

## STEC-შიგა-ტოქსინ მაპროდუცირებელი E.COLI- ინფექციის თავისებურებები თანამედროვე ეტაპზე

კ. გაშაკიძე,<sup>1</sup> თ. მეგრელიშვილი,<sup>1</sup> ე. პაჭკორია,<sup>1</sup> ღ. თევზაძე,<sup>2</sup>  
მ. ჯანგაგაძე<sup>1</sup>

<sup>1</sup> თსუ ინფექციურ სნეულებათა დეპარტამენტი;

<sup>2</sup> დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის ეროვნული ცენტრი (NCDC)

მიღებულია 17.05.2012

ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა 2011 წელს ჰემორაგიული კოლიტის დიაგნოზით ჰოსპიტალიზებული 100 პაციენტი. კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰემორაგიული კოლიტების ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში STEC-ინფექციის ხვედრითი წილის დადგენა და HUS-ით გართულებულ შემთხვევათა კლინიკური თავისებურებების გამოვლენა. STEC-ინფექცია დაუდასტურდა 50 პაციენტს (50%). STEC-ინფექციის დადგენა ხდებოდა ბაქტერიოლოგიური, მოლეკულურ-ბიოლოგიური და სეროლოგიური მეთოდებით (PCR და ImmunoCard STAT მეთოდები) (NCDC). მიღებული ლაბორატორიული შედეგები მიუთითებს საქართველოში შიგა-ტოქსინ მაპროდუცირებელი E.coli-ს ცირკულაციაზე გამოვლინდა როგორც 0157, ისე non-0157 შტამები (026, 0111, 0103 და ა.შ.). ახალი თანამედროვე ლაბორატორიული მეთოდებით (PCR და ImmunoCardSTAT) შიგა-ტოქსინის მოლეკულური მარკერების ფეკალიებში დეტექციის შემდეგ, STEC-ინფექციის დადასტურების სიხშირე სარწმუნოდ გაიზარდა ბაქტერიოლოგიურ კვლევასთან შედარებით (41% vs 19%, შესაბამისად). სხვა ეტიოლოგიის ჰემორაგიულ კოლიტებთან შედარებით STEC-ინფექცია მძიმე მიმდინარეობით ხასიათდებოდა. შესწავლილი იყო გამოყოფილი EHEC 11 შტამის ანტიბიოტიკოგრამა. გამოყოფილი შტამები უმრავლეს შემთხვევებში მაღალ რეზისტენტობას და ნაკლებ მგრძობელობას ავლენდნენ შემდეგი ანტიბიოტიკების მიმართ: Ampicilin, Cefazolin, Doxycycline, Trimetopim-sulfametoxazole, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Aztreonam, Amikacin. აღმოჩნდა, რომ მოცემული შტამები მგრძობელობას ინარჩუნებდნენ შემდეგი პრეპარატების მიმართ: Imipenem, Piperacilin-tazobactam, Chloramphenicol, Fosfomycin, Gentamicin. HUS-ით გართულება STEC-ინფექციის დროს უფრო ხშირად განვითარდა იმ პაციენტებში, რომელთაც ანტიბიოტიკოთერაპია კლინიკაში შემოსვლამდე დაეწყო. გართულებები განუვითარდა პაციენტთა 32%-ს, მათგან HUS პრემორბიდული ფონით უხშირესად გამოვლინდა ქალებში (26%). ჰემოლია-

ლიზი საჭირო გახდა 5-თან. კომპლექსური ეტიოპათოგენური თერაპიით ყველა პაციენტი განიკურნა, ლეტალური შემთხვევას ადგილი არ ჰქონია.

