

Раздел IV

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Кафтырева Л.А.

БРЮШНОЙ ТИФ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ КАК СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

*ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
Санкт-Петербург, Россия, pasteur@LK14290.spb.edu*

Брюшной тиф принадлежит к заболеваниям, регистрируемым во всех странах. По данным ВОЗ ежегодно в мире возникает более 20 миллионов случаев, из которых 200 000 заканчиваются летальным исходом. Страны, в которых не решены вопросы доброкачественного в эпидемическом отношении питьевого водоснабжения, являются эндемичными по брюшному тифу. В экономически развитых странах спорадическая заболеваемость формируется за счет заноса (импорта) инфекции вследствие усиления миграции населения и активного международного туризма в «эндемичные» страны.

Для Российской Федерации в последние годы также характерно резкое увеличение частоты «заноса» (30-60 случаев в год) инфекции из «эндемичных» стран ближнего и дальнего зарубежья, а также заражение жителей России при выезде в эти страны. Предпосылки обострения эпидемиологической ситуации проявлялись в мегаполисах и выразились ростом заболеваемости в Москве (2002-2004 гг.) и, в большей степени, в Санкт-Петербурге (2005-2007 гг.). В указанные годы существенную часть заболевших составляли лица из категории социально дезадаптированной группы населения (СДГН). На фоне спорадической заболеваемости, связанной с завозом инфекции, в 2006 году возникла вспышка среди студентов Военно-космической академии им. Можайского с числом пострадавших более 200 человек в результате употребления готовых блюд, инфицированных на пищеблоке. В последующие годы стабильную неблагоприятную эпидемическую ситуацию определяли лица из СДГН и без определенного места жительства. Принципиально новым, обусловленным глубокими социально-экономическими изменениями в стране и в мегаполисе за последнее десятилетие, оказалось распределение заболевших по социально-профессиональному признаку: почти 50% заболевших относились к СДГН без определенного места жительства, прибывшими в город из разных территорий страны. Как правило, они проживали в доступных для ночлега, но не приспособленных для проживания чердаках, подвалах, теплоцентрах, строящихся или

расселенных для капитального ремонта зданиях. Большая часть заболевших страдала алкоголизмом. Для снижения уровня заболеваемости был разработан план профилактических и противоэпидемических мероприятий. Особое место в плане занимали меры, касающиеся лиц СДГН и мигрантов, определяющих неблагоприятное по брюшному тифу. Реализация комплексного плана мероприятий по борьбе с брюшным тифом в мегаполисе в условиях социально-экономических преобразований потребовало участия Правительства города и специалистов более десяти комитетов и управлений, а также общественных организаций, от которых зависит реализация системного принципа профилактики.

В настоящее время отмечен неуклонный рост устойчивости *S. Typhi* к широкому спектру АМП. Уже во второй половине прошлого столетия в Мексике были зарегистрированы вспышки брюшного тифа, вызванные возбудителем, резистентным к левомецетину. В развивающихся странах Южной Азии (Индия, Бангладеш, Вьетнам, Пакистан и Таджикистан) и Южной Африки, эндемичных по брюшному тифу, появились штаммы *S. Typhi*, резистентные к нескольким АМП, традиционно применявшимся в качестве терапии первой линии - ампициллину, хлорамфениколу (левомецетину) и ко-тримаксозолу, и их число стало стремительно увеличиваться. В последние годы в странах Азии полирезистентные штаммы составляют до 80% всех выделенных возбудителей, поэтому указанные препараты утратили свое значение при терапии брюшного тифа.

Современными препаратами выбора для лечения брюшного тифа являются фторхинолоны. Они рекомендованы во многих странах. В настоящее время появились сообщения о штаммах *S. Typhi*, у которых выявлены мутации в хромосомных генах, кодирующих топоизомеразу и ДНК-гиразу, что проявляется в устойчивости к хинолонам (налидиксовой кислоте) и сниженной чувствительности к фторхинолонам. Такие штаммы также становятся эпидемическими для стран Азии. Распространение таких штаммов, безусловно, приводит к достоверному снижению эффективности этиотропной терапии и профилактики брюшного тифа.

Несмотря на то, что в целом Российская Федерация не принадлежит к странам, эндемичным по брюшному тифу, и заболеваемость носит спорадический характер (показатели заболеваемости в последние 10 лет не превышают 0,1 на 100 тысяч населения), завозные случаи брюшного тифа с различных эндемичных территорий обусловлены возбудителями, резистентными к антимикробным препаратам (АМП). Мы поставлены перед фактом сформировавшейся резистентности возбудителя брюшного тифа, которая стала реальной проблемой в нашей стране. Подавляющее большинство штаммов *S. Typhi*, выделенных в РФ, имели сниженную чувствительность к препаратам выбора – фторхинолонам и резистентность к нефторированным хинолонам (92,0%), но сохраняли чувствительность к другим группам АМП (бета-лактамам, аминогликозидам, ко-тримоксозолу, хлорамфениколу, тетрациклину, азитромицину), которые практически не используются для лечения. Штаммы, завезенные из Индии, от-

личались выраженной резистентностью к фторхинолонам (МПК ципрофлоксацина – более 4 мг/л, норфлоксацина – более 16 мг/л). Доля полирезистентных штаммов, характерных для эндемичных по брюшному тифу стран, была незначительной и составляла 3,2% (фенотип резистентности включал ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, тетрациклин, ко-тримоксазол, налидиксовую кислоту). Следует отметить, что такие штаммы продуцировали β-лактамазы широкого спектра, но сохраняли чувствительность к защищенным пенициллинам (амоксициллин/клавулановая кислота) и цефалоспорином расширенного спектра.

