

© Деміховська О.В., 2011
УДК 616.34-022:576.89(430)

О.В. Деміховська

ЕПІДЕМІЯ ЕНЕС-ІНФЕКЦІЇ У НІМЕЧЧИНІ

Відомство охорони здоров'я та соціального захисту федеральної землі Мекленбург-Померанія
(Німеччина)



*Спалах інфекції, зумовленої *E. coli*, що продукує шига-токсин (ЕНЕС), в 2011 р. був найбільшим у Німеччині і найбільшим спалахом гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) у всьому світі. Наведено епідеміологічну, клінічну і мікробіологічну характеристику цього незвичайного спалаху. Описані заходи, до яких вдавалися заклади охорони здоров'я і безпеки продовольства Німеччини та Європи, щоб ідентифікувати причинного агента і фактори передачі збудника з метою недопущення подальших випадків хвороби.*

Ключові слова: епідемія, ЕНЕС-інфекція, Німеччина.

Червень 2011, Німеччина...

Перші сторінки газет величезними буквами сповіщають про нові жертви смертельної кишкової інфекції, що призводить до ниркової недостатності. ЕНЕС... Ця аббревіатура збудника, який більшість населення за звичкою називає вірусом, декілька тижнів не зникає зі сторінок преси, радіо та телебачення. Після повідомлення з Гамбургу про те, що збудник знайдено на огірках з Іспанії, салатні свіжі огірки лежать на полицях супермаркетів незаймані за смішною ціною у 10 центів за штуку. Іспанія скаржить на європейській спільноті

на безпідставні звинувачення Німеччини щодо огірків, які нібито стали причиною епідемії смертельної інфекції. Після огірків підозра падає на помідори, усі види зеленого салату та паприки, взагалі на всі овочі, які вживають сирими. Німецькі фермери, які влітку не можуть продати свій зелений товар, зазнають величезних збитків.

Політики усіх рівнів сперечаються за право першими оголосити причини епідемії, які наступного дня спростовуються фахівцями.

Декілька тижнів тривала ця майже детективна історія пошуків причини епідемії, за якою стежила не тільки вся Німеччина, але й увесь світ. Тільки тоді, коли інфекція пішла на спад, зійшла з перших сторінок газет і новин, і політики поступились місцем фахівцям, настав час тверезого й ретельного наукового аналізу.

В основу цієї оглядової статті покладено офіційні звіти німецьких та європейських організацій про розслідування причин епідемії станом на кінець липня 2011 р. Автор залишає за собою право на коментарі очевидця та дискусію.

Отже, залишимо емоції й перебільшення і віддамося науковим фактам.

Збудник і хвороба до епідемії 2011 р.

Escherichia coli – звичайний комменсал кишкової мікрофлори людини. Завдяки обміну плазмідами (бактеріофагами) з іншими представниками родини *Enterobacteriaceae* може набувати патогенних властивостей та спричиняти кишкові розлади. Розрізняють 5 типів діарея-генних *E. coli*, а саме: ентеротоксигенні (ЕТЕС), ентероінвазивні (ЕІЕС), ентеропатогенні (ЕРЕС), ентероадгезивні або ентероагративні (ЕАggЕС) та ентерогеморагічні (ЕНЕС) [1]. Залежно від набутих факторів патогенності клінічна картина кишкових розладів набуває ознак або холери з водянистими випорожненнями («діарея мандрівників» через ЕТЕС з холероподібним екзотоксином), або дизентерії з кров'янистими випорожненнями (ЕІЕС без токсину або ЕНЕС з шигаподібним екзотоксином).

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Фактор адгезивності ентеропатогенних *E. coli*, так званий інтимін, що кодується геном *eae* («*attaching and effacing*»), сприяє адгезії *E. coli* до епітелію кишки. Таке саме призначення мають фімбрії ентероагрегативної *E. coli*. Проте ні адгезин, ні фімбрії не призводять до інвазії, тому випорожнення залишаються водянистими, хоча захворювання у дітей триває довго й перебігає здебільшого тяжко.

Раніше різні типи патогенних *E. coli* з метою лабораторної діагностики можна було досить просто підпорядкувати за допомогою серотипування за соматичним термостабільним О-антигеном та додатково за термолабільним (джгутиковим) Н-антигеном. Кожному типу патогенних *E. coli* більш-менш відповідали певні серотипи за О-антигеном (наприклад, O26, O111 та O157:H7 належали до ЕНЕС). В еру панування молекулярно-біологічних методів лабораторної діагностики підпорядкування до певного типу здійснюється після визначення відповідних генів.

