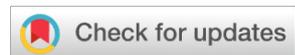


## ОБЗОРЫ

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-410>



# Современное представление о диареегенных *Escherichia coli* — возбудителях острых кишечных инфекций

Макарова М.А.

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

Острые кишечные инфекции, обусловленные *Escherichia coli*, характеризуются поражением желудочно-кишечного тракта с развитием диарейного синдрома, интоксикации и в некоторых случаях генерализации патологического процесса. Диареегенные *E. coli* (DEC) отличаются от непатогенных (комменсальных) штаммов наличием определённых генов вирулентности, особенностями патогенеза и клинико-эпидемиологическими проявлениями вызываемых ими заболеваний. В соответствии с детерминантами вирулентности выделяют 6 патогенных групп DEC: энтеропатогенные, энтеротоксигенные, энтероинвазивные, шигатоксин-продуцирующие, энтероагрегативные, диффузно-адгезивные. Штаммы каждой группы характеризуются конкретными патогенетическими механизмами, обеспечивающими развитие воспалительного процесса в разных отделах кишечника человека, клинически проявляющегося диарейным синдромом. В статье представлен обзор современной научной литературы по эпидемиологии, патогенезу, генетическим свойствам и антигенной характеристике патогенных *E. coli*. Несмотря на многолетнее и разностороннее изучение биологических свойств DEC, многие аспекты биологии этого вида требуют более углублённого анализа знаний, необходимых для разработки эффективных методов лабораторной диагностики, лечения, проведения противоэпидемических мероприятий и профилактики эшерихиозов.

**Ключевые слова:** обзор, диарея, острые кишечные инфекции, эшерихиозы, диареегенные *Escherichia coli*, патогенность

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Макарова М.А. Современное представление о диареегенных *Escherichia coli* — возбудителях острых кишечных инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(4): 333–344. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-410>. EDN: <https://www.elibrary.ru/nmhnbn>

Review

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-410>

# A modern view of diarrheagenic *Escherichia coli* — a causative agent of acute intestinal infections

Maria A. Makarova

<sup>1</sup>Saint-Peterburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

### Abstract

Acute intestinal infections caused by *Escherichia coli* affect the gastrointestinal tract, leading to development of diarrheal syndrome, intoxication, and, in some cases, generalization of the pathological process. Diarrheagenic *E. coli* (DEC) strains differ from non-pathogenic (commensal) strains by the presence of specific virulence genes,

pathogenesis characteristics, clinical and epidemiological manifestations of the diseases they cause. Based on the virulence determinants, 6 pathogenic DEC groups are distinguished: enteropathogenic, enterotoxigenic, enteroinvasive, shiga toxin-producing, enteroaggregative, diffusely adherent *E. coli* strains. The strains of each pathogenic group have distinct pathogenic mechanisms responsible for inflammatory processes in different compartments of the human intestine, which are clinically manifested as diarrheal syndrome. This paper presents a review of current scientific publications on epidemiology, pathogenesis, genetic properties, and antigenic characteristics of pathogenic *E. coli*. Although DEC biological properties have been extensively studied, many aspects require deeper insights to develop effective laboratory-based diagnostic techniques, treatment methods, epidemic control measures, and prevention strategies against *E. coli* infections.

**Keywords:** review, diarrhea, acute intestinal infections, *E. coli* infections, diarrheagenic *Escherichia coli*, pathogenicity

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Makarova M.A. A modern view of diarrheagenic *Escherichia coli* — a causative agent of acute intestinal infections. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(4):333–344. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-410>. EDN: <https://www.elibrary.ru/rnmhnb>

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>1</sup> и Детского фонда ООН<sup>2</sup>, ежегодно в мире регистрируют около 2 млрд случаев инфекционной диареи, объединяющей около 20 заболеваний бактериальной, вирусной, протозойной или гельминтной этиологии, которая является второй по частоте причиной заболеваемости и летальности (после пневмонии) детей в возрасте до 5 лет, в основном в развивающихся странах (78% приходится на страны Африки и Юго-Восточной Азии). Каждый год умирают 1,9 млн детей, что составляет 18% всей детской смертности, каждый день от диарейных заболеваний умирают более 5000 детей<sup>3</sup>. Исследования, проведённые в России, свидетельствуют о высокой доле инфекционных болезней в структуре общей заболеваемости (36–49%) и отсутствии тенденции к её уменьшению<sup>4</sup>. По оценкам Всемирного банка, среди 4 ведущих причин ущерба, наносимого человечеству всеми болезнями и травмами, три (диареи, кишечные гельминтозы и туберкулёз) относят к инфекционным и паразитар-

ным болезням. Ежегодно в России регистрируют 35–40 млн случаев инфекционных и паразитарных заболеваний. В индустриальных странах диарея развивается в 0,5–2,0 случаях на душу населения в год. Так, в США ежегодно регистрируют более 100 млн случаев диареи, которые составляют около 25% всех госпитализаций. В результате того, что диарейным заболеваниям подвержены трудоспособное население и дети, они наносят значимый социальный и экономический ущерб [1–3]. В течение последних десятилетий, несмотря на прогресс в области медико-социальных технологий, глобальное значение инфекционной диареи не уменьшилось, а скорее возросло в связи с высокой интенсивностью туризма и миграцией больших групп населения. Наибольшему риску неблагоприятного течения и угрожающей жизни диареи подвержены дети до 5 лет, взрослые старше 60 лет и лица со сниженным иммунитетом, к которым относят применяющих кортикостероиды, перенёсших химио- и лучевую терапию, трансплантацию органов, пересадку стволовых клеток, страдающих системными заболеваниями, живущих с синдромом приобретённого иммунодефицита, злоупотребляющих алкоголем. В 2013 г. ВОЗ разработала комплексный Глобальный план действий по профилактике и борьбе с диарей. Успешная реализация этой стратегии должна способствовать снижению смертности от диареи до менее 1,0 на 1000 человек к 2025 г. [2].

Острые кишечные инфекции (ОКИ), обусловленные диареягенными *Escherichia coli* (DEC), характеризуются поражением желудочно-кишечного тракта с развитием диарейного синдрома, интоксикации и в некоторых случаях генерализации патологического процесса (коли-сепсис, менингит, пиелонефрит, холецистит). DEC отличаются от непатогенных *E. coli* наличием определённых ге-

<sup>1</sup> Всемирная организация здравоохранения. Диарея. Основные факты. Информационный бюллетень 2017 г.

URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets>

<sup>2</sup> The United Nations Children's Fund/World Health Organization. Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. 2009. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415\\_eng.pdf?sequ](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44174/9789241598415_eng.pdf?sequ)

<sup>3</sup> World Health Organization. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD). 2013.

URL: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/global\\_action\\_plan\\_pneumonia\\_diarrhoea/en/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global_action_plan_pneumonia_diarrhoea/en/)

<sup>4</sup> Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.; 2020. 299 с.

нов вирулентности, особенностями патогенеза и клинико-эпидемиологических проявлений вызываемых ими заболеваний [3–5]. DEC в соответствии с детерминантами вирулентности классифицируют на патогенные группы (патогруппы). Специфическая природа этих детерминант наделяет каждую патогруппу способностью вызывать заболевание с характерными патологическими синдромами. Различают 6 патогрупп DEC:

- энтеропатогенные *E. coli* (EPEC);
- энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC);
- энтероинвазивные *E. coli* (EIEC);
- шигатоксин-продуцирующие *E. coli* (STEC);
- энтероагрегативные *E. coli* (EAgEC);
- диффузно-адгерентные *E. coli* (DAEC) [6–8].

