ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

УДК 616.981.48:615.33.015

Л. А. Кафтырева, С. А. Егорова, М. А. Макарова,
А. В. Забровская, Л. В. Сужаева, Ю. А. Артамонова

ВСПЫШКИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ *ESCHERICHIA COLI* O104:H4, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В СТРАНАХ ЕВРОПЫ, И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

ФБУН Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

С 8 мая по 17 июля 2011 г. в двух европейских странах (Германия и Франция) были зарегистрированы вспышки острой кишечной инфекции (ОКИ) с пищевым путем передачи, обусловленные *E. coli* O104:H4. Эпидемиологически обе вспышки были связаны с одним и тем же фактором передачи — пряно-ароматическим представителем семейства бобовых — фенугреком (латинское название *Trigonella foenum-graecum*). Фенугрек также известен как пажитник греческий, пажитник голубой, шамбала, треуголка, верблюжья трава, синий козий трилистник, гуньба и др. Растение широко используют во многих странах в качестве добавок к различным блюдам. В качестве пряности используют семена, соединяя их с другими специями. Молодые, нежные листочки добавляют в различные салаты, супы и соусы. Из проросших семян («ростков») также готовят салаты. По данным ВОЗ и Европейского центра по контролю за заболеваниями (ECDC) на 22.07.2011 г., общее число заболевших в Германии, Франции, в других странах Евросоюза и за его пределами достигло 4075 человек, из них 50 случаев закончились смертельным исходом [1, 2]. Возбудитель *E. coli* O104:H4 продуцировал шига-подобный токсин и принадлежал к группе энтерогеморрагических эшерихий (ЭГЭК). В международной литературе для их обозначения используют синонимические аббревиатуры: ЕНЕС (enterohemorrhagic *E. coli*), VTEC (verotoxin- или verocytotoxin producing *E. coli*) и STEC (shiga-like toxin-producing/shigatoxin-producing *E. coli*), так как они способны продуцировать экзотоксины, практически идентичные цитотоксину (шига-токсину) возбудителя дизентерии Григорьева—Шига (*Shigella dysenteriae* 1). В Германии, начиная с 8 мая, практически ежедневно в пяти северных территориях (Гамбург, Слезвик-Холштейн, Бремен, Мекленбург-Ворпоммерн и Нижняя Саксония) были зарегистрированы 3935 случаев заболеваний. У части пациентов (21,8%) на фоне

положительной динамики ОКИ развивался гемолитико-уремический синдром (ГУС). Франция сообщила о вспышке ОКИ, зарегистрированной в регионе Бордо 24.06.2011 г. Всего в этом регионе было выявлено 17 случаев ОКИ, у 7 пациентов развился ГУС (41,2%). Заболевшие во Франции не посещали Германию и не имели контактов с больными ОКИ. Эксперты-эпидемиологи признали эту вспышку самостоятельной, не связанной со случаями в Германии [3, 4].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что на территории Германии возникла крупная вспышка ОКИ с пищевым путем передачи, которую по ряду эпидемиологических параметров можно трактовать как эпидемию. Пик регистрации случаев заболеваний приходился на 22 мая, когда вспышка была официально зарегистрирована. Среди заболевших преобладали лица от 20 лет и старше (88%), женщины составляли около 70%. Аналогичные случаи ОКИ, нередко с развитием ГУС, кроме Германии и Франции, также отмечены в 14 странах Европы и Северной Америки: Австрия (5 случаев), Великобритания (7), Греция (1), Дания (25), Испания (2), Люксембург (2), Нидерланды (11), Норвегия (1), Польша (3), Чехия (1), Швейцария (5), Швеция (53), а также Канада (1) и США (6). Почти все заболевшие в мае-июне 2011 г. посещали северные районы Германии или имели контакты с лицами, заболевшими ОКИ, вовлеченными в эту вспышку [1, 2].

