

**Гл. ас. Мария Р. Павлова, дм**  
**Екатерина М. Александрова**  
**Д-р Галин Е. Каменов, дм**  
**Гл. ас. д-р Валери Р. Велев, дм**

---

## **SALMONELLA TYPHI:**

**КЛАСИКА ИЛИ**  
**ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО**

***Монографията е финансирана от  
научноизследователски проект,  
финансиран от  
Фонд „Научни изследвания“ с  
Договор № 13/ 7 от 21.12.2017 г.***

**Гл. ас. Мария Р. Павлова, дм  
Екатерина М. Александрова  
Д-р Галин Е. Каменов, дм  
Гл. ас. д-р Валери Р. Велев, дм**

# **SALMONELLA TYPHI:**

**КЛАСИКА ИЛИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО**



**Основан 1881 Established**

**НЦЗПБ  
София, 2019**

© Гл. ас. Мария Р. Павлова, дм – НЦЗПБ, София, автор, 2019

© Д-р Галин Е. Каменов, дм – НЦЗПБ, София, автор, 2019

© Екатерина М. Александрова – НЦЗПБ, София, автор, 2019

© Гл. ас. д-р Валери Р. Велев, дм – СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров,, София; Медицински университет София, автор, 2019

ISBN 978–954–8425–74–2

На първа корица: изображение: Salmonella Bacteria, by Niaidcdc (<https://fineartamerica.com/featured/1-salmonella-bacteria-sem-niaidcdc.html>)



# Съдържание

Рецензии.....	6
Въведение.....	9
Историческа справка.....	11
Причинител на заболяването – <i>Salmonella enterica</i> <i>serovar Typhi</i> .....	16
Епидемиология.....	20
Кратки исторически данни за страната.....	22
Механизми на предаване и пътища на разпростране- ние на инфекцията.....	25
Характеристика на епидемичния процес.....	28
Методи за контрол.....	30
Епидемични мерки.....	31
Надзор на заболяването.....	32
Коремн тиф при малки деца.....	33
Патогенеза.....	36
Клиника.....	40
Терапия.....	45
Микробиологична диагностика.....	48
Бактериологично изследване за <i>S. Typhi</i> .....	49
Биохимична идентификация.....	52
Серотипизиране.....	56
Серологична диагностика на коремн тиф.....	62
Бързи методи за диагностика на коремн тиф.....	65
Носителство.....	67
Историята на „ТИФНАТА МЕРИ“ ( <i>Typhoid Mary</i> ).....	69
Протективен имунен отговор.....	72
Превенция и антибактериална ваксинация.....	73
Ролята на <i>Salmonella Typhi</i> като фактор в неопластичния процес на жлъчния мехур.....	78
Заклучение.....	87
Източници.....	88

# Рецензия

*Проф. Д-р Ива Христова, глн*

Представената ми за рецензиране монография е колективен труд на четирима съавтори работещи активно в областта на микробиологията и инфектологията. Коремният тиф все още е сериозен медицински и социално-икономически проблем в ендемичните страни на Индийския субконтинент. В страните от ЕС, Северна Америка и в Австралия, той е главно внесена инфекция и обикновено се среща като единични случаи. Това го представя като сериозно диагностично предизвикателство пред практикуващите лекари и местните микробиологични лаборатории. В нашата страна почти ежегодно се срещат единични случаи на коремнен тиф, внесени или възникнали от местни огнища. Поради своята рядкост заболяването се пренебрегва в диференциално-диагностичен план и това прави представената ми монография ценно помагало за всички работещи в областта на заразната патология. Интересен теоретичен принос представляват богатата историческа справка за болестта, данните за разпространението и по света и някои високоспециализирани диагностични методи. С изключителна практическа стойност са клиничните данни, и диагностичните методи използвани в съвременната микробиология, които могат да са от полза за практикуващите лекари и микробиолози в ежедневната им работа. Като важен личен принос на авторите отчитам описанието на някои клинични особености при български болни, практическите диагностични методи използвани в референтната лаборатория на НЦЗПБ, както и актуалните епидемиологични данни за страната.

Въз основа на това, смятам че предложеният ми за рецензиране ръкопис отговаря на изискванията за колективен монографичен труд и убедено препоръчвам неговото издаване.

# Рецензия

*Проф. д-р Тодор Кантарджиев, д.м.н, МЗМН*

В последните 10 години у нас има спорадични внесени случаи на коремен тиф, главно от лица посетили Индия. Регистриран е само един епидемичен взрив от контаминирана вода. Тези данни недвусмислено посочват, колко рядка е в нашето съвремие диагнозата коремен тиф в България и изобщо в Европа.

Представеният ми за рецензиране труд е написан от колектив специалисти в областта на микробиологията и инфекциозните заболявания. Използвани са любопитни исторически данни, съвременни епидемиологични справки за разпространението на заболяването по света и в частност у нас. Ръкописът е илюстриран богато с таблици и фигури, които освен по-доброто разбиране на материята, на места представят и интересни практически резултати от ежедневната работа на авторите. Изключително важни теоретични приноси са историческите данни за причинителя на коремния тиф и историята на заболяването, характеристиката на епидемичния процес, епидемиологичните данни, особено за ендемичните райони. Практическа стойност имат главите за епидемиологичните данни в България, използваният богат набор от диагностични методи в референтната лаборатория „Чревни инфекции, патогенни коки и дифтерия“, на НЦЗПБ, клиничните и терапевтични методи съобразени със световните стандарти и практиката на българските клиницисти. В тези практически значими данни виждам и личен принос на авторите, всеки от които разглежда инфекцията от своя професионален поглед – на микробиолог, епидемиолог, клиницист. Целта на монографичният труд е да хвърли комплексен поглед върху тази рядка инфекция, нейната етио-патогенеза, епидемиология, клинично протичане при възрастни и деца и начините за етиологично лечение. На практикуващите колеги микробиолози, инфекционисти, педиатри и всички интересувачи се от коремния тиф, се предлага една богато информационна монография. Особено ценни, за работещите по проблема звена, са данните за контрол на инфекцията и

надзор на заболяването, съвременните референтни методи за микробиологична диагностика, а за клиницистите и методите за правилно вземане на биологичен материал, съвременната антибактериална терапия и профилактика.

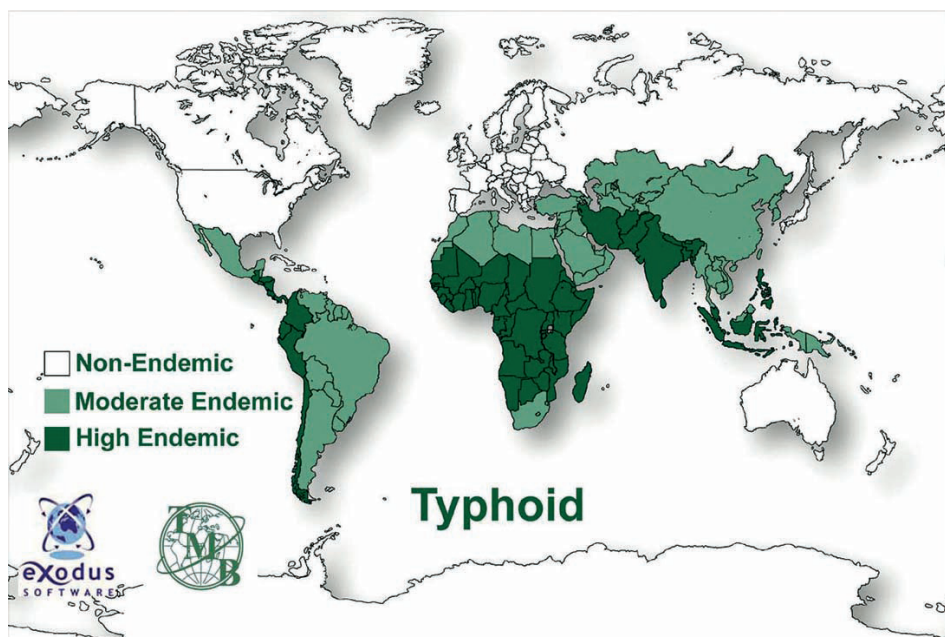
Препоръчвам убедено колективната монография, която отговаря на условията на ЗРАСРБ, и е от изключителна важност за българските микробиолози, инфекционисти, и всички интересувачи се от проблемите на коремния тиф, да бъде издадена.

# Въведение

М. Павлова

Тифоидната треска е остра системна инфекция, причинена от силно вирулентен и инвазивен чревен бактериален патоген *Salmonella enterica* serovar **Typhi**. *Salmonella enterica* serovars Paratyphi A, B и C предизвикват клинично подобно състояние, паратифоидна треска. Коремният тиф и паратифозните трески се наричат общо ентерални трески. В повечето ендемични области, приблизително 90% от ентеритната треска е коремен тиф. Тифът се предава по фекално-орален път чрез замърсена храна и вода с екстракти на носителите и поради това е често срещан, когато санитарните условия са недостатъчни и достъпът до чиста вода е ограничен. Въпреки че коремният тиф е често срещан в САЩ и Европа през 19 век, сега се среща най-вече в държави от развиващия се свят. Според Световната здравна организация (СЗО) глобалната честота на коремния тиф е 0,3%, което съответства на 16 млн. случаи, от които около 600 000 завършват със смърт (фигура 1). Около 70% от всички случаи с фатален край са от Азия. Болнични данни и надзорни проучвания в ендемични области сочат, че честотата на коремния тиф е с пик във възрастта от 5 до 12 години. При децата под две години клиничното протичане на заболяването е по-леко и често правилната диагноза може да се пропусне. Без лечение, степента на смъртност на случая от коремен тиф треска е 10–30%, но при подходящи терапия спада до 1–4%. Понастоящем антибиотичната терапия значително намалява смъртността от коремен тиф. Обаче през последните години *S. Typhi* постепенно придобива резистентност към оралните антибиотици най-често използвани за лечението ѝ включително хлорамфеникол, триметоприм-сулфаметоксазол, ампицилин и тетрациклин. Появата на антимикробна резистентност е значително предизвикателство, с няколко скорошни големи огнища, причинени от мултирезистентни щамове *S. Typhi* в Африка и Азия, устойчиви към цефалоспорините от трета генерация и хинолоните. Появата на устойчивост към антибиотиците, използвани за лечение, усложнява контрола на това сериозно заболяване.

Случаите на коремен тиф за България през последните 10 години са спорадични, като всичките са от лица пътували в Азия и Африка, най-често посещавана е Индия. Регистрирана е една епидемия обхващаща 6 души от затворен колектив. Предполага се, че източник на заразата е контаминирана вода. Извършени са молекулярно-генетични и фенотипни методи за потвърждаване и охарактеризиране на изолатите и доказване на епидемичната им свързаност с пулсова-гелелектрофореза в НРЛ по Чревни инфекции, НЦЗПБ. Всичките внесени изолати *S. Typhi* в страната са чувствителни на тестваните антибиотици, като до момента няма докладван случай на резистентен щам. Възрастовата група на пациентите е 30- 50 години, засегнати деца от корем тиф в България за последните 10 години по данни на Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) няма.



**Фигура 1. Глобално разпространение на коремн тиф – 2018 г. Източник: [typhoid.pbworks.com](http://typhoid.pbworks.com)**

Всяка микробиологична лаборатория в страната трябва да има условия и подготовка за изолиране на тази особено опасна за общественото здраве бактерия. Авторите имат за цел с тази книга да спомогнат и улеснят микробиологичните специалисти в надзора и контрола на тифните инфекции.

# Историческа справка

В. Велев

Коремният тиф, като клинично състояние, е познат на човечеството от дълбока древност. В продължение на векове е бил причина за мъчителна смърт, но едва в края на 18-ти век медиците започват да систематизират признаците, да ги описват като причина за едно конкретно състояние и да правят емпирични опити за симптоматично лечение (*James, 2004; Robert, 2004*). Смята се, че още през 430 г. пр. Хр. болестта убива почти една трета от населението на Атина, включително тогавашния и лидер Перикъл, е била коремен тиф (*Shapiro, 2006*). След тази катастрофа силите се изместват на страната на Спарта и атинското господство в древния гръцки свят приключва (*Satin, 2007*). Доскоро имаше известни спорове сред историци и медици, дали инфекцията е била чума или коремен тиф, но през 2006 г. в гробна яма, датирана към времето на огнището, са открити човешки останки, а от зъбна пулпа е изолирана ДНК чиито последователности съвпадат с част от генома на тифните бактерии (*Papagrigrorakis, 2006*). Други от документиранияте жертви на коремния тиф са отново известни исторически личности.

Един от най-великите завоеватели на всички времена Александър Велики е бил победен от инфекциозното заболяване. Счита се, че е умрял от коремен тиф на 32 годишна възраст (323 г. пр. н. е.). Плутарх описва тежкото фебрилно състояние на Александър, което продължило около десетина дни и не се повлияло от охлаждане в къпалните (*Cunha BA., 2004*).

Хенри Фредерик, принц на Уелс, е най-големият син на Анна и Джеймс I, крал на Англия и Шотландия. След военните и политически успехи на баща си, той става първият принц, който през 1610 г. притежава общо осем английски и шотландски титли и възплащава бъдещото лидерство на двата трона. По това време той е млад, енергичен и много харесван и от местното население, и от дворския елит (фигура 2) (*Carlton, 1995*). Хенри официално се интересува и от съдбата на Кралство Ирландия и за разлика от баща си, започва преговори за помирение с лидера на ирландските бунтовници.



Ранната му смърт, по време на този процес, потапя в скръб кралството и носи много слухове за умишлено отравяне. Още повече, че принцът заболява по време на гощавките по повод сватбата на сестра му Елизабет и боледува мъчително във времето от октомври до декември с няколко кратки периода на подобрение. По това време отравянето е изключително популярен метод за саморазправа в благородническите кръгове. Именно заради тези съмнения са наредени следсмъртни огледи на тялото, включително аутопсия. Всички писмени доказателства сочат, че смъртта е настъпила в следствие на коремен тиф. Тялото на принца лежало в двореца „Сейнт Джеймс“, в продължение на 4 седмици. През това време са извършени послесмъртните прегледи от кралските медици и поклонението пред останките. Цели два века по-късно британският лекар Норман Мур започва документално изследване на смъртта на принца, но заключенията му също са категорични – смъртта е настъпила в следствие от **коремен тиф** (Nichols, 1828).



**Фигура 2. Портрет на Принц Хенри от 1610 г. Източник  
*The Lost Prince Henry, Prince of Wales (1594–1612)*, ISBN:  
978 1 85514 458 3.**



През 1882 Мур публикува обстоен труд по темата, който предизвиква изключителен интерес „Болестта и смъртта на принц Хенри от Уелс през 1612г. („*The Illness and Death of Henry Prince of Wales in 1612*„). Проучени са документите изготвени от медиците на краля с няколко ключови за съвременния поглед патоанатомични описания. Черният дроб е описан „на места по-блед, с разминаващи се цветове в околната тъкан. Жлъчката раздута, но празна. Далакът по-голям от обикновено.„ Стомахът не показвал промени, което медиците биха очаквали при ползваните по това време отрови. Белите дробове са описани като „почернели на места и с петна от кръв, а вените в задната част на главата и мозъчните стомахчета – разширени и изпълнени с течност.„ Част от патоанатомичните описания д-р Мур открива и върху сметката за заплащане на аутопсията пратена до кралския двор. Аутопсионните протоколи са в два екземпляра, на френски, очевидно за обществеността, и на латински –официалният документ за медицинската колегия. Главният кралски лекар, Майерн, описва клиничните признаци на заболяването. „В началото на октомври 1612 принцът повишил температура и два дни се чувствал зле, имал треска, но без изпотяване, коремни болки и запек.„ Описва се преглед от един от приближените му лекари, който назначил „почивка на легло, без ползване на лаксатив.„ След още няколко дни страдания лекарят назначил лаксатив и клизма, като Майерн описва „освобождаване на червата от голямо количество телесни течности и жлъчка, което слабо подобрило състоянието на принца. Временно температурата спаднала, но той продължавал да бъде неспокоен и с нарушен сън.„ В следствие на това се описва прием на неизвестни хапчета, които също не подобрили състоянието. На 15-тия ден от заболяването се описва подобрене, дори принцът отишъл да играе тенис. По време на играта състоянието му отново се влошило. „Принцът временно загубил съзнание, паднал, а в следващите няколко дни отново само лежал с висока температура и силно главоболие.„

Седмица по-късно е извикан главният кралски лекар д-р Майерн, който заварва болния „трескав, с висока температура, червено лице, блестящи очи и сухи устни, с тежка жажда. По време на прегледа трудно понася светлината от

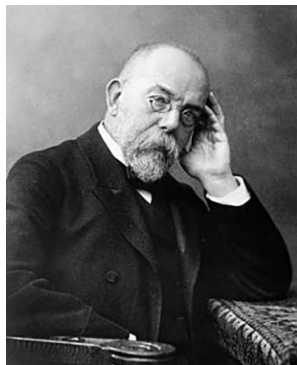
запалената свещ.,„ Лекарят заключава, че щом съзнанието е запазено е достатъчно „Негово величество да лежи, да се правят студени компреси и да приема повече пилешки бульон.,„ През следващите дни и нощи принцът е с треска, жаден, със запек. Продължава лечението с лаксативи, в следствие което принцът „отделя оскъдно количество черна жлъчка.,„ Принцът спял неспокойно, а нощем болногледачите чували „ръмжене от корема му.,„ В следващите дни принцът започва да бълнува, да кърви от носа. В началото на декември е описано кръвопускане, което е направено след консултация с д-р Майерн, което временно подобрило състоянието. „След три дни температурата отново се повиши, треперенето прераствна в конвулсии, а принцът започна да се държи лудешки – става от леглото, пее, къса си дрехите.,„ След още няколко мъчителни дни с треска и конвулсии принцът загива. Лекарите описват симптоматиката подробно и Майер казва, че „последното лято много други са имали подобна треска.,„ При всички е имало треска с конвулсии, делириум, а при някои и червеникакви петна по тялото, като „ухапване от бълха.,„ Болестта не изглеждала заразна, но въпреки това, често се случвало да боледуват няколко души в една къща. Лекарите наричат тази треска **„новата болест,,** (*Nichols, 1828*).

По време на лечение на епидемия в английско село местният лекар Уилям Буд осъзнал, че **„отровите,,** участващи във възникване на заболяването присъстват в червата на болните и се предават чрез екскрементите им в околната среда, водите, храните (*Budd, 1962*). Той пръв предлага строги санитарни мерки и карантина на болните. Така медиците постепенно осъзнават инфекциозната генеза на заболяването и започва проучването на неговата епидемиология (*Maurice, 2012*).

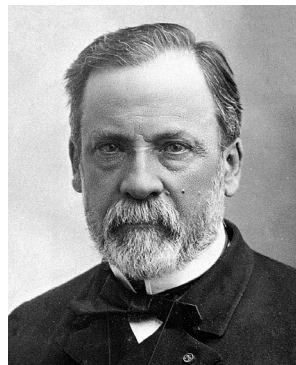
През 1880 г. Карл Еберт (фигура 3) описва бацил, за който се подозира, че причинява коремен тиф. Четири години по-късно патологът Георг Август Гафки потвърждава откритието – причинителят е наречен бацил на Гафки-Еберт. След насочените бактериологични проучвания на Роберт Кох и Луи Пастър – съответно германски и френски бактериолози, бащите на микробиологията, причинителят се изолиран и класифициран. Съвременната номенклатура му дава името ***Salmonella enterica enterica, serovar Typhi*** (*Soper, 1907*).



А



Б



В

**Фигура 3. Портрет на А: Д-р Карл Еберт, германски патолог и бактериолог; Б: Роберт Кох, (1843–1910 г.), микробиолог; В: Луи Пастър, (1822–1895 г.), френски химик и биолог. Източник *Rev Infect Dis* 1985;7:257**

През 19-ти век за жертва на тази болест е обявен и 12-тият президент на САЩ Закари Тейлър поради лошите санитарни условия във Вашингтон, окръг Колумбия по това време. По-късно, по време на Гражданската война в САЩ, от коремни тиф загиват над 80 000 войници от Съюза. По време на испано-американската война, загубите от страна на САЩ са толкова големи, че Главният хирург на армията ген. Джордж Щернберн създава борд за борба с тифната треска. Този борд описва загубите, които многократно надхвърлят тези от рани и жълта треска взети заедно, и предписва строги санитарни мерки. Политика на дезинфекция, преместване на лагерите и стерилизация на водата. В най-успешен анти тифоиден проект се превръща ваксината, която от 1911 г. е задължителна за всички федерални войници в САЩ (*Kirchhelle, 2019*).

## Причинител на заболяването – *Salmonella enterica* serovar Typhi

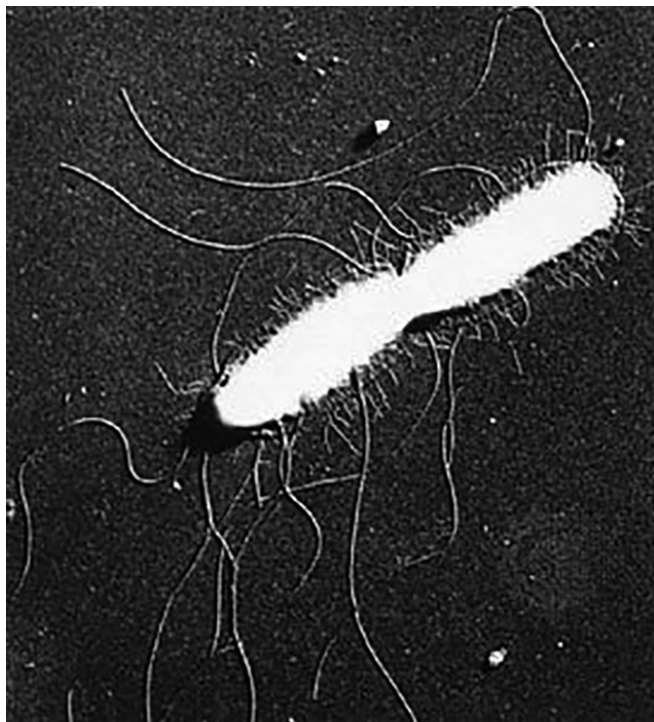


**Фигура 4. 3D компютърно изображение на *Salmonella* serotype Typhi. Източник: CDC, USA**

*Salmonella enterica* serovar Typhi таксономично принадлежи на рода *Salmonella* от семейство *Enterobacteriaceae*. Родът *Salmonella* съдържа два вида, **enterica** и **bongori** (фигура 4) (Brenner et al., 2000). Освен това *S. enterica* се разделя на шест подвида (**enterica**, **salamae**, **arizonae**, **diarizonae**, **houtenae** и **indica**), съдържащи 2443 серовара. Повечето от салмонелите, които причиняват заболяване, с някои важни изключения, са в подвида *Salmonella enterica* подвид *enterica*. Следователно причинителите на ентерична треска, са *Salmonella enterica* подвид *enterica* serovar Typhi (наричан още *S. enterica* serovar **Typhi**) и серовари **Paratyphi A, B** и **C**.

