

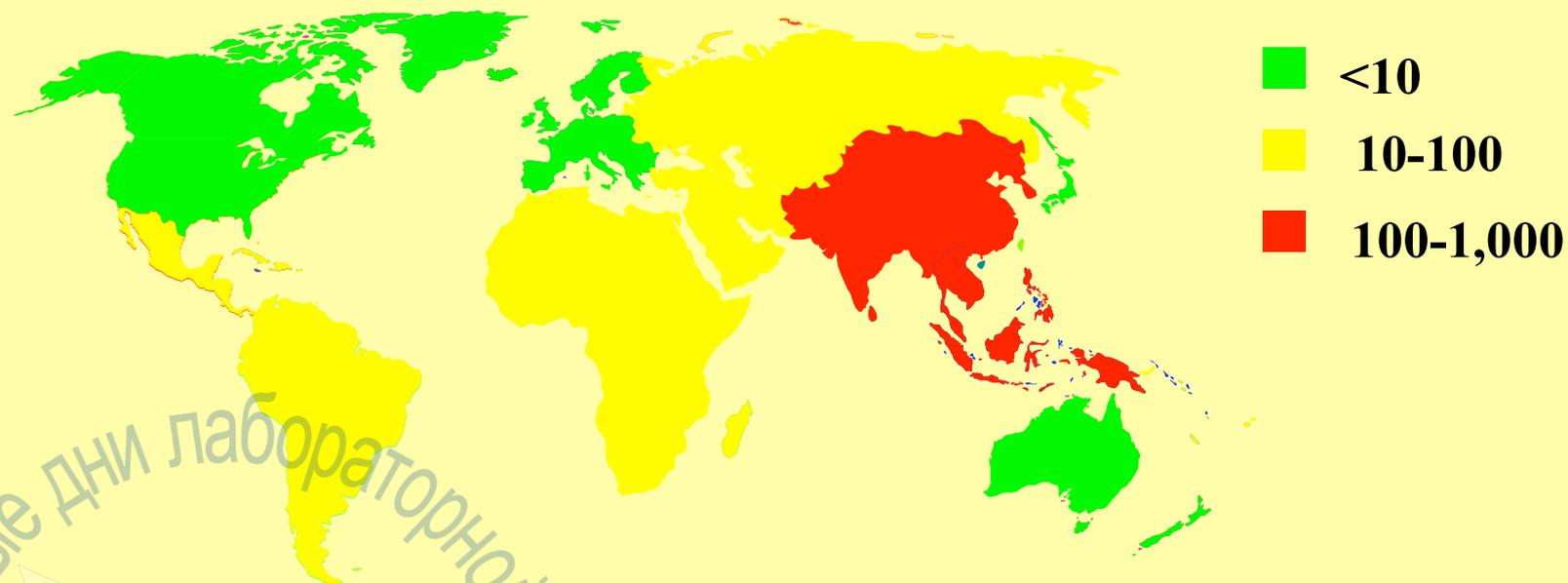
# **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА БРЮШНОГО ТИФА**

*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)