Эпидемиологическое расследование, проведенное на основе когортного исследования, позволило ретроспективно с высокой степенью вероятности выявить фактор передачи в двух вспышках (Германии и Франции) — ростки фенугрека, которые применяли в качестве добавок к различным салатам. Эпидемиологи Германии установили, что контаминированные ростки фенугрека поступили из сельскохозяйственного предприятия в Нижней Саксонии, что соответствует географическому распространению случаев заболеваний в Германии. Возбудитель заболеваний *E. coli* O104:H4 был выделен из ростков на этом предприятии. В Германии при расследовании семейного очага ОКИ из сырых ростков фенугрека были выделены штаммы *E. coli* O104:H4, идентичные возбудителю, вызвавшему заболевания. Эти ростки были пророщены в домашних условиях, из семян фенугрека, приобретенных в розничной сети. Вспышка ОКИ, возникшая в июле во Франции, подтвердила гипотезу о факторе передачи немецкой вспышки: семена фенугрека, используемые для получения ростков, поступившие к местным производителям или в розничную продажу, были контаминированы *E. coli* O104:H4. Именно семена явились причиной контаминации ростков, предназначенных для употребления в пищу. Дальнейшее расследование показало, что вспышки в Германии и Франции связаны с одной партией семян фенугрека, поступившей из Египта от одного экспортера (известно, что в 2010 г. Евросоюз импортировал из Египта около 49 000 тонн различных семян). В настоящий момент реализуются меры по изъятию из продажи и уничтожению всех партий семян фенугрека, импортированных в период с 2009 по 2011 гг., а также приостановлен импорт семян фенугрека и других семян из Египта до 31.10.2011 г. [5, 6].

Не ясным пока остается вопрос о контаминации семян, которая могла произойти на любом этапе пищевой цепочки — производство, транспортировка, упаковка и распределение по торговым сетям.

Вспышка в Германии имела некоторые эпидемиологические, клинические и микробиологические особенности по сравнению с ранее описанными случаями инфекций, вызванных ЕНЕС, где группой риска являлись дети дошкольного возраста; доля

заболевших мужчин и женщин была примерно одинакова. Особенность вспышки, возникшей в Германии, заключалась в том, что наиболее пораженной группой были взрослые (88% заболевших старше 20 лет), и в первую очередь — женщины (более 70%) [7].

Клинические особенности заболевания заключались в более продолжительном инкубационном периоде (в среднем 8 дней), пациенты не имели выраженной лихорадки (средняя температура составляла 37,5°C), гемоколит чаще развивался у взрослых, чем у детей (96% и 50% соответственно), практически у всех заболевших отмечались боли в животе. Рвота чаще наблюдалась у детей, чем у взрослых (69% и 20% соответственно). У большинства пациентов не были выявлены изменения показателей крови (количество лейкоцитов находилось в пределах нормы, уровень С-реактивного белка повышался до 15–35 мг/л). Важной характерной особенностью была высокая частота развития ГУС — у 25% пациентов с гемоколитом на 4–6 день заболевания появлялись признаки ГУС (микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения и нарушение функции почек). Следует отметить, что во время данной вспышки период от начала диареи до возникновения симптомов ГУС был короче, чем при инфекции, вызванной *E. coli* 0157 (7 дней). Клинической особенностью данной вспышки являлось развитие у 50% пациентов с ГУС тяжелых неврологических симптомов (от дезориентации и когнитивной диссоциации до ступора или тяжелых, угрожающих жизни судорожных припадков), несмотря на улучшение клинических и лабораторных показателей ГУС. Некоторые пациенты повторно госпитализировались через 3–4 дня после выписки из стационара [3, 7, 8].

Большая часть пациентов выздоравливала на 5–10 день заболевания без назначения этиотропного лечения. Специалисты ВОЗ не рекомендуют назначать при ОКИ, вызванных ЕНЕС, антимикробную и противодиарейную терапию, поскольку отмечено, что она способствует высвобождению большого количества шига-токсина возбудителем, что повышает частоту развития ГУС. Немецкие специалисты, на примере текущей вспышки, не рекомендуют использовать фторхинолоны, ко-тримоксазол, аминогликозиды и фосфомицин для лечения ЕНЕС-инфекции. В случае если по клиническим показаниям пациенту необходима антимикробная терапия, то препаратами выбора должны быть карбапенемы [9].

Возбудителем вспышек в Германии и Франции является *E. coli* редкого серотипа O104:H4. В предыдущие годы находки этого возбудителя были отмечены дважды в Германии в 2001 г. и один раз в Корее в 2005 г. Кроме того, согласно данным ECDC, в 2004–2009 гг. десять человек были инфицированы *E. coli* O104 в странах Евросоюза. Однако возбудитель этой серогруппы ранее не вызывал вспышек ОКИ с таким числом заболевших и выраженной тяжестью заболевания [10].

