

## ДИАРЕЕГЕННЫЕ КИШЕЧНЫЕ ПАЛОЧКИ

Ж.И.ВОЗИАНОВА

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г. Киев

УДК: 616-022:579.842.11

ключевые слова:  
*E.coli*, диарея, резистентность, лечение

Диарейные заболевания наряду с респираторными относятся к числу наиболее частых патологических состояний человека [1, 5, 6]. Поскольку длительность их в большинстве случаев невелика (1-3 суток), их предпочитают купировать домашними средствами, не обращаясь к врачу, вследствие чего официальные статистические данные не отражают истинный уровень заболеваний, вызываемый кишечными патогенами [1]. И даже если больному приходится обратиться к врачу в условиях нашей нищенствующей медицины, расшифровать этиологию диарейного синдрома и, следовательно, назначить соответствующую этиотропную терапию удается далеко не всегда. Традиционные обследования для исключения шигеллеза и сальмонеллеза (если таковые проводятся) позволяют исключить эти заболевания, но ведь кроме огромного семейства энтеробактерий (*Enterobacteriaceae*), насчитывающего более 30 родов и 100 видов, патология желудочно-кишечного тракта с развитием диарейного синдрома может быть обусловлена вирусами и простейшими. Сходство же многих клинических проявлений бывает столь велико, что далеко не всегда дает возможность установить этиологию заболевания без применения соответствующих специальных методов обследования. Вот и появляются такие удобные и всеобъемлющие синдро-

мальные диагнозы, как "энтероколит", "гастроэнтерит", "энтерит", к которым в лучшем случае добавляется слово "инфекционный". Без этого слова конкретный случай заболевания переходит в раздел "гастроэнтерология", уходя из рубрики "инфекционные болезни". Статистика, таким образом, выглядит вполне пристойно, а затрат на обследование контактных в очаге и других, нередко дорогостоящих, противоэпидемических мероприятий, удается избежать.

Кишечная палочка (*E.coli*), выделенная Т. Эшерихом еще в 1985 году из фекалий ребенка с "детской холерой", долгое время считалась, тем не менее, абсолютно безвредной. Она начинает заселять кишечник новорожденного ребенка уже с первых дней (и даже часов) его появления на свет и все последующие годы жизни доминирует в составе кишечной микрофлоры, кроме того принимает участие в процессе "переработки" и усвоения пищевых продуктов [2, 4].

В 50-е годы прошлого столетия были обоснованы принципы серологической классификации эшерихий, показавшей их неоднородность и способность вызывать патологический процесс. В настоящее время принято определять три основных варианта взаимодействия кишечной палочки с организмом человека:

- непатогенные *E.coli* (комменсалы), колонизирующие толстый кишечник пожиз-

ненно; они используются в международных стандартах как показатели степени фекального загрязнения, особенно питьевой воды;

- *E.coli*, вызывающие внекишечные поражения. Наиболее часто это поражения мочевыделительной системы (особенно у женщин), эшерихиозный сепсис и гнойный менингит новорожденных;
- диареегенные эшерихии, вызывающие различного характера диарейные проявления — от кратковременного водянистого стула до тяжелого геморрагического колита.

*E.coli* — грамтрицательная палочка, факультативный анаэроб, хорошо растущая на обычных питательных средах (Эндо, Левина, Плоскирева). Оптимум температурного роста +37° С, но рост возможен и в диапазоне +10 +46° С. Быстро погибают при температуре выше +70° С. *E.coli* имеет 3 основных антигена, которые определяют их свойства и положены в основу классификации:

- соматический термостабильный О-антиген, представляющий собой липополисахарид внешней мембраны. Он определяет принадлежность возбудителя к определенной серогруппе (а их сейчас более 160), поэтому именно с ним связана патогенность *E.coli*;
- капсульный (поверхностный) К-антиген (более 90 вариантов);
- жгутиковый термолabileльный Н-антиген (55 вариантов), определяющий вариант в серогруппе О.

Для обозначения выделенного штампа пользуются формулой О:К:Н, где указаны соответственно номера его антигенов, что позволяет четко судить о месте этого штамма в семействе эшерихий. Для обозначения диарейных штаммов используют два маркера (О и Н), например, О11:Н27 [4].

