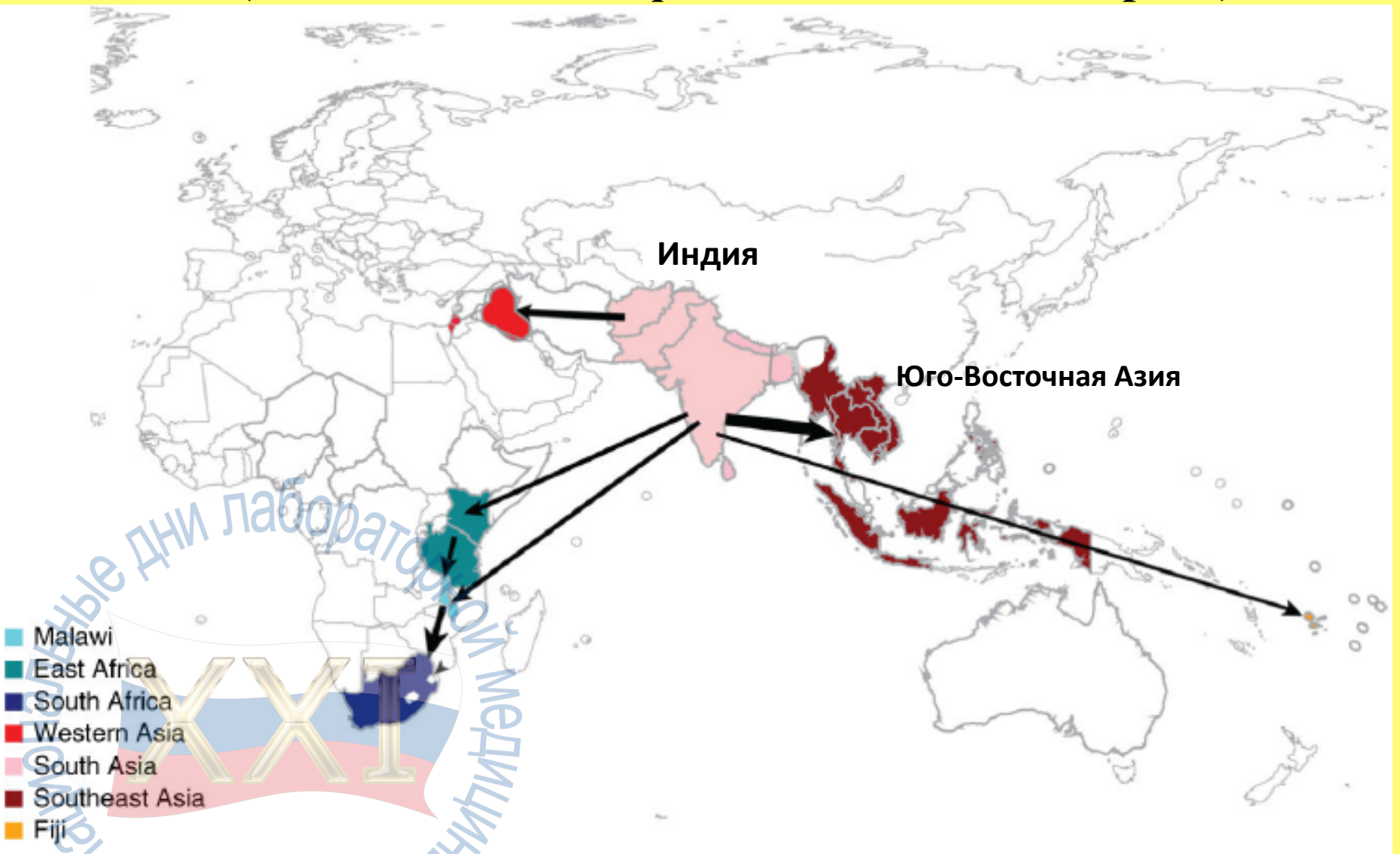
Roumagnac et al, Science, 2006

Распределение штаммов S.Typhi, включенных в исследование, по времени выделения (1832 штамма)



РОССИИ

Основные пути распространения линии H58 (согласно данным филогенетического дерева).