Для того чтобы понять уникальность данного возбудителя, следует отметить, что в процессе эволюции некоторые *E. coli* приобрели гены, кодирующие различные факторы вирулентности, и стали патогенными для человека [11]. В зависимости от комбинации факторов вирулентности в штаммах возбудителя и особенностей патогенеза заболеваний различают пять основных «патогрупп» *E. coli* — возбудителей ОКИ: 1) энтеротоксигенные (ЕТЕС), продуцирующие энтеротоксины и вызывающие заболевания, клинически похожие на холеру; 2) энтероинвазивные (ЕИЕС) — способные к инвазии и размножению в эпителиальных клетках слизистой толстого кишечника за счет наличия факторов инвазии, как и у возбудителей шигеллезов; вызывают заболевания, клинически не отличимые от дизентерии; 3) энтеропатогенные (ЕПЕС) — имеют

факторы адгезии, вызывают ОКИ преимущественно у детей раннего возраста; 4) энтероаггративные (ЕАЕС или ЕАggЕС); 5) энтерогеморрагические (ЕНЕС). Последние две группы имеют прямое отношение к ситуации, возникшей в Европе весной 2011 г. ЕАЕС/ЕАggЕС — гетерогенная группа микроорганизмов, которая имеет большой набор факторов вирулентности. Вклад каждого фактора в возникновение диареи изучен не до конца. Большинство штаммов имеют плазмиду 60–65MDa (pAA), которая кодирует агрегативно-адгезивные фимбрии ААF/I и ААF/II (ведущий фактор, участвующий в специфической адгезии ЕАЕС). Отмечено, что штаммы обладают способностью к размножению и агрегации на поверхности кишечного эпителия у лиц с ослабленной сопротивляемостью к инфекции (дети раннего возраста, лица пожилого возраста, ВИЧ-инфицированные). В настоящее время идет интенсивное изучение этой группы эшерихий. Штаммы ЕАЕС не продуцируют токсины, и не все способны вызывать диарею у человека. Изучены патогенез и основные факторы адгезии, а также идентифицированы серологические варианты *E. coli*, включенные в эту группу: O7:H-, O77:H18, O86:H-, O126:H27, O127:H2 [12].

E. coli, относящиеся к группе энтерогеморрагических (ЕНЕС), способны продуцировать экзотоксин. Известны два основных типа токсинов: шига-токсин 1 (*Stx1*) и шига-токсин 2 (*Stx2*). В адгезии возбудителя к слизистой кишечного эпителия у классических штаммов ЕНЕС участвуют интимин (белок внешней мембраны *E. coli*, кодируемый геном *eae*), а также энтерогемолизин (кодируемый геном *hlyA*). В настоящее время известно более 150 различных серотипов *E. coli*, способных продуцировать шига-токсины. *E. coli* группы ЕНЕС/STEC могут вызывать заболевания с различными клиническими проявлениями: от колита и гемоколита без внекишечных осложнений до «геморрагического» колита с развитием ГУС и тромбоцитопенической пурпуры (ТПП). Известно, что при заболеваниях, вызванных штаммами, продуцирующими токсин *Stx2*, осложнения в виде ГУС возникали в 7 раз чаще, чем при инфекциях, вызванных штаммами, продуцирующими токсин *Stx1* или оба токсина [13].

Штаммы *E. coli* O104:H4, выделенные во время вспышки в Германии и Франции, были изучены в Институте Роберта Коха (Берлин): они характеризовались принадлежностью к серогруппе O104 (серотип O104:H4) и имели ген, кодирующий продукцию шига-токсина 2 (*Stx2*), характерного для ЕНЕС. В отличие от типичных представителей этой группы, у них отсутствовали гены, ответственные за адгезию ЕНЕС (*eae* и *hlyA*), но эти свойства им обеспечивали гены, кодирующие факторы адгезии эшерихий группы ЕАЕС (гены *aatA*, *aggR*, *aap*, *aggA* и *aggC*). Результаты исследований позволили предположить, что «вспышечный» штамм по происхождению относится к группе энтероаггративных *E. coli* (ЕАЕС) и получил способность продуцировать шига-токсин в результате интеграции бактериофага в бактериальный геном. По культурально-ферментативным свойствам этот возбудитель является классическим представителем *E. coli*. Генетически такие штаммы являются рекомбинантами, и на данный момент их правильнее обозначать как шига-токсин-продуцирующие энтероаггративные *Escherichia coli* (STpЕАЕС). Данная комбинация факторов вирулентности крайне редка для штаммов *E. coli* и ранее была описана только у штаммов *E. coli* O111:H2, вызвавших небольшие вспышки ОКИ с развитием ГУС у детей во Франции [14]. В ближайшее время предстоит решить вопрос о резервуаре таких штаммов, так как основными источниками ЕНЕС считаются животные, а ЕАЕС — человек.