По мнению ряда исследователей, выделение DAEC в отдельную патогруппу требует дополнительных экспериментальных доказательств [9]. Штаммы каждой патогруппы DEC характеризуются конкретными патогенетическими механизмами, обеспечивающими развитие воспалительного процесса в разных отделах кишечника человека, клинически проявляющегося диарейным синдромом.

Активный обмен генетической информацией обеспечивает естественное появление штаммов, обладающих наборами генов вирулентности, характерными для разных патотипов и патогрупп [7, 10]. Ярким примером является *E. coli* O104:H4, вызвавшая крупную вспышку ОКИ в Германии в 2011 г., относящаяся к «гибридной» группе — энтероагрегативных шигатоксин-продуцирующих [11]. После вспышки во многих научных исследованиях было показано, что это явление встречается чаще, чем предполагалось ранее. Поэтому термины «гибридная» и «гетерогенная» *E. coli* стали использоваться для описания новых комбинаций факторов вирулентности среди классических патотипов *E. coli* и патогрупп DEC [12–16].

### Энтеропатогенные *E. coli*

ЕPEC вызывают заболевания у детей раннего возраста с преимущественным поражением тонкого кишечника (коли-инфекция, колиэнтерит). ЕPEC обладают способностью к плотной адгезии и размножению на поверхности эпителиальной плазматической мембраны тонкого кишечника с последующим разрушением микроворсинок энтероцитов и апикальной поверхности эпителия. Потеря адсорбирующих ворсинок в зоне адгезии ЕРЕС ведёт к диарее за счёт нарушения электролитного баланса и мальабсорбции. От других патогрупп DEC ЕРЕС отличаются наличием острова патогенности (локус «сглаживания» энтероцитов), который кодирует ряд важных факторов вирулентности, в том числе белок наружной мембраны — интимин (продукт гена *eae*), необходимый для создания ключевого механизма патогенности ЕРЕС — «прикрепления и сгла-

живания» энтероцитов и плазмиду фактора адгезии ЕРЕС (pEAF), кодирующей формирующие пучки пили Vfp (Bundle-forming pili), необходимые для адгезии с эпителиальными клетками кишечника. По наличию или отсутствию pEAF ЕРЕС классифицируют на типичные (t-EPEC) и атипичные (a-EPEC). a-EPEC не имеют pEAF и, следовательно, не продуцируют Vfp [6, 17].

В 1987 г. ВОЗ признала, что ЕРЕС включают штаммы 12 O-серогрупп (O26, O55, O86, O111, O114, O119, O125, O126, O127, O128, O142 и O158) [18]. За последние 20 лет список сероваров ЕРЕС значительно расширился, в настоящее время с этой патогруппой ассоциируют штаммы 22 O-серогрупп и 60 сероваров. В **табл. 1** представлены классические и новые O:H серовары ЕРЕС.

**Таблица 1.** Серологические варианты ЕРЕС

**Table 1.** Serological variants of EPEC

O-антиген O-antigen	H-антиген H-antigen	Комментарии Comments
O18	H7	
O20	H26; H34	
O25	H1	
O26	H <sup>-</sup> ; H11	O26: H <sup>-</sup> и O26:H11 могут быть также STEC   O26: H <sup>-</sup> and O26:H11 may also be STEC
O44	H34	
O55	H <sup>-</sup> ; H6; H7	O55:H7, H10 и H <sup>-</sup> могут быть также STEC   O55:H7, H10 and H <sup>-</sup> may also be STEC
O75	H <sup>-</sup>	
O86	H <sup>-</sup> ; H8*; H27; H34	O86: H <sup>-</sup> могут быть также EAgEC O86: H <sup>-</sup> may also be EAgEC
O88	H <sup>-</sup> ; H25	
O91	H7; H <sup>-</sup>	
O103	H2*	
O111	H <sup>-</sup> ; H2; H7; H12	O111: H <sup>-</sup> могут быть также STEC O111: H <sup>-</sup> may also be STEC
O114	H <sup>-</sup> ; H2; H10; H32	
O119	H <sup>-</sup> ; H2; H6	
O125	H <sup>-</sup> ; H6; H21	O125 могут быть также EAgEC O125 may also be EAgEC
O126	H <sup>-</sup> ; H2; H21; H27	
O127	H <sup>-</sup> ; H6; H9; H21; H40	
O128	H <sup>-</sup> ; H2; H7; H8; H12	O128:H2 могут быть также STEC O128:H2 may also be STEC
O142	H <sup>-</sup> ; H6; H34	
O145	H <sup>-</sup> *; H 45*	
O157*	H8*; H10; H16*; H45	
O158	H <sup>-</sup> ; H23	

**Примечание.** \*Новый серовар ЕРЕС.

**Note.** \*New serovar EPEC.

С 1990-х гг. прогресс в понимании молекулярных аспектов патогенеза ЕРЕС позволил исследователям выйти за рамки серологических групп, которые не всегда коррелируют с заболеванием, и разработать определение, основанное на характеристике патогенности. На II Международном симпозиуме по ЕРЕС было принято следующее определение этой патогруппы DEC: «ЕРЕС — это DEC, которые вызывают характерную гистопатологию, известную как А/Е, и не продуцируют шигаподобные токсины. t-ЕРЕС обладают плазмидой вирулентности EAF (фактор адгезии ЕРЕС), которая кодирует локальную адгезию с эпителиальными клетками кишечника, пилиями Vfr, а-ЕРЕС не имеют эту плазмиду. Большинство штаммов t-ЕРЕС относят к определённым O:H сероварам» [18–20].

Эпидемиологические исследования штаммов t-ЕРЕС и а-ЕРЕС показали, что t-ЕРЕС остаются ведущей причиной тяжёлых детских диарей в развивающихся странах. В то же время а-ЕРЕС являются возбудителями ОКИ не только детей, но и взрослых в индустриально развитых странах. Штаммы t-ЕРЕС относят к возбудителям антропонозной инфекции, при которой человек является единственным источником, ведущий путь передачи — контактный, который реализуется в условиях детских стационаров и лечебно-профилактических учреждений. а-ЕРЕС вызывают диарейные заболевания у детей и взрослых, являются возбудителями зоонозных инфекций, резервуаром являются животные (чаще крупный рогатый скот), ведущим фактором передачи — пищевые продукты животного происхождения. Штаммы а-ЕРЕС представляют зоонозный риск для человека и подтверждают концепцию о том, что животные являются источником инфекции а-ЕРЕС у людей [6, 21, 22].

### Энтеротоксигенные *E. coli*

ЕТЕС остаются основной причиной спорадических и групповых «холероподобных» диарей у детей в развивающихся странах тропического и субтропического поясов; вызывают до 40% ОКИ детей раннего возраста, находящихся на искусственном вскармливании. В экономически развитых странах ЕТЕС вызывают «диарею путешественников» у туристов, посещающих неблагополучные по ЕТЕС-инфекции регионы. Среди ЕТЕС встречаются штаммы, вызывающие диарею у человека и домашних животных разных видов. Это связано со специфическими факторами колонизации и эпителиальными рецепторами кишечника, т.е. ЕТЕС, патогенные для животных, не способны колонизировать тонкий кишечник человека [23].

