

ВЛИЯНИЕ БРЮШНОТИФОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Н.М. АШУРОВА¹, М.Ф. ДОДХОЕВА¹

¹ Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

На основании анализа мировой литературы выяснилось, что влияние на женскую репродуктивную систему *Salmonella typhi* в настоящее время изучено крайне недостаточно, а крупные исследования представлены лишь несколькими работами, которые никак не вносят ясность в данную проблематику. Необходимо отметить, что в имеющейся научной литературе, посвящённой рассматриваемой нами проблеме, не изучены вопросы негативного влияния брюшного тифа на матку, яичники, а также гормональный статус и менструальный цикл.

Ключевые слова: кишечные инфекции, брюшной тиф, репродуктивная система.

IMPACT OF TYPHOID INFECTION ON REPRODUCTIVE SYSTEM

N.M. ASHUROVA¹, M.F. DODKHOEVA¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

In the base of analysis of international literature shows that impact of *Salmonella Typhi* on women's reproductive system has not been sufficiently studied, and there are very few major studies that cannot clarify this problem. One should note that available literature devoted to the problem under consideration, it does not studied the negative impact of typhoid on uterus, ovarian, as well as the hormonal state and menstrual cycle.

Keywords: Enteric infections, typhoid, reproductive system.

В мире ежегодно регистрируется около 16 миллионов случаев брюшного тифа (БТ) и около 600 тысяч смертных случаев, вызванных данным заболеванием [1, 2]. Брюшной тиф является крайне опасным инфекционным заболеванием и вызывается *Salmonella typhi* [3]. В последние 2 десятилетия на территории стран СНГ, в частности Таджикистана, Российской Федерации, Кыргызстана, вспышки БТ регистрировались неоднократно [4-6]. В ряде случаев эти вспышки носили сезонный характер, что было связано с воздействием водного фактора возбудителя инфекции [6, 7]. В Российской Федерации в период с 2001 по 2011 г.г. частота встречаемости БТ составляла 50 случаев в год и не превышала 160 случаев ежегодно [8].

Вместе с тем, М.С. Сангов и соавт. (2011), по опыту эпидемии брюшного тифа, как типично водной инфекции в Республике Таджикистан, отметили, что возникновение и распространение инфекции было вызвано появлением большого количества беженцев, ухудшением социально-экономических условий жизни людей, не отвечающих современным требованиям водоснабжения; вместе с тем, у 27% пациентов, по данным Н.С. Одинаева и Г.М. Усмановой (2014), отмечен контактно-бытовой и у 5% – пищевой путь передачи инфекции [9-11]. Схожие данные приводят авторы из Кыргызстана, показавшие, что на юге страны, в период вспышек брюшного тифа в 1996-2008 гг., отмечалась низкая обеспеченность населения доброкачественной питьевой водой [12].

Как отмечает А.Н. Коваленко и соавт. (2008), уровень заболеваемости БТ в Таджикистане по сравнению с данными до 1990 г. (34,4 на 100 тыс. населения) в 17 раз превышал средние показатели по СССР. По данным автора, в 1997 году в республике БТ переболели порядка 30 тысяч человек, а в столице республики, городе Душанбе, – более 10 тысяч, что составляет 497,8/100 000 и 1902/100 000 тысяч населения [13]. Следует отметить данные, приведённые Л.А. Кафтырёвой и соавт., которые демонстрируют

низкую частоту БТ в развитых странах [8]. Так, в государствах Европы и Северной Америки заболевание БТ носит спорадический характер, а уровень заболеваемости не превышает 10/100 000 населения, однако следует отметить, что в подавляющем большинстве эти случаи в указанных странах являются привозными.

Как отмечают многие авторы, для брюшного тифа характерен генерализованный инфекционный процесс, который приводит к тяжёлому течению болезни и функциональной недостаточности многих жизненно важных органов, в ряде случаев возникает печёночная недостаточность, недостаточность коры надпочечников, поражение сердца с развитием миокардита, инфекционно-токсический шок, повреждение почек и центральной нервной системы [1, 9, 10]. Однако наиболее частым осложнением является острая перфорация брюшнотифозной язвы с развитием перитонита [14-16].

Ахмедов Д.Р. и соавт. (2012), проанализировав клинические проявления, течение заболевания и исходы у 289 пациентов со спорадическим и 82 – с эндемическим БТ, установили, что женщины заболели в 42,9% и 47,6% случаев соответственно. Средний возраст пациентов (289/82) составлял 27,0±0,6 и 30,0±1,4 лет, что говорит о том, что из общего числа пациенток подавляющее число были женщины детородного возраста [14]. В отличие от описанного выше опыта, в Республике Таджикистан основная часть заболевших была представлена детьми и лицами мужского пола от 3 до 65 лет [10].