Опубликованные данные о выделении *E. coli* O104 из испражнений пациентов с ОКИ крайне малочисленны, так как представители этой серогруппы редко вызывали заболевания у людей. По данным ECDC, в 2004–2010 гг. в Европе зарегистрировано 10 случаев выделения *E. coli* O104 от пациентов с ОКИ, они были зарегистрированы в Австрии (1 случай в 2010 г.), Бельгии (1 — в 2008 г.), Дании (1 — в 2008 г.), Финляндии (1 — в 2010 г.), Франции (1 — в 2004 г.), Норвегии (1 — в 2006 г., 3 — в 2009 г.) и Швеции (1 — в 2010 г.). Среди заболевших преобладали лица мужского пола в возрасте от 1 года до 76 лет. Один из случаев осложнился развитием ГУС. Четыре случая были связаны с посещением других стран (Афганистан, 2008 г.; Египет, 2010 г.; Тунис, 2010 г.; Турция, 2009 г.). Из перечисленных случаев только два штамма *E. coli* O104 имели H-антиген 4, т.е. относились к *E. coli* O104:H4 (Финляндия, 2010 г. и Франция, 2004 г.). Заболевание в Финляндии возникло в результате инфицирования заболевшего во время поездки в Египет [10].

«Вспышечные» штаммы *E. coli* O104:H4 характеризовались множественной резистентностью к antimикробным препаратам (АМП) различных групп: к β -лактамам (ампициллину, цефуроксиму, цефокситину, амоксициллин/клавулановой кислоте, пиперациллин/сульбактаму, пиперациллин/тазобактаму, цефуроксим-аксетилу, цефотаксиму, цефтазидиму, цефподоксиму). Кроме того, штаммы были устойчивы к триметоприм/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу), стрептомицину, налидиксовой кислоте и тетрациклину [15]. В настоящее время устойчивость микроорганизмов к АМП создает большие трудности при лечении многих заболеваний. Особое место в ряду АМП занимают β -лактамы, которые являются препаратами выбора для этиотропной терапии многих инфекций. Поэтому появление и распространение устойчивости к β -лактамам, таким как цефалоспорины расширенного спектра (ЦРС), создает реальные проблемы для выбора адекватной терапии. Механизмы резистентности энтеробактерий к цефалоспорином разнообразны, наибольшее клиническое значение имеет продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Штаммы, продуцирующие БЛРС, встречаются среди энтеробактерий различных видов, как возбудителей ОКИ (*Salmonella*, *Shigella* spp., диареогенные *E. coli*), так и гнойно-септических инфекций (ГСИ) (*E. coli*, *Klebsiella* spp.). Распространение БЛРС-продуцирующих энтеробактерий отмечено во всех странах мира.

Резистентность к β -лактамам в штаммах *E. coli* O104:H4 (вспышечный штамм) была обусловлена продукцией двух β -лактамаз: TEM-1 (β -лактамаза широкого спектра) и СТХ-М-15 (БЛРС) [15]. В последнее десятилетие отмечено, что в штаммах энтеробактерий появилась и стала распространяться группа генов, кодирующих продукцию СТХ-М- β -лактамаз. Гены обычно расположены на трансмиссивных плазидах, что обеспечивает быстрое распространение резистентности. В результате СТХ-М- β -лактамазы имеют глобальное распространение в штаммах энтеробактерий. Несмотря на то, что изначально полирезистентные штаммы были обнаружены среди возбудителей нозокомиальных инфекций, в последние годы эпидемиология резистентности изменилась. В настоящее время такие штаммы, продуцирующие СТХ-М- β -лактамазы (особенно СТХ-М-15- β -лактамазы), распространены у пациентов с внебольничными инфекциями различной локализации, а также в составе нормальной микрофлоры кишечника человека.

Исследования, проведенные в Санкт-Петербургском НИИЭМ им. Пастера, свидетельствуют о широком распространении СТХ-М БЛРС среди энтеробактерий.