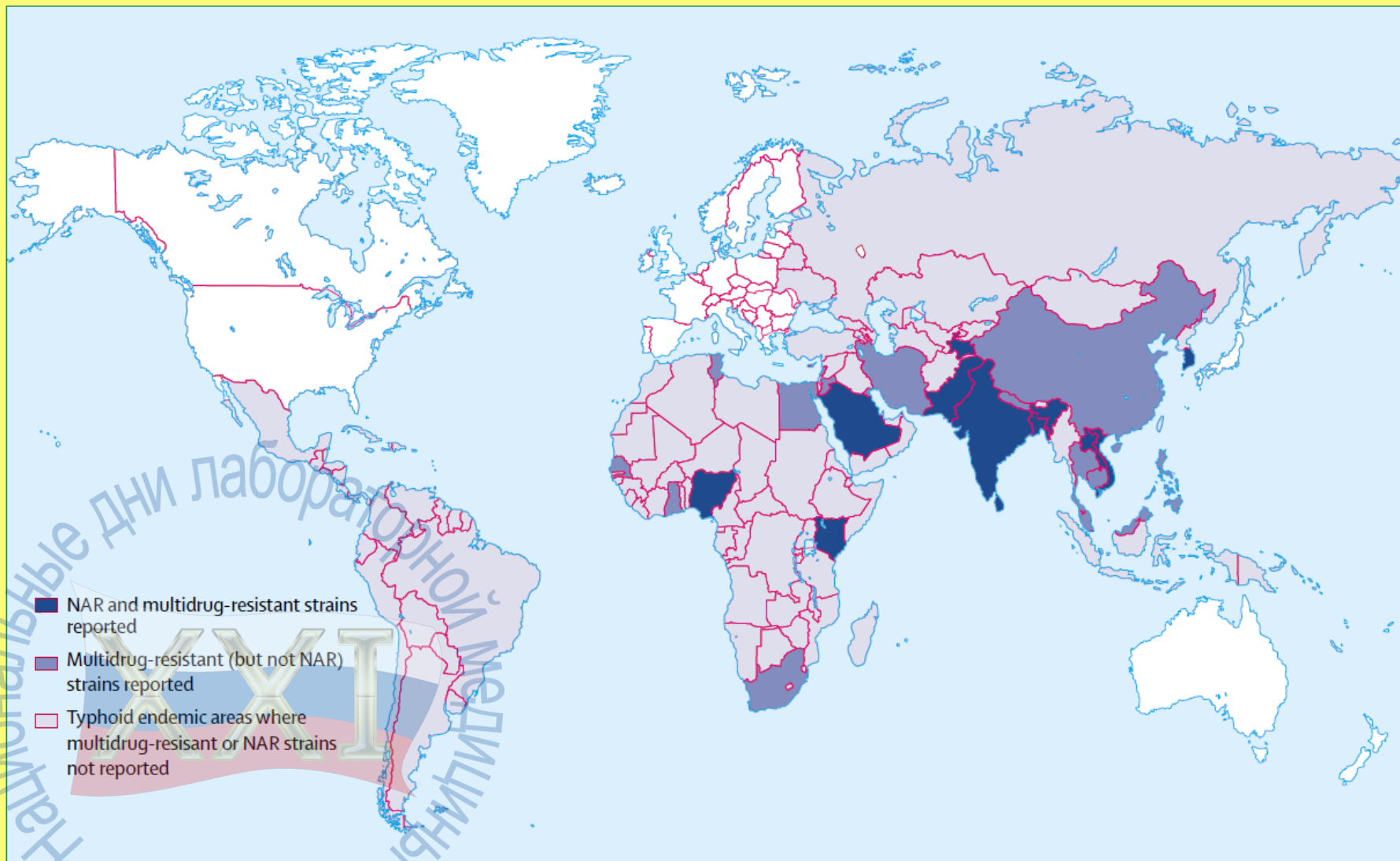
Wong et al. Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2016 June 26.



Спасибо за внимание!

РОССИИ

Глобальное распространение резистентности к антибиотикам *S. Typhi*



Adapted from Parry and colleagues⁹⁶ and updated on basis of data from past 3 years.