Диареегенные штаммы *E.coli* в отличие от комменсалов имеют различные факторы патогенности, от наличия которых зависят особенности клинических проявлений заболевания [1, 2, 4]. Имеются 4 группы таких факторов:

1. Факторы адгезии и колонизации, способствующие прикреплению *E.coli* к эпителиальным клеткам кишечника и заселению ими определенных участков.

2. Факторы инвазии, с помощью которых *E.coli* проникает в энтероциты.
3. Экзотоксины (цитотонины и цитотоксины). Цитотонины обеспечивают гиперсекрецию жидкости в просвет кишечника и развитие диарейного синдрома, а цитотоксины способствуют разрушению энтероцитов проникшими в них *E.coli*, повреждению стенки кишечника и развитию дизентериеподобного синдрома (шигеподобные токсины SLT).
4. Эндотоксины, обеспечивающие общетоксические проявления. Наличие или отсутствие этих факторов патогенности позволило выделить 4 основных группы *E.coli*:

1. Энтеротоксигенные *E.coli* — ЭТКП (*enterotoxigenic E.coli* — ЕТЕС). Наличие факторов адгезии и колонизации способствуют нарушению функции энтероцитов, но без их повреждения, преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Развивающийся на этом фоне диарейный синдром приводит к появлению водянистой диареи без крови и слизи. Общетокический синдром обычно слабо выражен. Из-за сходства с холерой (хотя и легко протекающей) заболевание, вызываемое ЕТЕС, получило название "малая холера". Болеют преимущественно дети (до 3-х лет), но возможна такая патология у взрослых по типу "диареи путешественников".
2. Энтеропатогенные *E.coli* — ЭПКП (*enteropathogenic E.coli* — ЕРЕС). Их действие обеспечивается главным образом факторами адгезии и колонизации в тонком кишечнике. Адгезия *E.coli* на энтероцитах сопровождается нарушением внутриклеточного гомеостаза энтероцитов, сглаживанием микроворсинок (т.е. в отличие от ЕТЕС уже имеются структурные изменения). На этом фоне нарушается всасывание жидкости и развивается диарея по типу энтерита. Уникальность взаимодействия ЕРЕС отражена и в названии такого механизма — "прикрепление — сглаживание" (*attacking — effacing*). Поражение энтероцитов носит функциональный характер.
3. Энтероинвазивные *E.coli* — ЭИКП (*enteroinvasive EIEC*). Наличие факторов адгезии способствует прикреплению эшерихий этой группы к энтероцитам, а с

помощью факторов инвазии они проникают внутрь клетки, где размножаются, выделяя шигоподобные экзотоксины. Следствием этого является воспаление и изъязвление слизистой оболочки толстого кишечника и нижнего отдела подвздошной кишки. Заболевание протекает по типу шигеллеза. Болеют дети и взрослые.

4. Энтерогеоморрагические *E. coli* — ЭГЭК (enterohemorrhagic — ЕНЕС) обладают наибольшим набором средств агрессии — наряду с факторами адгезии и инвазии они способны продуцировать различные токсины, оказывающие местное действие с развитием геморрагического колита, цитолитического синдрома (гемолитическая анемия), тромбоцитопении, токсического поражения почек с развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС) и центральной нервной системы. Кроме того, отдельные мутантные штаммы представителей этой группы приобретают способность поражать не только энтероциты, но и эпителий почечных канальцев, что на фоне уже имеющегося повреждения их токсинами усугубляет острую почечную недостаточность (ОПН) и, способствуя развитию хронической почечной недостаточности, нередко приводят к смерти [4, 6].

В настоящее время некоторые авторы выделяют еще одну группу патогенных эшерихий — энтероадгезивные *E. coli* (enteroadhesive — ЕАЕС). Морфологические особенности их адгезии заключаются в том, что на клеточной мембране фиксируется не отдельный возбудитель, а конгломерат бактерий. Поражается при этом преимущественно толстый кишечник, характерен особенно упорный и длительный диарейный синдром. Но эта группа изучена еще недостаточно [8, 9].

Все диареогенные штаммы *E. coli*, кроме ЕНЕС, — антропонозы. ЕНЕС — зоонозы. Способ заражения кишечной палочкой — пищевой, водный, контактно-бытовой. Болеют преимущественно дети и люди пожилого возраста, причем у них болезнь протекает особенно тяжело. Объясняется это тем, что непатогенные *E. coli* (комменсалы) и патогенные имеют общие антигены, в результате чего постепенно формируется протективный иммунитет. У детей

иммунная система еще несовершенна, у пожилых людей она уже ослаблена, и способствует более тяжелому течению патологического процесса [4].

