



СИГУРНОСТ ВСЕКИ ДЕН

БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ

ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.bfsa.bg

Ролята на ентерогрегативните *Escherichia coli* (ЕАЕС) при инфекциозните чревни инфекции в Обединеното Кралство (УК) в периода от 1993 до 1996г. и 2008 - 2009г.

Източник: *Eurosurveillance, Volume 18, Issue 37, 12 September 2013*

Чревните инфекциозни заболявания са глобален проблем и СЗО ги определя на около 2 милиарда случая годишно [1]. Декларираните чрез личните лекари случаи в Обединеното Кралство (ОК) набряват около 17 милиона на година [2]. В етиологичната структура на инфекциозните гастроентерити в ОК участват салмонели, шигели, кампилобактерии, холерни вибриони, инфекции с веро-токсин продуциращи *Escherichia coli* O157 (VTEC), ротавируси, норовируси и паразити, като при половината диарични случаи, предивикващите ги агенти остават лабораторно неидентифицирани [3]. Един често срещан, но досега неидентифициран потенциален чревен патоген представляват ентероагрегативните *E. coli* (ЕАЕС). В Англия е разпространен патотипът *E. coli*, имащ способността да аглутинира клетки от постоянната клетъчна линия НЕр-2 [4], който се изолира при гастроинтестинални инфекции [2,5,6] на нива, сравними с тези, предивиквани от салмонелозите [6,7].

ЕАЕС придобиха лоша слава през 2011г. когато епидемичен взрив в Германия и Франция бе предивикван от щам *E. coli*, който бе едновременно **веротоксин-продуциращ и ентероагрегативен** [8]. Този епидемичен взрив се характеризира с висока заболяемост и смъртност, дължаща се на наличието на ЕАЕС плазмид, който може би играе важна роля за прикрепването на бактериите към чревната стена. Щамът *E. coli*, предивикал епидемичния взрив загубва способността си за закрепване за чревната стена при извличането на гена (*eae*) и за това наличието му при VTEC *E. coli* обикновено се свързва с по-тежки заболявания [9]. Появата на хибридни патогени е описвано и преди 1996г., когато щамът *E. coli* O111:H2 предивика епидемичен взрив от хемолитичен уремичен синдром (HUS) във Франция [10] и през 1999г., когато щамът *E. coli* O86:H се свързва с HUS в Япония [11], а и неотдавна през 2011г., когато щамът *E. coli* O111:H21 предизвика епидемични взривове в Ирландия [12]. Изглежда, че повечето случаи на тежки инфекциозни чревни заболявания се предивикват от ЕАЕС и VTEC хибридни патотипове, които трудно се доказват рутинно. ЕАЕС се свързват със а заболявания в глобален мащаб [13-19], включително и при взривовете в Япония, със заболели 2,697 деца [20]), като значителен дял съдържащи този патотип бактерии (16–31%) са изолирани и от здрави пациенти [21-23]. По нататък проучванията са противоречиви по отношение наличието на генетични фактори на вирулентност [21,24,25]. За това надеждността за използването на факторите на вирулентност за диагностични цели и идентифициране на щамовете ЕАЕС е все още несигурна [16].

Ситуацията се усложнена при наличието на съпътстващи чревни инфекции [7]. Когато в диаричните изпражнения присъстват повече паточени, определянето на кой от тях се дължат наблюдаваните симптоми е доста проблематично, а при подобрените диагностични методи доста често се доказват смесени чревни инфекции [26]. Успешното прилагане на количествена PCR техника при две значими проучвания на инфекциозните чревни заболявания в ОК [2,6] дадоха възможност да се установи връзката между наличието на гастринтестинално заболяване и наличието на ЕАЕС във фекалните проби. Наличието на ЕАЕС е установено и в присъствието на съпътстващи инфекции, като авторите са се опитвали да определят независимата роля на ЕАЕС за предизвикването на заболяване. **Изглежда, че само някои ЕАЕС предизвикват заболяване.** Обяснението на този факт може да се търси по-често в определянето *in vitro* на фенотипа, отколкото на способността на щамата да предизвика заболяване. **Непатогенните ЕАЕС**, способни да аглутинират клетки при лабораторни условия не предизвикват заболяване при човека, но се установяват във фекалните проби и на здрави пациенти и при смесени с други патогени, докато **патогенните варианти на *E. coli* (ЕАЕС)** редовно се откриват в диаричните изпражнения на пациентите. Опитите да се определят генетичните маркери *aat* или *aggR* (13,18,27) на тези щамове ЕАЕС и дали те предизвикват заболяване не корелират със способността за аглутиниране на клетки при лабораторни условия. Изглежда, че комбинацията на ЕАЕС-асоциираните фактори за прикрепване и вирулентните фактори водят до предизвикване на първична инфекция при тези щамове. Това бе наблюдавано при епидемичния взрив в Германия предизвикан от O104:H4 [28], когато гените на адхезия за ЕАЕС бяха представени в същия бактериален гостоприемник, както и Shiga-like токсин гена (*stx*). Предполага се, че подходящият диагностичен тест следва да определя патогенните щамове ЕАЕС, като се търсят плазмидните гени на ЕАЕС в комбинация с другите фактори на вирулентност. Повече изследвания трябва да се проведат за определяне на тези или други фактори на вирулентност при диарични пациенти с открити щамове на ЕАЕС.