Ключевыми факторами патогенности ЕТЕС являются адгезия, обеспечивающая колонизацию энтероцитов, и продукция энтеротоксинов, вызывающих нарушение электролитного баланса

в клетках кишечного эпителия, приводящее к профузной диарее. Адгезия и колонизация ЕТЕС на эпителиальных клетках тонкого кишечника человека осуществляется за счёт фимбриальных факторов группы CFA (антигены факторов колонизации), кодируемых генами *cfa*, которые могут быть локализованы в хромосоме и на плаزمиде [8, 24]. Энтеротоксины — термолabile (LT) и термостабильный (ST) — различаются по свойствам и механизму действия. Оба токсина одновременно синтезируют  $\approx 5\%$  популяции ЕТЕС, LT  $\sim 25\%$ , ST  $\sim 70\%$  [6]. LT по структурным, антигенным характеристикам и механизму действия подобен холерному токсину — инактивирует регуляторный белок, контролирующий активность аденилатциклазы базолатеральной мембраны энтероцитов, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня циклического аденозинмонофосфата, стимуляции активной секреции анионов хлора и ингибированию абсорбции NaCl, что является причиной обильной диареи секреторного типа. Известны две разновидности LT-токсина: LT1 — продуцируемый штаммами, выделяемыми от человека, и LT2 — схожий с ним по строению и биологическим свойствам энтеротоксин, продуцируемый штаммами *E. coli* животного происхождения. LT1 кодируется геном *eltI*, расположенным на плазмиде, LT2 — геном *eltII*, расположенным в хромосоме [7, 8, 24]. ST вызывает в энтероцитах нарушение транспорта ионов железа, потерю электролитов и уменьшение абсорбции натрия с последующим выходом большого количества жидкости в просвет кишечника. Известны две разновидности ST: Sta (ST1) и STb (ST2). Sta включает STp («свиной» ST, ST1a) и STh («человеческий» ST, ST1b) токсины, схожие по структуре и механизму действия. Рецептором для Sta является клеточная гуанилатциклаза, её активация повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в энтероцитах, что приводит к потере электролитов и нарушению абсорбции NaCl, тем самым вызывая обильную секрецию жидкости в просвет кишечника. STb относится к группе мембрано-повреждающих токсинов. Рецептор для STb в настоящее время не установлен, в отличие от Sta не повышает уровень цГМФ, но стимулирует секрецию энтероцитами бикарбонатов, простагландина E<sub>2</sub> и серотонина. Токсины Sta и STb кодируются генами *estA* и *estB*, расположенными на плазмиде. Гены, кодирующие CFA, расположены «по соседству» с генами, кодирующими энтеротоксины, одновременная экспрессия генов *cfa* и *tox* обеспечивает вирулентность ЕТЕС. Без колонизирующих факторов энтеротоксины патогенетически инертны точно так же, как CFA-адгезины без токсинов [23].

ЕТЕС ассоциируют с ограниченным числом O-групп и O:K:H сероваров. В табл. 2 представлены

известные и наиболее распространённые серовары ETEC, вызывающие ОКИ у людей [6].

### Энтероинвазивные *E. coli*

EIEC широко распространены в странах с низким уровнем доходов, клинически протекают как бактериальная дизентерия [6, 23, 25]. Патогенез EIEC-инфекции связан со способностью бактерий проникать в слизистую оболочку толстой кишки человека, что обусловлено экспрессией хромосомных и плазмидных генов. После инвазии в эпителиальные клетки толстой кишки EIEC реплицируются внутриклеточно и распространяются в соседние клетки, вызывая воспалительное разрушение кишечного эпителиального барьера, что проявляется характерным синдромом дизентерии: наличием крови, слизи и лейкоцитов в стуле [8].

Таксономическая близость EIEC и *Shigella* spp., идентичность патогенеза, факторов и генов вирулентности проявляются в схожести клинических симптомов заболевания. Инфекционная доза EIEC значительно выше, чем у *Shigella*, а заболевания, вызываемые EIEC, в некоторых случаях протекают в более лёгкой форме [25, 26]. Важным для полного фенотипического выражения патогенности *Shigella* spp. и EIEC является наличие основного гена инвазивного плазмидного антигена H (*ipaH*), расположенного на хромосоме в составе большой плазмиды F-типа (pINV), отвечающего за размножение и распространение возбудителя в и вне эпителиальных клеток, а также в просвете кишки. Наличие pINV характерно только для *Shigella* spp. и EIEC, её потеря — редкое явление, которое определяет авирулентный фенотип штамма. Другие гены вирулентности, расположенные на внехромосомных плаزمиде, играют вспомогательную роль в обеспечении взаимодействия возбудителя с эпителием и могут быть неравномерно распределены в штаммах *Shigella* spp. и EIEC, они кодируют белки, влияющие на индукцию (*ial*) и регуляцию транскрипции (*invE*) генов инвазивности. Детекция только генов, расположенных на внехромосомных плазмиде, может приводить к ложноотрицательным результатам, т.к. штаммы часто теряют эти плазмиды [8]. Биохимические особенности EIEC были впервые описаны в 1967 г. Подобно *Shigella*, большинство штаммов EIEC не декарбоксилируют лизин, не ферментируют лактозу и, как правило, неподвижны [6, 25, 27]. За счёт таксономической близости (один геновид) EIEC и *Shigella* spp. обладают несколькими общими фенотипическими и генотипическими характеристиками, что часто затрудняет их дифференциацию, особенно в случае O-антигенных связей (перекрёстных реакций). В результате этого нередко происходит искажение интерпретации эпидемиологической информации, что затрудняет оценку реального бремени инфекций, обусловленных EIEC.

**Таблица 2.** Серологические варианты ETEC  
**Table 2.** Serological variants of ETEC

O-антиген   O-antigen	(K):H-антиген   (K):H-antigen
O6	H <sup>-</sup> ; K15:H16
O7	H <sup>-</sup> ; H18
O8	K47:NM, K25:H9; K40:H9; H10; K87:H19
O9	H <sup>-</sup> ; K9, K84:H2
O11	H27
O15	H11; H15; H45
O17	K23:H45; H18
O20	H <sup>-</sup> ; H30
O21	H21
O25	H <sup>-</sup> ; K7:H42; H16
O27	H7; H20; H27
O29	H?
O48	H26
O56	H <sup>-</sup>
O63	H12; H30
O64	H <sup>-</sup>
O65	H12
O71	H36
O73	H45
O77	H45
O78	H <sup>-</sup> ; K2:H1; H12
O85	H7
O86	H2
O88	H25
O105	H?
O114	H <sup>-</sup> ; H21
O115	H <sup>-</sup> ; H2; H40; H51
O119	H6
O126	H <sup>-</sup> ; H9; H12
O128	H7; H12; H19; H21
O133	H16
O138	K81
O139	H28
O141	H <sup>-</sup> ; H4
O147	H <sup>-</sup>
O148	H28
O149	H4; H10; H19
O153	H10
O159	H <sup>-</sup> ; H2; H4; H5; H12; H20; H21; H34; H37
O166	H27
O167	H5
O?	H2; H10; H28; K39:H32

**Примечание.** H? — неизвестный H-антиген; O? — неизвестный O-антиген.

**Note.** H? — unknown H-antigen; O? — unknown O-antigen.

С патогруппой EIEC ассоциировано ограниченное число сероваров, а именно O28ac:H<sup>-</sup>, O29:H<sup>-</sup>, O112ac:H<sup>-</sup>, O115:H<sup>-</sup>, O121:H<sup>-</sup>, O124:H<sup>-</sup>, O124:H7, O124:H30, O124:H32, O135:H<sup>-</sup>, O136:H<sup>-</sup>, O143:H<sup>-</sup>, O144:H<sup>-</sup>, O144:H25, O152:H<sup>-</sup>, O159:H<sup>-</sup>, O159:H2, O164:H<sup>-</sup>, O167:H<sup>-</sup>, O167:H4, O167:H5, O173:H<sup>-</sup> и недавно O96:H19. Некоторые из этих EIEC-ассоциированных O-антигенов, такие как O28, O112ac, O121, O124, O143, O144, O152 и O167, имеют антигенные связи с O-антигенами *Shigella* spp. [25, 27, 28].