През 1829 г. Пиер Луи е първият, който въвежда термина „коремна тиф“, след като идентифицира лезии в коремните лимфни възли на пациенти, починали от „стомашна треска“, (Barnett R., 2016). Терминът произлиза от гръцката дума „*typhus*“, която означава „опушен“, и се използва за описание на делириума, който пациентите ще проявят със

заболяването. Въпреки че за първи път е описано в началото на 1800 г., едва през 1880 г. е открит причинителят на кореман тиф. През 1880 г. немският патолог Карл Еберт идентифицира *S. enterica*. За първи път е култивиран през 1884 г. от Георг Гафки. Няколко години по-късно Алмрот Райт разработва ваксина срещу болестта (*Barnett R., 2016*). Въпреки значителните усилия в областта на научните изследвания и медицинския напредък, кореман тиф все още е основен проблем за общественото здраве в световен мащаб.



**Фигура 5.** *Електронно микроскопска снимка на S. Typhi. Наблюдават се флагели и къси, прави филтрии.*  
**Източник:** *j.p.duguid and i.f. Wilkinson, 2019, encyclopedia Britannica, inc.*

**S. Typhi** са пръчковидни, грам-отрицателни, необразуващи спори, факултативни анаеробни бактерии с дължина 0,7 – 1,5 x 2,0 – 5,0  $\mu\text{m}$ , чийто единствен резервоар е човешкото тяло (фигура 5) (*Crump, J.A., et.al.,2015*). Повечето щамове са подвижни посредством перитрихни флагели – Н-антиген, термоллабилен е. Освен Н-антигени в характеристиката на

*Salmonella enterica* влизат два полизахаридни повърхностни антигена. Единият е соматичен О-антоген, участващ в серогрупирането, *S. Typhi* принадлежи към **серогрупа D1**. О-антигенът е термостабилен. Другият е капсулен Vi-антиген на вирулентността, който се свързва с резистентността на комплимент медираната лиза и с резистентността към активирането на комплемента по алтернативен път (фигура 6). Vi-антигенът е термолабилен, разрушава се на 100°C. (Crump JA, et. al, 2015; E. John Threlfall, 2005) В зависимост от съдържанието на Vi-антигена в тифните култури, последните се делят на 3 групи:

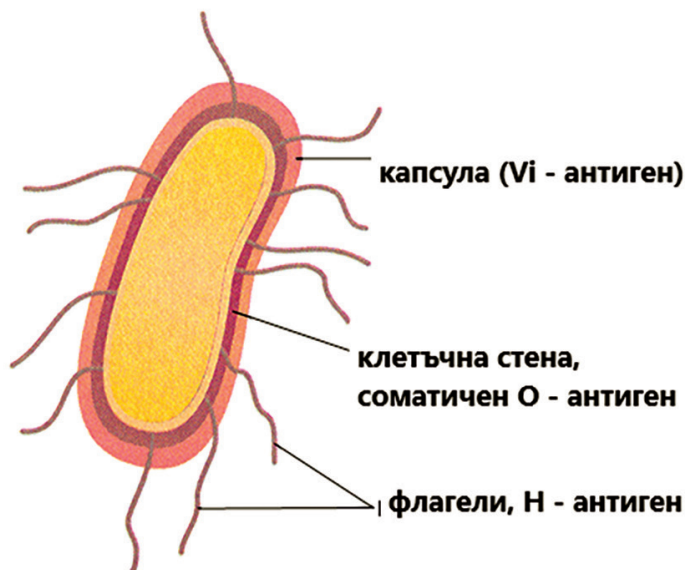
1. **V форма** – (от немски *viel* – много) с голямо съдържание на Vi-антиген и се явява О-инаглутинабилна;

2. **W форма** – (от немски *wenig* – малко) с липса на Vi-антиген и се явява О-аглутинабилна;

3. **VW форма** – с еднакво проявени Vi- и О-антигени.

Съдържанието на Vi-антигенът в различните колонии на един и същи щам е различно. За това те трябва да се селекционират (Parry CM, et.al., 2002).

Бактериите отделят ендотоксин, който при разпадането си уврежда почти всички органи.



**Фигура 6. Антигени характерни за *Salmonella enterica***



Тифната бактерия е твърде устойчива във външна среда, което има особено голямо епидемиологично значение. Тя издържа на изсушаване. В почвата се съхранява до три месеца. Студът го консервира. В храни може да живее 2 до 4 месеца (*Mumov, et.al., 2000; Mitscherlich E, et. al., 1984*).

След поглъщане бактерията достига ретикулоендотелната система и се размножава вътреклетъчно в макрофгите – свойство, което изглежда е в зависимост от наличието на Vi-антиген. След 5–21 дни инкубационен период при болните се появяват първите симптоми ( коремни болки, треска, главоболие и др.) Запек обикновено се проявява при по-големите деца и възрастните, докато диария се среща по-често при по-малките деца. При тежките форми на коремен тиф може да се получи делириум и шок, а понякога чревни перфорации. Имунокомпроментирани лица и индивиди страдащи от ахлорхидрия са чувствителни на по-ниски инфекциозни дози *S. Typhi* и са с повишен риск от тежко заболяване. Приблизително 1-4% от болните продължават да носят *S. Typhi* в интестиналния си тракт и жлъчния мехур с месеци или години, така нар. хронични носители (*Wain J, et.al., 2015, Mogasale V, et.al., 2014; Crump, J.A. et.al., 2010; Mogasale, V., et.al., 2014*).

Окончателната диагноза на коремен тиф изисква изолиране на *Salmonella Typhi* от клиничен материал на пациента (кръв, фецес, интестинални секрети, костен мозък). Повече от 90% от пациентите ще са културелно положителни в ранните стадии на инфекцията. Изследването само с фекална култура намалява чувствителността до 50 – 60%. Състоянието на хронично носителство може да се разграничи от прясна инфекция чрез серологичния отговор към Vi-антигена, тъй като носителите често са с много високи антителни титри към този антиген (*Crump, J.A., et.al., 2010*).

# Епидемиология

М. Павлова

Приблизително 26 милиона случая на коремен тиф и 5 милиона случаи на паратифозна треска се докладват по целия свят всяка година, причинявайки 215 000 смъртни случая (фигура 7). В Съединените щати през 2008–2015 г. се отчитат приблизително 350 културелно потвърдени случая на коремен тиф и 90 случая на паратифозна треска, причинени от *S. Paratyphi A* всяка година. Рядко се съобщават случаи на паратифоидна треска, причинени от *S. Paratyphi B* и *S. Paratyphi C*. Приблизително 85% от случаите на коремен тиф и 92% от случаите на паратифозна треска в САЩ се срещат сред международни пътници; от тях 80% от случаите на коремен тиф и 91% от случаите на паратифозна треска, причинени от *S. Paratyphi A*, се придобиват от пътници в Южна Азия (предимно Индия, Пакистан или Бангладеш). Други високорискови региони за коремен тиф и паратиф включват треска в Африка и Югоизточна Азия; Регионите с по-малък риск включват Източна Азия, Южна Америка и Карибите (Buckle GC, et al. 2012; Crump JA, et al., 2010; CDC, 2019, Crump, J.A., et al. 2004).



Фигура 7. Глобално разпространение на коремен тиф



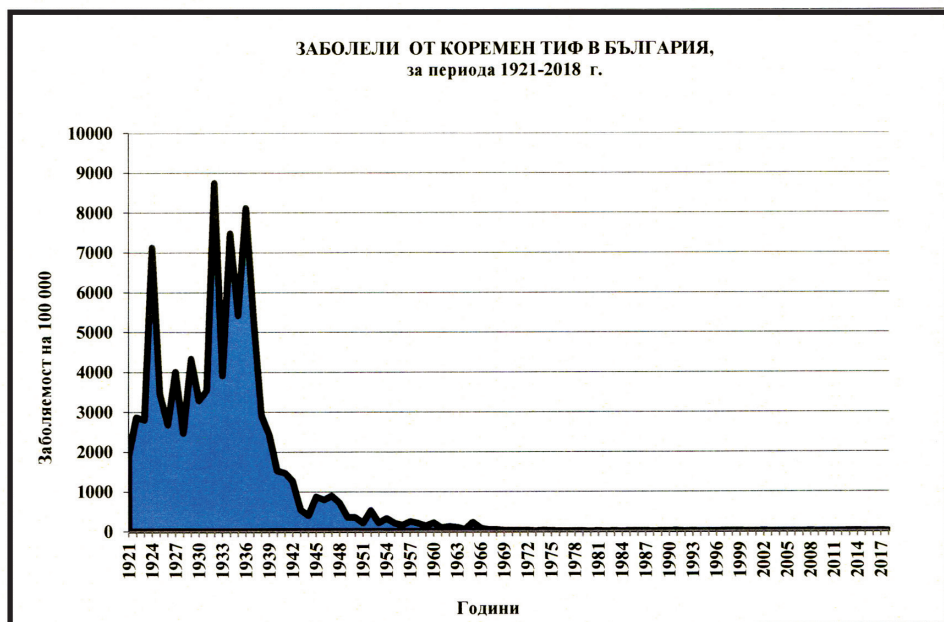
Тиф и паратифоидна треска са редки инфекции в страните от ЕС / ИП и повечето случаи са свързани с пътувания през инкубационния ериод. В Обединеното кралство, което представлява 39,3% от съобщените случаи през 2016 г., повечето инфекции са били придобити от хора, посещаващи приятели или роднини на Индийския субконтинент. Във Франция, която представлява 19,1% от съобщените случаи през 2016 г. инфекциите се придобиват предимно по време на пътуване до Африка и Азия. Най- наблюдаван в ЕС / ЕИП е сезонният модел с пикове на случаите през септември и късна пролет, най-вероятно се отразява пътуване през ваканционни периоди, с поява на болест след завръщане у дома. Случаи с тиф и паратифоидна треска също следват сезонен модел в Азия, с пиков сезон от май до октомври (*Saad NJ, et.al., 2018; Pommelet V., et.al., 2018; Public Health England, 2018; ECDC, Annual Epidemiological Report for 2016; Buckle, G.C., et.al. 2012*)

# Кратки исторически данни за страната

Г. Каленов

У нас заболяемостта от коремен тиф е била висока през 20-те и 30-те години на 20 век, постепенно с подобрене на условията на живот, общата хигиена и водоснабдяването през 50-те и 60-те години същата значително се снижава и достига средно 5‰, а след 70-те стига до 0,01‰ (фигура 8). Независимо от този чувствителен спад на заболяемостта през 80-те и 90-те години в страната продължават да възникват епидемични взривове, например в Смолян, Търговище, Габрово, Пловдив и Шумен (таблица 1).

По данни на отдел „Епидемиология, надзор и ранно оповестяване на инфекции,“ (ЕНРОИ) към НЦЗПБ у нас водни епидемии са наблюдавани преди въвеждането на централно водоснабдяване и на места, снабдявани с вода от кладенци – 1954 г. Тотлебен, област Плевен; 1958 г. гр. Петрич и др.



Фигура 8. Заболели от Кореман тиф в България 1921–2017

година	1990	1991	1993	1994	1997	1998	1999	2000	2001
	4	14	3	1	3	2	2	1	1
случай	2002	2008	2010	2012	2014	2016	2017	2018	2019
	4	2	1	1	8	1	2	4	1

**Таблица 1. Заболели от Корелен тиф в България 1990–2019**

Периода **1986–1997 г.** в дома за жени с психически отклонения в с. Лакатник, община Своге се откриват 9 носители на *S. Typhi* като щамовете са с идентичен фенотип и фаготип. Едновременно след 1986 г. няма случаи на остро протекло заболяване в дома. Факторите, които допринасят за това разпространено носителство се свързват с менталното състояние на домакущите, което компрометираща личната им хигиена и общото незадоволително състояние на санитарните условия в дома. Провеждането на превантивни мерки в дома като внедряване на задължителна имунизация и последващи реимунизации за всички постъпващи пациенти и работещи в дома както и недопускане на откритите носители до контакт с храна и продукти и постепенното подобрене на санитарното състояние позволява да се постигне контрол върху това огнище на хронично носителство.

През **1991 г.** са регистрирани 14 случая на заболяване от коремна тиф при развилата се епидемия в с. Стража, област Търговище. Всички случаи са епидемично свързани, като предаването на причинителя е осъществено по воден и контактно-битов път.

От болните е изолиран *S. Typhi* фаготип А. Развитие на епидемията довела до няколкократно повишаване на заболяемостта от коремна тиф през 1991 г. – 0,16‰, в сравнение с регистрираната през 1990 г. – 0,04‰ и всяка от предходните 15 години. Има основание да се предполага, че местни проблеми във водоснабдяването, съчетани със сезонни фактори са допринесли за активиране на водния път на предаване на инфекцията при наличие на носители, които излъчват причинителя.

През **2014 г.** са регистрирани 8 потвърдени случая на заболяване от коремна тиф, заболяемост 0,11‰ от областите

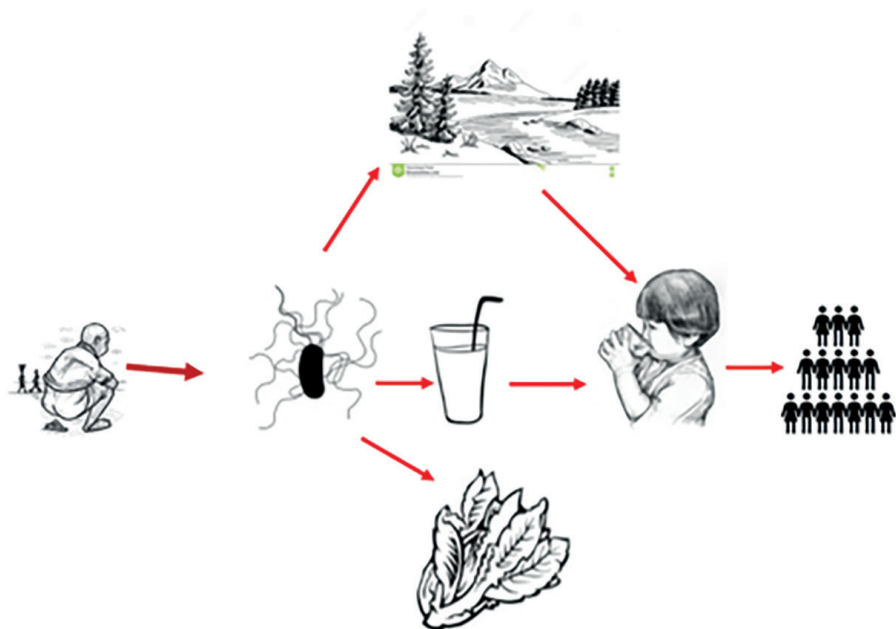
Шумен (7 случая) и София-град (1 случай). Заболелите са 7 мъже и 1 жена от възрастовите групи 50-54 г. – 3 заболели, 55-59 г. – 2 заболели и по 1 заболял във възрастовите групи 25-29 г., 35-39 г. и 40-44 г.

Заболелите от област Шумен са част от възникнал епидемичен взрив, започнал с 5 заболели в ДВХПР през 2013 г. След проведените редица противоепидемични мерки в дома е открит носител на Салмонела тифи, който е изолиран и лекуван в ИО при МБАЛ Шумен и се приема, че той е източник на заразата.

По настоящем у нас макар и под формата на спорадични заболявания годишно се регистрират поне два случая на коремен тиф на пациенти пътували в чужбина, най-често в ендемични райони на Азия или Африка. Откритите здрави заразноносители не се допускат да работят в заведения за обществено хранене, в централни водоснабдителни съоръжения, в детски ясли, градини, домове за възрастни хора и други, а когато се установи такива носители сред работещите в тези заведения, незабавно се трудоустрояват. До сега не са открити, за съжаление, сигурни средства за саниране на хроничните заразноносители. Антибиотиците също не дават очаквания ефект.

# Механизми на предаване и пътища на разпространение на инфекцията

М. Павлова



Фигура 9. Механизмът на предаване на инфекцията е фекално-орален

**Източник на заразата.** Човекът е главният резервоар на тифните бактерии, болният още по време на инкубацията и особено реконвалесцентният заразноносител отделят тифни бактерии основно с изпражненията си, въпреки че също е документирано отделянето им и с урина. *Salmonella Typhi* може да се отделят в изпражненията или урината по време и след клинична и субклинична остра инфекция, това може да бъде временно или хронично (Sears HJ, et.al., 1924). Не са установени резервоари от животни или околната среда (Mitscherlich E, et.al., 1984).

**Механизмът на предаване на инфекцията** е фекално-орален (фигура 9). Тиф и паратифоидна треска се придобиват чрез консумация на вода или храна, замърсена с тифни бактерии на остро заразен или възстановяващ се човек или хроничен, асимптоматичен носител (Waddington

CS, et.al., 2014). Възприемчивостта към тифните и паратифни заболявания е всеобща. Заболяват всички възрасти (*Епидемиология, 1969*).

За разпространението на инфекцията имат значение хранителни продукти, които не подлежат на пълна термична обработка- мляко, сирене, пресни плодове и зеленчуци и др. Заразяването с корем тиф може да стане не само с пиене на контаминирана вода, но и чрез използването ѝ за битови нужди- миене на ръце, плодове, зеленчуци, и др. Замърсените ръце (на болен или здрав заразноносител) и множество предмети от бита играят определена роля като фактори за предаване на коремния тиф и паратифовете. В ендемичните огнища битовият път играе основна роля в разпространението на коремния тиф, със значени са неблагоприятните санитарно-хигиенни условия, ниската лична хигиена и здравна култура на населението. При тези условия особено изпъква ролята на хроничните носители на *S. Typhi*, които осигуряват както спорадично разпространение на заболяването, така и епидемичните взривове (*Кюзлов, и съавтори, 1988 г.*)

Ролята на мухите трябва също да се подчертае. Освен човешкият фактор, домашната муха (*Musca domestica*) е най-активният агент в разпространението на болестта. Британски и амеикански изследвания потвърждават, че мухите успешно пренасят коремен тиф. Домашната муха сега се възприема като заплаха за здравето. Понастоящем *M. domestica* е разпознат като механичен вектор на голямо разнообразие от вирусни, бактериални и протозоални патогени. Контролът върху мухите все още е важна обществена здравна мярка през 21 век, особено в развиващите се страни (*Cirillo VJ., 2006*).

Предаването на *S. Typhi* чрез сексуален контакт, особено сред мъже, които правят секс с мъже, е рядко докладвано, но въпреки това не бива да бъде игнорирано. През август 2000 г. Министерството на здравеопазването в Охайо съобщава за група мъже с коремен тиф, които отричат пътуване в чужбина. За да се определи причината и степента на огнището, се започва епидемиологично проучване, при което са оценени 7 души в Охайо, Кентъки и Индиана с културелно потвърдена *Salmonella enterica Typhi* и 2 лица с вероятна диагноза коремен тиф; всички мъже, с изключение на един, съобщават,

че са правили секс с един и същ мъж, асимптоматичен носител на *S. Typhi*. Това е първият документиран случай на сексуално предаване на коремен тиф, който е придобит чрез орален и анален секс (*Reller ME, et.al., 2003*).

**Входна врата за инфекцията** причинена от *Salmonella Typhi* е устата, обикновено чрез поглъщане на фекално замърсена вода или храна. Инкубационният период се скъсява и рискът от инфекция и заболяване се увеличава с приеманата доза (*Hornick RB, et.al., 1970*). Стомашната киселина осигурява важна бариера за *Salmonella Typhi*, естественият и индуциран от ваксина имунитет осигуряват частична защита срещу коремен тиф (*Wain J, et.al., 1999*).

Според редица наблюдения положителните бактериологични находки от фецеси са най-високи през III седмица от началото на заболяването. Находката на *S. Typhi* във фецеси по време на инкубационния период се обяснява така: бактериите достигат храносмилателния тракт с помощта на жлъчката, която се влива в дуоденума. Тя пък от своя страна се заразява по кръвен път. (*Vogelsang Th. M., 1941*) В периода на оздравяване – реконвалесценцията (в първите афебрилни дни) в повечето случаи не се установяват тифни бактерии. Обаче някои от инфектираните ги излъчват седмици, месеци и понякога до края на живота си. Излъчването на бактериите във външната среда е интермитиращо, което е от съществено значение да се знае при търсене на хронични заразноносители (*Felix A., 1956; Andrü J., 1981*).



# Характеристика на епидемичния процес

М. Павлова

При коремния тиф се очертават следните закономерности на епидемичния процес:

– **Демографска ендемичност** – ендемични огнища възникват там, където има съчетание на няколко условия: наличие на хронични носители и недобре устроена комунална хигиена и ниска санитарна и здравна култура на наелението (фигура 10);

– **Типове епидемии** – в зависимост от пътищата на разпространение и факторите за предаване се наблюдават хранителни, водни и битови епидемии.

**Възникналите по хранителен път епидемии** се характеризират с остро начало, почти едновременна поява на масови тифо-паратифни заболявания и бързо стихване при



*Фигура 10. Чакащи майки за чиста вода в Лахор, Пакистан. Изправени пред мултирезистентен щам S. Typhi, служителите в общественото здравеопазване преосмислят превантивни мерки, като ваксинация, pregavapena питейна вода и хигиена*



откриване и отстраняване на източника на зараза. Хранителните епидемии могат да имат и ограничено разпространение – например в едно семейство. Те възникват по всяко време на годината, но най-често се срещат през топлите месеци.

Възникналите по воден път епидемии могат да бъдат остри и хронични. При острите епидемии се наблюдава бързо нарастване броя на случаите и стихване след откриване на причинителя. Наблюдават се тъй наречените епидемични опашки. Водните епидемии възникват по всяко време на годината, но най-често се срещат през топлите месеци.

Епидемиите, възникнали по битов път, се характеризират с бавно, продължително протичане с постепенно обхващане на възприемчивите лица и огнищност на случаите.

В разпространението на коремния тиф се наблюдава лятно-есенна сезонност (*Кузмов К. Я. и съавт., 1988; Епидемиология, 1969*).