საკვანძო სიტყვები: ენტეროჰემორაგიული *E. coli*, STEC-ინფექცია, HUS, ანტიბიოტიკორეზისტენტობა

ინფექციური დიარეები რჩება შინაგანი მედიცინის აქტუალურ პრობლემად, რაც განპირობებულია როგორც დაავადებათა გავრცელების არეალის გაფართოებით, ასევე მიმე და გართულებული შემთხვევების მნიშვნელოვანი ზრდით. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემებით, XXI საუკუნის დასაწყისისთვის განვითარებად ქვეყნებში ყოველწლიურად 2 მილიარდზე მეტი შემთხვევა გვხვდება, რომელთაგან 3.5 მლნ [6] ლეტალური გამოსავლით მთავრდება. დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის მონაცემებით, საქართველოში ბოლო ათწლეულში აღინიშნება ინფექციური დიარეებით ავადობის მაჩვენებლის ზრდა როგორც მოზრდილებში, ასევე ბავშვებში 139.4-დან 614.3-მდე (100000 მოსახლეზე) (NCDC).

ინფექციური დიარეების ეტიოლოგიური სტრუქტურა მრავალფეროვანია, მათ შორის მნიშვნელოვანია ენტერობაქტერიის მრავალრიცხოვანი წარმომადგენელი. თუ გასული საუკუნის 80-იან წლებში ინფექციური დიარეების ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში მნიშვნელოვანი ადგილი შიგელებსა (*S. flexneri*, *S. sonnei*) და სალმონელებს (*S. typhimurium*, *S. enteritidis*) ეკავათ, ბოლო ათწლეულში მნიშვნელოვნად მოიმატა პათოგენური *E. coli*-ს როლმა [1]. ინტესტინული პათოგენური *E. coli*-ს სხვადასხვა შტამებს შორის განსაკუთრებულ ყურადღებას იქცევს შიგა-ტოქსინ მაპროდუცირებელი *E. coli* – (STEC). STEC-ინფექცია ხასიათდება ჰემორაგიული კოლიტის კლინიკური მიმდინარეობით და ზოგ პაციენტში ვითარდება სიცოცხლისთვის საშიში ექსტრანტესტინული გართულებები – ჰემოლიზურ-ურემიული სინდრომი (Hemolytic-Uremic Syndrome-HUS)[5]. მნიშვნელოვანია, რომ 2011 წ. გერმანიაში STEC-ინფექციის ეპიდაფეთქების დროს რეგისტრირებული 3842 შემთხვევიდან HUS-სინდრომი განუვითარდა ინფიცირებულთა 5%-ს, რაც 4%-ში ლეტალობით დამთავრდა [4]. საქართველოში ჰემორაგიული კოლიტების ეტიოლოგიური სტრუქტურა ხშირად გაუშიფრავი რჩება, რაც, ერთი მხრივ, რეგიონში მოცირკულირე გამომწვევთა მრავალფეროვნებით და, მეორე მხრივ, ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის არასრულყოფილებით უნდა იყოს განპირობებული.

ლიტერატურის მონაცემებით, ენტეროჰემორაგიული ეშერიხიოზების მკურნალობაში ანტიბიოტიკების გამოყენების საკითხი საკამათოა და ღიად რჩება.

ბოლო წლებში აღინიშნება ენტეროპათოგენური *E. coli*-ის სხვადასხვა შტამების რეზისტენტობის ზრდა. ამავე დროს, 2011 წელს გერმანიაში ეპიდაფეთქების მაგალითზე ანტიბიოტიკოთერაპიის ფონზე აღინიშნა დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის გაუარესების და HUS-ით გართულებულ შემთხვევათა სიხშირის მატება [3].