За последние пять лет доля штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС, представителей нормальной микрофлоры кишечника здоровых людей, увеличилась с 3,7% до 10,3%, а среди штаммов *Klebsiella* она составляла 16%. Среди эшерихий — возбудителей ОКИ каждый пятый штамм (19,4%) продуцировал БЛРС и имел сочетанную резистентность к препаратам других групп (левомицетину, аминогликозидам, тетрациклину, хинолонам и фторхинолонам). Штаммы с множественной сочетанной резистентностью выявлены среди возбудителей сальмонеллезов человека (*S. Virchow*, *S. Abony*, *S. Newport*, выделенные в 2002–2009 гг. в Санкт-Петербурге, Екатеринбурге, Владимире и Нижнем Новгороде). Штаммы *S. Virchow* и *S. Abony* характеризовались устойчивостью к бета-лактамам, включая ЦРС (продукция TEM-1 и CTX-M-3), нефторированным хинолонам (налидиксовой кислоте), ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам (гентамицин и тобрамицин). Штамм *S. Newport* сочетал резистентность к β-лактамам (продукция AmpC-β-лактамазы CMY-2), ко-тримоксазолу, тетрациклину и аминогликозидам (гентамицин и тобрамицин). Детерминанты резистентности к β-лактамам у штаммов сальмонелл были расположены на плазмидах. Гены, кодирующие продукцию БЛРС CTX-M-типа в штаммах *S. Virchow* и *S. Abony*, были ассоциированы с инсерционной последовательностью ISEcp1 [16].

В настоящее время резервуар полирезистентных штаммов не ограничивается человеком, поскольку такие штаммы все чаще выделяют от животных и из пищевых продуктов и окружающей среды: *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella* spp. В 2008–2011 гг. значимые для медицины БЛРС (включая CTX-M-15) найдены у штаммов энтеробактерий (*Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.), выделенных от животных и из пищевых продуктов [16]. У изученных российских штаммов энтеробактерий (*Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.) как правило, резистентность к β-лактамам сочеталась с резистентностью к АМП других групп.

Множественная резистентность возбудителей ухудшает течение тяжелых инфекций, поскольку стартовая антимикробная терапия оказывается неэффективной, а назначение действительно адекватного лечения опаздывает, кроме того, нередко препараты второй линии более токсичны и стоят дорого. Рост устойчивости у энтеробактерий к ЦРС и фторхинолонам, которые являются препаратами выбора, приводит к широкому использованию карбапенемов — препаратов резерва, используемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для лечения пациентов с осложненными тяжелыми инфекциями. В настоящее время в госпитальных условиях возникают инфекции, вызванные не только неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГБ), но и энтеробактериями (*E. coli*, *K. pneumoniae*), продуцирующими металло-β-лактамазы (МБЛ), что приводит к развитию дополнительной устойчивости к карбапенемам. Кроме того, некоторые мобильные элементы (например, интегроны), изначально содержат консервативные участки, отвечающие за устойчивость к дезинфектантам. Особую тревогу вызывает тот факт, что рост числа штаммов с полирезистентным фенотипом не сопровождается разработкой и внедрением в терапевтическую практику препаратов с новыми механизмами действия.

Таким образом, во всем мире врачи все чаще сталкиваются с инфекциями, вызванными микроорганизмами, для которых ограничен выбор или не существует адекватных АМП. Персонал лабораторий и больниц должен знать о риске распространения резистентности, связанном с перемещением пациентов из одной больницы в другую, а также быть способен быстро выявлять полирезистентные штаммы, что крайне необ-

ходимо для выбора адекватной терапии и проведения целенаправленных мероприятий по сдерживанию распространения множественной резистентности. Подобно другим возбудителям инфекционных заболеваний, полирезистентные микроорганизмы не признают границ. Поэтому, для предупреждения дальнейшего распространения множественной резистентности, необходимо эффективное международное взаимодействие в сфере инфекционного контроля.

Заключения, сделанные международными экспертами по итогам расследования вспышки, возникшей в Германии [10]:

1. Вспышка в Германии в мае-июне 2011 г. была вызвана энтероаггративной шига-токсин-продуцирующей *E. coli* серотипа O104:H4. До этой вспышки данный возбудитель крайне редко обнаруживался у людей и никогда не обнаруживался у животных или в пищевых продуктах.
2. На сегодняшний день вспышка *E. coli* O104:H4 в Германии признана одной из самых крупных вспышек ЕНЕС/СТЕС и ГУС в мире.
3. «Вспышечный» штамм содержит факторы вирулентности двух групп диареегенных эшерихий (ЕНЕС/СТЕС и ЕАЕС). Данные геномного исследования позволяют предположить, что штамм энтероаггративной *E. coli* получил ген *Stx2* от шига-токсин-продуцирующей *E. coli*.
4. В странах Евросоюза ЕНЕС/СТЕС (не *E. coli* O104:H4) чаще всего находят в мясе крупного рогатого скота и других жвачных животных, а также в сыром молоке. Доля положительных проб невелика и распространенность штаммов также очень низка.
5. Штаммы ЕНЕС/СТЕС ранее крайне редко обнаруживали в овощах и фруктах, тем не менее, именно овощи послужили фактором передачи в ряде ранее зарегистрированных вспышек в странах Евросоюза.