# Методи за контрол

Г. Каленов

Основните подходи за прекъсване разпространението на коремния тиф включват на първо място ранното откриване и лечение на болните и носителите на *S. Typhi*. По този начин възможностите за излъчване на патогена и заразяване на контактни рязко се ограничават. Откритите хронични носители трябва да се изследват микробиологично, да се лекуват и задължително да се ограничи достъпа им до възможности за разпространение на инфекцията по хранителен или контактено-битов път, включително и трайно отстраняване от рискови професии. Особено важни са мерките, които се прилагат спрямо лица с висок риск от заразяване и този риск се свързва с пътуване до ендемични райони. В този случай се препоръчва стриктно спазване на стандартите на лична хигиена и елиминация на консумацията на храна и вода, които са възможно контаминирани. Според Световната здравна организация спазването на следните мерки ще помогне да се гарантира безопасността при пътуване и предпазване от заболяване:

- Осигуряване на правилно термично обработена храна, която при сервиране е гореща.

- Избягване консумацията на сурови мляко и млечни продукти. Да се пие само пастеризирано или сварено мляко.

- Да се избягва употребата на лед, освен ако е изготвен от безопасна вода.

- Когато сигурността на питейната вода е съмнителна, тя трябва да се обработи термично до кипене и ако това не е възможно да се третира с подходящ дезинфектиращ агент.

- Ръцете трябва да мият щателно и често с употреба на сапун, особено след контакт домашни животни и използване на тоалетна.

- Плодовете и зеленчуците трябва да се мият внимателно, особено когато се консумират сурови.

- Имунизацията със съществуващите ваксини е препоръчителна и високо ефективна мярка, но се прилага в комбинация с останалите мерки.

# Епидемични мерки

*Г. Каленов*

Провежда се интензивно проучване на откритите болни и носители, които са източник на инфекцията както и факторите и пътища за предаване на инфекцията. Всички болни се хоспитализират в инфекциозни отделения. Наред с мерките за изолация на болните заразноносители, за локализиране на взривове и епидемии голямо значение имат общите хигиенни мерки при ликвидиране на коремния тиф като епидемично заболяване, а именно: осигуряване на редовно хлоритане на питейната вода, рационално отстраняване на фекално-битови води, дезинфекция на същите от инфекциозните болести, пастъризация на млякото, унищожаване на мухите, наблюдение и спазване на хигиенния режим при приготвянето и търговията с хранителни продукти.

Мощно средство в борбата с коремния тиф играят предпазните ваксинации, които обикновено се прилагат комбинирано с други ваксини.

Новите ваксини против коремен тиф могат да се използват преди и по време на епидемия. Препоръчва се имунизация на пътуващи в ендемични райони, особено при оценка за наличие на висок риск като пътуване до селски райони и контакти с местно население. Имунизацията, обаче не е задължително изискване за влизане в нито една страна в света.

При възникване на бедствия прекъсването на водоснабдяването и възникването на проблеми със системите на канализация могат да възникнат условия за предаване на инфекцията при наличие на случаи от коремен тиф и носителство в населението. Възникнали случаи от коремен тиф у нас се съобщават незабавно към The European surveillance systeme и други структури на ECDC за ранно оповестяване и отговор.

# Надзор на заболяването

*М. Павлова*

Целите на надзора за коремен тиф и други инвазивни салмонелози са:

- определяне на епидемиологията и тежестта на заболяването при коремен тиф, паратифозна треска и инвазивни нетифни салмонелози до улесняване и подкрепа на стратегиите за контрол на заболяването;

- улеснява бързото откриване на епидемични огнища и контрола им;

- програма за въвеждане на ваксинация и други стратегии за контрол в дадена държава, като се имат предвид хетерогенност в тежестта на заболяването в географски план, райони и население;

- следи влиянието на ваксинацията върху болестта и потенциални промени в епидемиологията;

- оценка на други (неваксинални) превенции и контролни мерки;

- проследяване моделите на антимикробна резистентност сред изолати от салмонела, които могат да насочат лечебните практики и в някои случаи необходимостта от ваксинационни програми;

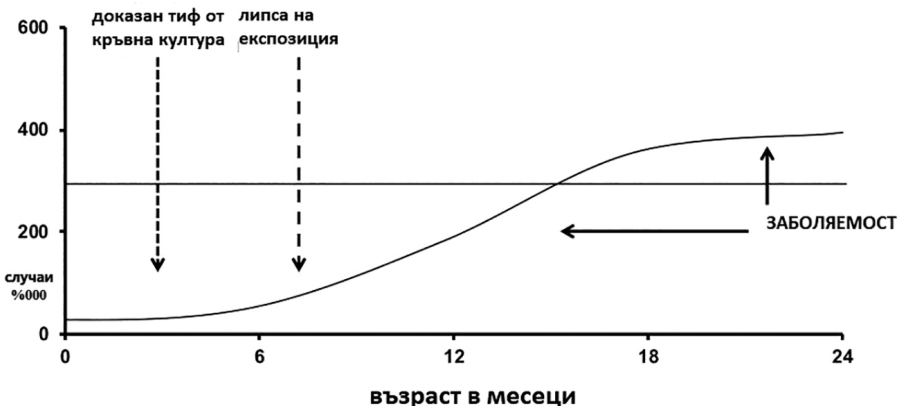
- откриване на вносни случаи в неендемични райони, изолирани от пътуващи, мигранти или контактни на тях лица, което може да осигури косвени мерки като ваксина преди пътуване в рисковите страни.

За да има устойчива система за отчитане заболяемост и смъртност от коремен тиф и други инвазивни салмонелози, наблюдението трябва да бъде интегрирано в съществуващи системи за докладване на здравни събития и информационни системи за управление на здравето, като например Регионални здравни инспекции (РЗИ) >> Национален център по обществено здраве и анализи (НЦОЗА) >> Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) >> Министерство на здравеопазването и Европейски център по контрол на заболяванията ( ECDC).

# Коремен тиф при малки деца

М. Павлова

Систематичен преглед на педиатричната ентерична треска показва, че тифоидната треска е често срещана при деца на възраст над 5 години на много места. Прегледът обаче също подчерта липсата на подробни данни за поява на коремен тиф при най-малките възрастови групи, особено тези на възраст под 2 години. Фигура 10 илюстрира потенциалните причинители на честота на коремен тиф и несигурност относно честотата на коремен тиф сред кърмачета и малки деца < 2 години.



**Фигура 11. Честотата на коремен тиф сред кърмачета и малки деца < 2 години**

Честотата на тифоидната треска описва сигмоидна крива в тази възрастова група, с ниска честота в неонаталния период, нарастваща с възрастта. Основните двигатели на сравнително ниската честота на коремен тиф сред новородени и кърмачета включват потенциална защита от майчините антитела, донякъде противоречивата възможност за по-малко тежко заболяване при по-младите възрастови групи и липса на излагане на фекално замърсени води и храни през периода на изключително или преобладаващо кърмене. Степента на заболяемост от инфекцията, измерена с честотата на разпространението на коремен тиф, ще доведе до изтласкване на

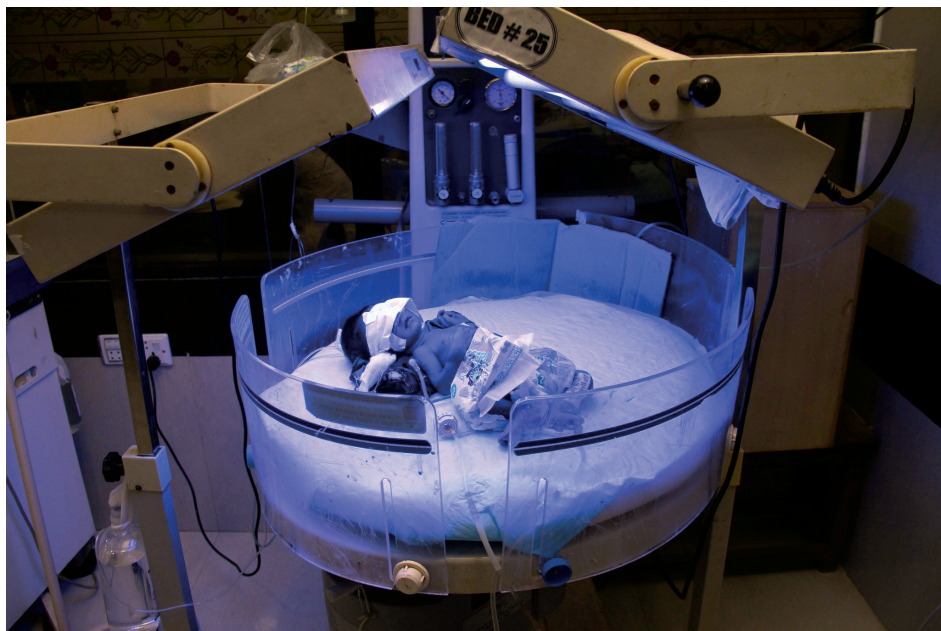
пика на заболяемост нагоре към по-младите възрастови групи (фигура 12) (Crump, J.A., et.al., 2004).

Въпреки това, коремен тиф може да не се установи при новородени и кърмачетата поради недостатъчно използване на кръвни култури или недостатъчни кръвни обеми за култивиране и изолиране.



**Фигура 12. Пациенти с тифозна треска в детското отделение в пренаселената областна болница Жозе Ризал в Калалба, южно от филипинската столица Манила, март 2008 г. Най-лошото огнище на тиф от десетилетие не показва признаци на край, тъй като властите се опитват да определят причинителят на инфекцията, от която са заболели повече от 2000 души. Източник: <https://www.gettyimages.com/detail/news-photo/typhoid-fever-patient-at-the-children-ward-at-the-news-photo/80130091>**

Нарастващите данни показват значителен проблем с коремния тиф сред кърмачета и деца в условия на висока честота на инфекцията (Фигура 13) (Feasey NA, et.al., 2015). Едва наскоро WHO препоръча употребата на TCV сред бебета и малки деца на възраст > 6 месеца в ендемични райони на коремен тиф (Wkly Epidemiol Rec, 2017).



***Фигура 13. Бебе, за което се смята, че се е заразило с резистентни щалове на S. Typhi, хоспитализирано в Хайдерабад, Пакистан през февруари. Източник: <https://www.nytimes.com/2018/04/13/health/drug-resistant-typhoid-epidemic.html>***

Данните за появата на коремен тиф сред кърмачета и малки деца, както и други възрастови групи, ще бъдат безценни, тъй като страните се стремят да вземат основани на доказателства решения дали и на каква възраст да въведат TCV.



# Патогенеза

В. Велев

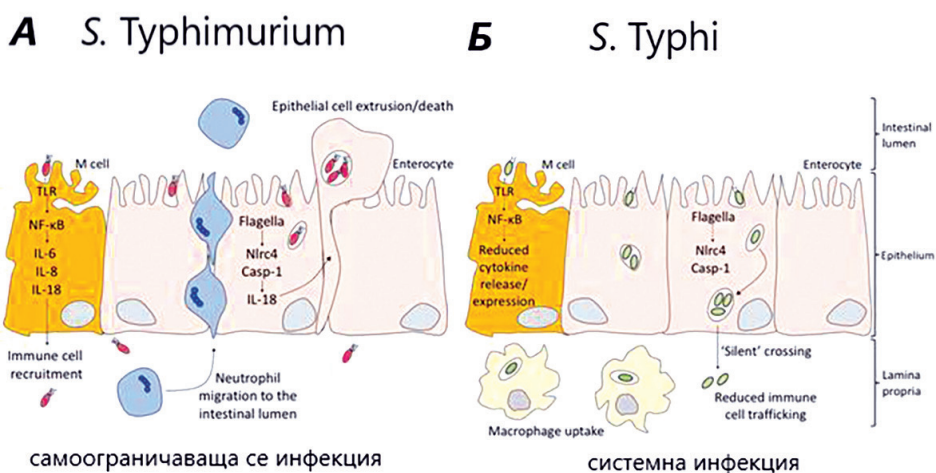
След като бъде погълнат *S. typhi* със замърсена храна и вода, преминава през стомаха и навлиза в чревния епител, главно в дисталния илеум. Активното прикрепване на бактерията към клетъчната стена е необходимо условие, преди да започне инвазията, като се подпомага от недостатъчно идентифицирани до момента адхезивни молекули върху бактериалната стена. Най-вероятно адхезията се осъществява с фимбри на бактерията, като е ясно, че *S. typhi* има над 12 различни фимбриални оперона, които образуват множество уникални комбинации. Многообразието на фимбриалните антигени, като структура, вероятно е резултат от селекцията на лигавичния имунен отговор на макроорганизма и един от начините микроорганизмът да му се противопостави (*Hornick, 1970; Parry, 2002*).

Чрез *in vitro* експерименти е установено, че *Salmonella* sp. извършва успешно адхезия и инвазия само в клетки-гостоприемници, които са в условията на висок осмоларитет и ниско кислородно насищане. Подобни са условията в тънките червата на човека. Инвазивният фенотип е медиран отчасти от **остров на патогенността SPI-I**. Той представлява област от хромозомата с големина 40 kb, който кодира редица регулаторни протеинови системи, основна от които е **тип III секреторната система (TTSS)**. Тя има за цел да доставя бактериални протеини от цитозола на салмонелата в клетката – гостоприемник, които предизвикват метаболитни промени в нея и подпомагат навлизането на нови бактериални клетки, като по този начин се активира колонизирането на нова екологична ниша (*House, 2001; Ohl, 2001*).

Експресията на гените на инвазията очевидно е многофакторна и при *S. typhi* се усложнява от наличието на Vi полизахаридната капсула. Vi-експресията зависи главно от осмоларитета на средата. В условията на ниска осмоларност експресията на гените за Vi полизахаридната капсула се понижава, което повишава секрецията на ефекторни протеини и насърчава експресията на адхезивен и инвазивен фенотип (*House, 2001; Kumar, 2017*).



Съществуват множество ефекторни SPI-1 протеини, които освен, че улесняват проникването през мембраната на еукариотната клетка имат и роля в реорганизирането на актина във вече заразената клетка-гостоприемник, т.е. подкрепят вътреклетъчния цитоскелет (*Ohl, 2001; Zhou, 2001*). *S. typhi* обикновено не се свързва с остра диария като клинична изява. Това предполага, че първоначалното взаимодействие между този серовар и чревната лигавица е с по-малко тежка възпалителна компонента в сравнение с други *Salmonella sp.* Липсата на остра възпалителна компонента и последващо инфилтриране с неутрофили явно оставя възможност на *S. typhi* да нахлуе по-дълбоко в тъканите на чревната стена. Противовъзпалителният отговор, синтезата на IL-6 и IL-1, и последващото активиране на макрофаги на мястото на инфекцията изглежда, че би могло да улесни системното разпространение на инфекцията (Фигура 14) (*Weinstein, 1997*).

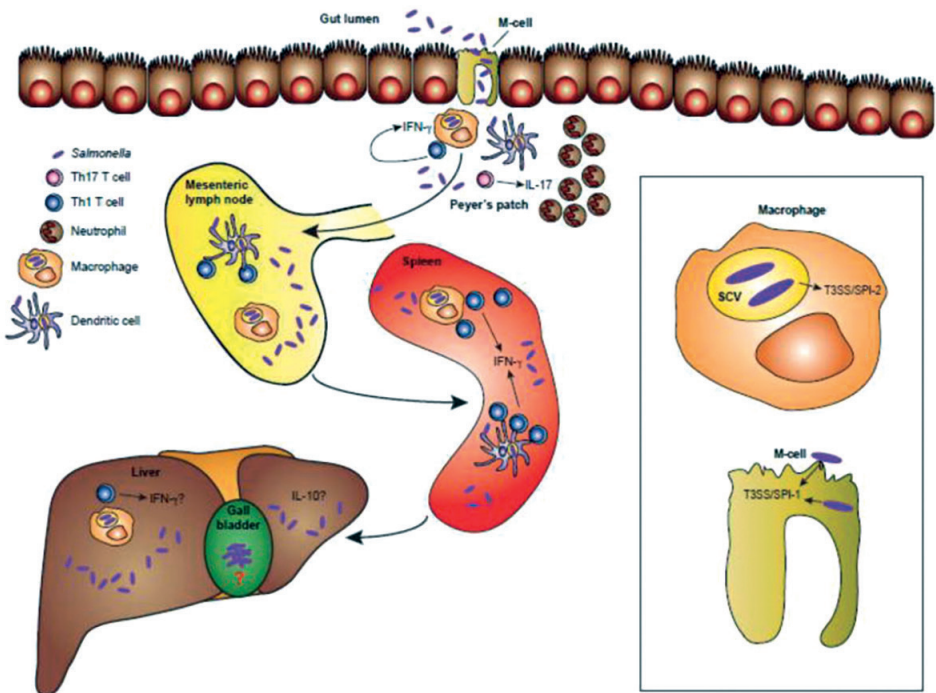


**Фигура 14.** Сравнение на събитията случващи се в чревния лумен в зависимост от това дали инфекцията ще се ограничи до червата като при нетифните салмонелози -*S. Typhimurium* (A) или ще стане системна като при *S. typhi* (B). Източник: doi: 10.21037/atm.2018.09.52

След адхезирането на бактериите към епителните клетки на тънките черва, следва нахлуването им в лигавицата. От там пренесени чрез М-клетките *S. typhi* се разпространява

в подлежащата лимфоидна тъкан. Следва проникване в чревните лимфни фоликули и мезентериалните лимфни възли, а от там при тежко протичане на инфекцията - и в костния мозък, слезката и ретикулно-ендотелната система (*van Basten, 1994; Kingsley, 2000*).

Салмонелните микроорганизми се размножават вътреклетъчно във фагоцити, мононулеари, лимфни фоликули, черен дроб и слезка. В критичен момент, вероятно определящ се от броя на бактериите, те започват да се отделят от тези секвестрирани вътреклетъчни места и масивно нахлуват в кръвообращението. Най-често срещаните места, където се секвестрира бактерията са черен дроб, слезка, костен мозък, жлъчен мехур, Пайерови плаки (Фигура 15). Инвазията в жлъчния мехур става или директно, през системното кръвообращение или чрез ретроградно разпространение на жлъчката. Чрез нея бактериите се отделят в големи количества в изпражненията на пациентите (*Parry, 2002; Dougan, 2014; Spanò, 2016*).



**Фигура 15. Най-често срещаните места, където се секвестрира бактерията *S. Typhi*. Източник: doi: 10.1016/j.imlet.2017.07.006**

Тифът индуцира развитието и на хуморален и на клетъчен имунен отговор, но те не предпазват от рецидив или реинфекция. Взаимодействието на имунологичните медиатори и бактериалните фактори може да доведе до некротизиране на заразените тъкани, най-често това се случва с тънкочревната стена при имunosупресирани болели от коремен тиф (*Dougan, 2014*).

# Клиника

В. Велев

Клиничните прояви и тежестта на протичането на коремния тиф зависят от проучваната популация. Повечето автори, особено в ендемичните за заболяването райони, описват протичането при деца или млади възрастни до 25-30 години (*Stuart, 1946*). В тази активна възраст не рядко коремният тиф може да остане неразпознат и да се диагностицира погрешно (*Sinha, 1999; Lin, 2000*).

След като човек погълне *S. typhi*, следва асимптоматичен (инкубационен период) между 7 и 14 дни. Следва постепенно повишаване на температурата с треска и общо неразположение. Тези симптоми маркират началото на бактериемията. Пациентите обикновено постъпват в болница в края на първата седмица от началото на симптоматиката, когато са с трайно повишена температура, грипоподобна симптоматика, главоболие, гадене и слаб до умерен стомашно-чревен дискомфорт. Малко по-късно се появява и суха кашлица. Честа е и миалгията (*Osler, 1912; Bhutta, 1996*).

С напредване на интоксикацията се срещат сух, обложен език, сухи и напукани устни, хепато- и спленомегалията са почти задължителни симптоми (*Butler, 1991*). Възрастните най-често имат запек, но при малки деца и болни с ХИВ/СПИН диарията превалява (*Gotuzzo, 1991; Ferreccio, 1984*).

Първата седмица болните с коремен тиф поддържат умерено висока температура, но тя се повишава прогресивно и към края на втората седмица достига 39-40°C. Няколко розови петна (макуло-папули), с диаметър 3-4 мм, се появяват по корема и страничните части на гръдния кош при 10-30% от болните (фигура 16). Често тези лезии могат да се пропуснат при прегледа на тъмнокожи пациенти, но са добре видими при болни от каквказки тип.

Голяма част от пациентите, особено тези с тежко протичане на инфекцията, имат освен епизоди на апатия и сънливост, и халюцинации, дори агресивно поведение (*Butler, 1991; Kumar, 2017*).



**Фигура 16. Макуло-папулозни петна по гръдния кош характерни за някои болни от коремн тиф (CDC/Armed Forces Institute of Pathology, Charles N. Farmer)**

Нивото на хемоглобина, левкоцитите и тромбоцитите обикновено са понижени, в редки случаи може да са в норма, особено в началото на заболяването. Нивата на чернодробните трансминази (AST и ALT) обикновено са поне 2-3 пъти над нормата (House, 2001).

При едно проучване на 421 възрастни болни с коремн тиф в Етиопия авторите описват, че всички са били фебрилни минимум 3 дни и са се оплаквали от главоболие. Мнозинството (над 80%) са били фебрилни 5 или повече дни, с втрисане, умора и тежко безапетитие. При тях най-често са се срещали запек, коремни болки, кашлица и обрив. Диарията е била сравнително рядка. При болните с фебрилитет над 5 дни вероятността за изолиране на причинителя от кръв е била три пъти по-голяма. Повечето от заболелите са консумирали домашно приготвена храна и са използвали вода от необезопасени водоизточници (Habte, 2018).

У нас за периода 2013-2017 в СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров„ сме лекували 4 български пациенти с коремн тиф,

всичките завърнали се от пътуване в Индия. Двама от тях имаха усложнения – съответно пневмония и остър акалькулозен холецистит (фигура 17).

Усложнения настъпват при 10-15% от пациентите и са най-вероятни при тези, при които заболяването датира от 2-3 седмици. Най-честите усложнения са кръвоизливи от гастро-интестиналния тракт, чревна перфорация и тифоидна енцефалопатия (табл. 2).