Человек, инфицированный EIEC, служит основным источником инфекции. ОКИ, обусловленные EIEC, встречаются во всех странах, особенно в странах с низким уровнем доходов, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия способствуют их распространению [6, 29]. В некоторых странах Латинской Америки и Азии (Чили, Бразилии, Таиланде, Индии) EIEC являются частой причиной ОКИ [25]. В промышленно развитых странах вспышки EIEC редки; заболевания в основном регистрируют как спорадические случаи и часто связаны с туристами, возвращающимися из стран с высокой заболеваемостью. Вспышки EIEC были зарегистрированы в Венгрии (1959 г.), США (1970 г.), Чехословакии (1982 г.), Израиле (1990 г.). В последнее время в Европе наблюдается рост случаев EIEC-инфекций. В 2012 г. в Италии была зарегистрирована вспышка колита, охватившая более 100 человек, вызванная новым сероваром EIEC O96:H19. В 2014 г. EIEC этого серовара были причиной двух вспышек эшерихиоза в Великобритании [26, 29].

### Шигатоксин-продуцирующие *E. coli*

STEC широко распространены во всех странах, являются причиной заболеваний, связанных с пищевыми продуктами, характеризуются широким спектром клинических проявлений — от лёгкой водянистой диареи до гемоколита и гемолитического уремического синдрома (ГУС), проявляющегося в виде триады симптомов: гемолитической анемии, тромбоцитопении и острой почечной недостаточности. Естественным резервуаром STEC служит кишечник крупного и мелкого рогатого скота, свиней, реже других животных. К активным факторам передачи относятся сырые или недостаточно термически обработанные мясо, молоко, а также вторично контаминированные продукты. Больной человек может представлять потенциальную опасность для окружающих как источник [21, 30, 31].

Основным фактором вирулентности штаммов STEC является продукция одного или нескольких цитотоксинов семейства шигатоксинов (Stx), синтез которых обеспечивается генами, расположенными на ДНК конвертирующего умеренного бактериофага. Известны два типа Stx (Stx1 и Stx2). Токсин Stx1 — структурно и антигенно идентичен токсину шига *S. dysenteriae* I (90% гомологии), Stx2 — менее

60%. Штаммы *E. coli* могут продуцировать один Stx1 или Stx2 и/или одновременно оба токсина. Stx2 более вирулентен, чем Stx1 [7, 8]. Установлено, что при заболеваниях, вызванных штаммами, продуцировавшими Stx2, ГУС развивался в 6,8 раза чаще, чем при инфекциях, вызванных штаммами, продуцировавшими Stx1 или одновременно Stx1 и Stx2 [30].

STEC, которые имеют дополнительные факторы вирулентности (интимин и энтерогемолизин), ассоциированные с тяжёлым течением инфекции у человека, называют энтерогеморрагическими *E. coli* (ЕНЕС). Патогенетической особенностью ЕНЕС, в отличие от STEC, является плотная адгезия с эпителиальными клетками кишечника, как у ЕРЕС, которую обеспечивает белок наружной мембраны — интимин, кодируемый геном *eae*, расположенным в локусе «прикрепления — сглаживания/стирания» энтероцитов островка патогенности [8, 30].

Серовар *E. coli* O157:H7 был описан первым в связи со случаями гемоколита и ГУС в начале 1980-х гг. Он остаётся важным сероваром STEC в мире, с которым связаны многочисленные вспышки и спорадические случаи гемоколита, и ГУС [32–36]. Известны более 100 сероваров STEC, вызывающих инфекции у человека (табл. 3).

Многочисленные международные эпидемиологические исследования показали, что к широко распространённым сероварам *E. coli*, вызывающим заболевания человека, относят O26:H11, O45:H2, O103:H2, O111:H8, O121:H19, O145:H28, которые включены в так называемую «большую шестерку не-O157» [32, 35]. Распространённость ГУС, вызванного STEC, в среднем составляет 2,1 на 100 тыс., у детей до 5 лет — 6,1 на 100 тыс. По данным European Centre for Disease Prevention and Control, ГУС, вызванный *E. coli* O157:H7, развивается до 7% случаев при спорадических заболеваниях и в 20% — при вспышках<sup>5</sup>. Проспективные исследования, проведённые в США, показали, что при STEC-инфекциях у детей в возрасте до 5 лет ГУС развился в 12,9% случаев, 5–10 лет — в 6,8%, старше 10 лет — в 8%<sup>6</sup>.

<sup>5</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. Shiga toxin/verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (STEC/VTEC) infection. Annual epidemiological Report for 2018.

URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/shiga-toxin-verocytotoxin-escherichia-coli-annual-epidemiological-report2018.pdf>

<sup>6</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Public Health laboratories on the isolation and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) from clinical specimens. 2012. 62 p. URL: [https://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/FS\\_2012April\\_Guidance-for-PHLs-Isolation-and-Characterization-of-Shiga-Toxin-Producing-Escherichia-coli-STEC-from-Clinical.pdf](https://www.aphl.org/AboutAPHL/publications/Documents/FS_2012April_Guidance-for-PHLs-Isolation-and-Characterization-of-Shiga-Toxin-Producing-Escherichia-coli-STEC-from-Clinical.pdf); World Health Organization, Food Agriculture Organization of the United Nation. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and food: attribution, characterization, and monitoring: report. 2018. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272871>

**Таблица 3.** Серологические варианты STEC  
**Table 3.** Serological variants of STEC

О-антиген O-antigen	Н-антиген H-antigen	О-антиген O-antigen	Н-антиген H-antigen
O1	H <sup>-</sup> ; H20	O98	H <sup>-</sup> ; H25
O2	H <sup>-</sup> ; H5; H7; H29; H39	O101	H19
O4	H <sup>-</sup> ; H10	O103	H <sup>-</sup> ; H2
O5	H <sup>-</sup> ; H16	O111	H <sup>-</sup> ; H2; H8; H11; H30; H34
O6	H1; H3; H34	O112ab	H2
O7	H4	O113	H <sup>-</sup> ; H2; H4; H7; H21
O8	H19	O114	H48
O15	H <sup>-</sup> ; H27	O115	H8; H10; H18
O18	H <sup>-</sup> ; H7; H11	O116	H <sup>-</sup> ; H21
O22	H8; H16	O117	H4
O25	H <sup>-</sup>	O118	H <sup>-</sup> ; H12; H16; H30
O26	H <sup>-</sup> ; H11; H32	O121	H <sup>-</sup> ; H7; H19
O38	H21	O125	H <sup>-</sup> ; H8
O39	H4	O126	H <sup>-</sup> ; H8; H27
O40	H8	O128	H <sup>-</sup> ; H2; H8; H12; H25; H35
O43	H2	O132	H <sup>-</sup>
O45	H2	O136	H12; H16
O46	H31; H38	O139	H19
O48	H21	O145	H <sup>-</sup> ; H8; H16; H25
O49	H <sup>-</sup>	O146	H8; H21
O50	H <sup>-</sup> ; H7	O153	H <sup>-</sup> ; H21; H25
O55	H7; H10	O156	H <sup>-</sup> ; H7; H25
O65	H16	O157	H <sup>-</sup> ; H7
O69	H11	O163	H2; H19
O74	H?	O165	H <sup>-</sup> ; H19; H25
O76	H19; H25	O171	H2
O80	H <sup>-</sup>	O172	H <sup>-</sup>
O82	H8	OХ3	H21
O84	H <sup>-</sup> ; H2	O?	H2; H4; H7; H8; H10; H12; H16; H19; H21; H25; H32
O91	H <sup>-</sup> ; H10; H14; H21	OR	H <sup>-</sup> ; H2; H25

**Примечание.** O? — неизвестный O-антиген.  
**Note.** O? — unknown O-antigen.

В 2015 г. показатели STEC не-O157 и STEC O157 составили 1,65 и 0,95 случая на 100 тыс. В 2018 г. в Европейском союзе/Европейской экономической зоне зарегистрировано значительное увеличение случаев ОКИ, обусловленных STEC, и в структуре зоонозных инфекций они заняли 3-е место после кампилобактериоза и сальмонеллеза [21].