### მასალა და მეთოდები

კვლევის მიზანს წარმოადგენდა ჰემორაგიული კოლიტების ეტიოლოგიურ სტრუქტურაში STEC-ინფექციის ხვედრითი წილის დადგენა და HUS-ით გართულებულ შემთხვევათა კლინიკური თავისებურებების გამოვლენა. დაკვირვების ქვეშ იმყოფებოდა ჰემორაგიული კოლიტით დაავადებული 100 პაციენტი; მათ შორის 50 პაციენტში დადასტურდა STEC-ინფექცია, მათგან 13-ში დაავადება გართულდა HUS-ით. პაციენტებს მკურნალობა უტარდებოდათ ინფექციური პათოლოგიის, შიდსისა და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო-პრაქტიკულ ცენტრში. STEC-ინფექციის დიაგნოზის დადგენა ხდებოდა ბაქტერიოლოგიური მეთოდით: კულტურის მიღება; შიგა-ტოქსინის მარკერების (stx1, stx2, eae, ehv) აღმოჩენა ხდებოდა ფეკალიების გამოკვლევით PCR და ImmunoCard STAT-მეთოდით [2]; გამოყოფილი EHEC შტამების მგრძობელობის შესწავლის მიზნით ანტიბიოტიკოგრამის განსახდურა. გამოკვლევები ტარდებოდა დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრის (NCDC) ბაქტერიოლოგიურ ლაბორატორიაში.

### შედეგები და მათი განხილვა

100 ჰემორაგიული კოლიტით დაავადებულ პაციენტთან ეტიოლოგია გაიშიფრა 38%-ში. გამოვლინდა შემდეგი ენტეროპათოგენური მიკრორგანიზმები: STEC – (026, 0103, 0111, 045, 0157) – 50%, Shigella – 21% (flexneri, sonnei), salmonella – 5% (enteritidis), klebsiella – 15%, citrobacter – 3% და პათოგენური ეშერიხიების იშვიათი სეროვარები – E. hermani – 3%, E. fergusonii – 3%. 62%-ში ვერ მოხერხდა დიაგნოზის ბაქტერიოლოგიური დადასტურება. 100 პაციენტის მოლეკულურ-ბიოლოგიური და სეროლოგიური მეთოდით ფეკალიების გამოკვლევამ დაადასტურა შიგა-ტოქსინის არსებობა 41 შემთხვევაში (41%).

STEC-ინფექციის დიაგნოზი კომპლექსურად (ბაქტერიოლოგიური, მოლეკულურ-ბიოლოგიური და სეროლოგიური კვლევა) დაუდგინდა 50 პაციენტს (50%). მათგან 10 შემთხვევაში დიაგნოზი დადასტურდა სეროლოგიური და ბაქტერიოლოგიური მონაცემების თანხვედრით (STEC კულტურა + შიგა-ტოქსინი), 9 შემთხვევაში E. coli-ინფექციის დიაგნოზი ეყრდნობოდა მხოლოდ ბაქტერიოლოგიური კვლევით STEC კულტურის მიღებას. 31 შემთხვევაში კი შიგა-ტოქსინ მაპროდუცირებელი ბაქტერია გამოვლინდა სეროლოგიური კვლევით (62%). STEC-ინფექციის სპორადული შემთხვევები მთელი წლის მანძილზე რეგისტრირდებოდა, მაგრამ შემთხვევათა მატების პიკი ივლის-აგვისტოს თვეებზე მოდიოდა (65%). STEC-ინფექცია უფრო ხშირად რეგისტრირდებოდა სოფლის მაცხოვრებლებში, ვიდრე ქალაქის (შესაბამისად, 54% vs 46%), ძირითადად 30-40 წლის პირებში. ქალები მნიშვნელოვნად ჭარბობდნენ მამაკაცებს (74% vs 26%). ჰემორაგიული კოლიტის შედარებით მძიმე კლინიკური მიმდინარეობის ფორმები გამოვლინდა STEC-ინფექციის ჯგუფში (50%). STEC-ინფექციის მიმდინარეობა



განსხვავდებოდა სხვა ეტიოლოგიის ჰემორაგიული კოლიტის კლინიკისა და ეს უკანასკნელი ხასიათდებოდა მწვავე დასაწყისით, მაღალი ცხელებით (38-39°C), დისპეფსიური სიმპტომებით, ზომიერი აბდომინური ტკივილით, ტენეზმებით, დეფეკაციის გახშირებით 10-15-ჯერ დღე-ღამეში სისხლის და ლორწოს შემცველი მასებით (50%). STEC-ინფექციისთვის დამახასიათებელი იყო: დაბალი სუბფერულიტეტის ფონზე უმნიშვნელო დისპეფსიური მოვლენები, დაავადების მე-2-3 დღიდან აბდომინური სინდრომის მწვავე დაწყება, მუცლის შეტევიით, დიფუზური ტკივილი, ტენეზმები, დეფეკაციის სისშირე 30-40-ჯერ დღე-ღამეში, უხვსისხლიანი ფეკალური მასებით ფაქტიურად განავლოვანი მასების გარეშე. STEC ინფექციით პაციენტებში გართულებები განუვითარდა 32%-ს; მათგან HUS გამოუვლინდა 13-ს (26%).