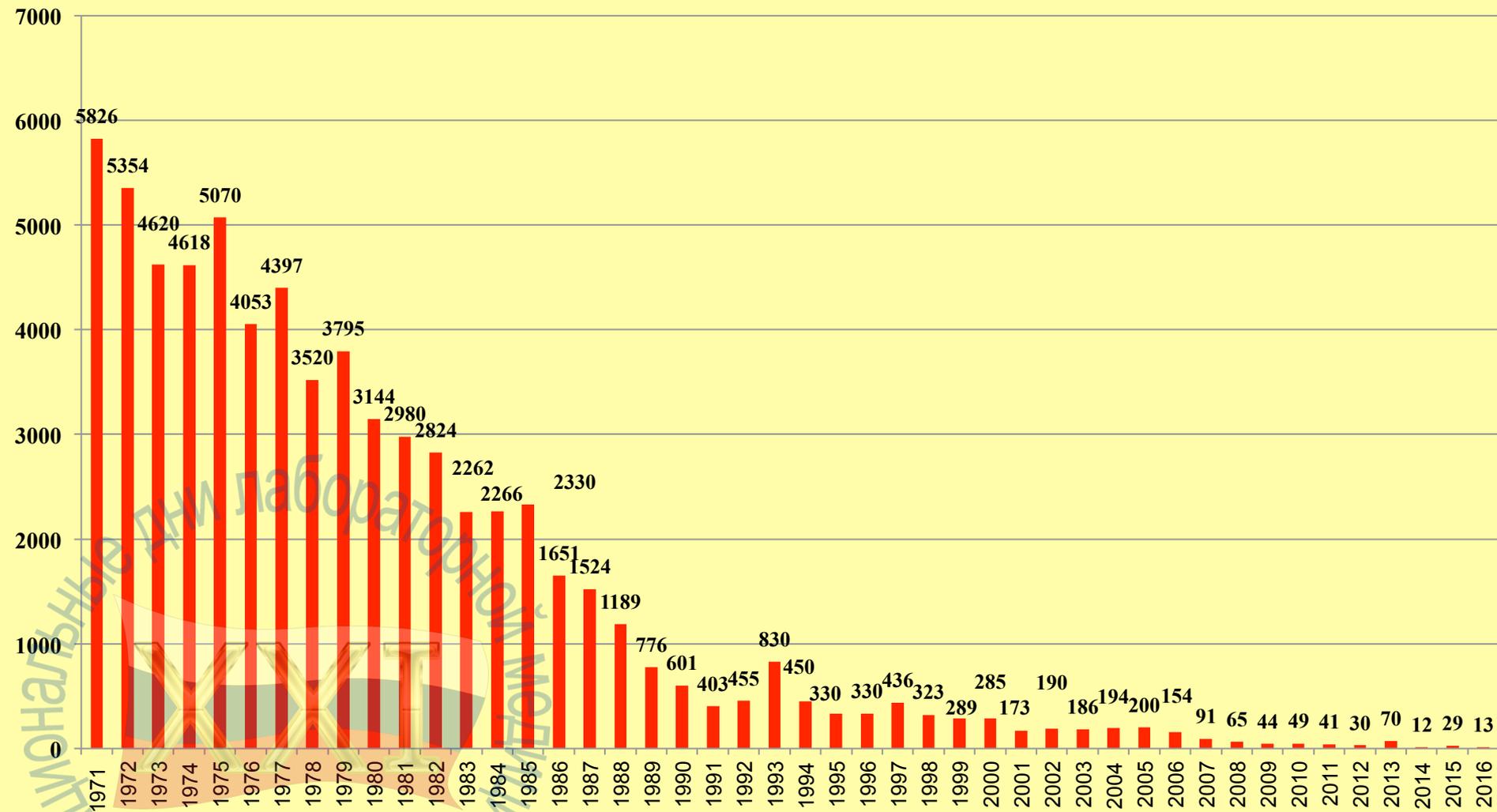


Ежегодно

**21.5 миллионов заболевших**

**200,000 летальных исходов**

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



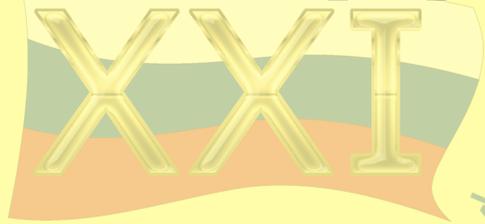
РОССИИ

# 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. (общежитие) –**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 (%)

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

# 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 H<sub>2</sub>S / No Gas ( K / A<sup>TR</sup> )
- 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 H<sub>2</sub>S / No Gas ( K / A<sup>TR</sup> )  
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.:**