### Энтероагрегативные *E. coli*

EAgEC — патогруппа DEC, вызывающая ОКИ детей и взрослых во всех странах, наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируют среди детей младше 5 лет [6, 14, 37–40]. Метааналитические эпидемиологические исследования выявили статистически значимую связь EAgEC с диареей: острыми, продолжительными, хроническими, ВИЧ-инфицированных и путешественников.

Симптомы заболеваний, вызванные EAgEC, включают водянистую диарею часто с патологическими примесями в виде слизи и крови, тенезмы, тошноту, рвоту, субфебрильную температуру. У некоторых пациентов в зависимости от иммунного статуса, а также генетической предрасположенности может развиваться затяжная диарея продолжительностью более 14 дней. Генетическая предрасположенность к диареем, вызываемым EAgEC, была впервые установлена среди жителей Северной Америки после их посещения Мексики. Однонуклеотидные полиморфизмы, обнаруженные в промоторах генов, кодирующих интерлейкин-8, лактоферрин, CD14 и остеопротегерин, признаны индикаторами предрасположенности к хронизации диарей, обусловленных EAgEC [6, 14, 41–43].

Исследования, проведенные в Латинской Америке, Азии, Африке и бывших социалистических странах Восточной Европы, показали, что EAgEC чаще, чем другие бактериальные патогены, являются причиной диарей у детей [44]. Данные, полученные в США, Европе и Израиле, также свидетельствуют о том, что EAgEC часто вызывают диарейные заболевания у детей [6, 45]. В США показатели заболеваемости эшерихиозами, обусловленными EAgEC, у детей раннего возраста выше, чем кампилобактериозами и сальмонеллезами [14, 39]. Ряд исследователей подтверждают, что EAgEC являются ведущими бактериальными патогенами у госпитализированных с острой диареей детей как в менее развитых, так и в промышленно развитых регионах [40]. Есть данные о том, что ОКИ, вызванные EAgEC, более распространены среди взрослого населения в промышленно развитых странах по сравнению со странами развивающихся регионов. В США EAgEC были наиболее распространенным возбудителем диарей в отделениях неотложной помощи и амбулаторных клиниках среди взрослых пациентов [46]. В Японии во вспышки ОКИ, вызванные EAgEC, были вовлечены дети старшего возраста (> 5 лет) и взрослые. На африканском континенте описаны случаи диареи, обусловленные EAgEC, среди взрослого населения Мали, Нигерии и Ганы [47]. Проведенные во многих странах крупномасштабные эпидемиологические исследования показали, что частота диарей составляет примерно 3,2 эпизода на одного ребёнка, из них до 20% соответствовали продолжительной диарее (> 14 дней).

С момента первого признания EAgEC как причины хронической продолжительной диареи у индийских детей появились неоспоримые доказательства этиологической роли EAgEC при хронических диареях у детей во многих странах, в том числе Европы и Америки [14, 43]. Современные данные по эпидемиологии EAgEC-инфекции противоречивы из-за больших различий в методах выявления возбудителя, а также в возрасте и социально-экономическом статусе пациентов. В развивающихся странах EAgEC являются основным возбудителем продолжительной диареи у детей со сниженным физическим и интеллектуальным развитием, ослабленных из-за недоедания [14, 39, 40]. В последние годы в экономически развитых странах часто регистрируют спорадические случаи диарей у детей и взрослых, вызванные EAgEC, а также групповые случаи заболеваний и вспышки с пищевым путём передачи в Европе, Японии, Мексике и Индии [6, 12, 40, 43]. В Германии с 1997 г. EAgEC являются третьими по частоте выделения бактериальными патогенами у детей раннего возраста при диареях (2%) после *Salmonella* spp. (13,4%) и STEC (3,1%). Бессимптомное носительство EAgEC часто выявляют у лиц с низким социально-экономическим статусом в развивающихся странах. Длительная персистенция EAgEC при отсутствии диареи может вызывать хроническое воспаление кишечника, снижая его абсорбционную функцию, приводя к алиментарной дистрофии и задержке роста. Учитывая значительное число бессимптомного носительства EAgEC среди детей, эта патогруппа DEC оказывает значительное влияние на общественное здоровье как одна из причин нарушения физического и когнитивного развития [14]. По оценкам ВОЗ, 32% детей младше 5 лет, проживавших в бедных районах, имели задержку роста. К сожалению, дефицит роста, возникающий в раннем возрасте, полностью не обратим, и этот постоянный дефицит является маркером устойчивой потери человеческого потенциала. Задержка роста встречалась у детей, живущих не только в бедных развивающихся странах, но и в трущобах в странах со средним уровнем дохода [6, 14, 40, 43, 44, 46].

Несмотря на достаточные доказательства того, что EAgEC являются наиболее распространёнными DEC, в России они остаются менее изученными и менее известными по сравнению с EPEC, EIEC и ETEC.

В настоящее время общепризнано, что EAgEC-инфекция относится к антропонозам, резервуаром и источником инфекции является человек, однако этот вопрос продолжает изучаться [14]. Нет достоверных данных о том, что животные могут быть резервуаром и источником EAgEC [39].

EAgEC впервые были описаны в 1987 г. J. Kaper и соавт. при изучении адгезивных свойств

штаммов *E. coli*, выделенных от чилийских детей с диареей, на культуре клеток Нер-2 [7]. Штаммы характеризовались специфичным феноменом агрегационной адгезии к эпителиальным клеткам Нер-2 в виде «сложенных кирпичей/кирпичной кладки». Обнаружение феномена агрегационной адгезии *in vitro* по-прежнему остаётся «золотым стандартом» для детекции EAgEC, но требует специальных средств, занимает много времени и может встречаться у штаммов других патогрупп DEC, таких как а-EPEC [7, 46].

Таким образом, современное определение EAgEC — это диареегенные *E. coli*, которые характеризуются феноменом агрегационной адгезии к клеткам Нер-2 и не имеют основных генетических маркеров, ассоциированных с другими патогруппами DEC (EPEC, ETEC, EHEC, EIEC). EAgEC отличается от других классических патогрупп DEC широкая вариабельность антигенных свойств и генетических маркеров вирулентности [6, 12, 14]. В то же время ни один из описанных факторов вирулентности не был однозначно связан с вирулентностью EAgEC, а гены, кодирующие их, не присутствуют равномерно во всех изолированных штаммах [39]. Эксперименты *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo* убедительно показали, что EAgEC могут адгезироваться с эпителиальными клетками тощей, подвздошной и толстой кишки, образуя прочную биоплёнку с последующим цитотоксическим и провоспалительным действием.

Патогенез заболевания включает три этапа:

- обильное прилипание к слизистой оболочке кишечника;
- продукция цитотоксинов и энтеротоксинов;
- индукция воспаления слизистой оболочки [41, 47].