### **Коремни**

Чревна перфорация

Кървене от гастро-интестиналния тракт

Хепатит

Холецистит

### **Сърдечно-съдови**

ЕКГ – промени (субклинични)

Миокардит

### **Невропсихични**

Енцефалопатия

Делир

Менингит

### **Дихателна система**

Бронхит

Пневмония

### **Хематологични**

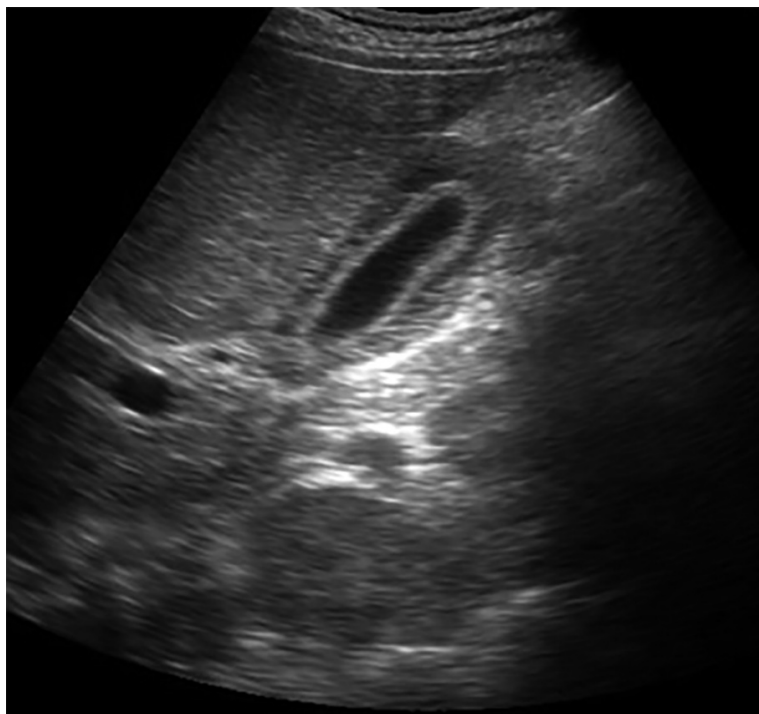
ДИК (обикновено субклинично)

Анемия

### ***Таблица 2. Чести усложнения при болни с корелен тиф***

Кървенето от гастроинтестиналния тракт е най-честото усложнение и се среща при около 10% от пациентите. Обикновено са резултат от некроза в Пайеровите плаки и последваща перфорация на чревната стена. В огромната част от случаите кървенето е оскъдно и отшумява лесно със симптоматично лечение, но е възможно да се ерозира голям кръвоносен съд, което да доведе до тежка кръвозагуба, която може да завърши със смърт (*Bitar, 1985; van Basten, 1994*).

Промените в съзнанието, или енцефалопатията, могат да протекат с тежка адинамия при която болният е в прос-



**Фигура 17. Задебелена стена на жлъчния мехур при пациент с коремн тиф и остър акалкулозен холецистит (сн. В. Велев, 2016)**

трация, спи през по-голямата част от деня и трудно може да бъде събуден. Пълният ступор и комата са изключително редки състояния. Редки състояния са и делириите, при които пациентът е психомоторно възбуден. Според редица автори честотата на тези невропсихични презентации зависи много и от географския район. Тези усложнения се срещат в 10-40% от болните в Индонезия и Папуа Нова Гвинея и не повече от 2% в болните от Пакистан и Виетнам (*Hoffman, 1984; Ноа, 1982; Punjabi, 1988*).

Рецидиви се срещат при 5-10% от пациентите, обикновено до 2-3 седмици след преминаване на фебрилитета. Рецидивът по правило е по-лек от първият пристъп, а причинителят е със същата антимикробна чувствителност. Възможна и реинфекция и различаването и от рецидив може да бъде направено само с молекулярна типизиране (*Wain, 1999*).

Около 10% от пациентите оздравели спонтанно от коремн тиф (нелекувани антибиотично) отделят причинителя с



фецеса си минимум 3 седмици след края на боледуването. Около 2-4% остават дълготрайни носители, повече от година. Характерно е, че около  $\frac{1}{4}$  от дълготрайните носители никога не са имали клиника на коремен тиф. Най-често това са жени, особено с холелитиаза, и много по-рядко мъже (*Levine, 1982; Butler, 1991*). Пациенти с аномалии на пикочните пътища или хронична шистозомиаза също могат да бъдат дълго време безсимптомни носители, като отделят причинителя с урината (*Gilman, 1975*).

Смъртността варира средно около 1%, но варира значително в различните райони на света. При хоспитализираните пациенти в Папуа Нова Гвинея и Индонезия тя варира между 30-40%, а във Виетнам и Пакистан е не повече от 2% (*Hoffman, 1984*). Висока е и смъртността сред децата под 1 година в повечето ендемични райони (*Bhutta, 1996*). Най-лоша е прогнозата при болни със забавено започване на антибиотичната терапия.



# Терапия

В. Велев

В районите ендемични за коремен тиф над 60% от болните без усложнения се лекуват амбулаторно, в домашни условия, с антибиотици и постелен режим. При хоспитализираните болни се приема, че заболяването протича по-агресивно и най-често се налага интравенозна антибиотична терапия, поддържане на водно-електролитния баланс чрез парентерална рехидратация и адекватни интензивни грижи при настъпване на животозастрашаващи усложнения.

Според съвременните проучвания флуорхинолоните са най-ефективните антибиотици за лечение на инфекцията. В контролирани рандомизирани проучвания с пациенти заразени с чувствителна на хинолони *S. enterica serotype typhi*, тези антимикробни средства са се оказали безопасни и много ефективни във всички възрастови групи. Характерно за тях е, че имат висока ефективност дори при по-кратки терапевтични курсове (3-7 дни) (Gotuzzo, 1994; White, 1996). По-малко от 2% от пациентите лекувани с флуорхинолони имат постоянно излъчване на причинителя във фекалиите или рецидиви. Повечето рандомизирани проучвания показват, че флуорхинолоните са свързани с по-ниска честота на бактерионосителство в сравнение с използваните традиционно в миналото хлорамфеникол и триметоприм – сулфаметоксазол (Gotuzzo, 1994). При използването на флуорхинолони има безпокойство по отношение на евентуалните токсични ефекти при деца, цената и евентуалната поява на резистентност.

Редица проучвания са показали нарушения в разстежа на хрущяла при малки кончета, но до момента няма убедителни доказателства, че хинолоните са токсични за костите, ставите или хрущялите при човек при краткотрайна употреба каквато се предполага при коремен тиф (Burkhardt, 1997; Doherty, 2000). В областите, където резистентността към флуорхинолоните е ниска, те са подходящи за лечение на всички възрастови групи, като кратките курсове, 3-5 дни, са особено важни за овладяването на епидемии. Лечението трябва да се провежда с максималните препоръчителни

доза, например **20 мг/кг офлоксацин дневно за минимум 7-10 дни** (Burkhardt, 1997). По-нови проучвания предлагат лечението да се провежда поне 10-14 дни за да се намали до минимум възможността пациентите да отделят причинителя с фекалиите и след клиничното излекуване (Chang, 2019).

**Цефалоспорините III-то поколение и азитромицинът** също са ефективни антимикробни средства при лечението на коремен тиф. В контролирани рандомизирани проучвания са показали сравнително добри успехи, като са описани само около 5% от случаите като неуспешно излекувани, а честотата на рецидивите не надхвърля 3-5%. При азитромицина над 95% от болните биват успешно излекувани след курс от 5 до 7 дни. Имипенемът е потенциален медикамент от трета линия (Dutta, 1993; Frenck, 2000).

Хлорамфениколът и триметоприм-сулфаметоксазолът остават алтернатива за лечение на коремния тиф в тези райони на света, където бактерията все още е напълно чувствителна към тях и където флуорхинолоните са трудно достъпни. Тези медикаменти са сравнително евтини, с малко странични ефекти. Степента на излекуване е над 95%, а вероятността от рецидив не надвишава 1-7% (фигура 18) (Parry, 2002; Chowta, 2005).

За жалост все повече зачестяват съобщенията за резистентност към флуорхинолоните. В проучване в референтна

**схеми за лечение на неусложнен коремен тиф**

SUSCEPTIBILITY	FIRST-LINE ORAL DRUG			SECOND-LINE ORAL DRUG		
	ANTIBIOTIC	DAILY DOSE (mg/kg)	DAYS	ANTIBIOTIC	DAILY DOSE (mg/kg)	DAYS
Fully susceptible	Fluoroquinolone (e.g., ofloxacin)*	15	5-7†	Chloramphenicol	50-75	14-21
				Amoxicillin	75-100	14
				Trimethoprim-sulfamethoxazole	8 (trimethoprim)-40 (sulfamethoxazole)	14
Multidrug-resistant	Fluoroquinolone	15	5-7	Azithromycin	8-10	7
				Third-generation cephalosporin, e.g., cefixime	20	7-14
Quinolone-resistant‡	Azithromycin or fluoroquinolone	8-10	7	Third-generation cephalosporin, e.g., cefixime	20	7-14
		20	10-14			

**Фигура 18. Схеми за лечение на неусложнен коремен тиф (Parry, 2002)**

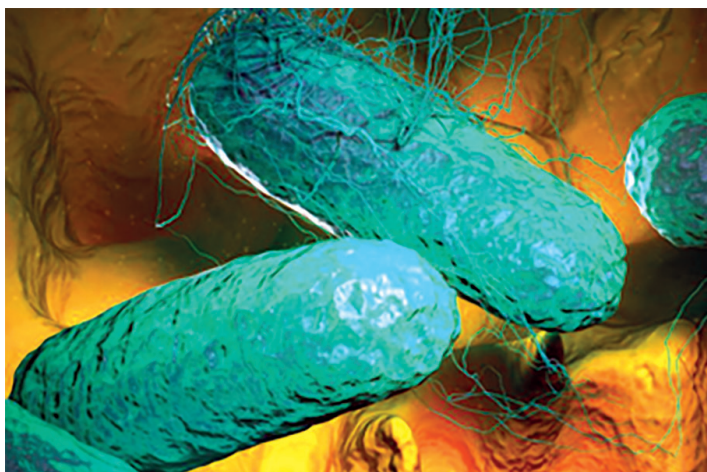
болница в Сингапур на деца между 5 и 19 години над 16% от случаите са причинени от мултирезистентни щамове, като повечето от тези случаи са внесени от Индийския субконтинент и Малайзия. В този случай за лечение е използван венозно цефтриаксон (100 мг/кг дневно) със средна продължителност 5 дни, след което е преминато на перорално лечение с триметоприм – сулфаметоксазол в доза 8-12 мг/кг дневно. Около 10% от децата, особено по-малките, са получавали азитромицин в доза 10 мг/кг дневно и не повече от 2% – цефуроксим 30 мг/кг дневно. Средно общото антибиотично лечение – парентерално и перорално е продължително 14-16 дни (*Hatib, 2016*).

# Микробиологична диагностика

М. Павлова

Тифоидната треска може да бъде трудно различима клинично от други фебрилни заболявания.

Микробиологичната диагностика на кореман тиф изисква изолиране и идентифициране на серотипа на *Salmonella enterica* Typhi. За пациентите в страни, в които тифът не е ендемичен, историята на пътуването е от решаващо значение.



Фигура 19. *Salmonell Typhi*. Източник:<https://www.medicalnewstoday.com/articles/156859.php>

Преди 19-ти век тифоидната треска обикновено се бърка с други продължителни фебрилни синдроми, по-специално тифозна треска. След наблюденията на Nuxham, Louis, Bretonneau, Gerhard и William Jenner, до средата на 19-век, двете състояния са ясно разграничени (Richens, 1996). През 1873г. Уилям Буд описва заразната природа на болестта и инкриминира фекално замърсени водоизточници в предаване на инфекцията. Причиняващият организъм е визуализиран в тъканни участъци от Пейерови плаки и далаци на заразени пациенти от Еберт през 1880г. и е изолиран в чиста култура от Гафки през 1884г. Организмът е известен по различен начин като *Bacillus typhosus*, *Erbethella typhosa*, *Salmonella typhosa* и *Salmonella typhi*.

# Бактериологично изследване за *S. Typhi*

М. Павлова

Кръвните култури са стандартен метод за диагностика. Те са положителни при 60 до 80 на сто от пациентите с коремен тиф. Чувствителността на кръвната култура е по-висока през първата седмица на заболяването и се увеличава с обема на култивираната кръв (15 мл при възрастни). Но при предварително използване на антибиотици чувствителността на кръвната култура се намалява. Културата на костния мозък е по-чувствителна. Резултатът е положителен при 80 до 95 процента от пациентите с коремен тиф, дори пациенти, които са приемали антибиотици за няколко дни, независимо от продължителността на заболяването (*Bhutta Z. A., 2006; Edelman R., 1986; Stuart B. M., et. Al., 1946*). Кръвните култури са по-малко чувствителни от културите на костния мозък поради по-малкия брой микроорганизми в кръвта в сравнение с костния мозък (*Imanishi M, et. Al., 2015; Lynch MF, et. Al., 2009*). Чувствителността на фекалната културата зависи от количество култивирани изпражнения, като степента на чувствителност се увеличава с продължителността на заболяването. Фекалните култури са положителни при 30% от пациентите с остър коремен тиф. За откриване на носители трябва да се изследват няколко проби поради периодичното отделяне на етиологичният агент.

**СРЕДИ ЗА КУЛТУРЕЛНО ИЗОЛИРАНЕ НА *Typhi* и характеристики на техните колонии:**

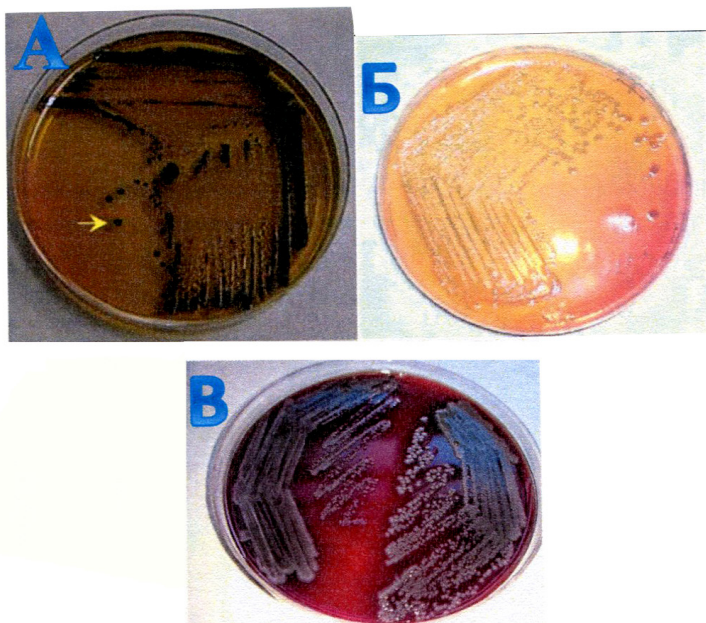
○ *Бисмутов сулфитен агар*: салмонелите произвеждат черни колонии.

○ *Кръвен агар* (BA): *S. typhi* и *S. paratyphi* обикновено произвеждат нехемолитични, гладки, бели колонии.

○ *MacConkey Agar* (MCA): Неферментиращи лактоза гладки колонии, т.е. бледи колонии.

○ *Деоксихолат цитратен агар* (DCA): салмонелата расте с о бледи колонии.

○ *Xylose Lysin Deoxycholate* (XLD) Агар: неферментиращи лактозан колонии, розови, с черен център (поради производството на H<sub>2</sub>S).



**Фигура 20. *S. Typhi* на различни твърди хранителни среди: А- DCA; Б- MCA, В- BA.**

○ *Salmonella-Shigella Agar* (SS): Използва се за селективно изолиране на салмонела от фекална култура (съдържа пет пъти по-голяма концентрация на жлъчни соли в сравнение с MacConkey Agar). Салмонелите обикновено произвеждат неферментиращи лактозата колонии с черни центрове (с изключение на *S. paratyphi* A, чиито колонии нямат черни центрове).

○ *Хектон ентерик агар* (HE): салмонелите растат с прозрачно зелени колонии с черни центрове (с изключение на *S. paratyphi* A, чиито колонии нямат черни центрове).

○ *Еозин метиленово син Агар* (EMB): безцветни или прозрачни неферментиращи лактозата колонии.

○ *Wilson Blair среду*:

***S. Typhi*** образува големи черни колонии с метален блясък.

***S. Paratyphi* A** образува зелени колонии поради липса на производство на H<sub>2</sub>S.

○ *Селенитов бульон* или *тетратионатен бульон*: за набогатяване на салмонелините бактерии, присъстващи във фекални проби. Фекалиите се инкубират в продължение на 18-24 часа преди субкултурата на твърди хранителни среди.

○ *Trypticase soya бульон* или *Brain Heart бульон*: Неселективни бульони за първична кръвна култура (<https://microbeonline.com/types-of-bacteriological-culture-medium/>; E. John Threlfall. 2005.).



# Биохимична идентификация

М. Павлова

При наличие на съмнителни колонии върху твърдите хранителни среди, няколко единични колонии се посяват на политропна хранителна среда – TIA или KIA.

**Троен захарен агар (TIA)** е тест с три захари – лактоза, захароза и глюкоза (10:10:1), а също и желязо; TSI е полутвърда среда с прав и наклонен слой. TSI е подобен на железния агар на **Kligler (KIA)**, само че KIA съдържа само два вида въглехидрати: глюкоза (0,1%) и лактоза (1%) (<https://microbeonline.com/kliglers-iron-agar-kia-principle-procedure-and-results/>; E. John Threlfall. 2005. /).

– 0,1% глюкоза: Ако само глюкоза е ферментирала, се произвежда достатъчно киселина, която да оцвети правия слой в жълто. Наклоненият слой ще остане в червено.

– 1,0% лактоза / 1,0% захароза: Ако лактозата или захарозата или и двете захари са ферментирали, ще се образува голямо количество киселина, която оцветява в жълто и двата слоя- наклонен и прав. Така че появата на жълт цвят както в някой от двата слоя показва, че изolatът има способността да ферментира лактоза или захароза или и двете захари.

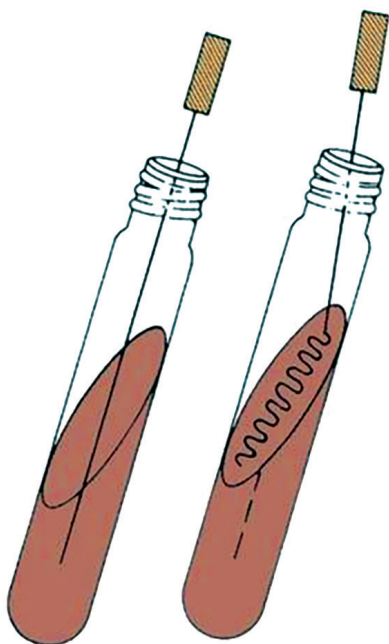
– Желязо (железен сулфат): Показател за образуване на H<sub>2</sub>S, оцветява се в черно.

– Фенол ред: Показател за подкиселяване (Той е жълт в кисело състояние и червен при алкални условия).

– Съдържа също пептон, който действа като източник на азот. (Не забравяйте, че когато пептон се използва при аеробно състояние се произвежда амоняк) (<https://microbeonline.com/kliglers-iron-agar-kia-principle-procedure-and-results/>).

**Методика на теста TSI.** С помощта на йозе със стерилизирана права игла докоснете върха на добре изолирана колония. Инокулирайте TSI агар, като първо прободете през центъра на средата до дъното на епруветката и след това щриховайте на повърхността на агаровия наклон (фигура 21). Оставете капачката леко свободна и инкубирайте при 35-37°C за 18 до 24 часа.

Характерна особеност на *Salmonella enterica* ssp Typhi на



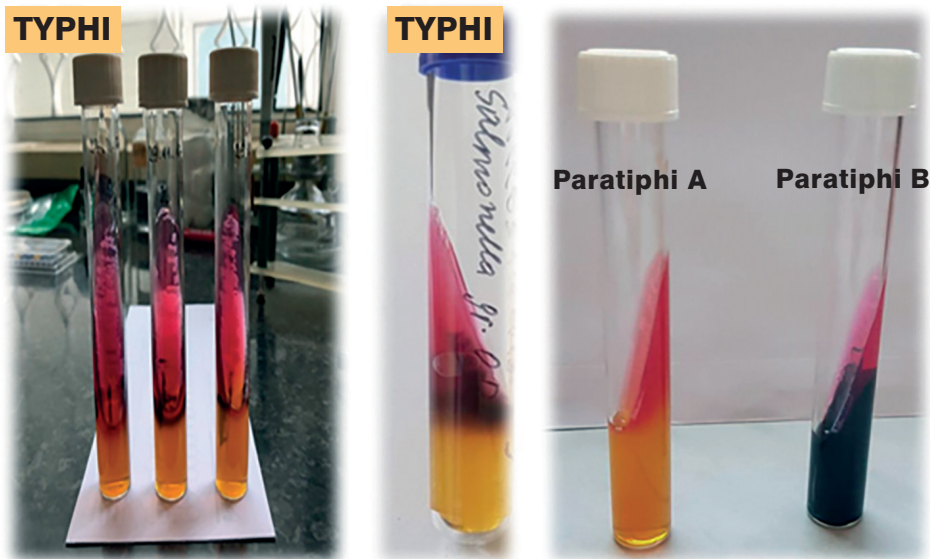
**Фигура 21. Методика за инокулиране на TIA и KIA**

TIA и KIA демонстрираат кисело (жълт) прав слой, алкален (червен) наклонен слой и много малко производството на H<sub>2</sub>S на границата на двата слоя (Walter H., 1970). Представени са на таблица 3 и фигура 22 (Walter H. Traub, et.al., 1970).

Бактериален вид	Наклонен слой	Прав слой	H <sub>2</sub> S
<b>TYPHI</b>	алкален	кисел	+
<b>Paratyphi A</b>	алкален	кисел	-
<b>Paratyphi B</b>	алкален	кисел	+++

**Таблица 3. Характерна особеност на *Salmonella enterica* ssp *Typhi* Paratyphi A Paratyphi B на TIA и KIA (<https://microbeonline.com/kliglers-iron-agar-kia-principle-procedure-and-results/>)**

Салмонелните бактерии имат сравнително постоянни биохимични свойства. Разбира се има и изключения, различни биохимични варианти са описани в литературата, като необразуващи газ от глюкоза (Paratyphi A и Paratyphi B), непродуциращи H<sub>2</sub>S (Paratyphi A), лактозоположителни



**Фигура 22. Отляво надясно: характерна особеност на *Salmonella enterica* ssp *Typhi* *Paratyphi* A и *Paratyphi* B на TIA и KIA. Снимката е направена в НЦЗПБ, 2018 г.**

варианти на (*Typhi* и *Paratyphi* B), Симонс-отрицателни култури (*Typhi*), нередуциращи нитрати в нитрити (*Paratyphi* A), късно ферментиращи сорбитол (*Paratyphi* A, *Typhi*) (<https://microbeonline.com/kliglers-iron-agar-kia-principle-procedure-and-results/>) В таблица 4 са представени биохимичните тестове, имащи значение за диагностиката им (*E. John Threlfall. 2005*).