Изводи:

1. Това проучване подчертава важната роля на щамове *E. coli* ЕАЕС, като група патогенни бактерии, предизвикващи гастроинтестинални заболявания при хората. В периода 2008-2009г., ентероагрегативни *E. coli* (ЕАЕС) са били идентифицирани при 1.9% от диариите в Обединеното Кралство.
2. Все още остава неясна причинно-следствена връзка между наличието на ЕАЕС *E. coli* и проявата на самостоятелно заболяване. Много вероятно е групата от ЕАЕС *E. coli* да представлява смес от патотипове, които следва да се групират в подходящи субгрупи, за което са необходими допълнителни изследвания за определяне не само на плазмидния ген, но и на детерминиращите фактори на вирулентност на щамове.

Изполвана литература:

1. World Health Organization (WHO). Diarrhoeal disease. Fact Sheet no 330. Geneva: WHO; Apr 2013. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/>
2. Tam CC, Rodrigues LC, Viviani L, Dodds JP, Evans MR, Hunter PR, et al. Longitudinal study of infectious intestinal disease in the UK (IID2 study): incidence in

- the community and presenting to general practice. *Gut*. 2012;61(1):69-77. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2011.238386>. PMID:21708822. PMCID:PMC3230829.
3. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, Bolton FJ, Berry L, Dodds J, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clin Infect Dis*. 2012;54(9):1275-86. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis028>. PMID:22412058.
 4. Nataro JP, Kaper JB, Robins-Browne R, Prado V, Vial P, Levine MM. Patterns of adherence of diarrheagenic *Escherichia coli* to HEp-2 cells. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6(9):829-31. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-198709000-00008>. PMID:3313248.
 5. Nataro JP, Mai V, Johnson J, Blackwelder WC, Heimer R, Tirrell S, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clin Infect Dis*. 2006;43(4):402-7. <http://dx.doi.org/10.1086/505867>. PMID:16838226.
 6. Tompkins DS, Hudson MJ, Smith HR, Eglin RP, Wheeler JG, Brett MM, et al. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls. *Commun Dis Public Health*. 1999;2(2):108-13. PMID:10402744.
 7. Amar CF, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993-1996). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(5):311-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0290-8>. PMID:17447091.
 8. Rubino S, Cappuccinelli P, Kelvin DJ. *Escherichia coli* (STEC) serotype O104 outbreak causing haemolytic syndrome (HUS) in Germany and France. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(6):437-40. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2172>. PMID:21727641.
 9. Jenkins C, Willshaw GA, Evans J, Cheasty T, Chart H, Shaw DJ, et al. Subtyping of virulence genes in verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) other than serogroup O157 associated with disease in the United Kingdom. *J Med Microbiol*. 2003;52(Pt 11):941-7. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.05160-0>. PMID:14532337.
 10. Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA, Zentz EB, Leopold SR, Prior K, et al. Prospective genomic characterization of the German enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 outbreak by rapid next generation sequencing technology. *PLoS One*. 2011;6(7):e22751. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022751>. PMID:21799941. PMCID:PMC3140518.
 11. Iyoda S, Tamura K, Itoh K, Izumiya H, Ueno N, Nagata K, et al. Inducible stx2 phages are lysogenized in the enteroaggregative and other phenotypic *Escherichia coli* O86:HNM isolated from patients. *FEMS Microbiol Lett*. 2000;191(1):7-10. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09311.x>. PMID:11004392.
 12. Dallman T, Smith GP, O'Brien B, Chattaway M, Finlay D, Grant KA, et al. Characterization of a verocytotoxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* serogroup O111:H21 strain associated with a household outbreak in Northern Ireland. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):4116-9. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02047-12>. PMID:23035193. PMCID:PMC3502983.
 13. Antikainen J, Tarkka E, Haukka K, Siitonen A, Vaara M, Kirveskari J. New 16-plex PCR method for rapid detection of diarrheagenic *Escherichia coli* directly from stool samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(8):899-908. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-009-0720-x>. PMID:19238467.
 14. Cennimo D, Abbas A, Huang DB, Chiang T. The prevalence and virulence characteristics of enteroaggregative *Escherichia coli* at an urgent-care clinic in the