Для первого этапа необходимо наличие фимбриальных и афимбриальных адгезинов. У штаммов EAgEC идентифицированы несколько факторов колонизации. Этап адгезии характеризуется повышенной секрецией слизи, которая приводит к образованию прочной биоплёнки, в которую «встроены» EAgEC. На следующем этапе EAgEC оказывают цитотоксическое действие на слизистую оболочку кишечника за счёт секреции токсинов, вызывая везикуляцию микроворсинок и экструзию эпителиальных клеток. Воспаление, вызванное EAgEC, является результатом обильной колонизации слизистой оболочки кишечника [39]. Наиболее изученными адгезинами EAgEC являются фимбриии (AAF), которые опосредуют феномен агрегационной адгезии и образование биоплёнки [8, 46]. В зависимости от цитотоксического или энтеротоксического действия *in vitro* EAgEC могут синтезировать различные токсины, которые кодируются одним хромосомным локусом. *Shigella enterotoxin 1* (ShET1) — токсин, который присутствует в штам-

мах *Shigella flexneri* 2a, вызывает накопление жидкости в петлях подвздошной кишки и способствует развитию секреторной диареи, характерной для инфекций, вызванных EAgEC и *Shigella*. Термостабильный токсин энтероагрегативных *E. coli* 1 (EAST-1) гомологичен по 38-аминокислотам Ста токсину ETEC, он активирует аденилатциклазу, вызывая повышенные уровни цГМФ, способствуя развитию водянистой диареи. Ген, кодирующий EAST1 (*astA*), встречается у ~ 40% EAgEC и среди штаммов других патогрупп: 100% STEC O157:H7, 41% ETEC, 22% EPEC, а также у 38% штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов без симптомов ОКИ [14, 41]. EAST1 может присутствовать у комменсальных штаммов *E. coli*. Два белка Pet и Pic — аутотранспортёры сериновой протеазы *Enterobacteriaceae* (SPATE), из которых Pet — цитотоксин, изменяющий цитоскелет энтероцитов, приводит к округлению и отслоению клеток, и Pic — «многозадачный» белок, который опосредует гемагглютинацию, расщепление и гиперсекрецию слизи, колонизацию кишечника, расщепление поверхностных гликопротеинов. SPATE являются иммуногенными белками, о чём свидетельствует наличие в сыворотке крови антител против Pet и Pic у детей, перенёсших диарею, вызванную EAgEC. Секретируемый EAgEC антиагрегационный белок дисперзин, кодируемый геном *aap*, связывается с липополисахаридом, нейтрализуя отрицательный заряд бактериальной поверхности, что приводит к проекции AAF и, как следствие, диспергированию по слизистой оболочке кишечника. Дисперзин может присутствовать в штаммах других патогрупп DEC и комменсальных *E. coli* [46].

Недавно было предложено дифференцировать штаммы EAgEC на подгруппы: типичные (t-EAgEC) и атипичные (a-EAgEC). Это деление основано на наличии или отсутствии гена *aggR*, который кодирует активатор транскрипции экспрессии как хромосомных, так и плазмидо-кодируемых факторов вирулентности, включая AAF и дисперзин [39, 46]. Выказано предположение, что t-EAgEC имеют больший патогенный потенциал [40, 48]. Ряд исследователей указывают на возникновение вспышек диареи, вызванных a-EAgEC [6, 14]. У детей с ОКИ нередко выделяют a-EAgEC, в ряде случаев чаще, чем t-EAgEC [39].

Мультиплексные ПЦР-анализы, нацеленные на детекцию большого количества генов (*aggR*, *aaf*, *aap*, *aatA*, *pic*, *pet* и *astA*), кодирующих адгезины, цитотоксины, энтеротоксины и секретируемые белки, были использованы для обнаружения штаммов EAgEC [40, 47]. Несмотря на то что такие белковые компоненты, как дисперзин, Pic, ShET1, EAST-1 и Pet, участвуют в вирулентности EAgEC, ни один из них не присутствует во всех штаммах, поэтому предложено использовать triplex-ПЦР для выявле-

ния 3 генов (*aggR*, *aatA* и *aaiA*), которая упрощает и унифицирует детекцию EAgEC, включая t-EAgEC и a-EAgEC [14]. В исследовании ряда авторов показано, что комбинация генов вирулентности может зависеть от географического региона [40, 48], в связи с этим международный микробиологический надзор за EAgEC может улучшить надлежащий диагностический алгоритм [39].

Большое количество среди EAgEC штаммов в R-форме является препятствием при серотипировании, приводящим к большому количеству нетипируемых штаммов [14, 40, 48]. Тем не менее в настоящее время идентифицированы штаммы 11 серологических групп (и серовариантов) EAgEC: O3:H2; O7:H-; O15:H18; O44:H18; O51:H11; O77:H18; O86:H-; O86:H2; O111:H21; O126:H27; O127:H2; O144:H49; ONT:H21; ONT:H33, однако они не являются единственными для этой патогруппы DEC.

В последние годы появились данные о EAgEC как возбудителях инфекций внекишечной локализации: мочевыводящих (циститы, пиелонефриты) и желчевыводящих путей (холангиты, холециститы). Маркеры вирулентности EAgEC обнаружены в штаммах UPEC, выделенных из мочи [16, 49]. Также сообщалось о наличии маркеров UPEC в коллекциях штаммов EAgEC [50]. Эти данные показали, что некоторые штаммы EAgEC могут вызывать инфекции мочевыводящих путей. Недавно EAgEC были признаны возбудителями случаев уросепсиса и менингита [13].

### Диффузно-адгерентные (прикрепляющиеся) *E. coli*

Патогруппа DAEC включает штаммы, гетерогенные по продукции многочисленных фимбриальных и афимбриальных адгезинов, которые определяют их специфическую диссеминированную адгезию к эпителиальным клеткам HeLa или Hep-2 [8, 9]. Некоторые исследователи считают, что из-за трудностей классификации и идентификации DAEC роль этого возбудителя при ОКИ требует дополнительных эпидемиологических исследований [51].

DAEC выявляют не только у человека, но и у животных (крупный рогатый скот, птицы, свиньи). Клинические проявления заболеваний включают диарейный синдром, боли в животе, обезвоживание и лихорадку. Не существует «уникальных» клинических симптомов, специфичных для ОКИ, вызванных DAEC. В экономически развитых странах у детей с диареей распространённость DAEC ниже, чем других патогрупп DEC. В развивающихся странах на их долю в структуре DEC приходится до 18% [51].

Долгое время патогенность и эпидемиологическое значение DAEC являлись предметом споров и в настоящее время ещё остаются под вопросом. Некоторые исследователи связывают штаммы DAEC с

диареей детей и взрослых, другие показывают, что ДАЕС могут присутствовать без клинических симптомов ОКИ в кишечнике человека всех возрастных групп. Острая диарея, обусловленная ДАЕС, — относительно новая проблема, имеющая значение для общественного здравоохранения [8, 9].

Адгезины семейства Afa/Dr, ответственные за диффузный фенотип адгезии, являются основными факторами вирулентности в патогенезе ДАЕС. Установлено, что ген *daaC*, который «распознает» консервативную область оперонов Afa/Dr, чаще встречается в штаммах, выделенных от пациентов с диареей, чем в контрольной группе здоровых лиц [51]. Однако в некоторых исследованиях штаммы ДАЕС, экспрессирующие Afa/Dr, с одинаковой частотой выделяли от больных с диареей и в контрольной группе здоровых лиц, что позволило предположить, что в патогенезе могут участвовать дополнительные факторы вирулентности: адгезины, идентичные UPEC, такие как AfaE-I, AfaE-II, AfaE-III, AfaE-V и F1845, ассоциированные с диарейными штаммами ДАЕС; секретируемый токсин-аутооттранспортёр, принадлежащий к семейству SPATE [9, 48]. Большое разнообразие генов, кодирующих адгезины, затрудняет выявление инфекций, вызванных ДАЕС, что способствует исключению этих патогенов при рутинной диагностике инфекций желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей.