Как показали исследования последних двух десятилетий, во многих государствах было отмечено такое развитие эпидемий брюшного тифа, при котором наблюдается полирезистентность возбудителя инфекции к антибиотикам [8, 11, 13]. Кроме того, по данным А.Н. Коваленко и соавт., в Республике Таджикистан была отмечена вспышка брюшного тифа, при которой никакие известные antimicrobial препараты, включая комбинации различных антибиотиков, не давали 100% гарантии предотвра-

щения развития рецидивов или повторного выделения возбудителя при контрольном исследовании [3, 13, 17].

Кафтырёва Л.А. и соавт. (2011) приводят сведения о том, что в Республике Таджикистан было отмечено преобладание особых штаммов БТ, имевших резистентность к налидиксовой кислоте, которые также доминировали в странах Юго-Восточной Азии, Вьетнаме (с 1993 по 2005 гг.) [18]. Кроме того, по данным различных авторов, в последние 20 лет возбудитель приобрёл сочетанную устойчивость к нескольким антимикробным препаратам, традиционно применявшимся в качестве терапии первой линии – ампициллину, хлорамфениколу и ко-тримоксазолу (триметоприм-сульфаметоксазол), что позволило выделить их в особую группу (Multidrug resistant *S. typhi*), а перечисленные лекарственные средства утратили своё значение в лечении БТ [5, 8, 19, 20].

Salmonella typhi обладает уникальной способностью проходить через иммунологические барьеры, включая лимфатические узлы, при этом не стимулируя быстрый клинический ответ. Имеются наблюдения, когда у людей в эндемичных районах по БТ, которые в анамнезе не болели БТ, при обследовании находили повышенные уровни антител анти-Vi, предполагая, что заболевание протекало субклинически [8, 21]. Важно отметить, что микроорганизмы *S. typhi* попадают в кровоток в ограниченных количествах, не подпадая, таким образом, в классическое представление об инфекционном (бактериальном) сепсисе.

Поражение различных жизненно важных органов при БТ представляет серьёзную проблему в его лечении. Одним из наиболее сложных аспектов в лечении БТ является поражение печени, в том числе со сложной клинической манифестацией [22, 23]. Число подобных случаев на сегодняшний день значительно возросло [5, 13, 24]. В настоящее время описан ряд случаев, когда при БТ повреждение печени приводило к тяжёлой энцефалопатии и даже к летальным исходам [25]. Как отмечено рядом авторов, при БТ зачастую отмечается изменение параметров биохимических показателей печени, кроме того на этом фоне возможно развитие гепатита, острой печёночной недостаточности, холестатического гепатита. Так, А. Albayrak et al. провели клиническое наблюдение редко встречающегося осложнения БТ – холестатического гепатита, при этом, несмотря на тяжесть заболевания, этиотропная терапия позволила уже на 6-е сутки добиться значительного улучшения состояния. Вместе с тем, развитие гепатита на фоне БТ, как отмечают авторы, может приводить к летальным исходам в 20% случаев [26]. У беременных женщин с хроническими гепатитом наблюдается подавление клеточного звена иммунитета [27]. Как отмечает Е.С. Ratnayake et al., в патогенезе повреждения печени при БТ возможными механизмами являются непосредственная инвазия печени и аутоиммунное повреждение, резвившееся как последствие гипертонемии [28]. Вместе с тем, истинная причина и полный механизм повреждения печени является дискуссионным вопросом, который до настоящего времени изучен недостаточно.

Кроме того, печень является не единственным органом, который страдает при БТ. Отечественными исследователями при изучении параметров почечной гемодинамики, а также изменения гемодинамики большого и малого круга кровообращения и гемостаза, были показаны достоверные её изменения у больных с БТ, что зависело от комбинации многих факторов [29]. Необходимо отметить, что при БТ, кроме нарушений различных параметров крови и биохимических показателей печени, отмечаются и изменения содержания микроэлементов, а также различные патологические сдвиги в иммунном и гормональном статусе [30-32].

Весьма интересен факт того, что возможна передача инфекции от матери к плоду, при этом клинические проявления возникают через 1-3 дня после рождения ребёнка [33-35]. Кроме того, описаны случаи, когда *Salmonella typhi* была высеяна в грудном молоке [34]. Развитие БТ у беременных представляет значительную проблему инфектологии и акушерства [34, 35]. В ряде зарубежных публикаций говорится о необходимости скрининга БТ у беременных, однако, без указания об экономической и медицинской целесообразности его выполнения. Необходимо при этом отметить, что беременные женщины заболевают чаще БТ, нежели паратифом. Кроме того, К. Sulaiman и А.Р. Sarwari (2007) отметили и наличие значительной разницы в клинических проявлениях БТ у беременных и у женщин, не имевших беременности во время болезни. Авторами также указывается, что небеременные женщины с БТ были более склонны к развитию осложнений, что, по-видимому, связано с развитием и участием некоторых звеньев иммунитета в период беременности [36]. Так, при беременности происходит значительный перекоп в сторону Т-хелперов и ряда цитокинов, что может являться фактором, препятствующим развитию кишечного кровотечения и перфорации.