HUS-ის ჯგუფში (13 პაციენტი) ქალები ჭარბობდნენ მამაკაცებს (77% vs 23%). HUS უფრო ხშირად 30-40 წლის ქალებში განვითარდა; ამასთან, იმ პაციენტებში, რომლებიც შედარებით გვიან, დაავადების მე-4-5 დღეზე იყვნენ ჰოსპიტალიზებულნი. აღსანიშნავია, რომ მათ დამძიმებული ჰქონდათ პრემორბიდული ფონი რკინა-დეფიციტური ანემიით, საშარდე სისტემის ქრონიკული დაავადებებით, ანამნეზში ორსულთა ნეფროპათიით, პოლიართრიტით.

ტიპური იყო სუბფერულიტური ცხელება (37-37.5°C) და სისხლიანი დიარეის დაწყება დაავადების მე-3 დღეს (67%). შეშუპების სინდრომი და დიზურიული მოვლენები HUS-ით პაციენტთა 2/3-ში დაავადების მე-3-4 დღეზე ვლინდებოდა. პაციენტებს ჰოსპიტალიზაციის პირველსავე დღეს აღენიშნებოდათ ლაბორატორიული მანევრებლების მკვეთრი ცვლილებები: ლეიკოციტოზი (12-14000), ნეიტროფილოზით და ფორმულის მარცხნივ გადახრით. მე-2-3 დღიდან ვლინდებოდა მზარდი ჰემოლიზური ანემია ჰემოგლობინის დაქვეითებით და ერითროპენიით, ასევე თრომბოციტოპენია; შარდოვანას, კრეატინინის და ლაქტატდეჰიდროგენაზას მანევრებლის მომატება თირკმლის უკმარისობის განვითარების ფონზე.

შესწავლილი იყო გამოყოფილი EHEC 11 შტამის ანტიბიოტიკოგრამა. გამოყოფილი შტამები უმრავლეს შემთხვევებში მაღალ რეზისტენტობას (R) და ნაკლებ მგრძობელობას (I) ავლენდნენ შემდეგი ანტიბიოტიკების მიმართ: Ampicilin, Cefazolin, Doxycycline, Trimetropim-sulfametoxazol, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Aztreonam, Amikacin. აღმოჩნდა, რომ მოცემული შტამები მგრძობელობას ინარჩუნებდნენ (S) შემდეგი პრეპარატების მიმართ: Imipenem, Piperacilin-tazobactam, Chloramphenicol, Fosfomycin, Gentamicin. აღსანიშნავია, რომ ჩვენს მასალაზე HUS-ით გართულება STEC-ინფექციის დროს უფრო ხშირად განვითარდა იმ პაციენტებში, რომელთაც ანტიბიოტიკოთერაპია დაეწყოთ კლინიკაში შემოსვლამდე. ჰემორაგიული კოლიტის შედარებით მძიმე მიმდინარეობა აღენიშნება პაციენტებს, რომლებიც ბინაზე ლევომიციტინით იწყებდნენ თვითმკურნალობას. ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში სამკურნალო ტაქტიკა ითვალისწინებდა პათოგენეზურ და სიმპტომურ თერაპიას (კრისტალოიდური, კოლოიდური ხსნარების ინფუზია, ვიტამინოთერაპია და სხვ.). ანტიბიოტიკოთერაპიის მიზნით გამოყენებული იყო

ცეფალოსპორინები და ფტორქინოლონები იმ პაციენტებში, სადაც დაავადების მიმდინარეობა აღინიშნებოდა. ჰემოდიალიზი საჭირო გახდა 5-თან (10%). ლეტალური შემთხვევას ადგილი არ ჰქონია.