Ентерогеморагічна *E. coli* (ЕНЕС) володіє цілим спектром патогенних факторів, головним з яких є цитотоксин. Він кодується помірним бактеріофагом і викликає загибель клітин *HeLa* та *Vero in vitro* (тому іноді його називають веротоксин). За властивостями та патологічною дією веротоксин нагадує екзотоксин *Shigella dysenteriae*, звідти ще одна назва – шигатоксин (*stx*). Шигатоксин буває двох типів: шигатоксин типу 1 та типу 2 (*stx 1*, *stx 2*), які кодуються різними генами. Більшість ЕНЕС продукує шигатоксин 1, рідше виявляються ЕНЕС з шигатоксином 2 або двома разом (*stx 1* та *stx 2*). Але саме *stx 2* частіше асоціюється з гемолітико-уремічним синдромом (ГУС). Одним із специфічних для ЕНЕС фактором патогенності є інтимін, який кодується геном *eae* (аналогічно ЕРЕС). Завдяки комбінації цитотоксичних та адгезивних факторів патогенності ЕНЕС викликає тяжкі ураження слизової оболонки кишки, які проявляються кров'янистими випорожненнями (перша клінічна ознака ЕНЕС-інфекції), а також приблизно у кожного десятого захворілого ускладнюється ГУС. Ця системна мікроангіопатична гемолітична анемія в поєднанні з нирковою недостатністю є головною загрозою життю пацієнта з ЕНЕС-інфекцією.

Згідно з німецьким законом про захист від інфекцій (Infektionsschutzgesetz, IfSG [2]) та стандартних визначень випадків інфекцій [3], обов'язковій реєстрації підлягають випадки ЕНЕС-гаст-

роентериту, якщо доведено утворення шигатоксину імуноферментним (ІФМ) чи молекулярно-біологічним методом (ПЛР) у пробах калу та (або) в ізольованій культурі *E. coli*.

Діагностика ентеропатичного ГУС здійснюється, навпаки, за клінічними ознаками і не потребує лабораторного підтвердження виділенням відповідного штаму *E. coli*. Характерна триада клінічних ознак ГУС, а саме гостра ниркова недостатність, гемолітична анемія та тромбоцитопенія. Проте наявність неінфекційних причин гемолітичного синдрому виключає можливість підпорядкування хвороби як ЕНЕС-інфекції.

За даними офіційної реєстрації [4], з 2001 по 2010 рр. у Німеччині було зареєстровано всього 696 випадків гемолітично-уремічного синдрому. Кількість зареєстрованих випадків ЕНЕС-інфекції коливалась щорічно від 925 до 1 183 випадків (захворюваність 1,21 на 100 тис. населення). Майже половина усіх захворілих на ЕНЕС і дві третини хворих на ГУС були молодше 5 років, тобто ЕНЕС завжди була насамперед дитячою інфекцією.

Найбільш відомий збудник ЕНЕС-інфекції – це штам *E. coli* O157:H4, який, починаючи з першого повідомлення в 1977 р., викликав чимало спалахів інфекції у всьому світі [5]. У Німеччині частка цього серотипу збудника ЕНЕС-інфекції ледве досягає 20 %. Серед найбільш розповсюджених токсигенних штамів *E. coli* у різні роки знайдені серотипи O26, O91, O103 та O145.

Головним резервуаром ЕНЕС-інфекції вважаються жуйні тварини, насамперед корови, вівці, кози. Проте людина є не менш важливим джерелом збудника, бо тривале безсимптомне носійство токсигенних *E. coli* продовжує передачу інфекції контактним шляхом після вибухових спалахів, пов'язаних із вживанням контамінованих фекаліями продуктів тваринного походження (наприклад, сире молоко, термічно не оброблене м'ясо або ковбаси). У літературі описані декілька спалахів, пов'язаних із вживанням сирих овочів (шпинат, пророщене насіння) [5]. Варто уваги, що в багатьох випадках, незважаючи на ретельний лабораторно-епідеміологічний аналіз, джерело збудника для контамінованого продукту так і не було знайдено.

Узагальнена епідеміологічна характеристика ЕНЕС-інфекції до 2011 р. представлена у таблиці 1.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Ознаки ЕНЕС-інфекції у Німеччині в доепідемічний період (2001-2010 рр.) і в період епідемії 2011 р.
[4-6]

Ознака	2001-2010	2011 (травень-липень)
Епідеміологія		
Рівень захворюваності:		
на ЕНЕС-гастроентерит: абс.	9915 (всього)	3075*
на 100 тис. нас. (щорічно)	1,21 (1,02-1,38)	3,66
на ГУС: абс.	696 (всього)	732*
на 100 тис. нас. (щорічно)	0,08 (0,05-0,14)	0,86
Співвідношення		
ГУС / ЕНЕС-гастроентерит	1 : 15	1 : 4,2
% ГУС від ЕНЕС-інфекції	6,6 %	19,0 %
Летальність: абс.(%)		
ЕНЕС-гастроентерит	<0,01 %	17* (0,55 %)
ГУС	3-5 %	28* (3,8 %)
Середній вік (медіана)		
ЕНЕС-гастроентерит	17,5 років	47 років **
ГУС	8 років	43 роки **
% дітей до 5 років		
з ЕНЕС-гастроентерит	48,9 %	6,3 %**
з ГУС	68,7 %	1,4 %**
% жінок серед захворілих:		
на ЕНЕС-гастроентерит	61 %	59 %**
на ГУС	56 %	68 %**
Сезонність	Протягом року	Травень-липень
Фактори передачі	Продукти тваринництва (молоко, м'ясо), овочі	Пророщене насіння
Географічна розповсюдженість	Усі регіони Німеччини	Переважно 5 північних федеральних земель
Інкубаційний період	3-4 дні (для O157)	8 днів (2-15)
Клініка:		
Розвиток ГУС після початку гастроентериту (в середньому)	7 днів (для O157)	5 днів
Ускладнення ГУС	Тривала ниркова недостатність	Неврологічні (напр. <i>Status epilepticus</i>)
Збудник:		
Серотип	Різні, найчастіше O26, O91, O103, O157	O104:H4
Токсин	Шигатоксин типу 1 (stx 1)	Шигатоксин типу 2 (stx 2a)
Інші фактори патогенності	Інтимін (eae)	Адгезивні фібрії (AAF/I)
Антибіотикорезистентність	Звичайна для <i>E. coli</i> чутливість до багатьох АБ	<i>ESBL</i> -продуцент, мультирезистентність