Когато са изолирани от клинични проби, колонииите от *S. enterica* serovar **Typhi** не ферментират лактоза и дават характерна биохимия модел в Kligler Iron агар (киселина, но без газ, алкален наклон и в малко количество производство на H<sub>2</sub>S). Идентификацията се потвърждава серологично чрез тестване на липополизахаридния антиген- O<sub>9</sub>, 12 (група D), протеиновия флагеларен антиген – Hd и полизахариден капсулен антиген- Vi на **чисти култури по класификационната схема на White-Kauffmann** – [https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng\\_0.pdf](https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf). Уникални флагеларни типове- H:j и H:z66, присъстват в някои *S. enterica* serovar **Typhi** от Индонезия. *S. enterica* serovar **Typhi** проявява забележителна степен на биохимична и серологична хомогенност.

<b>ТЕСТ</b>	<b>РЕЗУЛТАТ</b>
<b>Каталазен тест</b>	положителен
<b>Оксидаза</b>	отрицателен
<b>Индол</b>	отрицателен
<b>Урея</b>	отрицателен
<b>Захарозата</b>	отрицателен
<b>H<sub>2</sub>S</b>	положителен
<b>Аргинин-дехидролазна</b>	променлив +/-
<b>Лизин декарбоксилаза</b>	положителен
<b>Орнитин-декарбоксилаза</b>	положителен
<b>Voges-Proskauer тест (VP)</b>	отрицателен
<b>Метил-рот тест:</b>	положителен
<b>Цитрт (Симон цитрат агар)</b>	положителен
<b>Глюкоза</b>	положителен
<b>Лактоза</b>	отрицателен
<b>ONPG (ortho-Nitrophenyl-<math>\beta</math>-galactoside)</b>	отрицателен
<b>Желатиназа</b>	отрицателен
<b>Манитол</b>	положителен
<b>Сорбитол</b>	положителен
<b>Рамноза</b>	положителен
<b>Аргинин</b>	положителен
<b>Орнитин</b>	положителен
<b>Мелибиоза</b>	положителен
<b>Арабиноза</b>	положителен
<b>ФАД (фенилаланин-дезаминаза)</b>	отрицателен
<b>Подвижност</b>	положителен
<b>Нитратите се редуцират до нитрити</b>	характерно е за всички представители на семейство Enterobacteriaceae

**Таблица 4. Биохимични свойства на салмонелите** (<https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-salmonella-typhi/>)

# Серотипизиране – откриване на Vi-антигена и идентификация на серотипа на *Salmonella Typhi* (9,12, [Vi]: d :-)

М. Павлова

Антигенната структура на изолираната чиста култура се изпитва с наситени моно-антисалмонелни аглутиниращи серуми. Използва се 24-часова култура върху полегат агар с достатъчно кондензна вода. Серотипизирането има важно значение за установяване на епидемични връзки и източника на инфекцията!!

Vi-антигенът е термолабилен капсулен полизахарид, подпомагащ идентифицирането на серотипа на *Salmonella Typhi*. Понякога се открива и при серотипове на салмонела Dublin и Paratyphi C, така че откриването му не представлява окончателно доказателство за серотипа на салмонела тифи. Vi-антигенът се идентифицира чрез аглутинация на предметно стъкло със специфичен антисерум (фигура 23) (*E. John Threlfall. 2005.*).

При съмнение за кореман тиф, жива бактериална култура първо се тества с групов D1 (O: 9) антисерум и Vi антисерум чрез аглутинация на предметно стъкло (фигура 23). Капсулният полизахарид може да възпрепятства реактивността на O-антигените с антисерумната група O. Ако само Vi-антисерумът е положителен, бактериалната суспензия се загрява във вряща вода за 15 минути, за да се отстрани капсулата, охлажда се и отново се тества със същия групов антисерум. След загряване изолатите от салмонела серотип Typhi ще бъдат отрицателни за Vi антисерум, но положителни за O група D1 (O: 9). Vi антигенът на серотипа на *Salmonella Typhi* се открива по-често в прясно изолирани култури, отколкото в субкултури (*Bhutta ZA, 2006; „Микробиологична диагностика на заразните болести“, II, ц. Мед. И физк., 1970.*).

След определяне на серологичната O-група по **класификационната схема на White-Kauffmann**, с помощта на съответните анти-H-серуми се извършва окончателно серологично типизиране на изолираната култура. При наличие на отчетливи реакции от аглутинацията с наситени

моно-аглутиниращи серуми и характерни бохимични отношения, окончателният отговор може да се даде най-рано на третия ден от началото на изследването.



**Фигура 23. Положителна аглутинация с групов D1 (O: 9) антисерум**

Понякога, поради недостатъчно развитие на ресничестият апарат на бактериите, особено често се среща при лекуване с антибиотици, изолираните култури слабо или изобщо не аглутинират със съответните анти-Н-серуми. Окончателното типизиране на подобни култури обикновено се постига след няколкократно ежедневно пресяване на обикновен агар. Добро развитие на ресничестия апарат се постига чрез пасажи от твърда на течна среда и обратни или след култивиране на тъмно при стайна температура. Аглутинабилността на



тифо-паратифните бактерии се повишава при редуване на пресевки в жлъчен бульон и прясно приготвен обикновен агар („Микробиологична диагностика на заразните болести“, II, ц. Медицина и физкултура, 1970).

В случаите, когато при салмонелните бактерии преобладава в голяма степен или е развита само една от двете фази на Н-антигена, което прави окончателното им типизиране почти невъзможно, се използва методиката на Swen-Gard. С нея се цели да се потисне развитието на бактериите, притежаващи втора фаза на Н-антигена. Методиката се състои в следното: към 30мл 5% разтопен и охладен до 50°C агар се прибавя капка (1%) неразреден аглутиниращ серум (или разреден 1:10 с фир. разтвор наситен аглутиниращ серум) на съответната вече определена фаза, леко се разклаща и се остава да се втвърди. След втвърдяване на агара, с помощта на йозе се инокулира с едно леко докосване само в центъра на петриевата паничка. Култивира се на 37°C, **без да се обръща петриевата паничка с капака надолу!!!** На следващия ден се аглутинира от краищата на бактериалната маса, за да се установи втората фаза на Н-антигена.

Ако клиничен изолат има типична биохимична реакция за *Salmonella* serotype Typhi на KIA, уреaza отрицателен е и демонстрира положителна аглутинация с O група D или Vi-антисерум, може да се предполага за инфекция от коремн тиф, при тези условия случаят **трябва да бъде НЕЗАБАВНО съобщен с бързо известие до областната РЗИ. Всички микробиологични лаборатории към РЗИ трябва да извършват пълна микробиологична диагностика на тифо-паратифните и нетифни салмонелози!** Окончателната идентификация на изолата обикновено се потвърждава фенотипно чрез тестване и определяне на флагеларният Н-антиген. След изолиране и идентифициране на *S. Typhi*, трябва да се определи антимикробната чувствителност на салмонелнише щамове.

**Всички новооткрити клинични изолати салмонели, неидентифицирани до серотип, както и серотиповете *S. Typhi*, *Paratyphi A*, *Paratyphi B* и *Paratyphi C* трябва да бъдат изпратени за по-нататъшно охарактеризиране, включително пълно серотипизиране в Национална Референтна**



**Лаборатория По Чревни Инфекции, НЦЗПБ – София. Също така при епидемични случаи трябва да бъдат изпратени 10-12 селективно подбрани щамове от епидемичното огнище за потвърждаване и доказване на епидемична свързаност на изолатите салмонела.**

Правила за пакетиране и изпращане на тифни, нетифни салмонелни изолати, както и на всички бактериални етиологични причинители на ентероколита (фигура 24), които подлежат на докладване, може да намерите и на интернет сайта на НЦЗПБ: [https://www.ncipd.org/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=92:chrevni-infekcii&Itemid=1097&lang=bg](https://www.ncipd.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=92:chrevni-infekcii&Itemid=1097&lang=bg)

Всеки щам трябва да бъде придружен от съпроводително писмо, носещо информация за източника, клиничната, бактериалната диагноза и т.н.

## **СЪПРОВОДИТЕЛНО ПИСМО**

- 1. Сектор „чревни инфекции,,**
- 2. Изпраща : (здравно заведение, точен адрес, телефон, e-mail)**
- 3. Щам №**
- 4. Изолиран от лицето: (трите имена, възраст, адрес)**
- 5. Клинична диагноза:**
- 6. Бактериологична диагноза:**
- 7. От какъв материал е изолиран щамът:**
- 8. Дата на изолиране:**

**9. Биохимични свойства:**

**10. Данни от антигенния анализ:**

**11. Данни от антибиограмата:**

**12. По какъв повод е направено изследването:**

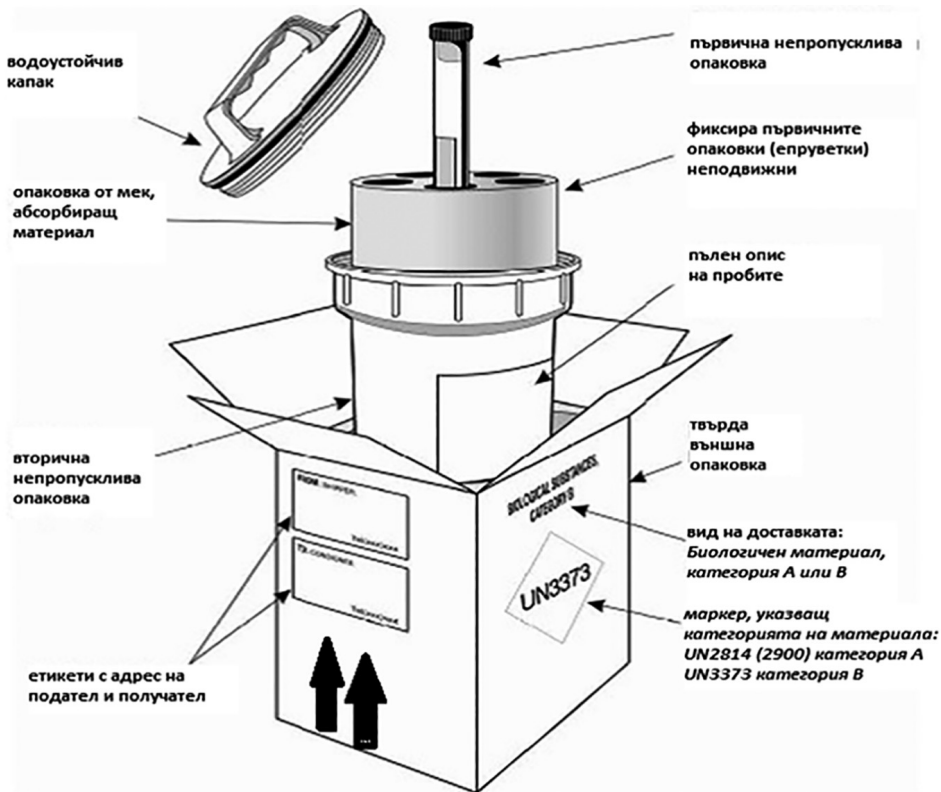
**13. Данни от епидемиологичното проучване:  
(болен, носител, контактен)**

**14. Профилактичен), описание на епидемичния  
взрив, ако има такъв (брой засегнати, брой  
контактни),**

**15. Хранителен продукт ,от който е изолиран  
щамът, свързано ли е заболяването с пътуване  
в чужбина и т.н.**

**16. Име, фамилия и подпис на лекаря, изпращащ  
щамата:**

**! За всеки щам се попълва отделно съпроводително писмо. Щамове без съпроводително писмо няма да се приемат за потвърждаване.**



**Фигура 24** Правила за правилно опаковане, пакетиране и изпращане на биологичен материал

# Серологична диагностика на коремн тиф

М. Павлова

Серодиагностичните тестове не се използват за рутинна диагностика на инфекции със салмонела. Серодиагностиката може да бъде полезна в райони, където тифозната треска е ендемична и лабораторните възможности са ограничени.

При коремн тиф обикновено в края на първата седмица от началото на заболяването в кръвта може да се установи значително увеличение на съответните антители. Това позволява използването на серологична реакция аглутинация – **реакция на Widal** (prof. Widal, 1896). За ранна диагностика особено значение има откриването на O-аглютинините, увеличението на които се установява в относително ранния период на заболяването. Увеличаването на H-аглютинините достига по-високи титри и освен при неимунизирани лица има малка диагностична стойност. Vi-аглютинините са от основна значение при изследванията за установяване на хронично коремнотифно заразноносителство и по изключение при болни, когато причинителят на инфекцията е в чиста V-форма (*„Микробиологична диагностика на заразните болести„*, II, ц. Медицина и физкултура, 1970).

При ранна антибиотична терапия невинаги се установяват положителни резултати или титрите са много ниски. От друга страна се установяват фалшиво-положителни реакции Widal, вероятно поради кръстосана реакция с антители, получени по време на инфекции с други серотипове на салмонела. Необходимо е да се отчита и възможността за анамнестична реакция на лица, преболедували от коремн тиф и паратиф или имунна реакция при ваксинирани. Понякога реакция Widal е фалшиво-отрицателна при болни с тежки форми на заболяване или у малки деца. При заболяване причинено от S. Paratyphi A е малък процентът на положителни реакции, поради наличието на ниски титри и значителен брой съаглутинации. Липсата на специфичност ограничава диагностичната стойност на Видаловата реакция. Не дава

окончателна диагноза на отделни случаи на инфекция (*Olsen, Sonja J et al., 2004*). Поради това аглутинационната реакция при заболявания от кореман тиф и паратиф се приема като допълнителен диагностичен метод, а получените резултати се интерпретират в зависимост от конкретния случай. Практическа стойност имат не абсолютните титри на реакцията, а тяхното нарастване или спадане през време на заболяването, което налага кръвният серум да се изследва най-малко два пъти през 3-10 дни, като първото изследване се прави в началото на втората седмица от началото на заболяването (*Parry, C.M., et.al., 2002*).

Ход на серологичното изследване с реакция Widal:

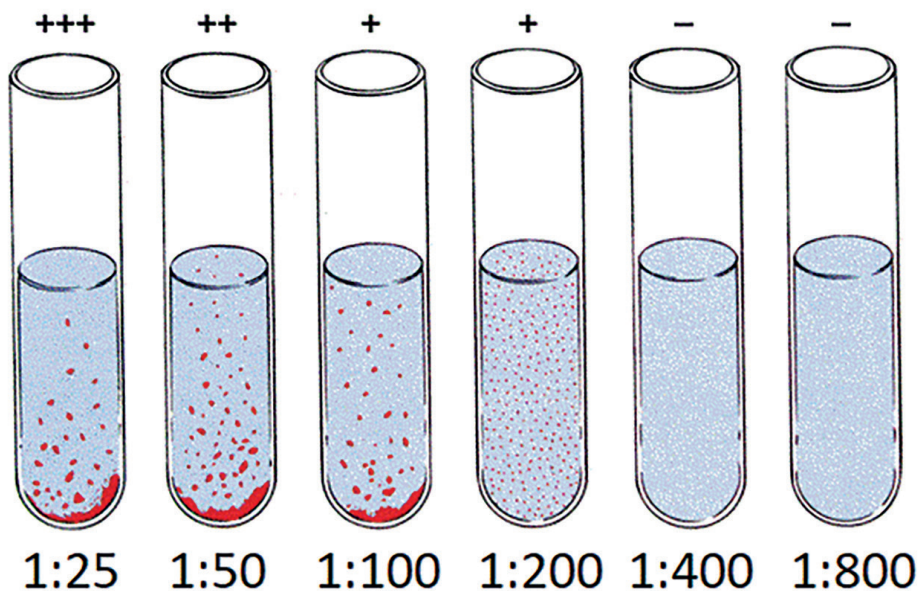
Кръв за серологичното изследване в количество около 5 мл се взема от кубиталната вена. За реакцията се използва отделеният се след коагулирането серум. При наличие на еритроцити в серума, необходимо е центрофугиране. Трябва да се избягва хемолизирането на кръвта. Серумът на болен се инактивира при 56°C за 30 мин.

Подборът на антигените, с които ще се извършва реакция Widal, зависи от клиничната картина и данните от епидемиологичното проучване. При фебрилно болни на първо място се търсят О- и Н-аглютинини спрямо тифо-паратифните бактерии. При нетифните салмонелози се поставя аналитичен Widal, включващ следните О- и Н-антигени: ОА; ОВ; ОС; ОD; ОЕ и На; Нb; Нc; Нd; Н1,5. Диагностиките винаги са оцветени в два различни цвята, обикновено групите диагностиките са в **син цвят**, а фазовите са в **червен** или **розов цвят**.

– Аглутинация върху предмерно стъкло – върху чисто предметно стъкло се поставя капка неразреден серум на пациента една капка от диагностикума. При положителна реакция аглутинация се определя титърът на антителата чрез степенна аглутинация.

– Степенна аглутинация – серумът на пациента се разрежда с физиологичен разтвор 1:25 до 1:800 в обем 0,5мл в епруветки. Към всяка от епруветките се прибавя равен обем (0,5мл) разреден диагностикум. Поставя се отрицателна контрола, като към 0,5мл разреден диагностикум се прибавя 0,5 мл физиологичен разтвор (фигура 25). Епруветките се

разклащат внимателно и се инкубират на 37°C. Тестът на Widal измерва аглутиниращи антитела към О и Н антигените на серотипа на *Salmonella Typhi*. Отчитането на аглутиниращите антитела към Н-антигените е на 2-я час след инкубирането им, а на аглутиниращите антитела към О-антигените на 18-20-я час. За титър на реакцията се приема максималното разреждане на пациентния серум, при което се наблюдава ясна, отчетлива, **положителна реакция аглутинация**, а именно пълно или почти пълно избистряне на надутаечната течност с утайка от плътни, едри или средни аглутинати на дъното на епруверката. При отрицателна реакция аглутинация се наблюдава мътна течност с незначителна утайка от едва забележими дребни аглутинати.



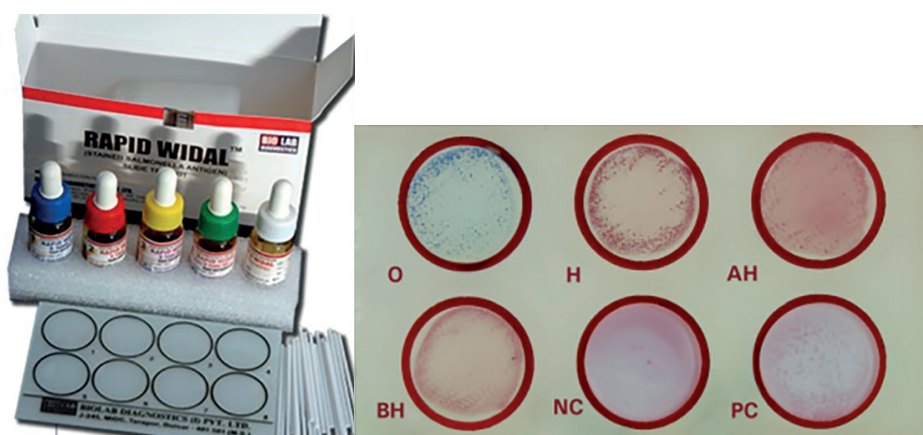
**Фигура 25. Отчитане на аглутинация при реакция Widal**

**Диагностична стойност за антитела срещу О-антигени е наличието на аглутинация при най-малко разреждане на пациентския серум 1:100 след 18-20 часа инкубация на 37°C, а диагностичната стойност на антитела срещу Н-антигени е наличието на аглутинация при най-малко разреждане на пациентския серум 1:200 сле 2 часа инкубиране на 37°C .**

# Бързи методи за диагностика на коремен тиф

М. Павлова

За бърза диагностика на тифо-паратифни заболявания могат да се използват имунохроматографски тестове за откриване на антигени в проба фецес, кръв, урина. Някои фирми предлагат Бърз тест Видал (фигура 26), който успешно заменя класическата методика на теста с разреждания на серум в епруветки:



Фигура 26. Търговски бърз тест Видал

Също така се предлагат търговски бързи серодиагностични теста, които са по-полезни от теста Widal за серодиагностика на коремен тиф: Tubex (IDL Biotech, Sollentuna, Швеция) и TyphiDot (Malaysian Bio-Diagnostics Research Sdn. Bhd., Kuala Lumpur, Malaysia) (Olsen, Sonja J et al., 2004, Khanna, Ashish et al., 2015). Но тези тестове са полезни за районите, където това заболяване е ендемично и лабораторните възможности са ограничени. Също така все по-често се прилагат търговски ELISA тестове за доказване на Vi-антиген и Vi-антитела за диагностика на тифо-паратифни, а също и на нетифни салмонелози (IgA) или имунофлуоресценция.

Разработени са ДНК-базирани анализи за откриване на *S. enterica* ser. Typhi директно от проба кръв. Тези методи имат предимство не само с бързина, но и високата си специфичност



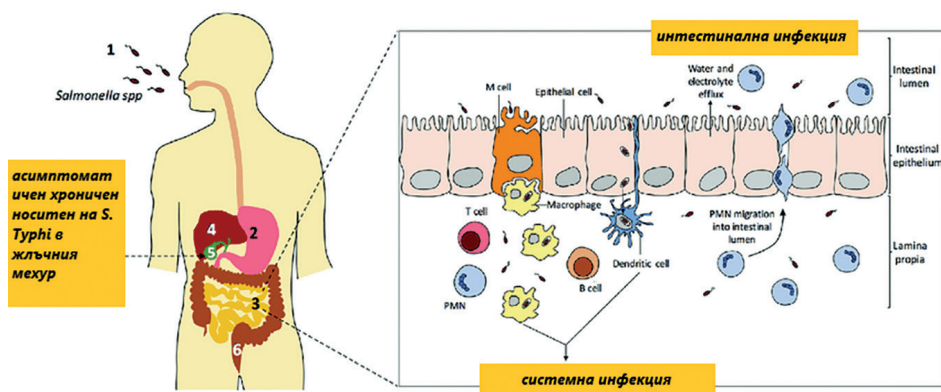
и чувствителен, но за съжаление все още не са широко прилагани и са непрактични за много области, където тиф е често срещан (*Song JH, et.al., 1993*).