В начале 20 века было показано, что БТ приводит к высокой летальности у беременных, достигающей 35%, а в ряде случаев и до 80%! В конце 80-х годов были опубликованы работы, которые подтверждали высокий уровень летальности у беременных, однако в этих исследованиях был продемонстрирован значительный эффект от антибактериальной терапии у беременных пациенток. Однако, как показывают исследования, при БТ возможно, и развитие отслойки плаценты и гибель плода. Кроме того, М.В. Vighiani, А.И. Bakardjiev (2013) продемонстрировали случай, когда при аутопсии у плода, мать которого болела БТ, была обнаружена *Salmonella enterica*, являющаяся сероваром *Salmonella typhi* [37].

Во время беременности при БТ особенно значительно страдает функция печени, что представляется значительным фактором риска в развитии её поражения и связанных с ней органов и систем. Зачастую именно данные факторы могут влиять на развитие патологии матки и менструального цикла. Вместе с тем, наличие этих изменений как у беременных, так и пациенток без них может быть и одним из факторов прогрессирования перивоспалительного процесса, распространяющегося на матку, и вызывать непосредственные изменения со стороны самого органа по типу эндометрита. Тем более, что такой механизм установлен с учётом того, что бактерия практически свободно может оседать во многих органах. Подтверждением данного механизма может служить и тот факт, что целым рядом учёных было установлено наличие эндомиометрита, сальпингита, хориоамниотита, септицемии у материей с БТ [33, 38].

Как уже было отмечено, БТ может вызывать развитие эндометрита [39, 40]. Эндометрий представляет собой уникальную слизистую ткань, которая участвует в ежемесячном менструальном циклическом процессе. Кроме того, эндометрий содержит большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, макрофаги, Т-клетки, нейтрофилы, что обуславливает определённые сложности постановки диагноза эндометрита [41, 42]. Цикл-зависимые изменения в эндометрии субпопуляций лейкоцитов могут играть определённую роль для зачатия или менструации. Эндометрит (ЭМ) является локальным воспалительным состоянием, которое зачастую имеет тесную ассоциацию с бесплодием. Основной причиной развития ЭМ является микробная инфекция полости матки. Кроме того, исследованиями было по-

казано, что локальная микробная инфекция в полости матки вызывает иммунный ответ, воздействуя на ткань органа [39, 41]. В настоящее время установлено, что ткань матки может содержать несколько подклассов иммуноглобулина (IgM, IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2) с преобладанием IgG2, что может негативно сказаться на вероятности развития беременности при том, что данные иммуноглобулины играют важную роль в патогенезе БТ [41].

Одними из возможных клинических проявлений при ЭМ, включая боль в области таза, выделение белей, диспареунию, является нарушение менструального цикла [41]. Кроме того, всё больше данных свидетельствует о тесной связи между ЭМ и бесплодием. Отмечается, что у бесплодных пациенток с ЭМ задерживается дифференциация эндометрия в середине секреторной фазы. Эндометрий при ЭМ характеризуется высокими уровнями рецептора эстрогена, рецептора прогестерона и клеточной пролиферации ассоциированного ядерного маркера Ki-67 как в эпителиальных клетках, так и в стромальных фибробластах [32, 39-41].

Необходимо отметить, что нарушение менструального цикла также во многом обусловлено состоянием эндометрия. При этом определённое значение придаётся факторам роста: эпидермальному фактору роста, фактору роста фибробластов, а также уровню цитокинов [39-41, 43]. Вместе с тем, открытым остаётся вопрос о влиянии тяжёлой брюшнотифозной инфекции на регулирующие процессы и развитие эндометрия, в том числе и о роли цитокинов, как фактора при БТ и эндометрите. Весьма важную роль играет и микроциркуляция. Классические исследования, проведённые более 50 лет назад, продемонстрировали, что стероиды (эстроген/прогестерон) приводили к резкой контракции сосудов эндометрия. Далее, после вазоконстрикции, следует вазодилатация, что вызывает усиление кровотока. Комбинация ишемического повреждения и сужения сосудов с целью перемещения крови из сосудов к эпителиальной поверхности приводит к отторжению поверхностного функционального слоя эндометрия [41, 43]. Определённую роль в этом играют простагландины (PG) и оксид азота (NO). Однако важно представить, что, в случае наличия воспалительного процесса в матке, наступает спазм сосудов, что приводит к дегенерации тканей. Кроме того, возникает лейкоцитарная инфильтрация и увеличение концентрации хемокинов, IL-8; определённый схожий механизм может проявляться и при различных тяжёлых инфекциях, что может отрицательно воздействовать на менструальный цикл [41, 43].

Лечение БТ у беременных представляет значительные трудности, что связано с наличием как антибиотико-резистентных штаммов, так и патологическим эффектом воздействия препаратов на плод. В результате увеличения числа случаев антибиотико-резистентных штаммов сальмонеллы растёт число пациенток, у которых после лечения отмечается бактерионосительство, что ведёт не только к изменению иммунного статуса пациентки, но и к наличию бактерий в различных органах и, возможно, в матке [8, 44].