Примітки: * – тільки підтверджені випадки, згідно з німецьким стандартним визначенням [7], станом на 25.07.2011.

** – середній вік і частка від «ранніх» випадків (у травні-червні 2011) [5].

Актуальна епідемія ЕНЕС-інфекції у Німеччині

Збудник

Штам *E. coli*, який спричинив епідемію у північній Німеччині, за багатьма ознаками відрізняється від штамів, що циркулювали поза епідемією [6, 8, 9]. Перш за все, він має дуже рідкий серотип O104:H4, який не охоплюється звичайним набором діагностичних сироваток для клінічних

лабораторій. Шляхом секвенування було доведено, що епідемічний штам має 93 % подібності з одним із відомих EaggEC-штамів з Центральної Африки, що мають людське походження, причому епідемічний штам має адгезивні фібрії першого типу (AAF/I) на відміну від більшості інших EaggEC (AAF/III).

До ЕНЕС-специфічних властивостей належить тільки шигатоксин, що кодується бактеріофагом.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Головна відмінність *E. coli* O104:H4 від більшості позаепідемічних ЕНЕС-штамів – це тип шигатоксину 2 (субтип 2a), а також відсутність гену *eae*, що кодує інтимін. За попередніми спостереженнями, 97 % штамів, знайдених у дітей, хворих на гемолітико-уремічний синдром у Німеччині та Австрії, мали інтимін. І навпаки, у штамів, ізолюваних від дорослих з ГУС, інтиміну здебільшого не було [5].

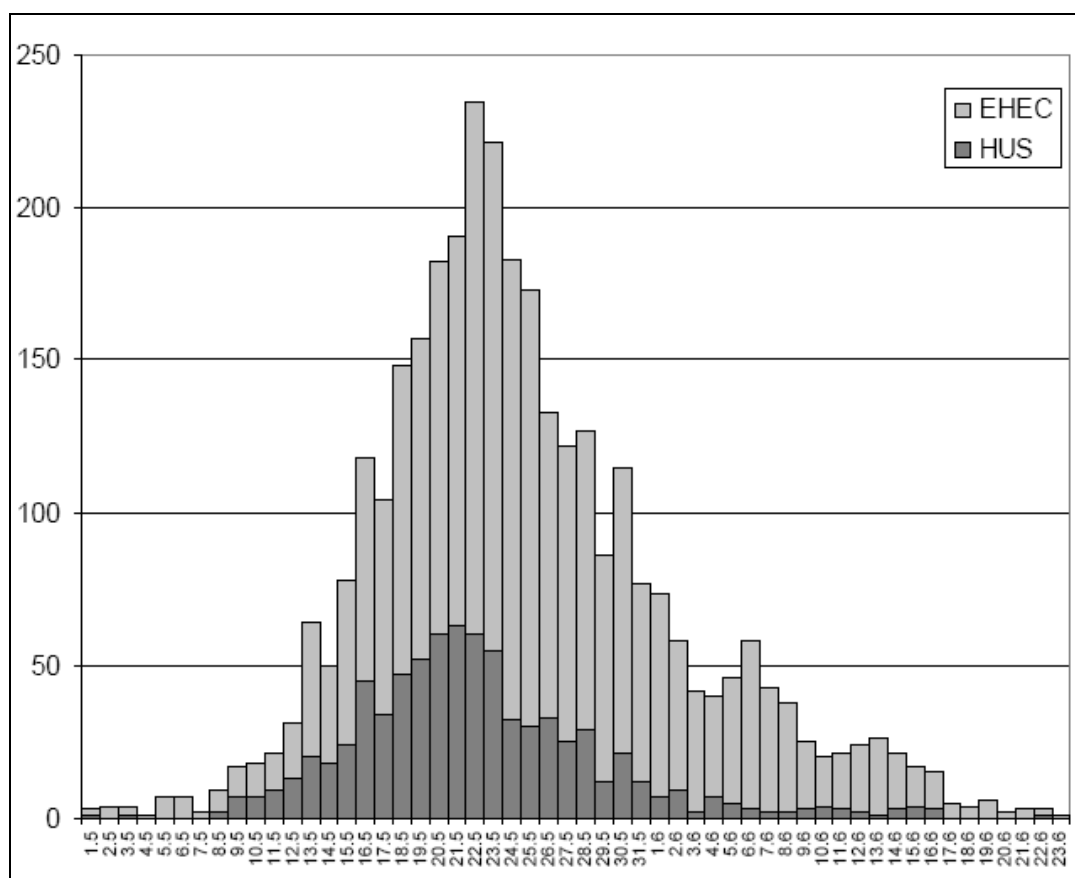
Ще одна додаткова властивість епідемічного штаму – його незвичайна антибіотикорезистентність, завдяки продукції β-лактамаз широкого спектру дії (ESBL – *Extended-Spectrum Beta-Lactamase*). Це робить штам нечутливим до усіх β-лактамних антибіотиків, включаючи третє поколі-