Среди диареогенных *E. coli* все большее внимание привлекает ЕНЕС, а в США после очередной большой вспышки они стали рассматриваться как проблема общественного здравоохранения. Всего же за период с 1982 по 2002 гг. в 49 штатах США зарегистрировано 350 вспышек заболеваний, вызванных ЕНЕС, и сейчас ежегодно там выявляется более 70 тысяч случаев патологии, обусловленной ЕНЕС. Вспышки заболеваний, причиной которых были ЕНЕС, зарегистрированы в Японии, Франции, Греции, Италии, Германии и некоторых других странах. И хотя ГУС развивается сравнительно редко в спорадических случаях (не более чем 3-7%), он достаточно часто возникает при вспышках (до 20%), что, возможно, обусловлено бывает большей заражающей дозой, полученной при инфицировании. ВОЗ в 2005 году признала, что ГУС во всем мире является самой распространенной причиной ОПН у детей раннего возраста с высокой летальностью, а у 50% выживших формируется хроническая патология почек. В Германии диарею, вызываемую ЕНЕС, относят к числу заболеваний, требующих обязательного включения в отчетность. К сожалению, в Украине отсутствует информация об этой патологии [5-7].

Среди всех возбудителей этой группы наибольшее значение имеет *E. coli* 0157:H7, хотя возможно участие и других патогенных эшерихий, секретирующих, как и *E. coli* 0157, специфические цитолитины — шигоподобные токсины или веротоксины (название дано по токсическому действию в культуре клеток линии "Vero").

Основной источник инфекции — крупный рогатый скот и другие жвачные животные (верблюды). Факторы передачи — сырое инфицированное молоко, мясные продукты, не прошедшие термическую обработку. Заражение может произойти и при употреблении салатов, овощей, фруктов, разделка которых производилась на инфицированной поверхности. В 1996 году большая вспышка заболеваний, обусловленных ЕНЕС, зарегистрирована среди школьников

Японии, употреблявших в пищу инфицированные ростки редиса, содержавшегося в школьных завтраках. Возможно заражение и в результате непосредственного контакта с большим животным. Источником инфекции могут стать больные стертыми формами болезни, реконвалесценты и носители.

Патогенез развития диарейного синдрома и осложнений при заражении штаммом ЕНЕС достаточно сложен, так как принимают участие все 4 фактора патогенности. На ранних этапах это адгезия эшерихий на энтероцитах с нарушением всасывания жидкости и электролитов из кишечника с появлением холероподобного диарейного синдрома. В дальнейшем проникновение эшерихий в энтероциты, размножение и накопление их сопровождается выработкой экзотоксинов, появлений в просвете кишечника веротоксинов, основной мишенью которых являются эндотелиальные клетки мелких капилляров. Повреждение эндотелиальных клеток сочетается с повышенным тромбоцитозом, образованием, в результате возникает в зоне повреждения гипоксия, затем ишемия, некроз с формированием язв. На этом этапе стул приобретает другой характер — появляется кровь, но так как повреждение носит преимущественно токсический, а не воспалительный характер лейкоцитов в ней меньше, чем при шигеллезе.

Проникновение токсических субстанций в кровь может сопровождаться лишь развитием различной степени выраженности симптомов общей интоксикации. Однако у части больных на этом фоне развиваются ГУС, полиорганная недостаточность, поражение ЦНС, обусловленные особенностями действия веротоксина патогенных шигелл. Повреждение эндотелия гломерулярных капилляров в сочетании с гипоксией в результате образования тромбов в капиллярах почек сопровождается развитием ОПН. Тропность веротоксина к клеткам ЦНС сопровождается ее повреждением различного характера. Собственно, нарушение кровообращения в результате повреждения эндотелия мелких капилляров и повышенного тромбообразования происходит практически во всех органах и тканях. Агрегация тромбоцитов сопровождается тромбоцитопенией, поэтому на таком фоне реально разви-

тие геморрагического синдрома: геморрагии возможны в ЦНС (вплоть до геморрагического инсульта), в легких (с развитием дыхательной недостаточности) и других органах (сердце, печень). Тяжесть состояния таких больных усугубляется и развитием гемолитической анемии, в основе которой лежит повреждение мембран эритроцитов образующимися свободными радикалами.