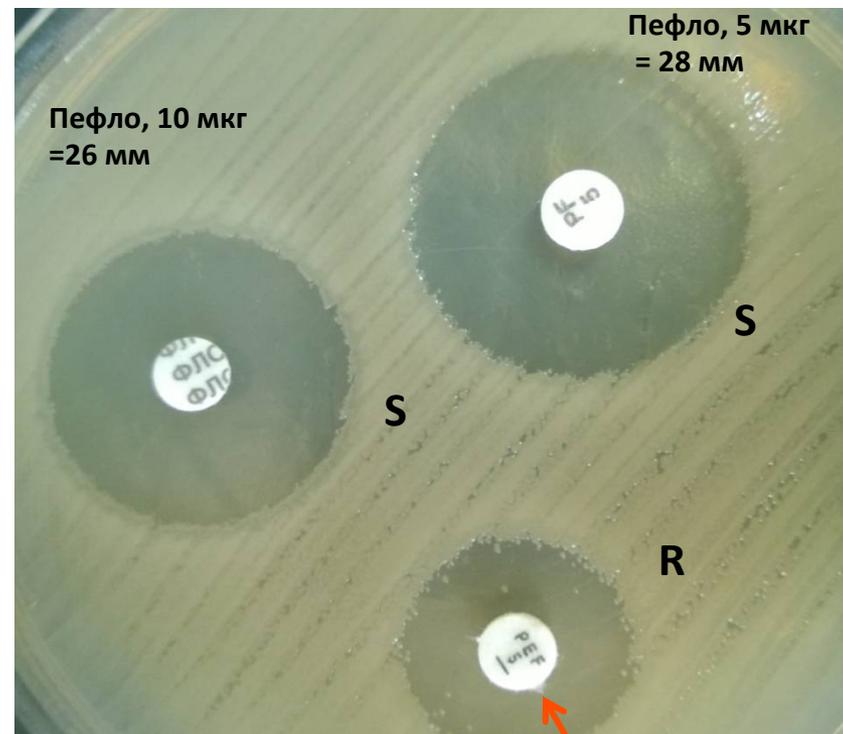
**В перечень АМП для определения чувствительности к хинолонам следует включать диски с налидик. кис-той ( $S \geq 16$  мм) + пефлоксацин ( $S \geq 24$  мм;  $R < 24$  мм) или определять– МИК ципрофлоксацина ( $S \leq 0,06$  мг/л;  $R > 0,06$  мг/л )**

# 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

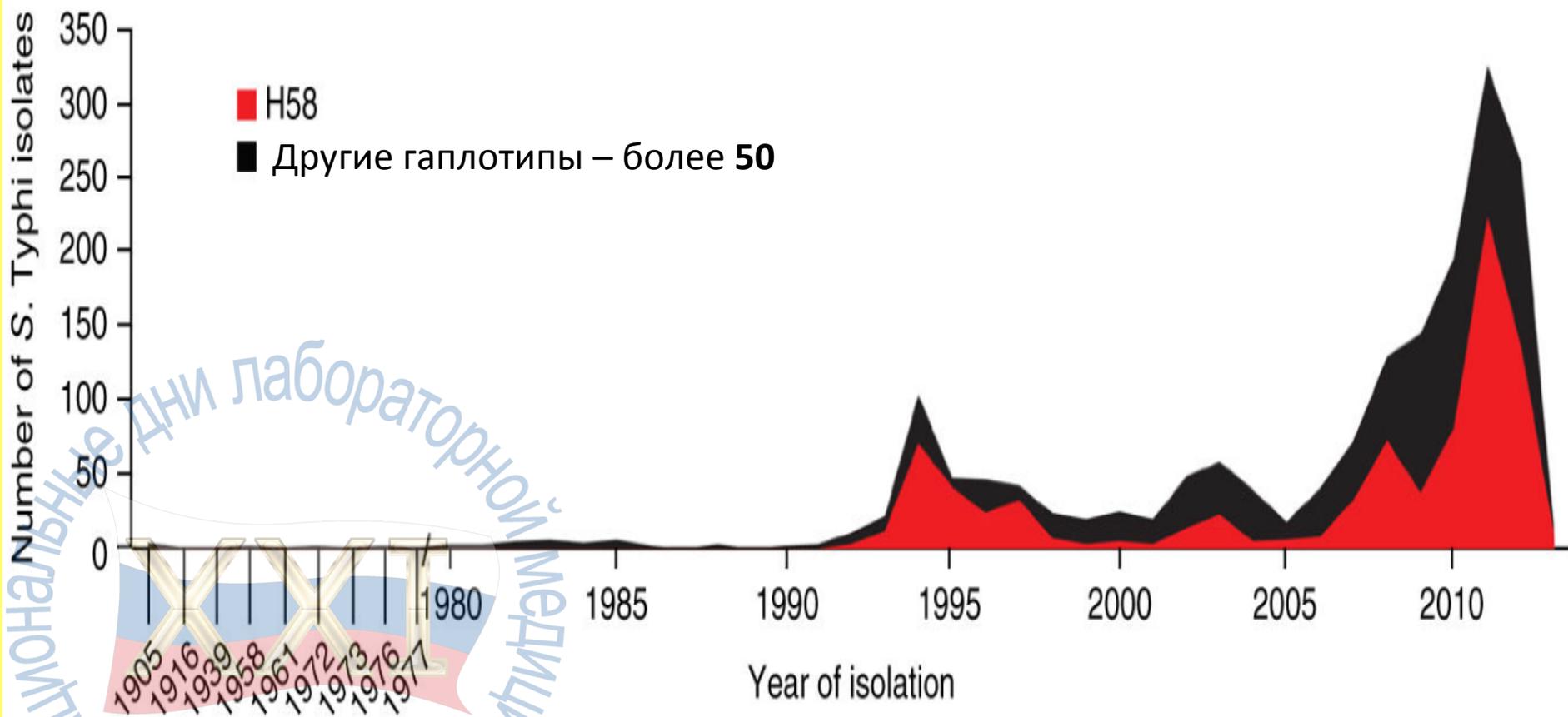
- В настоящее время для определения эволюционной близости штаммов у видов, сохраняющих выраженную клональность, используют метод, основанный на детекции в ДНК олигонуклеотидных полиморфизмов (точечных мутаций)
- SNP – single nucleotide polymorphism
- Метод легко воспроизводим, разработан для популяционно-генетических 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.*