ння цефалоспоринів. Плазмід, яка відповідає за продукцію ESBL в епідемічному штаму, аналогічна найчастішому типу плазмід, що знайдена у нозокоміальних штамів ESBL-*E. coli*.

Таким чином, епідемічний штам є найвірогідніше рекомбінантом двох патогенних *E. coli*, причому він має більше спільного з ентероагрегативною *E. coli* (EaggEC), ніж з ентерогеморагічною (EHEC).

Епідеміологія

Підозра на великий спалах ЕНЕС-інфекції виникла після 19 травня 2011 р. у Гамбурзі. Пік захворюваності був зареєстрований 22 травня. Розподіл випадків ЕНЕС-гастроентериту та ГУС у травні-червні 2011 року зображений на мал. 1.



Мал. 1. Кількість випадків гастроентериту, спричиненого *E. coli* O104:H4 (EHEC), та гемолітико-уремічного синдрому (HUS), зареєстрованих у Німеччині з 1.05 до 23.06.2011 [6].

26 липня 2011 р. Інститут Р. Коха офіційно оголосив закінчення спалаху на підставі відсутності нових випадків ЕНЕС-інфекції протягом трьох тижнів [10]. Згідно з цим заключним повідомлен-

ням, під час спалаху ЕНЕС-інфекції, спричиненої штамом O104:H4, станом на 25 липня 2011 р. у Німеччині зареєстровано всього 4 321 випадок ЕНЕС-інфекції, **включаючи усі підозрілі випад-**

ки. Серед них 852 хворих на ГУС та 3 469 випадків ЕНЕС-гастроентериту (без розвитку ГУС). Серед усіх 50 померлих 18 хворіли на ЕНЕС-гастроентерит та 32 на гемолітико-уремічний синдром [10]. Згідно з даними Європейського Центру з контролю за інфекціями (ECDC), станом на 26.07.11 р. ще у 12 країнах Європи поза Німеччиною зареєстровано 125 випадків *E. coli* O104:H4-інфекції, серед яких 76 хворих на гастроентерит та 49 – на ГУС з одним летальним випадком. Найбільша кількість випадків після Німеччини зареєстрована у Швеції (53 хворих, з них 18 – на ГУС з одним летальним випадком) [11]. Проте майже всі ці захворювання, за винятком Франції, так чи інакше були пов'язані з випадками у Німеччині (подорожі, контакти).

Відмінності актуальної епідемії порівняно з попередніми роками узагальнені у таблиці 1.

Клініка

Усі хворі на ГУС були госпіталізовані. Частка госпіталізованих з ЕНЕС-гастроентеритом склала 59 %.

Клінічна картина епідемічних випадків ЕНЕС-інфекції відрізнялась подовженим інкубаційним періодом (табл. 1), а також тяжкістю симптомів і перебігом хвороби. ЕНЕС-гастроентерит перебігав у більшості випадків з дизентерієподібними симптомами, а саме з кров'яним проносом і спастичними болями у животі. Блювання як третій симптом гастроентериту виявляли частіше у дітей, ніж у дорослих. Майже у кожного п'ятого хворого (18-20 %) значно раніше, ніж було описано, іноді вже на другий день після початку гастроентериту (у середньому через 5 днів) розвивався гемолітико-уремічний синдром.

Згідно зі стандартним визначенням епідемічного випадку [7], клінічний діагноз ентеропатичного гемолітико-уремічного синдрому підтверджується у разі, якщо після початку гастроентериту розвиваються принаймні два із наступної тріади симптомів, а саме: 1 – гемолітична анемія, 2 – тромбоцитопенія ($\leq 150\ 000$ клітин/мл), 3 – порушення ниркових функцій, визначене як принаймні один з наступних критеріїв: обмеження функцій нирок (наприклад, підвищення креатиніну у сироватці крові, олігурія (<500 мл сечі на добу) або ниркова недостатність (анурія <100 мл сечі на добу); протеїнурія; гематурія.

За спостереженнями клініцистів, щоденні лабораторні аналізи крові з визначенням кількості тромбоцитів, а також рівня креатиніну та лактатдегідрогенази дозволяли раніше розпізнати ГУС [5].

Частота і швидкість розвитку ентеропатичного ГУС, підвищена летальність та додаткові неврологічні ускладнення свідчать про тяжкий перебіг ЕНЕС-інфекції і, мабуть, є наслідком особливих токсигенних та адгезивних властивостей збудника.