### Заключение

Изучение возбудителей ОКИ занимает одно из центральных мест в медицинской микробиологии. С давних пор с *E. coli* ассоциировался диарейный синдром, в то же время они рассматривались в качестве представителя микробиоты кишечника. С открытием ПЦР и высокопродуктивного секвенирования нового поколения представления о роли *E. coli* как возбудителя диарейных заболеваний и как резидента кишечной микробиоты изменились, при этом научный интерес к данной бактерии не только не исчез, но и приобрёл новое значение. Если в основе исследований в данном направлении, положившим начало дифференциации *E. coli* и вызываемых ими заболеваний, был положен фенотипический метод серотипирования по O- и H-антигенам, то в настоящее время всё более актуальной становится молекулярно-генетическая характеристика конкретного штамма *E. coli*, изучение генов патогенности, резистентности и сиквенса-типов и др.

Во многом интерес к *E. coli* обусловлен высокой долей заболеваний эшерихиозами в общей структуре инфекционной патологии. В результате проведения профилактических мер и адекватных подходов к терапии ряд инфекций удаётся контролировать, но заболевания, вызванные ДАЕС, остаются распространёнными и часто крайне тяжёлыми.

Во многом это связано не только с эволюцией генома *E. coli* — появлением новых и/или вирулентных гибридов, но и с широким применением антимикробных препаратов в клинической практике, что способствует формированию высокопатогенных полирезистентных бактериальных клонов — «супербактерий».

Внутривидовое генетическое разнообразие популяции *E. coli* диктует необходимость изменения критериев оценки патогенного потенциала штаммов возбудителя.

### ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Антипов М.О., Миндлина А.Я. Эпидемиологическая характеристика наиболее актуальных болезней органов пищеварения инфекционной природы в регионах России. *Профилактическая медицина*. 2020;23(3):76–80. Antipov M.O., Mindlina A.Ya. Epidemiological characteristics of most relevant digestive system diseases of infectious nature in the regions of Russia. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2020;23(3):76–80. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20202303176> EDN: <https://elibrary.ru/lwbvds>
2. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A., et al. 2017 infectious diseases society of America clinical practice guidelines for the diagnosis and management of infectious diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 2017;65(12):e45–80. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cix669>
3. Ковалев О.Б., Новокшонов А.А., Россина А.Л. и др. Характеристика острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар г. Москвы. *Детские инфекции*. 2017;16(3):59–63. Kovalev O.B., Novokshonov A.A., Rossina A.L., et al. Characteristics of acute intestinal infections in children hospitalized in the clinic in Moscow. *Children Infections*. 2017;16(3):59–63. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-3-59-63> EDN: <https://elibrary.ru/zgrwvhr>
4. Либенко В.Н., Катарбаев А.К., Мустафина К.К., Головенко М.В. Клинико-эпидемиологические особенности эшерихиозов у детей на современном этапе. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2016;(1):159–63. Libenko V.N., Katarbaev A.K., Mustafina K.K., Golovenko M.V. Clinical and epidemiological features of escherichiosis among children today. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016;(1):159–63. EDN: <https://elibrary.ru/ykolhn>
5. Bok E., Mazurek J., Mys A., et al. Comparison of commensal *Escherichia coli* isolates from adults and young children in Lubuskie Province, Poland: virulence potential, phylogeny and antimicrobial resistance. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(4):617. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15040617>
6. Gomes T.A.T., Elias W. P., Scaletsky I.C.A., et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Braz. J. Microbiol.* 2016;47(Suppl. 1):3–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015>
7. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004;2(2):123–40. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>
8. Geurtsen J., de Been M., Weerdenburg E., et al. Genomics and pathotypes of the many faces of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Rev.* 2022;46(6):fuac031. DOI: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuac031>
9. Chellapandi K., Ralte L., De Mandal S., et al. Diffusely adherent *E. coli* burden in low socio-economic pediatric population. *J. Med. Microbiol.* 2019;8(5-6):44–55.
10. Карцев Н.Н., Светоч Э.А., Ершова М.Г. и др. Характеристика диареогенных эшерихий, выделенных от детей в

- возрасте до 5 лет в г. Ярославль. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(4):249–53. Kartsev N.N., Sve-toch E.A., Ershova M.G., et al. The characteristic of diarrheagenic *Escherichia* separated from children aged under 5 years old in Yaroslavl. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(4):249–53.  
DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-63-4-249-253>  
EDN: <https://www.elibrary.ru/yxjguo>
11. Santos A.C.M., Santos F.F., Silva R.M., et al. Diversity of hybrid- and hetero-pathogenic *Escherichia coli* and their potential implication in more severe diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:339.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00339>
  12. Chattaway M.A., Jenkins C., Rajendram D., et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* have evolved independently as distinct complexes within the *E. coli* population with varying ability to cause disease. *PLoS One*. 2014;9(11):e112967.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112967>
  13. Herzog K., Dusel J.E., Hugentobler M. Diarrheagenic enteroaggregative *Escherichia coli* causing urinary tract infection and bacteremia leading to sepsis. *Infection*. 2014;42(2):441–4.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-013-0569-x>
  14. Hebbelstrup Jensen B., Olsen K.E., Struve C., et al. Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014;27(3):614–30.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00112-13>
  15. Lee J.G., Han D.S., Jo S.V., et al. Characteristics and pathogenic role of adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease: Potential impact on clinical outcomes. *PLoS One*. 2019;14(4):0216165.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216165>
  16. Nunes K.O., Santos A.C.P., Bando S.Y., et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* with uropathogenic characteristics are present in feces of diarrheic and healthy children. *Pathog. Dis.* 2017;75(8). DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx106>
  17. Pakbin B., Brück W.M., Rossen J.W.A. Virulence factors of enteric pathogenic *Escherichia coli*: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(18):9922. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22189922>
  18. Kaper J. Defining EPEC. In: Proceedings of the International Symposium on Enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC). *Rev. Microbiol.* 1996;27:130–3.
  19. Carlino M.J., Kralicek S.E., Santiago S.A., et al. Quantitative analysis and virulence phenotypes of atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) acquired from diarrheal stool samples from a Midwest US hospital. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1–21. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1824562>
  20. Mare A.D., Ciurea C.N., Man A., et al. Enteropathogenic *Escherichia coli* — a summary of the literature. *Gastroenterol. Insights*. 2021;12(1):28–40.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/gastroent12010004>
  21. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. *EFSA J.* 2016;14(12):e04634. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4634>
  22. Xu Y., Bai X., Wang H., et al. High prevalence of virulence genes in specific genotypes of atypical enteropathogenic *Escherichia coli*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017;7:109.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00109>
  23. Hoseinzadeh T., Ghanbarpour R., Rokhbakhsh-Zamin F. Phylogenetic background of enterotoxigenic and enteroinvasive *Escherichia coli* from patients with diarrhea in Sirjan, Iran. *Iran. J. Microbiol.* 2016;8(3):187–92.
  24. Fleckenstein J.M., Kuhlmann F.M. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infections. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2019;21(3):9.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0665-x>
  25. Pasqua M., Michelacci V., Di Martino M.L., et al. The intriguing evolutionary journey of enteroinvasive *E. coli* (EIEC) toward pathogenicity. *Front. Microbiol.* 2017;8:2390. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02390>
  26. Michelacci V., Tozzoli R., Arancia S., et al. Tracing back the evolutionary route of enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) and *Shigella* through the example of the highly pathogenic O96:H19 EIEC clone. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020;10:260. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00260>
  27. Hendriks A.C.A., Reubsaet F.A.G., Kooistra-Smid A.M.D. Genom-wide association studies of *Shigella* spp. and enteroinvasive *Escherichia coli* isolates demonstrate an absence of genetic markers for prediction of disease severity. *BMS Genomics*. 2020;21(1):138.  
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12864-020-6555-7>
  28. DebRoy C., Fratamico P.M., Yan X., et al. Correction: comparison of O-antigen gene clusters of all O-serogroups of *Escherichia coli* and proposal for adopting a new nomenclature for O-typing. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154551.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154551>
  29. Newitt S., MacGregor V., Robbins V., et al. Two linked enteroinvasive *Escherichia coli* outbreaks, Nottingham, UK, June 2014. *Emerg. Infect. Dis.* 2016;22(7):1178–84.  
DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2207.152080>
  30. Эмирова Х.М., Толстова Е.М., Каган М.Ю. и др. Гемолитико-уремический синдром, ассоциированный с шига-токсин-продуцирующей *Escherichia coli*. *Нефрология*. 2016;20(2):18–32. EDN: <https://www.elibrary.ru/vpuytz>
  31. Emirova Kh.M., Tolstova E.M., Kagan M.Yu., et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga-toxin-producing *Escherichia coli*. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(2):18–32. EDN: <https://www.elibrary.ru/vpuytz>
  32. Koutsoumanis K., Alltnde A., Alvarez-Ordóñez A., et al. Pathogenicity assessment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) and the public health risk posed by contamination of food with STEC. *EFSA J.* 2020;18(1):e05967.  
DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5967>
  33. Tack D.M., Ray L., Griffin P.M., et al. Preliminary incidence and trends of infections with pathogens transmitted commonly through food — foodborne diseases active surveillance network, 10 U.S. Sites, 2016–2019. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020;69(17):509–14.  
DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6917a1>
  34. Joseph A., Cointe A., Kurkdjian P.M., et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: a narrative review. *Toxins (Basel)*. 2020;12(2):67.  
DOI: <https://doi.org/10.2290/toxins12020067>
  35. Bai X., Ylinen E., Zhang J., et al. Comparative genomic of Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from pediatric patients with and without hemolytic uremic syndrome from 2000 to 2016 in Finland. *Microbiol. Spectr.* 2022;10(4):e0066022.  
DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.00660-22>
  36. Koutsoumanis K., Alltnde A., Alvarez-Ordóñez A., et al. Whole genome sequencing and metagenomics for outbreak investigation, source attribution and risk assessment of food-born microorganisms. *EFSA J.* 2019;17(12):e05898.  
DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5898>
  37. Valilis E., Ramsey A., Sidiq S., DuPont H.L. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* — a poorly appreciated enteric pathogen: Systematic review. *Int. J. Infect. Dis.* 2018;76:82–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.09.002>
  38. Макарова М.А., Кафтырева Л.А. Генетическое разнообразие штаммов энтероагрегативных *Escherichia coli*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020;65(11):707–11. Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Genetic diversity of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2020;65(11):707–11.  
DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-11-707-711>  
EDN: <https://elibrary.ru/oiaqfu>