Клинические проявления зависят от того, какие патогенетические механизмы включены в развитие процесса. Наряду с развитием на фоне диарейного синдрома полиорганных поражений возможно легкое течение заболевания (диарея без крови) и даже субклинические формы.

Инкубационный период при инфицировании ЕНЕС составляет 2-8 дней (чаще 3-4 дня). Начало заболевания острое: сначала появляются схваткообразные боли в животе и почти одновременно или спустя несколько часов — жидкий (водянистый) стул без патологических примесей. Температура чаще остается нормальной или нерезко повышается. У части больных в первый день возможны тошнота и даже рвота (по типу пищевой токсикоинфекции).

Уже через 1-2 дня состояние больного ухудшается: усиливаются боли в животе, в кале появляется примесь крови, с каждым днем ее становится все больше, у некоторых больных между 4-10 днями болезни кишечное кровотечение может стать таким обильным, что иногда при его описании используются термином "кровь без стула". В последующие дни симптомы болезни постепенно стихают, и начинается период реконвалесценции у большинства больных. В большинстве случаев все перечисленные выше признаки бывают выражены весьма умеренно и стихают к 10-12 дню болезни.

Но у части больных развиваются различные осложнения на фоне полиорганных поражений, особенно тяжелым бывает ГУС.

Первые признаки ГУС появляются на 6-8 день болезни: нарастает слабость, уменьшается количество выделяемой больным мочи, появляется пастозность голеней и век. При прогрессировании процесса возможно развитие анурии. Кожа приобретает желтоватый оттенок на фоне гемолитической анемии, а геморрагический синдром, воз-

никающий у части больных, проявляется в виде петехиальной сипи, носовых, желудочных и кишечных кровотечений. Токсическое поражение ЦНС, повышение внутричерепного давления сопровождается головной болью, возможны нарушения сознания, судороги (иногда церебральная симптоматика может предшествовать ГУС). Признаками поражения сердца являются тахикардия, аритмия, глухость сердечных тонов. Артериальное давление повышается, что является неблагоприятным прогностическим признаком, тем более что артериальная гипертония на фоне ГУС плохо поддается традиционным методам лечения. Возможно небольшое увеличение печени (преимущественно у детей) и селезенки. Иногда тяжесть состояния усугубляется и развитием дыхательной недостаточности на фоне тромбоза мелких сосудов малого круга кровообращения. Клиническими проявлениями ее являются одышка, усиление тахикардии.

Классической триадой ГУС считаются ОПН, гемолитическая анемия и тромбоцитопения.

Несмотря на тяжесть ГУС, большинство больных выздоравливает, но все же 3-5% погибают, а у 12-30% переболевших формируются последствия в виде почечной недостаточности, гипертонии или различных неврологических нарушений.

При наличии только диарейного синдрома у больных, инфицированных ЕНЕС, без осложнений изменения в гемограмме выражены весьма умеренно: небольшой лейкоцитоз, на фоне сгущения крови анемия может не выявляться даже при выраженном гемоколите.

Значительные изменения выявляются при развитии ГУС: лейкоцитоз и даже гиперлейкоцитоз (до  $20-30 \times 10^9$ ) с нейтрофилезом, иногда достигающие критических показателей (30-40 г/л) анизоцитоз, ретикулоцитоз, тромбоцитопения. Уровень лейкоцитоза коррелирует с тяжестью течения.

При исследовании мочи обнаруживаются протеинурия, эритроцитоз (вплоть до гематурии).

При микроскопии фекалий выявляют большое количество эритроцитов в сочетании с небольшим числом лейкоцитов.

Наличие ОПН подтверждают повышение мочевины и креатинина (он более инфор-

мативен, чем мочевины). Биохимическое исследование крови позволяет выявить и изменения других показателей: гиперкальциемию, гипонатриемию, умеренную гипербилирубинемию за счет непрямого билирубина, сниженное содержание фибриногена.

ЭКГ, рентгеноскопия легких, УЗИ органов брюшной полости помогают выявить и уточнить характер изменений в различных органах. Может возникнуть необходимость в проведении лечебно-диагностической спинномозговой пункции. При ректороманоскопии выявляется катарально-геморрагический или эрозивно-геморрагический проктосигмоидит.