Лабораторна діагностика ЕНЕС-інфекції

Важливість швидкої, чутливої та специфічної лабораторної діагностики збудника в умовах епідемії не підлягає сумніву. У повсякденній практиці рутинних лабораторій ЕНЕС-інфекція завжди належала до найбільш трудомістких розділів мікробіологічної діагностики, бо, окрім класичної мікробіології з етапом збагачення матеріалу та двох етапних серотипувань ізольованої культури, вимагала ще комплексу додаткових методик (ІФА або ПЛР) для визначення шигатоксину. За цих умов негативний результат можна було одержати через 24 год, позитивний з виділенням ізольованої токсигенної культури – мінімум через 48 год. Лабораторна діагностика епідемічного штаму додатково ускладнювалась неможливістю серологічної ідентифікації *E. coli* комерційними груповими та типовими сироватками. За цими обставинами ключову роль в індикації епідемічного штаму *E. coli* відіграло визначення шигатоксину (оптимально типу 2) чи генів, які його кодують. Консультативна лабораторія з ГУС при університеті Мюнстера, володіючи великим досвідом та найбільш повною колекцією ЕНЕС-штамів, розробила методику полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) для молекулярно-біологічного визначення епідемічного штаму та запропонувала її як швидкий метод діагностики для клінічних лабораторій Німеччини [8]. Преса миттєво підхопила цю пропозицію як сенсаційний «швидкий і доступний» метод діагностики «бактерії-вбивці». Фахівці ж досить прохолодно сприйняли цей метод, бо, незважаючи на відмінне обладнання багатьох німецьких клінічних лабораторій, далеко не кожна з них готова швидко впровадити метод від референсної лабораторії. Запропоновано декілька селективних середовищ, на яких колонії епідемічного штаму *E. coli* відрізняються від нормальної кишкової палички. Для *E. coli* O157 вже давно використовувався сорбітол-МасConkey-агар (SMAC), на якому вище зазначена бактерія, що ферментує сорбітол, утворює синьо-фіолетові колонії на відміну від жовтих або прозорих колоній «нормальної» *E. coli*. Епідемічний штам *E. coli* виростає на цьому середовищі у вигляді зелених колоній. Але більш важливою і надійною диференційно-діагностичною ознакою епідемічного штаму, без сумніву, є продукція ESBL. На ринку діагнос-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

тичних середовищ Німеччини ESBL-скринінг агар вже давно знайшов своє застосування. Проте мікробіологічна діагностика епідемічного штаму *E. coli* й досі залишається багатоетапною і складною. Усі рекомендації референсних лабораторій завжди є тільки рекомендованими, і остаточну схему діагностики кожна лабораторія визначає самостійно, виходячи зі своїх можливостей. Токсигенні штами з підозрою на *E. coli* O104:H4 кожна мікробіологічна лабораторія Німеччини має надіслати для підтвердження до референсної лабораторії (РЛ) бактерійних ентеритів при ІРК. Там після повного молекулярно-генетичного аналізу видається остаточний результат.

Пошуки причини епідемії та заходи для її припинення

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, з'ясувати причини спалаху кишкової інфекції можна шляхом епідеміологічних досліджень за типом «випадок-контроль», когортних досліджень і досліджень обмежених осередків (*cluster*). В основу цих досліджень покладені опитування захворілих про те, які саме страви чи продукти вони споживали у певний час відповідно інкубаційному періоду. Паралельне опитування і порівняння частки вживання кожного продукту чи страви здоровими та статистична обробка довершують дослідження [12].

Незабаром після початку спалаху (а саме 23 травня) в Інституті Роберта Коха була створена спеціальна оперативна група епідеміологів, яка провела у Гамбурзі перше дослідження («випадок-контроль») з приводу ЕНЕС-інфекції. Спочатку як вірогідні фактори передачі були відкинуті продукти тваринництва, як то молоко чи м'ясо. Під підозрою підпали сирі овочі. Знахідка епідемічного штаму *E. coli* на огірках з Іспанії та офіційна рекомендація Управління захисту споживачів і безпеки їжі (BVL, BfR) утриматися від споживання сирих овочів, а саме томатів, салатів, огірків, посяли серед населення паніку. Але повторні широкомасштабні дослідження гамбурзького продуктового ринку виявилися безрезультатними: жодної позитивної на епідемічний штам проби з овочів.

3 червня 2011 р. відбулося перше засідання міжвідомчої групи фахівців, створеної з ініціативи Федерального Міністерства харчування, сільсько-го господарства та захисту споживача, метою якого стало «визначення контамінованого харчового продукту та припинення епідемії». До складу цієї групи, названої Task Force ЕНЕС, увійшли провідні експерти відомств і дослідних інститутів усіх рівнів, включаючи європейський [6].

Завдяки дуже ретельному когортному дослідженню осіб, які у період з 12 по 16 травня вживали їжу в одному з ресторанів м. Любека (Північна Німеччина), під підозру підпало пророщене насіння. Невдачі попередніх досліджень пояснювалися тим, що пророщене насіння як самостійна страва майже не використовується, проте входить до складу багатьох салатів. Цього разу вдалося за допомогою фотографій, а також точних рецептів тих страв, які 176 опитаних осіб куштували майже місяць тому, довести, що усі особи (31), які захворіли на ЕНЕС/ГУС після харчування у цьому ресторані, їли у складі інших салатів пророщене насіння.