Во всём мире появление устойчивости к первой линии антибиотиков было связано с группой плазмид, *inc HI* [44]. Кроме того, многие из генов устойчивости, которые вызывают множественную лекарственную устойчивость в фенотипе *S. typhi*, содержатся в плазмиде *inc HI1*. Кроме того, необходимо отметить, что резистентность к фторхинолонам обусловлена хромосомными мутациями. Несмотря на возникновение устойчивости к цефалоспорином и карбапенемам, всё же такие случаи носят спорадический характер [5, 8, 32].

Лечение БТ является комплексной и сложной задачей и включает в себя: устранение возбудителя, купирование клинических симптомов заболевания, коррекцию и поддержку водно-электролитного баланса, профилактику осложнений и раннюю их диагностику. В терапии БТ главную роль играет антибактериальная терапия. Вместе с тем, БТ является внутриклеточной инфекцией. Таким образом, эффективное лечение этого заболевания зависит от способности антибиотика проникать внутрь клетки. Хлорамфеникол в течение многих лет был стандартом лечения. Основным недостатком терапии хлорамфениколом являлась необходимость его применения 4 раза в сутки в течение 2 недель. Однако, кроме неудобной схемы лечения, препарат обладал ещё и целым рядом токсичных свойств, в том числе вызывал депрессию функции костного мозга со смертельным исходом [32]. Амоксициллин и триметоприм-сульфаметоксазол в целом сопоставимы с хлорамфениколом, но при этом отмечался меньший риск токсичности.

Фторхинолоны, в частности, цiproфлоксацин и офлоксацин, после внедрения их в клиническую практику, были эффективными в 100% случаев с очень низким уровнем рецидивов [8, 32]. Клинический ответ был быстрым, кроме того было отмечено снижение температуры в течение 3-5 дней. Цiproфлоксацин был введён в клиническую практику после появления устойчивости сальмонелл к хлорамфениколу [5, 44]. В дальнейшем было установлено множество штаммов брюшного тифа и паратифа А, которые были менее восприимчивы к фторхинолонам, со снижением чувствительности к цiproфлоксацину. Со временем накопленные данные по лечению пациентов с БТ в различных странах мира, показали, что многие штаммы оказались устойчивыми к цiproфлоксацину и офлоксацину, что потребовало пересмотра клинических и лабораторных стандартов и схем терапии.

Большинство исследований по устойчивости к *Salmonella* проводится на мышах с использованием штаммов *pontyphoidal*, однако актуальность таких исследований по отношению к человеческому тифу трудно оценить.

Во многих клинических исследованиях представлены данные о клеточных ответах, изменении концентрации CD-лимфоцитов, иммуноглобулинов и экспрессии цитокинов при БТ, кроме того, отмечается повышение уровней α -1-антитрипсина. Определённое значение отводится и интерферону, в том числе в лечении БТ. Однако в настоящее время ведётся дискуссия по вопросу о наличии подавления иммунитета при различных стадиях заболевания и антибиотикотерапии. Так, в период ранних стадий инфекционного процесса обнаруживаются уже IgG и IgM и ряд других ответов [32].

Существуют доказательства того, что брюшнотифозная инфекция имеет особенность повторного развития/заражения в течение нескольких недель или месяцев после первичного эпизода. Рецидив может быть следствием наличия одного и того же штамма, имеющегося у пациента в тканях или реинфекции от источника окружающей среды, иногда с другим гаплотипом брюшного тифа [8, 32]. Исследования ряда типов тифо-вакцинации показали, что защита может быть вызвана множеством различных вакцин, в том числе теми, которые основаны на живой ослабленной бактерии. Ряд живых пероральных вакцин был разработан на основе ослабленных мутантов *S. typhi* и в течение многих лет мог вызывать существенную защиту против брюшного тифа, если вакцину вводили в виде многократных доз [32]. Другие экспериментальные вакцины находятся на разных стадиях разработок.

Таким образом, на основании анализа мировой литературы выяснилось, что влияние на женскую репродуктивную систему *Salmonella typhi* в настоящее время изучено крайне недостаточно, а крупные исследования представлены лишь несколькими работами, которые никак не вносят ясность в проблематику влияния БТ на репродуктивную систему. Необходимо отметить, что в имеющейся научной литературе, посвящённой рассматриваемой нами проблеме, вопросы негативного влияния БТ на матку, яичники, а также гормональный статус и менструальный цикл не