## შედეგები და მათი განხილვა

ამრიგად, ჰემორაგიული კოლიტით დაავადებული 100 პაციენტის კომპლექსური ბაქტერიოლოგიური, მოლეკულურ-ბიოლოგიური და სეროლოგიური კვლევით STEC-ინფექციის დიაგნოზის დადასტურება შესაძლებელი გახდა შემთხვევათა 50%-ში, რაც მიუთითებს საქართველოში შიგა-ტოქსინ მაროდუცირებელი E. coli-ის ცირკულაციაზე. გამოვლენილი იყო როგორც 0157, ისე non-0157 სეროვარები (0157, 026, 0111, 0103 და ა.შ.). ბაქტერიოლოგიურ კვლევასთან შედარებით (41% vs 19%), STEC-ინფექციის დადასტურების სისშირე ლაბორატორიული კვლევის ახალი, თანამედროვე მეთოდების გამოყენებით (PCR და ImmunoCard STAT მეთოდი) სარწმუნოდ გაიზარდა ფეკალიებში შიგა-ტოქსინის მოლეკულური მარკერების (stx1, stx2, eae, ehx) დეტექციის შემდეგ. გამოყოფილი მაღალრეზისტენტული შტამების არსებობა კი სავარაუდოდ წინა პერიოდში არარაციონალური ანტიბიოტიკოთერაპიის (Ceftriaxone, ciprofloxacin და ა.შ.) გამოყენების შედეგი უნდა იყოს. ეს კი ემთხვევა ავტორთა შეხედულებას EHEC ინფექციის მკურნალობაში ანტიბიოტიკოთერაპიის არაეფექტურობაზე. STEC-ინფექცია კლინიკურად ხასიათდებოდა სუბფებრილური ცხელების ფონზე მიმდინარე აბდომინური სინდრომის განვითარებით და HUS-ით გართულებით 26% შემთხვევაში. STEC-ინფექციის HUS-ით გართულება უფრო ხშირად აღინიშნა ქალებში პრემორბიდული ფონით. კომპლექსური ეტიოპათოგენეზური თერაპიით ყველა პაციენტი განიკურნა, ლეტალურ შემთხვევას ადგილი არ ჰქონია.

## ლიტერატურა

1. *მეგრელი შვილი თ.* პირობით პათოგენური ენტერობაქტერიებით გამოწვეული ნაწლავთა მწვავე ინფექციების კლინიკური თავისებურებები მოზრდილებში. ავტორეფერატი, 1992, გვ. 10-22.
2. *Bennet W.J., Tarr P.* Enteric Infections and Diagnostic Testing. 2009, 25, 1-7.
3. Robert Koch Institute (RKI). The epidemiology bulletin of the Koch Institute [http://www.rki.de/cln\\_169/nn](http://www.rki.de/cln_169/nn).
4. *Takkinen J.* European Center for Disease Prevention and Control. STEC 0104:H4, activities at EU level. Eu, RL, for E. coli, Rome, 4 November, 2011.
5. *Tarr P.I., Gordon C.A., Chandre W.L.* Lancet, 2008, 365, 1087-1110.
6. World Health Organization. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs330/en/index.html>

## ОСОБЕННОСТИ STEC-ШИГА ТОКСИН ПРОДУЦИРУЮЩЕЙ *E. COLI*-ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

*Е. Вашакидзе,<sup>1</sup> Т. Мегрелишвили,<sup>1</sup> Е. Пачкорია,<sup>1</sup> Л. Тевзадзе,<sup>2</sup> М. Джангавадзе<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Тбилисский медицинский государственный университет, кафедра инфекционных болезней; <sup>2</sup>Национальный центр контроля заболеваний и общественного здравоохранения Грузии