Наступним кроком було з'ясувати, звідки одержано рестораном пророщене насіння. Таким чином було знайдено невелике підприємство у Нижній Саксонії, яке вирощувало цей делікатесний продукт з насіння, одержаного, наприклад, з Єгипту. Простеження шляхів доставки готового пророщеного насіння до пунктів споживання привело до 41 осередку з більш ніж 300 випадками ЕНЕС-інфекції на території 6 федеральних земель [13, 14]. 10 червня споживачам було офіційно оголошено нові рекомендації, які реабілітували огірки, томати і салат, але категорично забороняли вживати пророщене насіння.

Отже, фактор передачі – контамінований продукт – знайдено, населення попереджено. Але як збудник потрапив на цей продукт, де знаходиться дійсне джерело інфекції? У пошуках відповіді на це питання фахівці обстежили персонал підприємства, воду, яка застосовувалась для виробництва, та сировину – не пророщене насіння.

На момент обстеження усі проби виявились негативними (вільними від *E. coli* O104:H4). Поглиблені епідеміологічні дослідження довели, що з багатьох видів насіння тільки насіння *Trigonella foenum-graecum* найвірогідніше містило збудника. Цей вид насіння був імпортований у Німеччину з Єгипту та вироблявся у певні дні тижня. Саме у ці дні працювали 3 співробітники, які захворіли на ЕНЕС-інфекцію. Аби довести, чи були вони джерелом збудника, чи самі стали жертвами контамінованого продукту, виявилось неможливим.

Вирішальну роль у визначенні джерела зіграв відносно невеликий спалах ЕНЕС-інфекції у Франції наприкінці червня. 12 випадків ЕНЕС/ГУС-інфекції із *E. coli* O104:H7 було зареєстровано після вживання пророщеного вдома насіння того ж самого сорту, імпортованого з Єгипту однією з компаній у Великій Британії, тобто цілком незалежно

від Німеччини. Цей факт дав підставу оголосити контаміноване насіння *Trigonella foenum-graecum*, імпортоване з Єгипту у 2009 р., причиною ЕНЕС-інфекції у Німеччині та Франції.

У звіті федерального інституту з оцінки ризику (BfR) від 11 липня 2011 р. [14] надається детальний огляд літератури про надзвичайну стійкість *E. coli* O157 у зовнішньому середовищі, а саме до висихання, низьких і високих температур та рН, до 2 % розчину хлору, до солі і кислоти, випромінювання та інших засобів консервації або деконтамінації харчових продуктів. Подібні експерименти з епідемічним штамом *E. coli* O104 ще не проведені або не опубліковані. Наводяться дані про те, що ентерогемолітична або агрегативна кишкова паличка легко утворює біоплівки, у складі яких особливо довго зберігає життєздатність. Не виключено знаходження збудника не тільки на поверхні, але й усередині насіння.

Тому єдиний надійний засіб знищення ЕНЕС-збудника на харчових продуктах – це термічна обробка мінімум дві хвилини до 72 °С у ядрі або комбінація температури та підвищеного тиску. Складність елімінації контамінованого продукту полягає у тому, що насіння *Trigonella foenum-graecum* входить до складу або використовується для виготовлення багатьох продуктів, наприклад прянощів (гірчиця, карі), чаїв, сиру тощо.

Згідно з наполегливими рекомендаціями Європейського комітету з безпеки їжі (EFSA), а також німецького федерального інституту з оцінки ризику (BfR), контаміновані партії імпортованого насіння мають бути вилучені від виробника або приватного споживача. Надалі слід утримуватись від вживання термічно не обробленого пропущеного насіння [15].

Знайти і вилучити усе насіння, підозріле на контамінацію, – наступна мета німецьких та європейських організацій, які відповідають за безпеку їжі та захист споживача.

Мета системи охорони здоров'я на сучасному етапі – мінімізувати розповсюдження інфекції контактним шляхом серед людей як у Німеччині, так і в Європі взагалі. Враховуючи розповсюджене і тривале бактеріоносійство патогенної *E. coli*, особливу увагу слід приділяти лабораторним дослідженням перехворілих і контактних осіб. Треба вживати заходів з обмеження контактів носіїв або недопущення їх до виготовлення їжі чи виробництва харчових продуктів. Для профілактики зараження досить ретельного дотримання особистої та кухонної гігієни [16].

Дискусія

Для українського фахівця, вихованого на теорії Л.В. Громашевського, було б мабуть зайвим нагадувати, що джерело класичної кишкової інфекції, якою є також ЕНЕС-інфекція, це людина, механізм передачі – фекально-оральний з трьома шляхами передачі: контактним, водним та з їжею. Пошуки фактору передачі, тобто, наприклад, визначення, який саме продукт чи страва містила збудника і спричинила зараження захворілих, мають допоміжне значення для знаходження власне джерела збудника.