изучены. Вместе с тем, данный аспект является крайне важным, что связано не только с диссеминацией инфекционного процесса в различные органы, но и перивоспалительным процессом, возникающим в органах малого таза, изменениями терминальных отделов тонкого кишечника, нарушениями иммунного статуса, функциональной недостаточностью коры надпочечников, печёночной недостаточностью, а также возможностью нахождения бактерии в органах репродуктивной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко АН, Колкутин ВВ, Ковалёв АВ, Цинзерлинг ВА, Мурачёв АА. Абсцесс селезёнки при брюшном тифе: клинико-морфологическая трактовка осложнения. *Журнал инфектологии*. 2009;1(4):49-54.
2. Center for Disease Control and Prevention. Health information for the international traveler, typhoid fever. 2015. Available from: <http://www2.ncid.cdc.gov/travel/yb/utills/ybGet.asp?section=dis&obj=typhoid.htm>.
3. Рахманов ЭР, Малеев ВВ, Матинов ШК, Талбов УС. Сочетанное течение брюшного тифа с острым амёбиазом кишечника. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009;5:47-8.
4. Богдельников ИВ, Фазель Х, Вяльцева ЮВ, Смирнов ГИ. Брюшной тиф: особенности диагностики. Клинический случай. *Здоровье ребёнка*. 2012;1:129-33.
5. Рахманов ЭР, Камардинов ХК, Матинов ШК, Меликов ЗМ, Гулямова НМ. Лечение больных брюшным тифом в зависимости от антибиотико-чувствительности выделенных штаммов *Sal. typhi*. *Вестник Авиценны*. 2012;2:134-8.
6. Самсонова АИ. Анализ заболеваемости населения Саратовской области болезнями органов пищеварения с 2005 по 2012 г. *Бюллетень медицинских интернет конференций*. 2014;4(5):659-61.
7. Рафиев ХК, Талабов ХК, Рафиева ЗХ. Влияние качества питьевой воды на здоровье населения в Республике Таджикистан. *Вестник Педагогического университета*. 2015;63(2-2):158-66.
8. Кафтырёва ЛА, Егорова СА, Макрова МА, Тюленев СВ, Трифонова ГФ, Калинина ОВ. Особенности резистентности к антимикробным препаратам возбудителя брюшного тифа, зарегистрированного на территории Российской Федерации в 2005-2016 гг. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2017;2:14-9.
9. Сангов МС, Мурадов АМ, Рахманов ЭР. Брюшной тиф (этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика) и его осложнения. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2011; 4:59-67.
10. Одинаев НС, Усманова ГМ. Распространённость брюшного тифа среди населения Республики Таджикистан. *Здравоохранение Таджикистана*. 2014;4(323):81-6.
11. Рафиев ХК, Талабов МС, Одинаев НС, Азимов ГД, Аминова МК. Эпидемиологические особенности острых кишечных инфекций в Республике Таджикистан. *Вестник Педагогического университета*. 2012;2: 106-9.
12. Закирова ЖС, Жолдошев СТ, Ташов КЭ. Клиническая оценка и эпидемиологическая характеристика брюшного тифа. *Успехи современной науки и образования*. 2016;3(6):46-50.
13. Коваленко АН, Рахманов МИ, Волжанин ВМ. Терапия современного брюшного тифа. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;82(7):125-8.