Микробиологичните лаборатории с по-големи финансови възможности успешно прилагат автоматизирани системи – MALDI-TOF Mass Spectrometry; BD Phoenix™; VITEK 2: Healthcare; BD BACTEC™; DNA microarray; ТЕСТА™ B16 Automated Microbiology System, Endetec и други. Те са изключително полезни при изследване на голям брой проби наведнъж.

# Носителство

М. Павлова

Тифните бактерии могат да персистират за неопределен период от време в жлъчните проходи на пациентите. При неспазване на добра хигиена и особено ако носителите работят с храна и хранителни продукти, те могат да предадат заразата на здрави хора. Пациентите, които се възстановяват от коремен тиф, са преходни носители на болестта, отделящи етиологичния причинител с изпражненията или урината си до три месеца. Пациентите, които продължават да отделят бактерията в продължение на година или повече след заразяването, се считат за дългосрочни носители.



Фигура 27. Хронично носителство на *S. Typhi*

Особена опасност за появата спорадични или епидемични заболявания играят **хроничните тифни заразноносители**. Това са обикновено възрастни здрави лица, преболедували някога от коремен тиф – протекъл типично или атипично под формата на грип, малария и тн. или безсимптомно. Тифните бактерии се размножават в организма и се излъчват в околната среда. Такива лица често в анамнезата не дават данни или не си спомнят някога да са боледували от коремен тиф.

Преходни, краткотрайни заразноносители могат също да бъдат източник на заболяването. Такива лица се срещат най-вече в обкръжението на болни от тиф. При хроничните носители главното място за запазване на тифните бактерии

са костния мозък и жлъчните пътища. *Оперативното отстраняване на жлъчния мехур не води до освобождаване от причинителя.*

Процентът на хроничните тифни заразноносители е различен според различните автори. Средно той се движи 3-5%.

Заразноносителите, които излъчват причинителя с фекалиите си, могат да се подразделят на 2 групи: при първата – бактериите се размножават в лумена на червата; при втората група – бактериите нахлуват от черния дроб, от жлъчните пътища и жлъчния мехур в червата. Това обстоятелство има голямо значение от гледна точка на методите за установяване на бактерионосителите. Известно е, че по пътя на дуоденалното сондиране биха могли да бъдат открити част от хроничните заразноносители на *S. Typhi* в случаите, когато бактериите не се изхвърлят с изпражненията. Известно е, че излъчването на бактериите от страна на хроничните заразноносители става интермитентно, т. е. понякога със седмици, месеци и години същите не се намират в изследвания материал. По-късно те отново могат да бъдат доказани (*Felix A., 1956; Andrü J., 1981; Felix A, Anderson Es., 1951; Joan D. Robbins and John B. Robbins, 1984*). Един от най-известните случаи на инфекциозна болест, пренасяна от хроничен носители в историята на медицината, е случаят с „Тифната Мери“ (*Mary Mallo*). Петдесет и един спорадични случая на коремн тиф и три смъртни случая от *Typhi* са пряко приписани на нея през началото на 20 век.

## Историята на „Тифната Мери„ (Typhoid Mary)

Ек. Александрова



**Фигура 28. Мери Малън  
(1869–1938) през времето,  
когато работи в Ню Йорк**

Мери Малън е родена в Ирландия през 1869 г. и емигрира в Съединените щати през 1883 или 1884 г.. Мери е била готвачка в Ню Йорк Сити и Лонг Айленд в началото на 19 век, наемана е в редица домакинства и институции, като е довела до инфектирането на голям брой хора. Накрая тя била открита от Д-р Джордж Соупър след широко епидемично проучване на редица взривове от коремн тиф с което се установило, че тя е вероятният източник на контаминация и така Д-р Джордж

станал първият автор, който описал „здрав заразноносител„ на *Salmonella Typhi* в САЩ – 1907, ЖАМА. Когато е изследвал фецес от нея, се установило, че тя е с много голямо число бактерии *Salmonella Typhi*. Имунизацията срещу *Salmonella Typhi* не е била разработена до 1911 г. и антибиотичното лечение не е било налично до 1948 г. Мери останала носител дълги години вероятно поради това, че е бил инфектиран жлъчният ѝ мехур и бактериите постоянно са били екскретирани от него в червата. Здравните власти ѝ предложили отстраняване на жлъчния мехур, но тя отказала операцията и за предотвратяване на това тя да продължи да служи като източник на инфекцията, Мери е прехвърлена на остров North Brother в болница Ривърсайд, където е била поставена под карантина. След близо три години прекарани в затвора, тя била освободена като обещала, че няма да готви или обработва храна за други и че трябва да се явява в здравните служби на три месеца.



**Фигура 29. Мери в болница в Ривърсайд**

Внезапно тя изчезнала, променила името си и готвила в хотели, ресторанти и санаториуми, заплашвайки още веднъж общественото здраве, оставяйки след себе си диря от коремен тиф. Като готвачка на Sloane Maternity в Манхатън, тя зара-



**Фигура 30. „Тифната Мери“ във вестник „New York American“ от 1909 г.**



**Фигура 31. Помещението за карантина, което обитава Мери Малън до смъртта си**

заява за три месеца най-малко 25 души, лекари, медицински сестри и персонал. Двама от тях починали. Оттогава тя била заклеймена като „Тифната Мери“, и оповестена в местните вестници по онова време (фигура 30).

След пет години тя била заловена при проучване на епидемия в болница в Ню Йорк. Отново била арестувана и вкарана в „затвор“, където и останала под карантина на остров Норт Бродър в Ийст Ривър на Ню Йорк Сити 23 години. Умряла през 1938 г., 32 години след като епидемиолозите за първи път открили, че е хроничен носител на корем тиф (*Filio Marineli, et. al., 2013; Brooks J., 1996; <https://www.britannica.com/biography/Typhoid-Mary>*).

# Протективен имунен отговор

*М. Павлова*

Обикновено при преболедуване от коремен тиф се получава имунитет за цял живот. Реинфекциите са редки, поне в случаите, в които първичната инфекция не е била прекъсната с ранно антибиотично лечение. Счита се, че имунологичната протекция срещу коремен тиф изисква и клеъчно медиран, и хуморален отговор. След инфекция се откриват специфични антитела и в серума, и в червата. Опити върху животни показват, че О-антиген специфичните IgA вероятно играят важна роля. Специфична цитотоксична Т лимфоцитна активност е била доказана след орална ваксинация с жива атенюирана *S. Typhi*, което показва ролята на цитотоксичните Т лимфоцити в защитата срещу коремен тиф (*Baker S, et.al., 2007; Parry CM, et.al., 2002; Santos RL, et.al., 2001*).



# Превенция и антибактериална ваксинация

М. Павлова

Тифът може да доведе до сериозни краткосрочни и дългосрочни усложнения, включително смърт, ако не се лекува, подчертавайки важността на приоритетна превенция.

През 1897 г. английският бактериолог Алмрот Райт (*Almroth Wright*) въвежда ваксина, приготвена от убити бактерии на кореман тиф, като превенция срещу инфекцията. Райт тества ефекта на инжектирането с бактериална култура от кореман тиф първо върху себе си и сътрудника си Semple, а след това и върху 15 войници. Той произвежда антитела и имунитет срещу кореман тиф. Въпреки странични ефекти тогава, той инокулира 2835 британски войници, доброволци отиващи в Индия, където тифът е често срещан. Предварителните опити дават отлични резултати, само половината от инокулираните мъже развиват болестта. Сравнителните статистически данни дават поразително потвърждение на стойността на анти тифоидната ваксинация. През 1899г. британските военните служби дават ограничено съгласие да се ваксинират само доброволните войници, изпратени в Южна Африка по време на Втората Бурска война /1899 – 1902г/. Ваксинирани са 14 626 доброволци от обща численост 328 244. За периода на тригодишната война в Южна Африка честота на ентеричните инфекции (кореман тиф и паратиф) е била 105 на 1000 войници, а годишната смъртност е 14,6 на 1000 души. Имунизацията официално е приета от армията преди избухването на Първата световна война (*Dieter H. M. Gruschel and Richard B. Hornick, 1981; NM Walker , 2007; <https://www.britannica.com/science>; <https://www.netley-military-cemetery.co.uk>*).

Както при много открития в историята на медицината, по същото време през 1890-те няколко други изследователи също работят над идеята за протекция срещу кореман тиф. В Германия Ричард Пфайфер (*Richard Pfeiffer*) и Вилхелм Коле (*Wilhelm Kolle*) през 1896 г. демонстрират, че инокула-



**А**



**Б**

**Фигура 32. А - Алмрот Райт в лабораторията си през I СВ. Б - Първо официално ваксиниране срещу коремен тиф, март 1909г, Военно ледицинско училище.**

цията с убити бактерии от коремен тиф води до имунитет на човека срещу коремен тиф. Но Алмрот Е. Райт публикува доклад няколко месеца по-късно през 1897 г., в който описва подобна констатация и така той става основоположник на ваксинацията срещу коремния тиф.

През последните 20 години са лицензирани и широко използвани две ваксини срещу тиф – Vi-полизахаридна с парентерално и Ty21a ваксина с орално приложение. Тези ваксини до голяма степен са изместили старата силноректогенна ваксина получена от цели клетки инактивирани чрез топлина и фенол, в много страни по света. Тези ваксини обикновено са запазени за хора, пътуващи до райони, където тифозната треска е често срещана, или за хора, които могат да влязат в пряк контакт с болестта (*WHO, 2018; CDC, 2018*).

### **Инактивирана ваксина от цели клетки.**

Първоначалната имунизация с тази парентерална ваксина се състои от 2 дози давани през 4 седмици; единична бустерна доза се препоръчва всеки 3 години. Тя все още се намира в няколко развиващи се страни. В контролирани про-

учвания ваксината е достигнала протективна ефективност над 50%, въпреки че ефективността намалява след няколко години. Обаче в големи проучвания приложението на ваксината се свързва с треска в голям процент от реципиентите. Освен редки анафилактични реакции, не са отбелязани индуцирани от ваксината фатални случаи или инвалидност. Минималната възраст за тази ваксина е две години (*Anwar E., et.al., 2014*).

### **Vi полизахаридна ваксина.**

Тази ваксина се състои от пречистен Vi полизахарид на *S. Typhi*. Прилага се подкожно или мускулно като една доза от 25 мкг на лица над 2 години. Ваксината дава протекция 7 дни след апликирането. За поддържане на протекцията се препоръчва реваксинация всеки 3 години. Vi ваксината може да се прилага едновременно с други ваксини за международни пътници като ваксините срещу жълта треска и хепатит А. Въпреки, че ваксината е безопасна за HIV-инфектирани лица индукцията на протективни антитела е в пряка корелация към нивата на CD4 позитивните Т клетки. Страничните реакции са треска, главоболие и еритема или втвърдяване над 1 см в мястото на инжектирането. Липсва показателен за имунологична памет бустерен ефект. Поради тази причина се разработват протеин-Vi полизахарид конюгирана ваксина (*Szu, S.C., 2018*).

### **Ty21a ваксината.**

Това е жив атенюиран щам на *S. Typhi* Ty21a, разработен в началото на 70-те години чрез химическа мутагенеза. Протекцията се влияе значително от броя на дозите и интервала помежду им. Когато ваксината се даде в три дози през два дни се постига протективен имунитет 7 дни след последната доза. В ендемичните области се препоръчва бустерна доза всеки 3 години. Пътуващите от неендемични към ендемични области трябва да получават бустерна доза на едногодишна основа. За сега няма натрупани достатъчно данни за ефективността на тази ваксина при деца под 3 години. Ваксината се прилага орално под формата на капсули и е регистрирана за употреба а от 6 годишна възраст. Тя е оказала протективна

ефикасност над 50% за най-малко 7 години след последната доза. Съществува и течна форма на ваксината, която може да се приема от 2 годишни деца, като тя е по-имуногенна от капсулната. Понастоящем се прилага в малко страни, но се очаква да замести капсулната форма. Ту21а се понася много добре. Ваксината може да се даде едновременно с други ваксини, включително живите ваксини полиомиелит, холера и жълта треска или комбинация дребна шарка-заушка-рубеола. Прогванилът и антибиотиците трябва да се избягват 3 дни преди и след ваксинацията. Не е известно дали тази жива ваксина може да се приема от бременни жени и дали уврежда фетуса. Ту21а може да се прилага на HIV-позитивни асимптомни лица без риск, докато CD4 с над 200/мм3 (*Anwar E., et.al., 2014*).

### **СЗО и тифните ваксини.**

Старата топлинно инактивирана ваксина от цели клетки не винаги може да се произведе съгласно международните стандарти, докато парентералната Vi полизахаридна ваксина и живата атенюирана орална Ту21а ваксина са с гарантирано качество и безопасност. За всяка една от тези ваксини не е установен напълно съответният период на протекция. Поради значителната ѝ реактогенност, инактивираната ваксина от цели клетки сега трябва да се замени с по-малко реактогенните и със същата ефективност съвременни ваксини. Обаче, главно поради икономически причини, старата ваксина все още се използва в някои части на света.

Сегашните Vi и Ту21а ваксини са само с умерена ефективност за традиционните таргетни групи на деца над 5 години и млади възрастни. При деца под 3 години съответната ефективност не е достатъчно документирана. Въпреки, че се смята, че коремният тиф не е обществен здравен проблем през първите години на живота, нови проучвания показват, че поне в някои ендемични области честотата на коремния тиф е най-голяма при децата под 5 години. Ако това се потвърди и в други високоендемични области, ваксинацията на тази възрастова група може да стане по-важна, отколкото преди и това ще има последици за състава на ваксината в бъдеще и схемата на ваксинация. Тъй като тези ваксини индуцират

рзлични механизми на протекция, трябва да се направи проучвания за възможни допълнителни ефекти. Нито Vi полизахаридната ваксина, нито Ty21a са разрешени за деца под 2 години и не се предвиждат за включване в широко мащабни ваксинационни програми в тази възрастова група.

Имунизация на деца в училищна възраст и младежи се препоръчва в области, в които коремният тиф в тези възрастови групи е значителен проблем на общественото здравеопазване и особено, в които преобладават резистентни на антибиотици щамове *S. Typhi*. При тези обстоятелства имунизация на коремен тиф ще се изисква, докато социално икономическите подобрения не прекръснат окончателно предаването на *S. Typhi*, за това тифните ваксини трябва да се хармонизират с приложението на тетаничната и дифтерийна ваксина.

За извънредно малко мащабни ваксинации в страни с ниска ендемичност на тифа и за индивидуална протекция на краткосрочни посетители на високо ендемични области, се препоръчва една от двете ваксини. Трябва обаче да се отбележи, че ваксините не осигуряват пълна протекция и не заместват хигиенните предпазни мерки (*WHO position paper on typhoid (2018)*).

# Ролята на *Salmonella* Typhi като фактор в неопластичния процес на жлъчния мехур

М. Павлова

Ракът на жлъчния мехур (РЖМ) е шестият най-разпространен рак на стомашно-чревния тракт и представлява една от най-разпространените злокачествени заболявания на жлъчните пътища (Murphy, K., et.al., 2012). Общата годишна заболяемост от РЖМ в световен мащаб е приблизително 2‰<sub>000</sub> индивида с подчертани етнически и географски разлики (Ramos-Morales, , 2012). Най-високата честота на заболяемост е установена сред южноамериканците, при индийците, населението на север от Индия, в Пакистан и Корея. В няколко европейски и северноамерикански страни този вид рак е рядкост, въпреки че в някои централноевропейски страни все още се отчита сравнително висока честота и смъртност (Murphy, K., et.al., 2012). Злокачественото заболяване се свързва с генетика и начин на живот, но **инфекцията на S. Typhi и жлъчнокаменната болест представляват най-важните рискови фактори** (Patel, S., 2014). Големината на камъните увеличава риска от рак на жлъчния мехур. Когато камъните надхвърлят 3 см, рискът е десетократно по-висок в сравнение с по-малките камъни (Coburn, B., 2007; Kuhle, V., 2004).

Отчита се, че процентът на преживяемост след пет години е около 30% за лезии, свързани с лигавицата на жлъчния мехур, но този процент спада до 10% след една година при по-напредналите стадии на заболяването. Въпреки, че взаимодействието на множество фактори вероятно ще допринесе за развитието на злокачественото заболяване, връзката с хронична инфекция на S. Typhi е наблюдавана и повтаряна многократно от 1971 г. (Huesck, C.J , 1998; Galbn, J.E, 2006).

Силни епидемиологични доказателства за връзката между инфекцията на S. Typhi и ракът на жлъчния мехур са получени от ретроспективни проучвания, проведени в Съединените щати и в Европа, доказващи, че хроничните

носителите на *S. Typhi* са били изложени на значително по-висок риск от смърт от РЖМ в сравнение с иначе здрави индивиди (Kaur, J., 2012). Носителите на тиф и паратиф, включени в изследването по време на избухването на коремен тиф през 1994 г. в Шотландия, показват по-голяма вероятност от РЖМ и в по-малка степен рак на панкреаса, колоректума и белия дроб, както и други по-рядко срещани новообразувания (Stuart, B.M., 1946). Последващи проучвания потвърждават тези наблюдения, свързвайки носителите на коремен тиф с повишена честота на рак на хепатобилиарната система, въпреки че липсват серологични доказателства (McGhie, E.J., 2001). Обратно, серологичните проучвания, проведени в Северна Индия, показват, че степента на изолация на *S. Typhi* от жлъчния мехур и камъните в жлъчния мехур от пациенти с рак на жлъчния мехур са значително по-високи в сравнение с тези на пациенти, страдащи от доброкачествени заболявания на жлъчния мехур (Aserkoff, B., 1969; Hardt, W.-D., 1999; Fu, Y.; 1999). Честотите на индивидите, имащи клинично значими титри на анти-Vi серумни антители, са 38,5% за пациенти с РЖМ, 13,9% за пациенти с доброкачествени заболявания на жлъчния мехур и 9,2% за здрави индивиди. Съвсем наскоро, специфична nested PCR техника, разработена за преодоляване на ограниченията на серологичния тест и изолирането на културата, разкри наличието на гена за флагелин на *S. Typhi* в 67,3% от хепатобилиарни проби, събрани от пациенти с РЖМ, докато при пациенти с доброкачествени заболявания на жлъчния мехур и здрави населението, този процент е значително намален (Gal-Mor, O., 2014; Terebiznik, M.R., 2002).

Хипотезата за причинно-следствената връзка между *S. Typhi* и рак на жлъчния мехур е подсилена от няколко проучвания, проведени в Чили, които представят процента на заболяемост от РЖМ от 12,8‰<sub>000</sub> случаи при жени и 6,3‰<sub>000</sub> при мъжете, които са сред най-високите в света. Това проучване, включващо оценка на културелната изолация и количествен PCR, показва положителна връзка между *S. Typhi* и РЖМ, което предполага, че **ранното откриване на *S. Typhi* е от решаващо значение за разработването на стратегии за превенция на карциногенезата на жлъчния мехур** (Kaur, J., 2012).



Хистологично над 90% от раковите заболявания на жлъчния мехур са аденокарцином и повече от 80% от случаите също са свързани с наличието на камъни в жлъчката [25,32]. Всъщност силните епидемиологични данни корелират наличието на РЖМ с хроничния статус на носител на *S. Typhi* във връзка с камъни в жлъчката (*Hueck, C.J., 1998; Alvarez-Ordycz, A., 2012; Bakowski, M.A., 2010; Boyle, E.C., 2006*).

Въпреки, че положителната корелация между *S. Typhi* и РЖМ е добре документирана, механизмът за нейното хронично персистиране, както и предполагаемите канцерогенни механизми, насърчавани от *S. Typhi*, все още се обсъждат. Производството на биофилм може да играе ключова роля в подпомагането на колонизацията и хроничната устойчивост на *S. Typhi*. Тази идея е подкрепена от няколко доклада, документиращи, че жлъчката, богата на липиди, подобна на детергенти храносмилателна секреция с антимикробни свойства, съдържащи се в жлъчния мехур, индуцира производството на **екзополизахарид** матрикс О-антиген, който улеснява образуването на биофилм на *S. Typhi* върху човешки камъни в жлъчката (*Ye, Z., 2007; Sun, J., 2009*). По този начин, биофилмираните вградени камъни в жлъчния мехур могат да представляват най-благоприятната среда за бактериално персистиране в жлъчния мехур и могат да доведат до повторна екскреция на тифни бактерии в червата и изпращенията с последващо предаване на нов гостоприемник, като същевременно хронично излагат епитела на жлъчния мехур на бактериални фактори с потенциален канцерогенен ефект.

### **Потенциална канцерогенна активност на *S. Typhi*.**

Различните продукти, освободени от *S. Typhi*, имат потенциала да насърчават канцерогенезата, включително бактериална глюкуро니다за (*Hueck, C.J., 1998*). В допълнение, *S. Typhi* също произвежда токсична молекула, принадлежаща към групата на цитолетални разрушаващи токсини (ЦРТ), която предизвиква увреждане на ДНК и задейства необратимо спиране и апоптоза на клетъчния цикъл (*Sun, J., 2004*). Наличието на ЦРТ е установено при няколко грамотрицателни бактериални видове, включително *E.coli*, *Campylobacter spp.*, *Shigella dysenteriae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*,

*Haemophilus ducreyi* и *Helicobacter* spp. (CollierHyams, L.S., 2002). Цитолеталните разрушаващи токсини обикновено се кодират от три различни гена, *cdtA*, *cdtB* и *cdtC*, организирани като оперон, кодиращ три полипептида (*CdtA*, *CdtB* и *CdtC*), които са събрани като хетеротримерен токсин (Jones, R.M., 2008; Liao, A.P.; 2008). Тази молекула има активна единица, наречена **CdtB**, която притежава структурна и функционална хомология с ДНК-за I на бозайниците (Lin, Z., 2016; Liu, X., 2011). Няколко проучвания съобщават, че *CdtB* причинява двойно верижни разкъсвания в хромозомната ДНК на гостоприемника, активирайки отговор на увреждане на ДНК (Sun, J., 2004; Liu, X., 2010; Liu, X., 2012). Токсичната активност на цитолеталните разрушаващи токсини е идентифицирана първо от клинични изолати на *Escherichia coli* (Liu, X., 2010). Експериментите *in vitro* показват, че този токсин задейства спирането на клетъчния цикъл и в крайна сметка клетъчната смърт в някои култивирани клетки на бозайници. В тристранния токсинен комплекс, *CdtB* е активната субединица, която функционира като ДНК-за I, докато *CdtA* и *CdtC* медиират свързването на холотоксина с плазмената мембрана на целевите клетки (Wu, H., 2012).