- USA: a case-control study. *J Med Microbiol.* 2009;58(Pt 4):403-7. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.005793-0>. PMID:19273633.
15. Jenkins C, Tembo M, Chart H, Cheasty T, Willshaw GA, Phillips AD, et al. Detection of enteroaggregative *Escherichia coli* in faecal samples from patients in the community with diarrhoea. *J Med Microbiol.* 2006;55(11):1493-7. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.46683-0>. PMID:17030907.
 16. Okeke IN, Nataro JP. Enteroaggregative *Escherichia coli*. *Lancet Infect Dis.* 2001;1(5):304-13. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(01\)00144-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(01)00144-X)
 17. Okhuysen PC, Dupont HL. Enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC): a cause of acute and persistent diarrhea of worldwide importance. *J Infect Dis.* 2010;202(4):503-5. <http://dx.doi.org/10.1086/654895>. PMID:20594108.
 18. Toma C, Lu Y, Higa N, Nakson N, Chinen I, Baschkier A, et al. Multiplex PCR assay for identification of human diarrheagenic *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2669-71. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.6.2669-2671.2003>. PMID:12791900. PMCid:PMC156568.
 19. Usein CR, Tatu-Chitoiu D, Ciontea S, Condei M, Damian M. *Escherichia coli* pathotypes associated with diarrhea in Romanian children younger than 5 years of age. *Jpn J Infect Dis.* 2009;62(4):289-93. PMID:19628907.
 20. Itoh Y, Nagano I, Kunishima M, Ezaki T. Laboratory investigation of enteroaggregative *Escherichia coli* O untypeable:H10 associated with a massive outbreak of gastrointestinal illness. *J Clin Microbiol.* 1997;35(10):2546-50. PMID:9316905. PMCid:PMC230008.
 21. Huang DB, Mohamed JA, Nataro JP, DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC. Virulence characteristics and the molecular epidemiology of enteroaggregative *Escherichia coli* isolates from travellers to developing countries. *J Med Microbiol.* 2007;56(10):1386-92. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.47161-0>. PMID:17893178.
 22. Okeke IN, Lamikanra A, Czezuln J, Dubovsky F, Kaper JB, Nataro JP. Heterogeneous virulence of enteroaggregative *Escherichia coli* strains isolated from children in Southwest Nigeria. *J Infect Dis.* 2000;181(1):252-60. <http://dx.doi.org/10.1086/315204>. PMID:10608774.
 23. Regua-Mangia AH, Gomes TA, Vieira MA, Irino K, Teixeira LM. Molecular typing and virulence of enteroaggregative *Escherichia coli* strains isolated from children with and without diarrhoea in Rio de Janeiro city, Brazil. *J Med Microbiol.* 2009;58(4):414-22. <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.006502-0>. PMID:19273635.
 24. Boisen N, Scheutz F, Rasko DA, Redman JC, Persson S, Simon J, et al. Genomic characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* from children in Mali. *J Infect Dis.* 2012;205(3):431-44. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir757>. PMID:22184729. PMCid:PMC3256949.
 25. Jenkins C, van Ijperen C, Dudley EG, Chart H, Willshaw GA, Cheasty T, et al. Use of a microarray to assess the distribution of plasmid and chromosomal virulence genes in strains of enteroaggregative *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;253(1):119-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.femsle.2005.09.040>. PMID:16243450.
 26. Lindsay B, Ramamurthy T, Sen Gupta S, Takeda Y, Rajendran K, Nair GB, et al. Diarrheagenic pathogens in polymicrobial infections. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(4):606-11. PMID:21470448. PMCid:PMC3377398.
 27. Denno DM, Shaikh N, Stapp JR, Qin X, Hutter CM, Hoffman V, et al. Diarrhea Etiology in a Pediatric Emergency Department: A Case Control Study. *Clin Infect Dis.* 2012;55(7):897-904. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis553>. PMID:22700832.

28. Chattaway MA, Dallman T, Okeke IN, Wain J. Enteroaggregative E. coli O104 from an outbreak of HUS in Germany 2011, could it happen again? J Infect Dev Ctries. 2011;5(6):425-36. <http://dx.doi.org/10.3855/jidc.2166>. PMID:21727640

18.09.2013г.

Изготвил: Проф. д-р Георги Георгиев, д.в.м.н. – експерт в ЦОР/БАБХ