REFERENCES

1. Kovalenko AN, Kolkutin VV, Kovalyov AV, Tsinzerling VA, Murachyov AA. Abstess selezyonki pri bryushnom tife: kliniko-morfologicheskaya traktovka oslozhneniya [Abscess of the spleen in typhoid fever: clinical and morphological interpretation of the complication]. *Zhurnal infektologii*. 2009;1(4):49-54.
2. Center for Disease Control and Prevention. Health information for the international traveler, typhoid fever. 2015. Available from: <http://www2.ncid.cdc.gov/travel/yb/utills/ybGet.asp?section=dis&obj=typhoid.htm>.
3. Rakhmanov ER, Maleev VV, Matinov ShK, Talbov US. Sochetannoye techenie bryushnogo tifa s ostrym amyobiazom kishchnika [Combined flow of typhoid with acute amoebiasis of the intestine]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2009;5:47-8.
4. Bogadelnikov IV, Fazel Kh, Vyal'tseva YuV, Smirnov GI. Bryushnoy tif: osobennosti diagnostiki. Klinicheskiy sluchay [Typhoid Fever: Diagnostic Features. A Clinical Case]. *Zdorov'e rebyonka*. 2012;1:129-33.
5. Rakhmanov ER, Kamardinov KhK, Matinov ShK, Melikov ZM, Gulyamova NM. Lechenie bol'nykh bryushnym tifom v zavisimosti ot antibiotikochuvstvitel'nosti vydelennykh shtammov S. typhi [Treatment of patients with typhoid fever, depending on the antibiotic susceptibility of isolated strains of S. typhi]. *Avicenna Bulletin (Vestnik Avitsenny)*. 2012;2:134-8.
6. Samsonova AI. Analiz zaboлеваemosti naseleniya Saratovskoy oblasti boleznyami organov pishchevareniya s 2005 po 2012 gg [Analysis of morbidity of the population of the Saratov region ill-shutters digestive system from 2005 to 2012]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2014; 4(5):659-61.
7. Rafiev KhK, Talbov MS, Rafieva ZKh. Vliyanie kachestva pit'evoy vody na zdorov'e naseleniya v Respublike Tadjikistan [Impact of quality of drinking water on population health in the republic of Tajikistan]. *Vestnik Pedagogicheskogo universiteta*. 2015;63(2-2):158-66.
8. Kaftyryova LA, Egorova SA, Makrova MA, Tyulenev SV, Trifonova GF, Kalinina OV. Osobennosti rezistentnosti k antimikrobnym preparatam vozбудitelya bryushnogo tifa, zaregistrovannogo na territorii Rossiyskoy Federatsii v 2005-2016 gg [Features of resistance to antimicrobial agents of the causative agent of typhoid fever, registered on the territory of the Russian Federation in 2005-2016]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017;2:14-9.
9. Sangov MS, Muradov AM, Rahmanov ER. Bryushnoy tif (etiologiya, patogeneez, klinicheskie proyavleniya, diagnostika) i ego oslozhneniya [Typhoid fever (etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis) and its complications]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdavoookhraneniya*. 2011;4:59-67.
10. Odinaev NS, Usmanova GM. Rasprostranyonnost' bryushnogo tifa sredi naseleniya Respubliki Tadjikistan [Prevalence of typhoid fever among population of the Republic of Tajikistan]. *Zdravoookhranenie Tadjikistana*. 2014;4(323):81-6.
11. Rafiev KhK, Talabov MS, Odinaev NS, Azimov GD, Aminova MK. Epidemiologicheskiye osobennosti ostryykh kishchnykh infektsiy v Respublike Tadjikistan [Epidemiological features of acute intestinal infections in the Republic of Tajikistan.]. *Vestnik Pedagogicheskogo universiteta*. 2012;2:106-9.
12. Zakirova ZhS, Zholdoshev ST, Tashov KE. Klinicheskaya otsenka i epidemiologicheskaya kharakteristika bryushnogo tifa [Clinical assessment and epidemiological characteristics of typhoid fever]. *Uspeskiy sovremennoy nauki i obrazovaniya*. 2016;3(6):46-50.
13. Kovalenko AN, Rakhmanov MI, Volzhanin VM. Terapiya sovremennogo bryushnogo tifa [Therapy of contemporary typhoid fever]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;82(7):125-8.