39. Соколова Е.Д., Галтаева А.М., Замурий О.Ю. и др. Полимерная цепная реакция в диагностике острых кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре: возможности и проблемы. *Инфекция и иммунитет*. 2016;6(3):225–31. Sokolova E.D., Galtaeva A.M., Zamurii O.Yu., et al. Acute enteric infections polymerase chain reaction assay in pediatric practice: opportunities and challenges. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2016;6(3):225–31. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-3-225-231> EDN: <https://elibrary.ru/wwwllt>
40. Jenkins C. Enteroaggregative *Escherichia coli*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2018;416:27–50. DOI: [https://doi.org/10.1007/82\\_2018\\_105](https://doi.org/10.1007/82_2018_105)
41. Boisen N., Østerlund M.T., Joensen K.G., et al. Redefining enteroaggregative *Escherichia coli* (EAEC): genomic characterization of epidemiological EAEC strains. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14(9):e0008613. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008613>
42. Ellis S.J., Crossman L.C., McGrath C.J., et al. Identification and characterization of enteroaggregative *Escherichia coli* subtypes associated with human disease. *Sci. Rep.* 2020;10(1):7475. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64424-3>
43. Pabalan N., Jarjanazi H., Steiner T.S. Meta-analysis in microbiology. *Indian J. Med. Microbiol.* 2014;32(3):229–35. DOI: <https://doi.org/10.4103/0255-0857.136547>
44. Estrada-Garcia T., Perez-Martinez I., Bernal-Reynaga R., Zaidi M.B. Enteroaggregative *Escherichia coli*: a pathogen bridging the North and South. *Curr. Trop. Med. Rep.* 2014;1(2):88–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40475-014-0018-7>
45. Zhou S.X., Wang L.P., Liu M.Y., et al. Characteristics of diarrheagenic *Escherichia coli* among patients with acute diarrhea in China, 2009–2018. *J. Infect.* 2021;83(4):424–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.001>
46. Hebbelstrup Jensen B., Adler Sørensen C., Hebbelstrup Rye Rasmussen S., et al. Characterization of diarrheagenic enteroaggregative *Escherichia coli* in Danish adults-antibiotic treatment does not reduce duration of diarrhea. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018;8:306. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00306>
47. Elias W.P., Navarro-Garcia F. Enteroaggregative *Escherichia coli*. In: *Escherichia coli in the Americas. Chapter 2*. Springer;2016:27–57. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45092-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45092-6_2)
48. Llorente M.T., Escudero R., Ramiro R., et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as etiological agent of endemic diarrhea in Spain: a prospective multicenter prevalence study with molecular characterization of isolates. *Front. Microbiol.* 2023;14:1120285. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1120285>
49. Ferro T.A.F., Moraes F.C., Da Silva A.M., et al. Characterization of virulence factors in enteroaggregative and atypical enteropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from children with diarrhea. *Adv. Infect. Dis.* 2012;2(4):135–42. DOI: <https://doi.org/10.4236/aid.2012.24022>
50. Adwan G., Adwan K., Bourince H. Molecular characterization of some *E. coli* strains theoretically responsible for both intestinal and extraintestinal infections. *Int. J. Med. Res. Health Sci.* 2016;5(6):158–63.
51. Tanabe R.H.S., Dias R.C.B., Orsi H., et al. Characterization of uropathogenic *Escherichia coli* reveals hybrid isolates of uropathogenic and diarrheagenic (UPEC/DEC) *E. coli*. *Microorganisms*. 2022;10(3):645. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10030645>
52. Abbasi P., Kargar M., Doosti A., et al. Molecular detection of diffusely adherent *Escherichia coli* strains associated with diarrhea in Shiraz, Iran. *Arch. Pediatr. Infect. Dis.* 2017;5(2):e37629. DOI: <https://doi.org/10.5812/pedinf.37629>

#### Информация об авторе

Макарова Мария Александровна<sup>✉</sup> — д.м.н., в.н.с. лаб. кишечных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры медицинской микробиологии СЗГМУ имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, makmaria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

Статья поступила в редакцию 26.06.2023;  
принята к публикации 08.08.2023;  
опубликована 28.08.2023

#### Information about the author

Mariia A. Makarova<sup>✉</sup> — D. Sci. (Med.), leading researcher, Laboratory of enteric infection, Saint-Peterburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; assistant professor, Department of medical microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, makmaria@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

The article was submitted 26.06.2023;  
accepted for publication 08.08.2023;  
published 28.08.2023