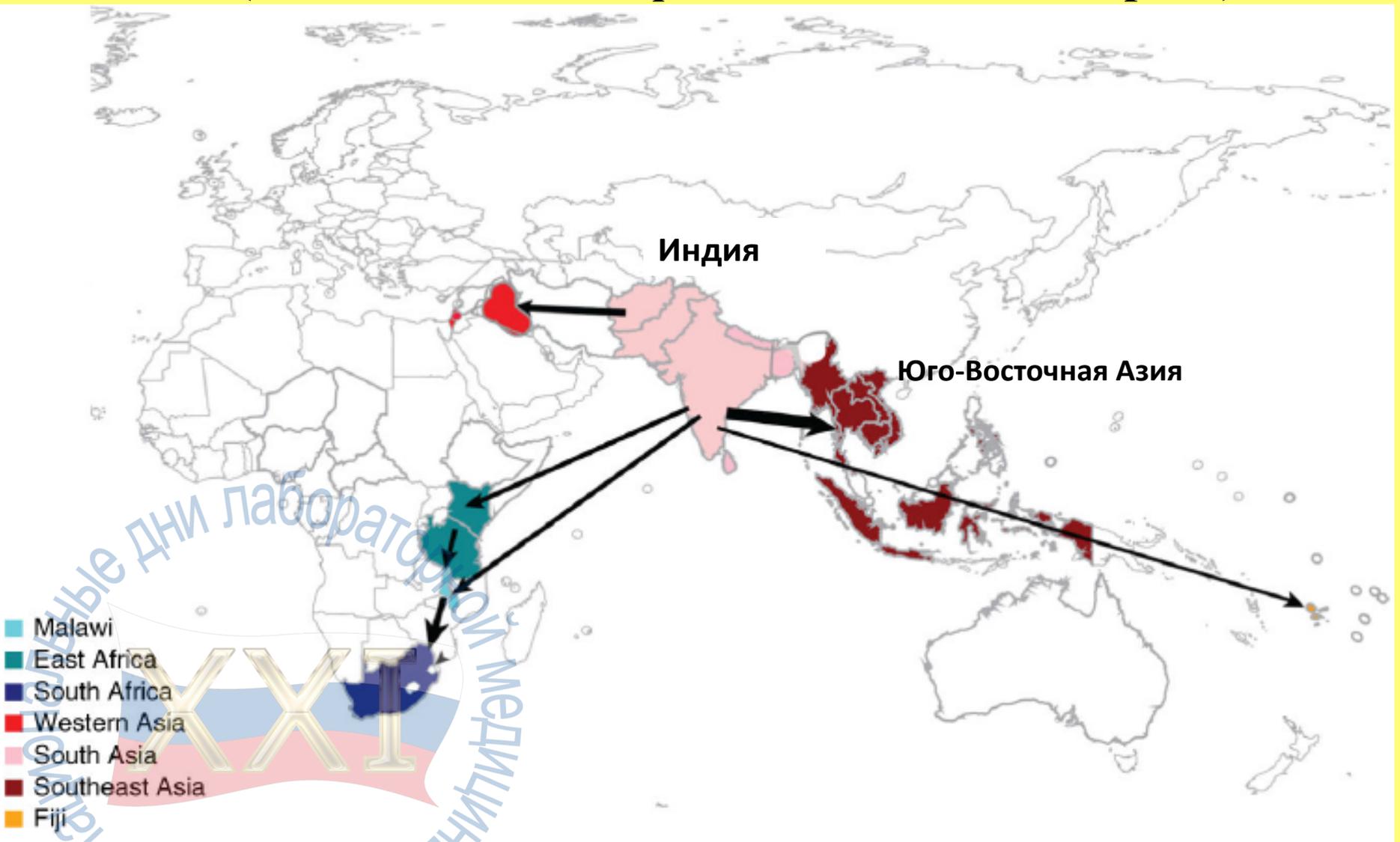
*Roumagnac et al, Science, 2006*

# 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*

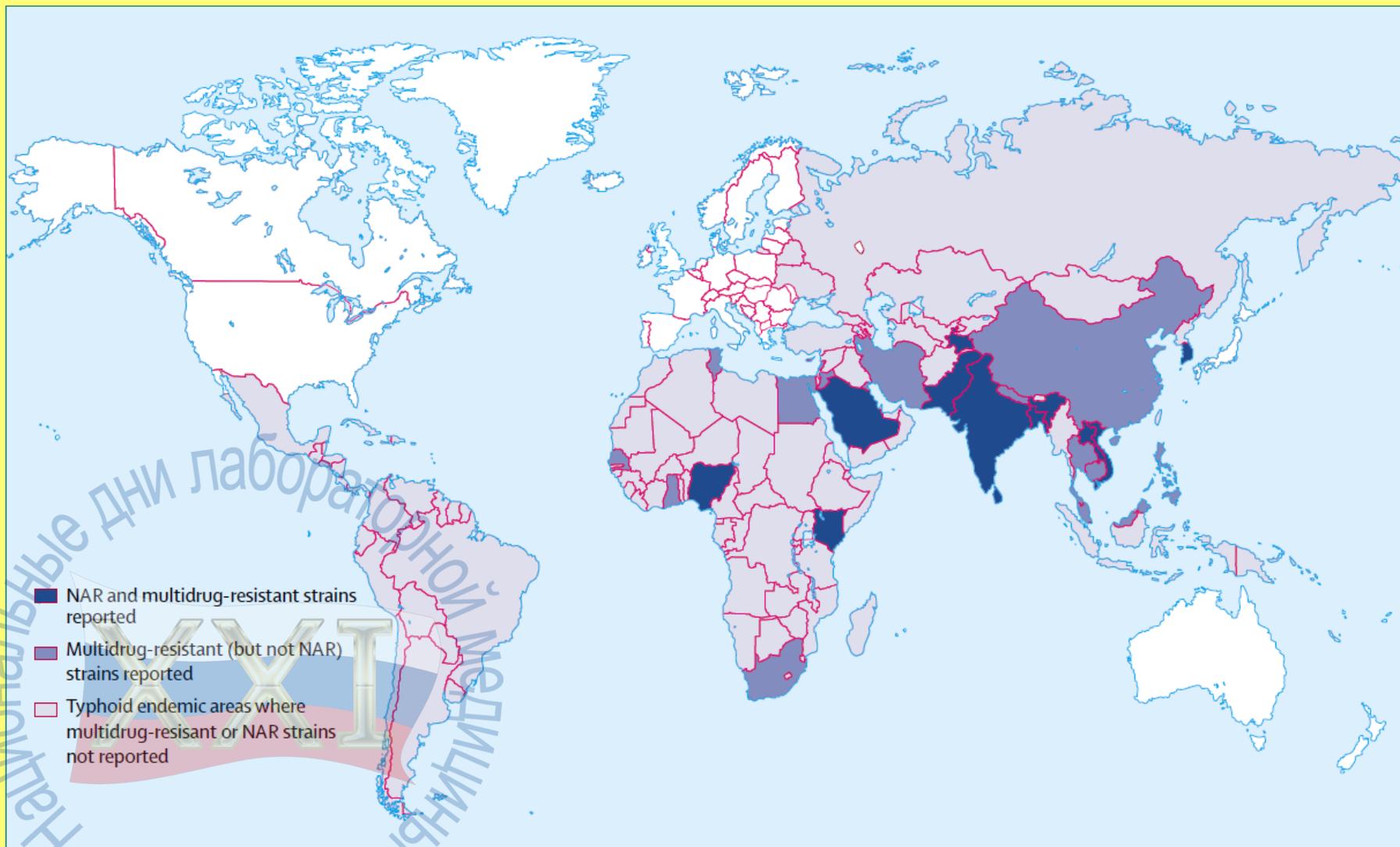


Figure: Global distribution of antimicrobial resistance in *S. typhi* (1990–2004)  
Adapted from Parry and colleagues<sup>96</sup> and updated on basis of data from past 3 years.