14. Ахмедов ДР, Пашаева СА, Магомедова СА. Брюшной тиф: клинико-лабораторные проявления, течение и исходы в современных условиях. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*. 2012; 1:39-43.
15. Kumar S, Karmakar D, Sharma JB, Kashinath JA. Treatment of typhoid perforation during pregnancy and the postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(1):72-3.
16. Wiwanitkit V. Overt bleeding in malarial patients: experience and review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:1-4.
17. Махнёв МВ. Особенности клинического течения брюшного тифа в период его эпидемии в Таджикистане. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007;2:44-9.
18. Кафтырёва ЛА, Егорова СА, Козырева ВК. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2012;21(21):101-8.
19. Турусбекова АК. Эпидемиологические особенности брюшного тифа в современных условиях в Ошской области (1996-2008 гг.). *Наука, новые технологии и инновации*. 2011;2:99-101.
20. Сангов МС, Мурадов АМ, Рахманов ЭР. Состояние гемодинамики большого и малого кругов кровообращения при брюшном тифе, осложнённом острой почечной недостаточностью. *Здравоохранение Таджикистана*. 2012;1:45-51.
21. Коваленко АН, Лобзин ЮВ, Цинзерлинг ВА. Патогенез брюшного тифа: взгляд с современных позиций. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2008;3:86-94.
22. Тагизаде ФТ. Оптимизация терапии брюшного тифа и его осложнений. *Инфекционные болезни*. 2012;2:88-9.
23. Соколова ЛВ, Пронина АЭ, Бурова СВ, Володина ВП, Чернобровкина ТЯ. Брюшной тиф. *Российский медицинский журнал*. 2008;6:47-50.
24. Enemchukwu BN, Ibe CC, Udedi SC, Iroha A, Ubaaji KI, Ogundapo SS. Liver function assessment in malaria, typhoid and malaria-typhoid co-infection in Aba, Abia State, Nigeria. *Pak J Biol Sci*. 2014;17:860-3.
25. Kamath PS, Jalihal A, Chakraborty A. Differentiation of typhoid fever from fulminant hepatic failure in patients presenting with jaundice and encephalopathy. *Mayo Clin Proc*. 2010;75(5):462-6.
26. Albayrak A, Seda Gunbey S, Aktas F. Cholestatic hepatitis due to Salmonella typhi. *Clin Pract*. 2011;11(1):e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.4081/cp.2011.e13.eCollection> 2011
27. Камилова СК, Абдурахманова ФМ, Рахманов ЭР, Показатели иммунного статуса у беременных при хроническом вирусном гепатите В. *Вестник Авиценны*. 2013;3:74-7.
28. Ratnayake EC, Shivanthan C, Wijesiriwardena BC. Cholestatic hepatitis in a patient with typhoid fever – a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10(1):35.
29. Сангов МС, Мурадов АМ, Рахманов ЭР. Внутрпочечная гемодинамика при брюшном тифе, осложнённом острой почечной недостаточностью. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2012;1:26-30.
30. Dougan G, Baker S, Salmonella enterica serovar Typhi and the pathogenesis of typhoid fever. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:317-36.
31. Brown DE, McCoy MW, Pilonieta MC, Nix RN, Detweiler CS. Chronic murine typhoid fever is a natural model of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*. 2010; 26;5(2):e9441. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009441>
32. Guerran RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice (Third Edition)*. 2011. p. 641-645.
33. Mogasale V, Ramani E, Vijayalaxmi VM, Ju Yeon P. What proportion of Salmonella Typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;17:32-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles>
34. Chansamouth V, Thammasack S, Phesouvanh R, Keoluangkot V, Moore CE, Blackcell SD. The etiology and impact of fever in pregnant inpatients in Vientiane, Laos. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;4:34-9.
14. Akhmedov DR, Pashaeva SA, Magomedova SA. Bryushnoy tif: kliniko-laboratornye proyavleniya, techenie i iskhody v sovremennykh usloviyakh [Typhoid fever: clinical and laboratory manifestations, course and outcomes of current conditions]. *Vestnik Dagestanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2012;1:39-43.
15. Kumar S, Karmakar D, Sharma JB, Kashinath JA. Treatment of typhoid perforation during pregnancy and the postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;115(1):72-3.
16. Wiwanitkit V. Overt bleeding in malarial patients: experience and review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2008;19:1-4.
17. Makhnyov MV. Osobennosti klinicheskogo techeniya bryushnogo tifa v period ego epidemii v Tadjikistane [The clinical features of typhoid in the period of its epidemic in Tajikistan]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2007;2:44-9.
18. Kaftyryova LA, Egorova SA, Kozyreva VK. Osobennosti bryushnogo tifa v Rossiyskoy Federatsii [Features of typhoid fever in the Russian Federation]. *Dal'nevostochnyy zhurnal infeksionnoy patologii*. 2012;21(21): 101-8.
19. Turusbekova AK. Epidemiologicheskie osobennosti bryushnogo tifa v sovremennykh usloviyakh v Oshskoy oblasti (1996-2008 gg.) [Epidemiological features of typhoid fever infections in modern conditions in Osh region (1996-2008 years)]. *Nauka, novye tekhnologii i innovatsii*. 2011; 2:99-101.
20. Sangov MS, Muradov AM, Rakhmanov ER. Sostoyanie gemodinamiki bol'shogo i malogo krugov krovoobrashcheniya pri bryushnom tife, oslozhnyonnom ostroy pochechnoy nedostatochnost'yu [The condition of hemodynamics of large and small circles of blood circulation in typhoid fever, complicated by acute renal failure]. *Zdravookhranenie Tadjikistana*. 2012;1:45-51.
21. Kovalenko AN, Lobzin YuV, Tsinzerling VA. Patogenez bryushnogo tifa: vzglyad s sovremennykh pozitsiy [Typhoid Fever Pathogenesis: view from modern position]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2008; 3:86-94.
22. Tagizade FT. Optimizatsiya terapii bryushnogo tifa i ego oslozhneniy [Optimization of therapy of typhoid fever and its complications]. *Infeksionnye bolezni*. 2012;2:88-9.
23. Sokolova LV, Pronina AE, Burova SV, Volodina VP, Chernobrovkina TYa. Bryushnoy tif [Typhoid fever]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2008;6:47-50.
24. Enemchukwu BN, Ibe CC, Udedi SC, Iroha A, Ubaaji KI, Ogundapo SS. Liver function assessment in malaria, typhoid and malaria-typhoid co-infection in Aba, Abia State, Nigeria. *Pak J Biol Sci*. 2014;17:860-3.
25. Kamath PS, Jalihal A, Chakraborty A. Differentiation of typhoid fever from fulminant hepatic failure in patients presenting with jaundice and encephalopathy. *Mayo Clin Proc*. 2010;75(5):462-6.
26. Albayrak A, Seda Gunbey S, Aktas F. Cholestatic hepatitis due to Salmonella typhi. *Clin Pract*. 2011;11(1):e13. Available from: <http://dx.doi.org/10.4081/cp.2011.e13.eCollection> 2011
27. Kamilova SK, Abdurakhmanova FM, Rakhmanov ER, Pokazateli immunnogo statusa u beremennykh pri khronicheskom virusnom gepatite B [Immune status indices in pregnant women with chronic viral hepatitis B]. *Avicenna Bulletin (Vestnik Avitsenny)*. 2013;3:74-7.
28. Ratnayake EC, Shivanthan C, Wijesiriwardena BC. Cholestatic hepatitis in a patient with typhoid fever – a case report. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2011;10(1):35.
29. Sangov MS, Muradov AM, Rakhmanov ER. Vnutripochechnaya gemodinamika pri bryushnom tife, oslozhnyonnom ostroy pochechnoy nedostatochnost'yu [Intrarenal hemodynamics at the typhoid fever, complicated by acute renal failure]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya*. 2012;1:26-30.
30. Dougan G, Baker S, Salmonella enterica serovar Typhi and the pathogenesis of typhoid fever. *Annu Rev Microbiol*. 2014;68:317-36.
31. Brown DE, McCoy MW, Pilonieta MC, Nix RN, Detweiler CS. Chronic murine typhoid fever is a natural model of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One*. 2010; 26;5(2):e9441. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009441>
32. Guerran RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice (Third Edition)*. 2011. p. 641-645.
33. Mogasale V, Ramani E, Vijayalaxmi VM, Ju Yeon P. What proportion of Salmonella Typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016;17:32-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles>
34. Chansamouth V, Thammasack S, Phesouvanh R, Keoluangkot V, Moore CE, Blackcell SD. The etiology and impact of fever in pregnant inpatients in Vientiane, Laos. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;4:34-9.