В епідеміологічній практиці на Заході пошуками фактору передачі, який потім, принаймні у широкій пресі, і називається причиною спалаху, починається і часто закінчується епідеміологічне розслідування. Мабуть ще й тому, що головне питання, що постає перед епідеміологами, це «Що робити?», а не «Хто винен?».

Однією з особливостей організації профілактичних і протиепідемічних заходів при кишкових інфекціях у Німеччині є те, що існує чітке розмежування функцій між службами охорони суспільного здоров'я, що має справу тільки з людьми, та захисту споживача і безпеки їжі (харчових продуктів), що в особі ветеринарної служби має право контролювати і досліджувати виробництво їжі на усіх етапах (але тільки неживі предмети). Коли йдеться, наприклад, про осередок кишкової інфекції, німецький епідеміолог (назвемо його так) не має права взяти на дослідження залишки підозрілих продуктів, а має викликати для цього колегу-ветеринара.

З початком цієї епідемії стало ясно, що тільки спільні, координовані дії приведуть до бажаного ефекту. Так, вже через два тижні після початку епідемії з ініціативи і під керівництвом Управління захисту споживачів та безпеки їжі у Німеччині (BVL) була створена міжвідомча група фахівців (Task Force ЕНЕС), метою якої стало «визначення контамінованого харчового продукту та припинення епідемії». До групи увійшли фахівці загальнонімецьких дослідницьких інститутів (RKI, BfR), європейських організацій (EFSA, ECDC), а також представники земельних (місцевих) адміністративних органів.

Дуже активними, але часом нічим не стриманими і непередбачуваними учасниками усіх подій були засоби масової інформації.

Комплексна робота фахівців у всіх напрямках дозволила виявити спочатку продукт, який послужив фактором передачі, а потім місце (підприєм-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ство), звідки цей продукт потрапив до споживача і спричинив захворювання. Проте майже для двох третин усіх захворілих фактор передачі так і не був з'ясований.

Не можна переоцінити грандіозну роботу з вивчення епідемічного штаму. У лічені дні був розшифрований плазмідний склад цієї рекомбінантної кишкової палички. Молекулярно-біологічний аналіз епідемічного штаму і порівняння його з усіма відомими ентеропатогенними штамами із колекцій референсних лабораторій Інституту Роберта Коха (Берлін) та Університету Мюнстера дозволяє передбачити його походження від людини. У літературі описані спорадичні випадки захворювань, зумовлених stx2-позитивною *E. coli* O104:H4, зокрема один випадок у Фінляндії після поїздки в Єгипет [14].

Мабуть саме комплекс незвичайних властивостей епідемічного штаму (stx 2, відсутність інтиміну, ентероаггегативні фімбрії) пояснює особливості клініки (подовжений інкубаційний період, частота і швидкість розвитку ГУС після ЕНЕС-гастроентериту) та демографічного розподілу захворілих (переважно дорослі та жінки).

Але джерело збудника для контамінованого насіння так і не знайдено, хоча шукати його, за даними епідеміологічних досліджень, слід поза Європою.

Епідемія ЕНЕС-інфекції мала також економічні наслідки. Після відкритих дебатів у пресі з приводу пошуків причини епідемії населення й досі купує на 30 % менше зеленого салату, ніж звичайно у цей сезон. Європейська рада виділила 227 млн Євро на відшкодування втрат фермерам. Найбільшу суму одержали підприємці Іспанії (71 млн), Польща, Італія та Нідерланди отримали відповідно 46, 34 та 27 млн. 16 млн, одержані німецькими фермерами, не покривають половину втраченого, як було їм обіцяно у розпал епідемії.

З початком липня 2011 р. кількість випадків ЕНЕС-інфекції у Німеччині знизилася до звичайної захворюваності для даного сезону. Епідемічний штам *E. coli* O104:H4 поступився місцем іншим різноманітним серотипам ентеропатогенної і токсигенної кишкової палички. Три тижні (тобто два максимальних інкубаційних періоди) не було зареєстровано жодного нового випадку *E. coli* O104:H4-інфекції. Це дало підставу Інституту Роберта Коха 26 липня 2011 р. офіційно оголосити закінчення спалаху.

Проте, зважаючи на тривалий період безсимптомного бактеріоносійства у певній кількості пе-

рехворілих, не виключено виникнення поодиноких випадків через контактний шлях передачі.

Висновки

1. Спалах у Німеччині можна характеризувати як найбільшу епідемію ЕНЕС-інфекції в країні та найбільший спалах ГУС в усьому світі.

2. Збудник – *E. coli* O104:H4 виробляє шигатоксин типу 2 та володіє численними плазмідами з додатковими факторами вірулентності, у тому числі мультирезистентністю до антибіотиків за рахунок продукції ESBL.

3. Клініка (подовжений інкубаційний період, частота і швидкість розвитку ГУС після ЕНЕС-гастроентериту) та демографічний розподіл захворілих (переважно дорослі й жінки) відрізняє епідемію у Німеччині від усіх раніше описаних спалахів ЕНЕС-інфекції, наприклад з *E. coli* O157.