Диагноз эшерихиоза подтверждается выделением возбудителя из фекалий путем посева их на простейшие среды — Плоскерева, Эндо, Левина и на среду обогащения Мюллера. На фоне ГУС возбудитель может быть высеян из мочи и крови. Обязательно определение серогруппы выделенного возбудителя. Можно использовать серологические методы (повышение титра антител к липополисахариду O157 или другим антигенам в сыворотке крови с нарастанием в динамике).

Вопрос о целесообразности и месте госпитализации больного в каждом случае решается индивидуально и определяется тяжестью течения патологического процесса, клинической формой болезни и возрастом больных (угроза развития ГУС у детей и пожилых людей).

Антибактериальная терапия показана в тех случаях, если заболевание обусловлено всеми патогенными эшерихиями, кроме ЕНЕС. При этом предпочтение отдается фторхинолонам, которые назначают в обычных терапевтических дозах в течение 3 дней. Если заболевание вызвано ЕНЕС, от антибактериальной терапии следует воздержаться, поскольку имеются сведения о том, что они усиливают продукцию шигаподобных токсинов.

Поэтому при лечении больных с диареей, обусловленной ЕНЕС, терапия ориентирована главным образом на патогенетические и симптоматические процедуры (восполнение дефицита жидкости и электролитов, спазмолитики) [3, 8, 10].

При развитии ГУС лечение больного целесообразно проводить в реанимации, по-

скольку многообразие патогенетических механизмов, появление все новых симптомов, их комбинация требуют постоянного наблюдения за больным, коррекции проводимого лечения, позволяющей избежать вредящей больному полипрагмазии и оптимизировать лечебную тактику с учетом ведущих в каждый определенный момент патологических процессов (борьба с ОПН, гиперкоагуляцией, гипертонией, геморрагическим синдромом, отеком моз-

га, дыхательной недостаточностью и т.д.). В умении определять объем, характер и очередность лечебных мероприятий у тяжелых больных с ГУС заключается мудрость лечащего врача [3, 8, 10].

В заключение следует отметить, что соблюдение правил приготовления пищи и обработки пищевых продуктов является основной мерой профилактики заболеваний, причиной возникновения которых являются диарейные *E. coli*.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрейчин М.А., Ивахив О.А. Бактериальные диареи. — К.: Здоровье, 1998. — 412 с.
2. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. С.-Пб: Специальная литература, 1998. — 546 с.
3. Лобзин Ю.В., Якушин С.Н. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей // Клиническая микробиология и антимикробная терапия. — 2001. — Т. 3. — № 2. — С. 163-182.
4. Маянский А.Н. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии) // Нижний Новгород: Издательство НГМА, 1999. — 440 с.
5. Программа ВОЗ по наблюдению и контролю за пищевыми инфекциями и интоксикациями в Европе // Вестник. № 77, сент. 2003.
6. Энтерогеморрагическая *Escherichia coli* (ЕНЕС) // ВОЗ, информационный бюллетень № 125, 28.09.2008.
7. Boltman M., Sherican E. Diarrhea and *Escherichia coli* // Clin Infection Dis 2001; 33(7):923-931.
8. Gerald L. Vindell, John E. Bennett, Raphael Dolin Principles and practice of Infectious Diseases // Fifth Edition, Churchill Livingstone. 2000. — 657 p.
9. Nataro J.P., Kaper J.B. Diarrheagenic *Escherichia coli* // Clinical Microbiology Reviews, January 1998. — Vol. 11, № 1, P. 142-201.
10. Ungheri D., Albini E., Bellucco G. // In-vitro susceptibility of quinolone-resistant clinical isolates of *E. coli* to fosfomicin trometamol // J Chemother 2002; 14:237-40.

\*\*\*

УДК: 616-022:579.842.11

UDC: 616-022:579.842.11

Ж.И.Возіанова

## ДІАРЕГЕННІ КИШКОВІ ПАЛІЧКИ

У статті викладені сучасні уявлення про роль *E. coli* у патології людини, розглянуті клінічні прояви діареї, що викликані різними варіантами кишкової палички. Описаний гемолітико-уремічний синдром як один з найбільш небезпечних ускладнень ентерогеморрагічного ешерихіозу.

Zh.I. Vozianova

## DIARRHEAGENIE ESCHERICHIA COLI

In article modern representations about role *E. coli* in a pathology of the person are stated, clinical diarrhoea displays, caused are considered by various variants of an intestinal stick. It is described haemolythico-uremia syndrom as one of the most dangerous complications enterohemorrhagic esherithiosis.