Основната цел на свързване с токсин за кореман тиф са гликопротеините, медиирани от *PltB* пентамера. Тифоидният токсин се свързва с различни гликани, като проявява специфични предпочитания за тези с терминални сиалови киселини. Човешките сиалогликани се различават от присъстващите при други бозайници, представляващи централен фактор в домакина на *S. Typhi* (Gunn, J.S., 2014; Crawford, R.W., 2010). Тристранният комплекс на *S. Typhi* *CdtB* – *PltA* – *PltB*, след като бъде доставен в целевата клетка, достига до ядрото ѝ, предизвиквайки увреждане на ДНК (Lin, Z., 2016, Sun, J., 2004; Monack, D.M., 2013). Механизмът на действие на тристранния комплекс отразява специфичния начин на заразяване с *S. Typhi*. Експресията на *cdtB*, *pltA* и *pltB* се осъществява само след бактериална интернализация в гостоприемни клетки. Когато *S. Typhi* стигне до вътреклетъчно пространство, той освобождава комплекса *CdtB* – *PltA* – *PltB* във вакуолата (Lin, Z., 2016; Sun, J., 2004). След това комплексът се транспортира до плазмената мембрана

и се секретира в извънклетъчната среда, откъдето може да се насочи към съседни незаразени клетки, предизвиквайки увреждане на ДНК и спиране на клетъчния цикъл (Liu, X., 2011). Влизането на тифоидния токсин в целевата клетка се осъществява чрез ендоцитоза. Тази информация произхожда от наблюдението, че по време на бактериална инфекция на клетките на тъканната култура токсинът CdtB може да упражнява своите ефекти както върху заразени, така и върху незаразени клетки, предизвиквайки спиране на клетъчния цикъл (Lin, Z., 2016).

ДНК увреждащата активност на CdtB токсина активира каскада от събития, които включват класическия отговор на увреждане. Всъщност оцеляването на клетките, натрупващи увредена ДНК и с геномна нестабилност, се счита за основна причина за рак (Ruby, T., 2012). Фактори, които нарушават прогресията на клетъчния цикъл, могат да индуцират придобиването на мутации. Това може да се постигне чрез механизъм, аналогичен на генотоксичните агенти, като реактивни видове кислород (ROS) и реактивни видове азот (RNS), които увеличават честотата на мутациите в генома. Следователно, CdtB-индуцираното активиране на реакциите на оцеляване в клетки, носещи увреждане на ДНК, може да допринесе за натрупването на генетична нестабилност в развиващата се във възпалителна микросреда, осигурявайки идеален фон за насърчаване на трансформацията на преднеопластичните клетки в злокачествени клетки в гостоприемника (Schürmann, N., 2017; Burton, N.A., 2014).

*S. Typhi* е строго човешки патоген и оценката на прякото въздействие на тифоидния токсин *in vivo* е предизвикателна задача. В неотдавнашна публикация имунокомпетентните мишки с необезпокоявани микробиоти са орално инфектирани с изогенни щамове *S. enterica Typhimurium*, произвеждащи или функционален, или неактивен токсин от коремн тиф. В този модел тифоидният токсин е открит десет дни след заразяването в черния дроб на заразените мишки. Изненадващо е установено, че тифоидният токсин благоприятства оцеляването на гостоприемника, като насърчава значително намаляване на острия ентерит в ранните фази на инфекцията. Следващият анализ потвърждава, че функционалният

токсин на коремен тиф потиска чревния възпалителен отговор и увеличава честотата на безсимптомните носители (*Mastroeni, P., 2000; Mastroeni, P.; Vazquez-Torres, 2000*). От еволюционна перспектива коремният тиф може да потисне възпалителния отговор в подкрепа на хронична инфекция. При този сценарий канцерогенезата може да представлява колатерално увреждане на продължителното освобождаване на коремен тиф. В допълнение към токсина за коремен тиф, последните проучвания показват способността на *S. enterica* да индуцира клетъчна трансформация чрез активиране на гостоприемни пътища, способни да стимулират усвояването на бактерии и нейното вътреклетъчно оцеляване (*Krishnakumar, R., 2004*).

Инвазия на епителни клетки от *S. enterica* се стимулира от секреторна система тип III (Т3SS-1), кодирана от остров на патогенност 1 (SPI1) и секретирани от Т3SS-1 бактериални ефекти SopB, SopE, SopE2, SptP и SipA, необходими за инвазия и влизане в клетки (*Crum-Cianflone, N.F., 2008*). Бактериалните ефектори активират пътища на клетката гостоприемник, които от своя страна индуцират трансформацията на клетките, и свързхекспресирание на онкоген, както се наблюдава при тъканни проби от тумори на жлъчния мехур, изолирани от индийски пациенти, заразени от *S. Typhi* (*Brandtzaeg, P., 2009; Krishnakumar, R., 2004*).

### **Биофилм медирано персистиране на бактерията *S. Typhi* в жлъчния мехур.**

Установяването на хроничен носител на *S. Typhi* е свързано в 80-90% от случаите с наличието на холестеролни камъни в жлъчката [81]. От друга страна, едновременното присъствие на *S. Typhi* и камъни в жлъчката е свързано с повишен риск от развитие на рак на жлъчния мехур (*Gradel, K.O., 2009; Barman, M., 2008; Ferreira, R.B., 2011*).

Използването на продължително антибиотично лечение с високи дози не винаги може да премахне колонизацията на *S. Typhi* на жлъчния мехур при хронично заразени пациенти, въпреки че е наблюдавана частична ефективност при пациенти без камъни в жлъчката (*Barman, M., 2008; Meltzer, E., 2010*). Хроничната персистираност, трудната

при терапевтичното ликвидиране на *S. Typhi* колонизация, заедно със способността ѝ да избягва имунния отговор на гостоприемника при носители, силно подсказва наличието на типично свързано с биофилм микробиологично заболяване (*Blvarez-Ordycze, A., 2011*). В действителност, предишни доклади за установяване на хронична колонизация в жлъчния мехур показват наличието на биофилм покрил жлъчни камъни в асимптоматични човешки носители, в модели на мишки и върху епитела на жлъчния мехур на миши носители (*Boyle, E.C., 2006; Schultz, B.M., 2018; Godinez, I., 2009*).

Тъканите на жлъчния мехур от пациенти, подложени на холецистектомия, показват наличието на колонизация на *S. Typhi* и микроскопското наблюдение на камъни в жлъчния мехур разкрива последователно образуване на биофилм върху тяхната повърхност. *Enterobacteriaceae*, различен от *S. Typhi*, често се възстановява от тъкани на жлъчния мехур и камъни в жлъчката (*Srikanth, C.V., 2011; Godinez, I., 2009; Zhang, Y.G., 2013*;). В последното обаче камъните в жлъчката не са масово обхванати от бактериален биофилм, както в случая на *S. Typhi*, което предполага, че *S. Typhi* може да е приела специфична стратегия, която разчита на биофилмното производство на повърхността на жлъчния камък, за да остане хронично в жлъчен мехур и поддържат процеса на непрекъснато отделяне и задържане на микроби, последвано от бактериална дифузия чрез урина и фекалии, както се наблюдава при хронични носители. Това понятие се подсилва от *in vivo* проучвания, проведени в миши модел, хранен с литогенна диета (1% холестерол и 0,5% холенова киселина), за да се насърчи развитието на холестеролни камъни в жлъчката. Резултатите показват засилена колонизация на жлъчния мехур в сравнение с инфектирани мишки, лишени от камъни в жлъчката (*Schultz, B.M., 2018; Johnson, L.A., 2017*;). Освен това, заразените мишки, притежаващи камъни в жлъчката демонстрират повишено ниво на фекално отделяне на *S. Typhimurium*, в сравнение с инфектирани мишки, които нямат камъни в жлъчката. Последващият микроскопски анализ на камъните в жлъчката показва наличието на плътен бактериален биофилм, покриващ повърхността (*Boyle, E.C., 2006*).

Колонизирането на жлъчния мехур със *S. Typhi* излага бактерията на жлъчка, съдържаща жлъчни киселини, холестерол, фосфолипиди и билирубин, който притежава силни антимикробни свойства (*Mansson, L.E., 2012*). *S. Typhi* толерира тази на пръв поглед враждебна среда, което показва, че **жлъчната резистентност е централен патогенетичен процес както при остра, така и при хронична инфекция на жлъчния мехур** (*Ye, Z., 2007*). Освен това жлъчката може да индуцира плеiotропни отговори при *Salmonella* spp, както и при други ентерични патогени, като *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* и *Vibrio cholerae*, регулирайки експресията на множество гени (*Polk, D.B., 2010; Franco, A.T., 2005; Caygill, C.P. 1994; Hundal, R.; Shaffer, 2014*).

Интересното е, че по-рано е доказано, че *S. Typhi* образува биофилм върху камъни в жлъчката и всъщност жлъчката оказва дълбоко въздействие върху директната или косвена генна регулация при *S. Typhi* чрез понижаване на експресията на гените, участващи в инвазията на клетките на гостоприемника и подвижността и протеините на външната мембрана (*Ye, Z., 2007; Srikanth, C.V., 2011; Johnson, L.A., 2017; Sharma, A., 2017; Imai, M., 1994; Billo, P., 2000; Kiguchi, K., 2001*). Биофилмът, произвеждан от *S. Typhi*, може успешно да се адаптира към средата на жлъчния мехур (*Song, J., 2013*).

По този начин формирането на биофилм изглежда е ключова адаптивна стратегия, приета от *S. Typhi*, за да се осигури устойчивост на микробите, поддържаща повишена резистентност срещу антибиотици и имунен отговор на гостоприемника, като същевременно се гарантира разпространението на микробите в гостоприемника. Хроничната устойчивост представлява ключов елемент за удължаване на мутагенния ефект на бактериалните токсини върху целевите клетки, което може да доведе до кумулативни увреждания и трансформация.

Допълнителните проучвания трябва да имат за цел оценка на стратегиите за предотвратяване образуването на биофилм върху повърхността на жлъчния камък. Трябва да се въведат нови клинични лабораторни тестове за оцен-

ка на образуването на биофилм, както и за определяне на профила на антибиотичната резистентност, така че да се въведат бактерии, образуващи биофилм. Антибиотичното лечение, избрано въз основа на конвенционалните антими-кробни тестове за чувствителност, често е неефективно при изкореняването на бактерии, свързани с биофилм (*Buchhop, S., 2006*). В случай на *S. Turphi*, бързото идентифициране на силни биофилм-продуциращи щамове може да идентифицира високорискови пациенти, като по този начин подкрепя клиницистите в превенцията на микробно-свързаните ракови заболявания.



# Заклучение

*М. Павлова*

Тъй като човекът е единственият източник на инфекцията и предаването на *S. Typhi* е по фекално орален път, мерките по контрола на заболяването трябва да включват подобрени санитарни и хигиенни мерки по храните. За съжаление подобрението в тази насока е тясно свързано със социалноикономическият прогрес, който е относително бавен в ендемичните райони. Освен това човешките и природните бедствия често принуждават хората да живеят при несанитарни условия, което благоприятства появата и разпространението на чревни патогени.

Теоретично, контрол над коремния тиф може да се постигне чрез адекватно антиминобно лечение на клиничните случаи и асимптоматичните бактерионосители. Този подход изисква добре функциониращи медицински служби включително и достъп до съответните лекарствени средства и надеждни диагностични лаборатории, а сега тези условия не съществуват в повечето високо ендемични области. Освен това бързото развитие на резистентност значително намалява възможността за задържане разпространението на инфекциозния агент. По-нататъшното либерално използване на антибиотиците ще изостри тези проблеми. Следователно, докато социалноикономическото развитие не промени условията на живот на най-засегнатото население, се налага прилагане на ваксини за контрол на коремния тиф.

## **Източници:**

1. Olsen, Sonja J et al. „Evaluation of rapid diagnostic tests for typhoid fever.“ *Journal of clinical microbiology* vol. 42,5 (2004): 1885-9. doi:10.1128/jcm.42.5.1885-1889.2004.
2. Barnett R. Typhoid fever. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2467.
3. „Микробиологична диагностика на заразните болести“, II, ц. Мед. И физк., 1970г, стр 140;
4. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015 Oct;28(4):901-37.
5. Khanna, Ashish et al. „Comparative Evaluation of Tubex TF (Inhibition Magnetic Binding Immunoassay) for Typhoid Fever in Endemic Area.“ *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* vol. 9,11 (2015): DC14-7. doi:10.7860/JCDR/2015/15459.6810
6. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N. Engl. J. Med.* 2002 Nov 28;347(22):1770-82.
7. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1136-45.
8. Mogasale V, Maskery B, Ochiai RL, Lee JS, Mogasale VV, Ramani E, Kim YE, Park JK, Wierzba TF. Burden of typhoid fever in low-income and middle-income countries: a systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *Lancet Glob Health*. 2014 Oct;2(10): e570-80.
9. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull. World Health Organ.* 2004 May;82(5):346-53.
10. Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, Medalla F, Barzilay E, Joyce K, Barrett T, Mintz ED. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. *JAMA*. 2009 Aug 26;302(8):859-65.
11. Imanishi M, Newton AE, Vieira AR, Gonzalez-Aviles G, Kendall Scott ME, Manikonda K, Maxwell TN, Halpin JL, Freeman MM, Medalla F, Ayers TL, Derado G, Mahon BE, Mintz ED. Typhoid fever acquired in the United States, 1999-2010: epidemiology, microbiology, and use of a space-time scan statistic for outbreak detection. *Epidemiol. Infect.* 2015 Aug;143(11):2343-54.
12. Stuart BM, Pullen RL. Typhoid; clinical analysis of 360 cases. *Arch Intern Med (Chic)*. 1946 Dec;78(6):629-61.
13. Gebert A, Rothkütter HJ, Pabst R. M cells in Peyer's patches of the intestine. *Int. Rev. Cytol.* 1996; 167:91-159.
14. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev. Infect. Dis.* 1986 May-Jun;8(3):329-49.

15. Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *BMJ*. 2006 Jul 08;333(7558):78-82.
16. Song JH, Cho H, Park MY, Na DS, Moon HB, Pai CH. Detection of *Salmonella typhi* in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1439-43.
17. Dieter H. M. Gruschel and Richard B. Hornick. Who Introduced Typhoid Vaccination: Almroth Wright or Richard Pfeiffer? *Reviews of Infectious Diseases*. Vol. 3, No. 6 (Nov. - Dec., 1981), pp. 1251-1254;
18. <https://www.britannica.com/science/history-of-medicine/Immunology#ref412878>;
19. NM Walker. Edward Almroth Wright. *JR Army Med Corps*. 2007. 153(1): 16-17;
20. <https://www.netley-military-cemetery.co.uk/1863-when-the-hospital-opens/those-who-worked-here-a-f/wright-sir-almroth/>
21. Baker S, Dougan G. The genome of *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(Suppl 1):S29–S33.
22. Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. *N Engl J Med*. 2002; 347(22):1770–1782.
23. Santos RL, Zhang S, Tsolis RM, Kingsley RA, Adams LG, Baumler AJ. Animal models of salmonella infections: enteritis versus typhoid fever. *Microbes Infect*. 2001; 3:1335–1344.
24. Anwar E, Goldberg E, Fraser A, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD001261.
25. World Health Organization. Typhoid Fever Vaccines: Position Statement. March 2018. Accessed 4/2/2018.
26. CDC. Typhoid Fever Vaccination. Accessed 01/25/2018.
27. Szu, S.C. Development of Vi conjugate - a new generation of typhoid vaccine. *Expert Review of Vaccines* 12 (11): 1273–86. November 2013. Accessed 01/25/2018.
28. Walter H. Traub, Ella A. Raymond, And Josephine Linehan. Identification of Enterobacteriaceae in the Clinical Microbiology Laboratory. *APPL. MICROBIOL.*, 1970, Vol.20, №3 p. 303-308.
29. WHO position paper on typhoid vaccines, 2018.
30. E. John Threlfall. 2005. *Salmonella*. In: *BACTERIOLOGY*. Vol.:2. pp: 1421-1422. Topley & Wilson's 10th ed. Edward Arnold Ltd. 2005.
31. Vogelsang Th. M. Endemic occurrence of typhoid fever on the western norwegian coast between 1918—1939. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1941.Vol.: 18, Issue 3.
32. Felix A. Phage Typing of *Salmonella typhimurium*: its Place in Epidemiological and Epizootiological Investigations. 1956. *J. gen. Microbiol*. 14, 208-222.

33. Andriü J. Nahmias, Richard J. O'Reilly. Immunology of Enteric Pathogens. In: Immunology of Human Infection: Part I: Bacteria, Mycoplasmae, Chlamydiae. 1981 Plenum Publishing Corporation.
34. Felix A, Anderson Es. Bacteriophages carried by the Vi-phage types of Salmonella typhi. Nature. 1951 Apr 14;167(4250):603.
35. Joan D. Robbins and John B. Robbins. The Journal of Infectious Diseases. Vol. 150, No. 3 (Sep., 1984), pp. 436-449.
36. Buckle GC, Walker CL, Black RE. Typhoid fever and paratyphoid fever: systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. J Glob Health. 2012 Jun;2(1):010401.
37. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):241–6.
38. Crump JA, Sjulund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. Clin Microbiol Rev. 2015 Oct 1;28(4):90137.
39. Saad NJ, Lynch VD, Antillyn M, Yang C, Crump J, Pitzer V. Seasonal dynamics of typhoid and paratyphoid fever. Sci Rep. 2018 May 2;8(1):6870.
40. Public Health England. Enteric fever (typhoid and paratyphoid) in England, Wales and Northern Ireland:2016. London: PHE; 2017.
41. Pommelet V, Mariani P, Basmaci R, Tourdjman M, Morin L, Gaschignard J, et al. Enteric fever among children: 50 cases in a French tertiary care centre. J Travel Med. 2018 Jan 1;25(1).
42. Annual Epidemiological Report for 2016 Typhoid and paratyphoid fevers.
43. CDC. Travel-Related Infectious Diseases. 2019.
44. Crump, J.A.; Sjulund-Karlsson, M.; Gordon, M.A.; Parry, C.M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. Clin. Microbiol. Rev. 2015, 28, 901–937.
45. Parry, C.M.; Hien, T.T.; Dougan, G.; White, N.J.; Farrar, J.J. Typhoid fever. N. Engl. J. Med. 2002, 347, 1770–1782.
46. Crump, J.A.; Luby, S.P.; Mintz, E.D. The global burden of typhoid fever. Bull. World Health Organ. 2004, 82, 346–353.
47. Buckle, G.C.; Walker, C.L.; Black, R.E. Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. J. Glob. Health. 2012, 2, 010401.
48. Crump, J.A.; Mintz, E.D. Global trends in typhoid and paratyphoid Fever. Clin. Infect. Dis. 2010, 50, 241–246.
49. Mogasale V, Ochiai R.L., Lee J.S., Mogasale V.V., Ramani E.Kim,Y.E., Park J.K., Wierzba T.F. Burden of typhoid fever in low-

income and middle-income countries: A systematic, literature-based update with risk-factor adjustment. *Lancet Glob. Health* 2014, 2, e570–e580.

50. Митов Г., Цанева Н., Дочева Ю., Аврамова Р., Митов Ив. Причинител на тофно- паратифни заболявания. 2000. Микробиология. Изд. АРКО. стр. 321 – 322.

51. Mitscherlich E, Marth EH 1. Special part: bacteria considered in alphabetical order. In: Mitscherlich E, Marth EH, eds. *Microbial survival in the environment*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer, 1984:1–560.

52. Waddington CS, Darton TC, Jones C, et al. An outpatient, ambulant-design, controlled human infection model using escalating doses of *Salmonella* Typhi challenge delivered in sodium bicarbonate solution. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1230–40.

53. Reller ME, Olsen SJ, Kressel AB, et al. Sexual transmission of typhoid fever: a multistate outbreak among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2003; 37:141–4.

54. Sears HJ, Garhart RW, Mack DW A milk borne epidemic of typhoid fever traced to a urinary carrier. *Am J Public Health (N Y)* 1924; 14:848–54.

55. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, DuPont HL, Dawkins AT, Snyder MJ Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. *N Engl J Med* 1970; 283:686–91.

56. Wain J, Hien TT, Connerton P, et al. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi from Vietnam: application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2466–72.

57. Filio Marineli, Gregory Tsoucalas, Marianna Karamanou, George Androustos. Mary Mallon (1869-1938) and the history of typhoid fever Filio. *Annals of Gastroenterology* (2013) 26, 132-134.

58. <https://www.britannica.com/biography/Typhoid-Mary>.

59. Brooks J. The sad and tragic life of Typhoid Mary. *CMAJ*. 1996 Mar 15;154(6):915-6.

60. Feasey NA, Masesa C, Jassi C, et al. Three epidemics of invasive multidrug-resistant *Salmonella* bloodstream infection in Blantyre, Malawi, 1998–2014. *Clin Infect Dis* 2015; 61(Suppl 4):S363–71.

61. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2017—conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92:729–47.

62. <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-salmonella-typhi/>

63. <https://microbeonline.com/kliglers-iron-agar-kia-principle-procedure-and-results/>
64. <https://microbeonline.com/types-of-bacteriological-culture-medium/>
65. Cunha VA. The death of Alexander the Great: malaria or typhoid fever? *Infect Dis Clin North Am.* 2004 Mar;18(1):53-63.
66. Кузмов К. Я., Гъбев Е. Б., Георгиев П. Ц., Кокошаров П. Н., Илиев Б. И., Лазаров Л. А., Кореман тиф и Паратиф А, В. Глава I. ЧРЕВНИ ИНФЕКЦИИ. Из ЕПИДЕМИОЛОГИЯ. 1988. Изд. Мед. и физкултура.
67. Епидемиология. Из: ИНСТРУКТИВНИ МАТЕРИАЛИ ПО БОРБА СЪС ЗАРАЗНИТЕ БОЛЕСТИ. 1969. Изд. Мед. и физкултура, София.
68. Cirillo VJ. „Winged sponges„: houseflies as carriers of typhoid fever in 19th- and early 20th-century military camps. *Perspect Biol Med.* 2006 Winter;49(1):52-63.
69. Jonathan R Kurtz, J. Alan Goggins, James B. McLachlan. Salmonella infection: interplay between the bacteria and host immune system. *Immunol Lett.* 2017 October ; 190: 42–50. doi:10.1016/j.imlet.2017.07.006. doi: 10.1016/j.imlet.2017.07.006.
70. Veynina Urdaneta, Josep Casadesъс. Host-pathogen interactions in typhoid fever: the model is the message. Vol 6, Supplement 1 (November 2018): *Annals of Translational Medicine.* doi: 10.21037/atm.2018.09.52.
71. Murphy, K.; Travers, P.; Walport, M. *Janeway’s Immunology*; Garland Science: New York, NY, USA, 2012.
72. Ramos-Morales, F. Impact of Salmonella enterica type III secretion system effectors on the eukaryotic host cell. *ISRN Cell Biol.* 2012, 2012, 1–36.
73. Patel, S.; McCormick, B.A. Mucosal Inflammatory Response to Salmonella typhimurium Infection. *Front. Immunol.* 2014, 5, 311.
74. Coburn, B.; Sekirov, I.; Finlay, B.B. Type III secretion systems and disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2007, 20, 535–549.
75. 72. Kuhle, V.; Hensel, M. Cellular microbiology of intracellular Salmonella enterica: Functions of the type III secretion system encoded by Salmonella pathogenicity Island 2. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 2004, 61, 2812–2826.
76. Hueck, C.J. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1998, 62, 379–433.
77. Gal6n, J.E.; Wolf-Watz, H. Protein delivery into eukaryotic cells by type III secretion machines. *Nature* 2006, 444, 567.