35. McGovern LM, Boyce TG, Fischer PR. Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *J Travel Med.* 2007;14:117-28.
36. Sulaiman K, Sarwari AR. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2007;11(4):337-41.
37. Vigliani MB, Bakardjiev AI. First trimester Typhoid Fever with vertical transmission of Salmonella typhi, an intracellular organism. *Case Rep Med.* 2013;8:9732-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/973297>.
38. Van der Klooster JM, Roelofs HJ. Management of Salmonella infections during pregnancy and puerperium. *Neth J Med.* 1997;51(2):83-6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977\(97\)00037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977(97)00037-5).
39. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):44-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb>.
40. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12438>.
41. Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krishnamutri U. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract.* 2011;207(11):680-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2011.08.007>.
42. Neumann G, Feucht HH, Becker WM. Gynäkologische Infektionen. Endometritis. *Späthpp.* 2009;2:199-200.
43. Upadhyay R, Nadkar MY, Muruganathan A. API Recommendations for the management of Typhoid Fever. *J Assoc Physicians India.* 2015;63(11):77-96.
44. Manu P. Third generation cephalosporins for Typhoid Fever. *Am J Ther.* 2016;23(5):e1132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000503>.
35. McGovern LM, Boyce TG, Fischer PR. Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *J Travel Med.* 2007;14:117-28.
36. Sulaiman K, Sarwari AR. Culture-confirmed typhoid fever and pregnancy. *Int J Infect Dis.* 2007;11(4):337-41.
37. Vigliani MB, Bakardjiev AI. First trimester Typhoid Fever with vertical transmission of Salmonella typhi, an intracellular organism. *Case Rep Med.* 2013;8:9732-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/973297>.
38. Van der Klooster JM, Roelofs HJ. Management of Salmonella infections during pregnancy and puerperium. *Neth J Med.* 1997;51(2):83-6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977\(97\)00037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2977(97)00037-5).
39. Smith M, Hagerty KA, Skipper B, Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007. *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(1):44-50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181ae81bb>.
40. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(1):13-22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12438>.
41. Vicetti Miguel RD, Chivukula M, Krishnamutri U. Limitations of the criteria used to diagnose histologic endometritis in epidemiologic pelvic inflammatory disease research. *Pathol Res Pract.* 2011;207(11):680-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2011.08.007>.
42. Neumann G, Feucht HH, Becker WM. Gynäkologische Infektionen. Endometritis. *Späthpp.* 2009;2:199-200.
43. Upadhyay R, Nadkar MY, Muruganathan A. API Recommendations for the management of Typhoid Fever. *J Assoc Physicians India.* 2015;63(11):77-96.
44. Manu P. Third generation cephalosporins for Typhoid Fever. *Am J Ther.* 2016;23(5):e1132. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000000503>.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ашурова Нодира Музаффаровна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Додхоева Мунавара Файзуллаевна, академик АМН РТ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Конфликт интересов: отсутствует.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Додхоева Мунавара Файзуллаевна
академик АМН РТ, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: (+992) 918 612606
E-mail: dodkho2008@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ДМФ
Сбор материала: АНМ
Анализ полученных данных: ДМФ, АНМ
Подготовка текста: ДМФ, АНМ
Редактирование: ДМФ
Общая ответственность: ДМФ

Поступила 31.08.2016
Принята в печать 27.01.2017

AUTHOR INFORMATION

Ashurova Nodira Muzaffarovna, candidate for a degree of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 at ATSMU

Dodkhoeva Munavvara Faizullaevna, Academician of AMS of RT, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 at ATSMU

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Dodkhoeva Munavvara Faizullaevna
Academician of AMS of RT, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1 at ATSMU

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Avenue, 139
Tel.: (+992) 918 612606
E-mail: dodkho2008@mail.ru

Submitted 31.08.2016
Accepted 27.01.2017