Литература

1. ECDC. Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC): Update on outbreak in the EU (27 July 2011, 11:00). — Режим доступа: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/sciadvice/Lists/ECDC%20Reviews/ECDC_DispForm.aspx?List=512ff74f%2D77d4%2D4ad8%2Db6d6%2Dbf0f23083f30&ID=1166&RootFolder=%2Fen%2Factivities%2Fsciadvice%2FLists%2FECDC%20Reviews
2. WHO EURO. Outbreaks of *E. coli* O104:H4 infection: update 30. 22-07-2011. — Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/emergencies/international-health-regulations/news/news/2011/07/outbreaks-of-e.-coli-o104h4-infection-update-30>
3. RKI Technical Report. EHEC/HUS O104:H4 Outbreak Germany, May/June 2011. 30.06.2011. — Режим доступа: http://www.rki.de/clin_169/nn_217400/EN/Home/EHEC__Report,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHEC_Report.pdf
4. Gault G., Weill F.X., Mariani-Kurkdjian P. et al. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhoea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France, June 2011// *Eurosurveillance*. Vol. 16, Issue 26, 30 June 2011.
5. EHEC: BfR, BVL and RKI issue specified consumption recommendations for uncooked sprouts and shoots (germ buds), 23/2011, 21.07.2011. — Режим доступа: http://www.bfr.bund.de/en/press_information/2011/23/ehec_outbreak_bfr_bvl_and_rki_issue_specified_consumption_recommendations_for_uncooked_sprouts_and_shoots_germ_buds_-106086.html
6. EFSA. EFSA publishes report from its Task Force on the *E. coli* O104:H4 outbreaks in Germany and France in 2011 and makes further recommendations to protect consumers. Press Release, 5 July 2011. — Режим доступа: <http://www.efsa.europa.eu/en/press/news/110705.htm>

7. Jansen A., Kielstein J. T. The new face of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infections // Euro-surveillance. Vol. 16. Issue 25, 23.06.11.
8. Frank C., Werber D., Cramer J. P., Askar M., Faber M., Heiden M. A. et al. Epidemic Profile of Shiga-Toxin-Producing *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak in Germany — Preliminary Report // N Engl J Med, 2011. June 22, 2011 (10.1056/NEJMoa1106483).
9. Deutsche Gesellschaft für Infektiologie. EHEC infection and antibiotic therapy. 4.06.2011. — Режим доступа: http://www.dgi-net.de/images/stories/DGI-position_paper_EHEC_antibiotics_English_version_plus_references_20110604.pdf
10. Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in humans, food and animals in the EU/EEA, with special reference to the German outbreak strain STEC O104/ Technical Report of EFSA/ECDC — Режим доступа: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106_TER_EColi_joint_EFSA.pdf
11. Nataro J. Diarrheagenic *Escherichia coli* / J. Nataro, J. B. Kaper // Clin Microbiol. Rev. 1998. Vol. 11. P. 142–201.
12. Weintraub A. Enteroaggregative *Escherichia coli*: epidemiology, virulence and detection // J Med Microbiol. 2007. Vol. 56. P. 4–8.
13. Caprioli A., Brugère H., Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission // Vet Res. 2005. Vol. 36, N 3. P. 289–311.
14. BGI releases the complete map of the Germany *E. coli* O104 genome and attributed the strain as a category of Shiga toxin-producing enteroaggregative *Escherichia coli* (STpEAEC). — 16.06.2011. — Режим доступа: <http://www.bgisequence.com/eu/newsandevents/news/bgi-releases-the-complete-map-of-the-germany-e-coli-o104-genome>
15. Robert Koch Institute. EHEC O104:H4. — 22.06.2011. — Режим доступа: http://www.rki.de/chn_145/nn_217400/EN/Home/EHECO104,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/EHECO104.pdf
16. Кафтырева Л. А., Егорова С. А., Макарова М. А., Колосовская Е. Н., Дарьина М. Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих энтеробактерий — возбудителей различных инфекционных заболеваний // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010. № 17. С. 124–129.

Статья поступила в редакцию 15 июля 2011 г.