78. Kaur, J.; Jain, S.K. Role of antigens and virulence factors of *Salmonella enterica* serovar Typhi in its pathogenesis. *Microbiol. Res.* 2012, 167, 199–210.

79. Stuart, B.M.; Pullen, R.L. Typhoid: Clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Arch. Intern. Med.* 1946, 78, 629–661.

80. McGhie, E.J.; Hayward, R.D.; Koronakis, V. Cooperation between actin-binding proteins of invasive *Salmonella*: SipA potentiates SipC nucleation and bundling of actin. *EMBO J.* 2001, 20, 2131–2139.

81. Aserkoff, B.; Bennett, J.V. Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of salmonellae. *N. Engl. J. Med.* 1969, 281, 636–640.

82. Hardt, W.-D.; Chen, L.-M.; Schuebel, K.E.; Bustelo, X.R.; Galón, J.E.S. typhimurium encodes an activator of Rho GTPases that induces membrane ruffling and nuclear responses in host cells. *Cell* 1998, 93, 815–826.

83. Fu, Y.; Galan, J.E. A salmonella protein antagonizes Rac-1 and Cdc42 to mediate host-cell recovery after bacterial invasion. *Nature* 1999, 401, 293–297.

84. Terebiznik, M.R.; Vieira, O.V.; Marcus, S.L.; Slade, A.; Yip, C.M.; Trimble, W.S.; Meyer, T.; Finlay, B.B.; Grinstein, S. Elimination of host cell PtdIns (4, 5) P<sub>2</sub> by bacterial SigD promotes membrane fission during invasion by *Salmonella*. *Nat. Cell Biol.* 2002, 4, 766–773.

85. Gal-Mor, O.; Boyle, E.C.; Grassl, G.A. Same species, different diseases: How and why typhoidal and non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars differ. *Front. Microbiol.* 2014, 5.

86. Blvarez-Ordycz, A.; Prieto, M.; Bernardo, A.; Hill, C.; Lypez, M. The acid tolerance response of *Salmonella* spp.: An adaptive strategy to survive in stressful environment prevailing in foods and the host. *Food Res. Int.* 2012, 45, 482–492

87. Bakowski, M.A.; Braun, V.; Lam, G.Y.; Yeung, T.; DoHeo, W.; Meyer, T.; Finlay, B.B.; Grinstein, S.; Brumell, J.H. The phosphoinositide phosphatase SopB manipulates membrane surface charge and trafficking of the *Salmonella*-containing vacuole. *Cell Host Microbe* 2010, 7, 453–462.

88. Boyle, E.C.; Brown, N.F.; Finlay, B.B. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium effectors SopB, SopE, SopE2 and SipA disrupt tight junction structure and function. *Cell. Microbiol.* 2006, 8, 1946–1957.

89. Ye, Z.; Petrof, E.O.; Boone, D.; Claud, E.C.; Sun, J. *Salmonella* effector AvrA regulation of colonic epithelial cell inflammation by deubiquitination. *Am. J. Pathol.* 2007, 171, 882–892.

90. Sun, J. Pathogenic Bacterial Proteins and their Anti-Inflammatory Effects in the Eukaryotic Host. *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* 2009, 8, 214–227.



91. Sun, J.; Hobert, M.E.; Rao, A.S.; Neish, A.S.; Madara, J.L. Bacterial activation of beta-catenin signaling in human epithelia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004, 287, G220–G227.
92. CollierHyams, L.S.; Zeng, H.; Sun, J.; Tomlinson, A.D.; Bao, Z.Q.; Chen, H.; Madara, J.L.; Ort, K.; Neish, A.S. Cutting edge: Salmonella AvrA effector inhibits the key proinflammatory, anti-apoptotic NF-kappa B pathway. *J. Immunol.* 2002, 169, 2846–2850.
93. Jones, R.M.; Wu, H.; Wentworth, C.; Luo, L.; Collier-Hyams, L.; Neish, A.S. Salmonella AvrA Coordinates Suppression of Host Immune and Apoptotic Defenses via JNK Pathway Blockade. *Cell Host Microbe* 2008, 3, 233–244.
94. Liao, A.P.; Petrof, E.O.; Kuppireddi, S.; Zhao, Y.; Xia, Y.; Claud, E.C.; Sun, J. Salmonella type III effector AvrA stabilizes cell tight junctions to inhibit inflammation in intestinal epithelial cells. *PLoS ONE* 2008, 3, e2369.
95. Lin, Z.; Zhang, Y.G.; Xia, Y.; Xu, X.; Jiao, X.; Sun, J. Salmonella enteritidis Effector AvrA Stabilizes Intestinal Tight Junctions via the JNK Pathway. *J. Biol. Chem.* 2016, 291, 26837–26849.
96. Liu, X.; Wu, S.; Xia, Y.; Li, X.E.; Xia, Y.; Zhou, Z.D.; Sun, J. Wingless homolog Wnt11 suppresses bacterial invasion and inflammation in intestinal epithelial cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011, 301, G992–G1003.
97. Liu, X.; Lu, R.; Wu, S.; Zhang, Y.G.; Xia, Y.; Sartor, R.B.; Sun, J. Wnt2 inhibits enteric bacterial-induced inflammation in intestinal epithelial cells. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012, 18, 418–429.
98. Liu, X.; Lu, R.; Wu, S.; Sun, J. Salmonella regulation of intestinal stem cells through the Wnt/beta-catenin pathway. *FEBS Lett.* 2010, 584, 911–916.
99. Liu, X.; Lu, R.; Xia, Y.; Wu, S.; Sun, J. Eukaryotic signaling pathways targeted by Salmonella effector protein AvrA in intestinal infection in vivo. *BMC Microbiol.* 2010, 10, 326.
100. Wu, H.; Jones, R.M.; Neish, A.S. The Salmonella effector AvrA mediates bacterial intracellular survival during infection in vivo. *Cell. Microbiol.* 2012, 14, 28–39.
101. Gunn, J.S.; Marshall, J.M.; Baker, S.; Dongol, S.; Charles, R.C.; Ryan, E.T. Salmonella chronic carriage: Epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence. *Trends Microbiol.* 2014, 22, 648–655.
102. Crawford, R.W.; Rosales-Reyes, R.; Ramirez-Aguilar Mde, L.; Chapa-Azuela, O.; Alpuche-Aranda, C.; Gunn, J.S. Gallstones play a significant role in Salmonella spp. gallbladder colonization and carriage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107, 4353–4358.

103. Monack, D.M. Helicobacter and salmonella persistent infection strategies. *ColdSpring Harb. Perspect. Med.* 2013, 3, a010348.
104. Ruby, T.; McLaughlin, L.; Gopinath, S.; Monack, D. Salmonella's long-term relationship with its host. *FEMS Microbiol. Rev.* 2012, 36, 600–615.
105. Schürmann, N.; Forrer, P.; Casse, O.; Li, J.; Felmy, B.; Burgener, A.V.; Ehrenfeuchter, N.; Hardt, W.D.; Recher, M.; Hess, C.; et al. Myeloperoxidase targets oxidative host attacks to Salmonella and prevents collateral tissue damage. *Nat. Microbiol.* 2017, 2, 16268.
106. Burton, N.A.; Schürmann, N.; Casse, O.; Steeb, A.K.; Claudi, B.; Zankl, J.; Schmidt, A.; Bumann, D. Disparate Impact of Oxidative Host Defenses Determines the Fate of Salmonella during Systemic Infection in Mice. *Cell Host Microbe* 2014, 15, 72–83.
107. Mastroeni, P.; Simmons, C.; Fowler, R.; Hormaeche, C.; Dougan, G. Igh-6<sup>-/-</sup> (B-Cell-Deficient) Mice Fail To Mount Solid Acquired Resistance to Oral Challenge with Virulent Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Show Impaired Th1 T-Cell Responses to Salmonella Antigens. *Infect. Immun.* 2000, 68, 46–53.
108. Mastroeni, P.; Vazquez-Torres, A.; Fang, F.C.; Xu, Y.; Khan, S.; Hormaeche, C.E.; Dougan, G. Antimicrobial actions of the NADPH phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase in experimental salmonellosis. II. Effects on microbial proliferation and host survival in vivo. *J. Exp. Med.* 2000, 192, 237–248.
109. Krishnakumar, R.; Craig, M.; Imlay, J.A.; Slauch, J.M. Differences in enzymatic properties allow SodCI but not SodCII to contribute to virulence in Salmonella enterica serovar Typhimurium strain 14028. *J. Bacteriol.* 2004, 186, 5230–5238.
110. Crum-Cianflone, N.F. Salmonellosis and the gastrointestinal tract: More than just peanut butter. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2008, 10, 424–431.
111. Brandtzaeg, P. Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scand. J. Immunol.* 2009, 70, 505–515.
112. Gradel, K.O.; Nielsen, H.L.; Schonheyder, H.C.; Ejlersen, T.; Kristensen, B.; Nielsen, H. Increased short and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 2009, 137, 495–501.
113. Barman, M.; Unold, D.; Shifley, K.; Amir, E.; Hung, K.; Bos, N.; Salzman, N. Enteric salmonellosis disrupts the microbial ecology of the murine gastrointestinal tract. *Infect. Immun.* 2008, 76, 907–915.
114. Ferreira, R.B.; Gill, N.; Willing, B.P.; Antunes, L.C.; Russell, S.L.; Croxen, M.A.; Finlay, B.B. The intestinal microbiota plays a role

- in Salmonella-induced colitis independent of pathogen colonization. PLoS ONE 2011, 6, e20338.
115. Meltzer, E.; Schwartz, E. Enteric fever: A travel medicine oriented view. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2010, 23, 432–437.
116. Godinez, I.; Raffatellu, M.; Chu, H.; Paixao, T.A.; Haneda, T.; Santos, R.L.; Bevins, C.L.; Tsolis, R.M.; Baumler, A.J. Interleukin-23 orchestrates mucosal responses to *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in the intestine. *Infect. Immun.* 2009, 77, 387–398.
117. Srikanth, C.V.; Mercado-Lubo, R.; Hallstrom, K.; McCormick, B.A. Salmonella effector proteins and host-cell responses. *Cell. Mol. Life Sci.* 2011, 68, 3687–3697.
118. Zhang, Y.G.; Wu, S.; Xia, Y.; Sun, J. Salmonella infection upregulates the leaky protein claudin-2 in intestinal epithelial cells. *PLoS ONE* 2013, 8, e58606.
119. Johnson, L.A.; Rodansky, E.S.; Moons, D.S.; Larsen, S.D.; Neubig, R.R.; Higgins, P.D.R. Optimisation of Intestinal Fibrosis and Survival in the Mouse *S. Typhimurium* Model for Anti-fibrotic Drug Discovery and Preclinical Applications. *J. Crohns Colitis* 2017, 11, 724–736.
120. Mansson, L.E.; Montero, M.; Zarepour, M.; Bergstrom, K.S.; Ma, C.X.; Huang, T.; Man, C.; Grassl, G.A.; Vallance, B.A. MyD88 signaling promotes both mucosal homeostatic and fibrotic responses during Salmonella-induced colitis. *Am. J. Physiol.-Gastr. L* 2012, 303, G311–G323.
121. Polk, D.B.; Peek, R.M., Jr. *Helicobacter pylori*: Gastric cancer and beyond. *Nat. Rev. Cancer* 2010, 10, 403–414.
122. Franco, A.T.; Israel, D.A.; Washington, M.K.; Krishna, U.; Fox, J.G.; Rogers, A.B.; Neish, A.S.; Collier-Hyams, L.; Perez-Perez, G.I.; Hatakeyama, M.; et al. Activation of beta-catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 10646–10651.
123. Caygill, P.; Hill, M.J.; Braddick, M.; Sharp, J.C. Cancer mortality in chronic typhoid and paratyphoid carriers. *Lancet* 1994, 343, 83–84.
124. Hundal, R.; Shaffer, E.A. Gallbladder cancer: Epidemiology and outcome. *Clin. Epidemiol.* 2014, 6, 99–109.
125. Sharma, A.; Sharma, K.L.; Gupta, A.; Yadav, A.; Kumar, A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J. Gastroenterol.* 2017, 23, 3978–3998.
126. Imai, M.; Hoshi, T.; Ogawa, K. K-ras codon 12 mutations in biliary tract tumors detected by polymerase chain reaction denaturing gradient gel electrophoresis. *Cancer* 1994, 73, 2727–2733.

127. Billo, P.; Marchegiani, C.; Capella, C.; Sessa, F. Expression of p53 in gallbladder carcinoma and in dysplastic and metaplastic lesions of the surrounding mucosa. *Pathologica* 2000, 92, 249–256.

128. Kiguchi, K.; Carbajal, S.; Chan, K.; Beltran, L.; Ruffino, L.; Shen, J.; Matsumoto, T.; Yoshimi, N.; DiGiovanni, J. Constitutive expression of ErbB-2 in gallbladder epithelium results in development of adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2001, 61, 6971–6976.

129. Song, J.; Gao, X.; Galan, J.E. Structure and function of the Salmonella Typhi chimaeric A(2)B(5) typhoid toxin. *Nature* 2013, 499, 350–354.

130. Buchhop, S.; Gibson, M.K.; Wang, X.W.; Wagner, P.; Sturzbecher, H.W.; Harris, C.C. Interaction of p53 with the human Rad51 protein. *Nucleic Acids Res.* 1997, 25, 3868–3874.

131. Brooks, J (March 15, 1996). „The sad and tragic life of Typhoid Mary,..” *CMAJ: Canadian Medical Association Journal.* 154 (6): 915–916.

132. Butler T, Ho M, Acharya G, Tiwari M, Gallati H. Interleukin-6, gamma interferon, and tumour necrosis factor receptors in typhoid fever related to outcome of antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2418-2421.

133. Bhutta ZA. Impact of age and drug resistance on mortality in typhoid fever. *Arch Dis Child* 1996;75:214-217.

134. Butler T, Islam A, Kabir I, Jones PK. Patterns of morbidity and mortality in typhoid fever dependent on age and gender: a review of 552 hospitalized patients with diarrhea. *Rev Infect Dis* 1991;13:85-90.

135. Bitar RE, Tarpley J. Intestinal perforation in typhoid fever: a historical and state-of-the-art review. *Rev Infect Dis* 1985;7:257-271.

136. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-1204.

137. Carlton, Charles (1995). Charles I, the Personal Monarch. p. 12.

138. Chang MS, Woo JH, Kim S. Management of Typhoid Fever - Clinical and Historical Perspectives in Korea. *Infect Chemother.* 2019 Sep;51(3):330-335.

139. Chowta, M. N. & Chowta, N. K. ( 2005; ). Study of clinical profile and antibiotic response in Typhoid fever. *Indian J Med Microbiol* 23, 125–127.

140. Dutta P, Rasaily R, Saha MR, et al. Ciprofloxacin for treatment of severe typhoid fever in children. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1197-1199.

141. Doherty CP, Saha SK, Cutting WA. Typhoid fever, ciprofloxacin and growth in young children. *Ann Trop Paediatr* 2000;20:297-303.

142. Ferreccio C, Levine MM, Manterola A, et al. Benign bacteremia caused by *Salmonella typhi* and *paratyphi* in children younger than 2 years. *J Pediatr* 1984;106:899-901.

143. Frenck RW Jr, Nakhla I, Sultan Y, et al. Azithromycin versus ceftriaxone for the treatment of uncomplicated typhoid fever in children. *Clin Infect Dis* 2000;31:1134-1138.

144. Gotuzzo E, Frisancho O, Sanchez J, et al. Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with *Salmonella typhi* or *Salmonella paratyphi* in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med* 1991;151:381-382.

145. Gilman RH, Terminel M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1975;1:1211-1213.

146. Gotuzzo E, Carrillo C. Quinolones in typhoid fever. *Infect Dis Clin Pract* 1994;3:345-351.

147. Hornick RB, Greisman SE, Woodward TE, DuPont HL, Dawkins AT, Snyder MJ. Typhoid fever: pathogenesis and immunologic control. *N Engl J Med* 1970;283:686-91, 739.

148. House D, Bishop A, Parry CM, Dougan G, Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:573-578.

149. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S, et al. Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. *N Engl J Med* 1984;310:82-88.

150. Hoa NTT, Diep TS, Wain J, et al. Community-acquired septicaemia in southern Viet Nam: the importance of multidrug-resistant *Salmonella typhi*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998;92:503-508.

151. Habte L, Tadesse E, Ferede G, Amsalu A. Typhoid fever: clinical presentation and associated factors in febrile patients visiting Shashemene Referral Hospital, southern Ethiopia. *BMC Res Notes* (2018) 11:605.

152. Hatib NA, Chong CY, Thoon KC, Tee NW, Krishnamoorthy SS, Tan NW. Enteric Fever in a Tertiary Paediatric Hospital: A Retrospective Six-Year Review. *Ann Acad Med Singapore*. 2016 Jul;45(7):297-302.

153. John Nichols, *The Progresses, Processions, and Magnificent Festivities, of King James the First*, vol. 2 (London, 1828), p. 351; Susan Dunn Hensley, *Anna of Denmark and Henrietta Maria: Virgins, Witches, and Catholic Queens* (Palgrave, 2017), p. 99.

154. James Clarke & Co. *Armies of Pestilence: The Effects of Pandemics on History* Archived 2016-04-28 at the Wayback Machine (2004) p.191. ISBN 0-227-17240-X.

155. Kingsley RA, Baumler AJ. Host adaptation and the emergence of infectious disease: the Salmonella paradigm. *Mol Microbiol* 2000; 36:1006±1014.

156. KUMAR R. ENTERIC FEVER. *INDIAN J PEDIATR*. 2017 MAR;84(3):227-230.

157. Lin FY, Ho VA, Bay PV, et al. The epidemiology of typhoid fever in the Dong Thap Province, Mekong Delta region of Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:644-648.

158. Levine MM, Black RE, Lanata C. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of Salmonella typhi in Santiago, Chile, an endemic area. *J Infect Dis* 1982;6:724-726.

159. Ochs, Ridgely (2007). „Dinner with Typhoid Mary,„. *Newsday*.

160. Ohl ME, Miller SI. Salmonella: a model for bacterial pathogenesis. *Annu Rev Med* 2001; 52:259±274.

161. Osler W. *The principles and practice of medicine: designed for the use of practitioners and students of medicine*. 8th ed. New York: D. Appleton, 1912:1-46.

162. Papagrigrorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou-Valavani E (May 2006). „DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens,„. *International Journal of Infectious Diseases*. 10 (3): 206–14.

163. Punjabi NH, Hoffman SL, Edman DC, et al. Treatment of severe typhoid fever in children with high dose dexamethasone. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:598-600.

164. PARRY C, HIEN T, DOUGAN G, WHITE N, FARRAR J. TYPHOID FEVER. *N ENGL J MED* 2002; 347:1770-1782.

165. Robert L. Martensen; James a Knight Chair in Humanities and Ethics in Medicine and Professor of Surgery Robert L Martensen (8 April 2004). *The Brain Takes Shape: An Early History*. Oxford University Press, USA.

166. Shapiro B, Rambaut A, Gilbert MT (July 2006). „No proof that typhoid caused the Plague of Athens (a reply to Papagrigrorakis et al.),„. *International Journal of Infectious Diseases*. 10 (4): 334–5, author reply 335–6.

167. Satin, Morton (2007). *Death in the Pot*. New York: Prometheus Books. p. 171.

168. Soper, George A. (June 15, 1907). „The work of a chronic typhoid germ distributor,„. *J Am Med Assoc*. 48 (24): 2019–22.



169. Sinha A, Sazawal S, Kumar R, et al. Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet* 1999;354:734-737.
170. Stuart BM, Pullen RL. Typhoid: clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Arch Intern Med* 1946;78:629-661.
171. Townsend SM, Kramer NE, Edwards R, et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi possesses a unique repertoire of fimbrial gene sequences. *Infect Immun* 2001; 69:2894±2901.
172. van Basten JP, Stockenbrugger R. Typhoid perforation: a review of the literature since 1960. *Trop Geogr Med* 1994;46:336-339.
173. Weinstein DL, O'Neill BL, Metcalf ES. *Salmonella typhi* stimulation of human intestinal epithelial cells induces secretion of epithelial cell-derived interleukin-6. *Infect Immun* 1997; 65:395±404.
174. Wain J, Hien TT, Connerton P, et al. Molecular typing of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar typhi from Vietnam: application to acute and relapse cases of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 1999;37:2466-2472.
175. White NJ, Parry CM. The treatment of typhoid fever. *Curr Opin Infect Dis* 1996;9:298-302.
176. Zhou D, Chen LM, Hernandez L, et al. A *Salmonella* inositol polyphosphatase acts in conjunction with other bacterial effectors to promote host cell actin cytoskeleton rearrangements and bacterial internalization. *Mol Microbiol* 2001; 39:248±259.





Гл. ас. Мария Р. Павлова, дм  
Д-р Галин Е. Каменов, дм

Екатерина М. Александрова  
Гл. ас. д-р Валери Р. Велев, дм

**SALMONELLA TYPHI:**  
**КЛАСИКА ИЛИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВО**

Българска Първо издание

Рецензенти:

Проф. д-р **Ива Христова**, дмн – НЦЗПБ  
Проф. д-р **Тодор Кантарджиев**, дмн, МЗМ – НЦЗПБ

Редактор:

**Мария Р. Павлова**

Компютърно оформление:

**Николай Тодоров**

Формат: 70/100/16

Печатни коли: 5,25

**НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР ПО ЗАРАЗНИ  
И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ**

София, 2019

ISBN 978–954–8425–74–2