### РЕЗЮМЕ

Под наблюдением находились 100 больных, лечившихся в Научно-практическом центре инфекционной патологии ВИЧ и клинической иммунологии в 2011 году, с диагнозом геморрагического колита. Цель исследования – определить удельную долю STEC-инфекции в этиологической структуре геморрагических колитов и выявить клинические особенности при осложнении ГУС синдромом. STEC-инфекция подтвердилась у 50 пациентов (50%). Подтверждение STEC-инфекции проводилось бактериологическим, молекулярно-биологическим и серологическим методами. Полученные лабораторные данные указывают на циркуляцию Шига-токсин продуцирующих штаммов эшерихий на территории Грузии. Выявлены как 0157, также non-0157 штаммы (026, 0111, 0103 и т.д.). Современными лабораторными методами (PCR, ImmunoCard STAT) частота подтверждений STEC-инфекции (детекция молекулярных маркеров Шига токсина) увеличилась по сравнению с бактериологическими исследованиями. STEC-инфекция отличалась тяжёлым течением, по сравнению с геморрагическими колитами другой этиологии. Была изучена антибиотикограмма 11 штаммов. Выделенные штаммы в большинстве случаев проявляли высокую резистентность и низкую чувствительность к следующим антибиотикам: Ampicilin, Cefazolin, Doxycycline, Trimetropim-sulfametoxazol, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Aztreonam, Amikacin. Выявились, что данные штаммы сохраняли чувствительность к следующим антибиотикам: Imipenem, Piperacilin-tazobactam, Chloramphenicol, Fosfomycin, Gentamicin. В течение STEC-инфекции осложнения ГУС синдромом чаще всего проявлялись у тех пациентов, которые принимали антибиотики до поступления в клинику. Осложнения выявились чаще у женщин с преморбидным фоном. Гемодиализ понадобился в 5 случаях. После проведения этиопатогенезной терапии все пациенты вылечились. Летального исхода не наблюдалось.

## PECULIARITIES OF STEC-SHIGA-TOXIN-PRODUCING *E. COLI* INFECTION AT THE MODERN STAGE

*E. Vashakidze<sup>1</sup>, T. Megrelishvili<sup>1</sup>, E. Pachkoria<sup>1</sup>, L. Tevzadze<sup>2</sup>, M. Jangavadze<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University. Department of Infectious Diseases; <sup>2</sup>National Center for Disease Control and Public Health

### SUMMARY

In 2011 the 100 hospitalized patients with hemorrhagic colitis underwent observation at the Center of Infectious Diseases, Aids and Clinical Immunology Practical-Research Center. The aim of our research was the identification of STEC-strains rate in the structure of hemorrhagic colitis

and revealing clinical features of the cases complicated by HUS. STEC-infection was confirmed by the bacteriological, molecular-biological and serological investigations (PCR and ImmunoCard STAT methods) (NCDC) in case of 50 patients. The laboratory results indicate that shiga-toxin producing E.coli is circulating in Georgia. There are not only 0157 but non-0157 strains as well (026, 0111, 0103, etc.) After revealing the shiga-toxin molecular markers in the stool by the use of the new and modern laboratory researches (PCR and ImmunoCard STAT) the rate of STEC-infection confirmation has significantly increased in comparison with the bacteriological researches (41% vs 19%). STEC-infection was characterized by the severe course of clinical manifestation as compared to hemorrhagic colitis.

Antibioticogram of isolated 11 EHEC strains was studied. The isolation in most cases revealed high resistance and less sensitivity to the following antibiotics: Ampicilin, Cefazolin, Doxycycline, Trimetropim-sulfametoxazol, Ceftriaxone, Ciprofloxacin, Aztreonam, Amikacin. It was found out that they had sensitivity to the next antibiotics: Imipenem, Piperacilin-tazobactam, Chloramphenicol, Fosfomicin, Gentamicin.

The complication of STEC-infection by HUS is most often seen in those patients who received antibiotics before admission to hospital. Complications developed in 32% of patients, out of which HUS was revealed more frequently in women with the history of premorbid background (26%). 5 patients required dialysis. Every patient was cured by complex etiological-pathogenic therapy and there were no cases with lethality.