Комплексное исследование биологических свойств показало, что практически все возбудители брюшного тифа, зарегистрированного на территории РФ в 2005-2010 гг., представляют близкородственную группу по фенотипическим и генотипическим признакам, имеют одинаковый фенотип резистентности, широко распространенный по данным литературы в Узбекистане, Таджикистане, Вьетнаме, Кении, Индии и других странах. Очевидно, что устойчивость возбудителя брюшного тифа к препаратам выбора становится реальной проблемой для РФ, так как резистентные штаммы «завозятся» в страну из территорий Средней Азии, Индии и др. стран. Такие штаммы являются в настоящее время глобально «эндемичными» для многих стран.

Следует учитывать, что формирование устойчивости к АМП обусловлено различными механизмами. Несмотря на то, что в популяции преобладали штаммы с хромосомной резистентностью к препаратам выбора (хинолонам), у 3,2% штаммов отмечалась сочетанная (хромосомная и плазмидная) резистентность к хинолонам, ампициллину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу, и лишь 4,0% штаммов были чувствительны к изучаемым АМП. Известно, что плазмидная и хромосомная резистентность развиваются независимо друг от друга. Появление мобильных генетических элементов, несущих детерминанты резистентности, в штаммах с хромосомной резистентностью к хинолонам приводит к возникновению сочетанной множественной резистентности. Такой фенотип резистентности был отмечен у большинства штаммов, выделенных во время крупной вспышки, возникшей в 1997 г. в Таджикистане. В Узбекистане, напротив, в 2002-2003 гг. большинство изученных штаммов характеризовались чувствительностью к ампициллину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу и резистентностью только к налидиксовой кислоте, а штаммы с сочетанной резистентностью составляли 15%. В нашем исследовании только 3,2% штаммов имели сочетанную резистентность, но постоянно действующие факторы, такие как «завоз» возбудителя, полирезистентного к АМП, с эндемичных по брюшному тифу территорий и, по-видимому, клональное распространение хромосомно-устойчивого к хинолонам варианта возбудителя среди определенных групп населения создают угрожающую ситуацию, когда выбор АМП для этиотропной терапии становится крайне ограниченным.

Приведенные факты свидетельствуют о необходимости постоянного мо-

ниторинга данных по антибиотикорезистентности возбудителя брюшного тифа, поскольку это заболевание склонно к эпидемическому распространению, возникновению вспышек, а инфекция, обусловленная резистентными штаммами, приводит к достоверному снижению эффективности терапии. Надзор за резистентностью и рациональная антимикробная терапия позволят ограничить дальнейшее распространение полирезистентных клонов возбудителя. Постоянный «завоз» возбудителя с эндемичных по брюшному тифу территорий (полирезистентного к АМП или монорезистентного варианта «хромосомно-устойчивого» к хинолонам) и возможность их распространения среди определенных групп риска создают ситуацию, когда выбор препаратов для этиотропной терапии становится крайне ограниченным.

Н.А. Ница, А.Д. Виноходов, Л.П. Чурилов

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОЦИТОВ ПРИ ФИБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОМ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Санкт–Петербургский государственный университет, Россия

Эволюционно сложившийся механизм защиты организма человека от *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ) направлен на ограничение процесса диссеминации инфекции и медиаторов воспаления путем образования гранулемы. Центральную роль в осуществлении барьерной функции выполняют потомки моноцитов – тканевые макрофаги: они захватывают МВТ, секретируют провоспалительные цитокины и хемоаттрактанты, активируя процесс миграции макрофагов, нейтрофилов, Т– и В–лимфоцитов в очаг воспаления. Являясь антигенпредставляющими клетками, фагоциты моноцитарного происхождения экспрессируют на мембране специфические маркеры моноклеаров и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС), что обеспечивает механизмы межклеточного взаимодействия и способствует формированию специфического иммунного ответа. Процесс нарушения элиминации МВТ в макрофагах, приводит к репликации бактерий, их ускользанию от действия других защитных факторов и диссеминации воспаления, причем этому активно способствует контриммунный ответ возбудителя.

Материалы и методы. Обследовано 23 пациента с фиброзно-кавернозной формой туберкулёза лёгких: 17 (74%) мужчин и 6 (26%) женщин. Контрольную группу составили 25 здоровых доноров крови (с положительной кожной туберкулиновой пробой), сопоставимых по полу и возрасту с больными туберкулёзом легких. Процентное содержание моноцитов, экспрессирующих HLA-DR и CD95, определяли методом проточной цитофлюориметрии на лазерном клеточном сортире-анализаторе FACSCalibur с использованием соответствующих моноклональных антител (BectonDickinson).

Результаты. Нами обнаружено, что у больных фиброзно-кавернозным тубер-