4. Фактор передачі – контаміноване насіння *Trigonella foenum-graecum*, яке було імпортовано з Єгипту, пророщене німецьким підприємством і вжито сирим багатьма споживачами. Джерело збудника, яким, за непрямыми ознаками, має бути людина, не було знайдено.

Література

1. Pathogenic *E. coli*. *Online Textbook of Bacteriology*. – University of Wisconsin–Madison Department of Bacteriology. – <http://www.textbookofbacteriology.net/e.coli.html>.
2. Federal Ministry of Justice. Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz – IfSG). [Regulation on preventing and control of infectious diseases in humans (Act on protection against infection)]. 20 Jul 2000. German. – <http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/ifsg/gesamt.pdf>
3. Robert Koch Institute (RKI). Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungen- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. [Case definitions for the surveillance of notifiable infectious diseases in Germany]. RKI. 2007. German. – http://www.rki.de/cln_178/nn_200710/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Falldefinition.templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Falldefinition.pdf
4. Robert Koch Institute (RKI). SurvStat@RKI. Berlin.: RKI. [Accessed 26 July, 2011]. German. – <http://www3.rki.de/SurvStat>
5. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany : Preliminary Report / Frank C., Werber D., Cramer J.P. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1106483?query=featured_home&#t=abstract
6. RKI: Technical Report EHEC/HUS O104:H4 Outbreak Germany, May/June 2011. – http://www.rki.de/cln_178/nn_217400/EN/Home/EHEC_Report,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHEC_Report.pdf
7. Robert Koch Institute (RKI). Case definition for HUS-cases associated with the outbreak in the spring 2011 in Germany. – http://www.rki.de/cln_116/nn_217400/EN/Home/

HUS_Case_definition,templated=raw,property=publicationFile.pdf/HUS_Case_definition.pdf

8. , Characterisation of the Escherichia coli strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study / Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W. et al. // Lancet Infect. Dis. – 2011, published online June 23, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70165-7

9. RKI. National Reference Center for Salmonellas and other bacterial enteric pathogens. Characterization of EHEC O104:H4. – http://www.rki.de/cln_151/nn_217400/EN/Home/EHECO104,templated=raw,property=publicationFile.pdf/EHECO104.pdf

10. RKI: EHEC/HUS O104:H4 – Der Ausbruch wird als beendet betrachtet. Pressemitteilung vom 26.07.2011 [RKI. The outbreak is finished. Press release on 26.07.2011. German]. – http://www.rki.de/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2011/11_2011.html

11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Shiga toxin-producing E. coli (STEC): Update on outbreak in the EU (26 July 2011, 11:00) – http://ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvicelists/ECDCC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=1165&RootFolder=%2Fen%2Factivities%2Fsciadvicelists%2FECDC%20Reviews

12. WHO: 2008. Foodborne Disease Outbreaks: Guidelines for Investigation and Control. – http://www.who.int/foodsafety/publications/foodborne_disease/outbreak_guidelines.pdf

13. European Food Safety Authority (EFSA). Tracing seeds, in particular fenugreek (Trigonella foenum-graecum) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing E. coli (STEC) O104:H4 2011 Outbreaks in Germany and France. European Food Safety Authority, technical report. [published on 5 July 2011]. – <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/176e.pdf>.

14. BfR: Bedeutung von EHEC O104:H4 in Bockshornkleesamen, die zu anderen Lebensmitteln als Sprossen und Keimlingen weiterverarbeitet werden. Stellungnahme Nr. 031/2011 des vom 26. Juli 2011 [Federal Institute for Risk Assessment. Meaning of EHEC O104:H4 in the fenugreek seeds which are processed to other food than sprouts and shoots (germ buds)].

Statement from 26.07.2011. German. – http://www.bfr.bund.de/cm/343/bedeutung_von_ehec_o104_h4_in_bockshornkleesamen_die_zu_anderen_lebensmitteln_als_sprossen_und_keimlingen_weiterverarbeitet_werden.pdf

15. Federal Institute for Risk Assessment. (BfR) EHEC: BfR, BVL and RKI issue specified consumption recommendations for uncooked sprouts and shoots (germ buds) // Press release Nr. 23/2011 on 21.07.2011

16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Public health advice on prevention of diarrhea illness with special focus on Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC), also called verotoxin – producing E.coli (VTEC) or enterohaemorrhagic E. coli (EHEC). Prevention measures. [June, 11, 2011]. – http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/escherichia_coli/prevention_measures/Pages/prevention_measures.aspx.

EHEC OUTBREAK IN GERMANY

O.V. Demikhovska

SUMMARY. The outbreak of Shiga-toxin-producing E. coli (EHEC) in year 2011 was the largest HUS/EHEC outbreak event in Germany and the largest haemolytic-uraemic syndrome (HUS) outbreak around the world that has ever been described. This review provides descriptive epidemiologic, clinical and microbiologic information on this unusual outbreak. The efforts of all levels of public health and food-safety authorities in Germany and Europe to identify the causative agent and the vehicle of infection in order to prevent further cases of disease were described.

Key words: outbreak, EHEC, Germany.

Отримано 1.08.2011 р.