Мухар олгойн сорьцноос суулгалт үүсгэгч *E.coli*-ийн хэвшинжийг илрүүлсэн дүн

Г.Есөнзаяа[1,2], Ж.Сарантуяа[1], Я.Мөнхдэлгэр[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС
[2]Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэг
Цахим шуудан: yesoyesunzaya@gmail.com, Утас: 80038118

Түлхүүр үг:
EHEC
ETEC
EPEC
DAEC
EAEC
EIEC
Мультиплекс ПГУ

Товч утга: Мухар олгой нь IgA-ийг ялгаруулж, нян, вирусыг саармагжуулж, эзэн эсийг хамгаалах үүргийг гүйцэтгэдэг дархлааны эрхтэн юм. Дархлаа дарангуйлагдсан, бага насны хүүхэд болон өндөр настан, гэдэсний ханын бүрэн бүтэн байдал алдагдсан зэрэг тохиолдолд гэдэсний хөндийн хэвийн бичил биетэн *Escherichia coli (E.coli)* нь оппортунист халдвар үүсгэж болохоос гадна суулгалт үүсгэгч *E.coli* (DEC)-ийн эмгэгтөрөгч хэв шинжүүд нь төрөл бүрийн үрэвсэлт эмгэгийн шалтгаан болдог. Тиймээс бид мухар олгойн сорьцноос DEC-ийн хэвшинжийг тодорхойллоо. Улсын Хоёрдугаар Төв Эмнэлэг (УХТЭ)-ийн нян судлалын лабораторид 2021 оны 1-6 сарын хугацаанд цуглуулсан мухар олгойн сорьцонд илэрсэн 107 *E.coli*-ийн 51.4% (55/107)-д DEC-ийн эмгэгтөрөгч хэвшинж илэрлээ. EPEC-ийн хувьд өвөрмөц багц сормуус кодлогч *bfpA* ген илрээгүй, *eae* ген 36.4% (39/107)-д илэрсэн тул уг 39 омгийг хэвийн бус (atypical) хэвшинж гэж дүгнэлээ. Адгезин уургийг кодлогч *DaaE* ген 8 (7.47%), шигатоксин кодлогч *stx2* ген 5 (4.67%), инвазив *эсрэгтөрөгч* кодлогч *ipaH* ген 2 (1.86%), транскрипцийн зохицуулагч уургийг кодлогч *aggR* ген 1 (0.93%) сорьцонд илэрч нийт EPEC 39, DAEC 8, EHEC 5, EIEC 2, EAEC 1 тодорхойлогдлоо. Судалгаанд хамруулсан мухар олгойн сорьцноос DEC-ийн хэвшинжүүд өндөр хувьтай илэрч байгаа тул цаашид эдгээр хэвшинжийг тодорхойлох нь эмчилгээний тактикт нөлөөлж болохыг харуулж байна.

Үндэслэл: Мухар олгойн үрэвслийг хүндрэлгүй буюу хүндрэлтэй гэж хуваадаг. Жилд 300000 орчим мухар олгойн хагалгаа хийгддэгийн 25%-ийг хүндрэлтэй мухар олгойн үрэвсэл эзэлдэг.[1-2] Хүнд хэлбэрийн мухар олгойн үрэвслийн үед перитонит, сепсис, гэдэсний түгжрэл, буглаа, үхжил, цооролт үүсдэг.[3] Мухар олгой нь IgA-ийг ялгаруулж, нян, вирусыг саармагжуулж, эзэн эсийг хамгаалах үүргийг гүйцэтгэдэг дархлааны эрхтэн юм.[4] Дархлаа дарангуйлагдсан, бага насны хүүхэд болон өндөр настан, гэдэсний ханын бүрэн бүтэн байдал алдагдсан зэрэг тохиолдолд гэдэсний хөндийн хэвийн бичил биетэн *Escherichia coli (E.coli)* нь оппортунист халдвар үүсгэж болохоос гадна суулгалт үүсгэгч *E.coli* (DEC)-ийн эмгэгтөрөгч хэв шинжүүд нь төрөл бүрийн үрэвсэлт эмгэгийн шалтгаан болдог. Суулгалт үүсгэгч *E.coli* (DEC)-ийг цусан суулга буюу бөөр дутлын хамшинж үүсгэгч (EHEC), хор ялгаруулагч (ETEC), гэдэсний эмгэгтөрүүлэгч (EPEC), гэдэсний хана руу шимэгчлэгч (EIEC), гэдэсний хананд наалдамхай (EAEC) *E.coli,* диффуз наалдалттай (DAEC) *E.coli гэж хуваадаг*.[7-8-9] DEC нь хүний биед байгаль орчин, амьтны усан сан, бохирдсон ус, хоол хүнсээр дамжин халдварладаг. *E.coli*-ийн шалтгаант халдварын үед ходоод гэдэсний замын олон төрлийн эмгэг үүсч, бөөлжих, огиулах, дотор муухайрах, халуурах, хоолны дуршил буурах, суулгахаас гадна цөөнгүй тохиолдолд хэвлийн цочмог өвдөлт өгдөг.

DEC-ийн хувьд хэвшинж тус бүрийн эмнэлзүйн шинж, онцлогоос хамаарч эмчилгээ хийдэг боловч эмчилгээний гол зарчим нь шингэн нөхөх эмчилгээ бөгөөд хүнд үед антибиотик эмчилгээтэй хавсардаг. Мэс заслын аргаар эмчилдэг цочмог мухар олгойн үрэвслийн үед антибиотикийн сонголт, антибиотик эмчилгээ үргэлжлэх хугацаа, зэрэг ихээхэн

ялгаатай байдаг. Түүнчлэн гэдэсний эмгэг төрүүлэгчид төдийгүй хэвийн бичилбиетэн антибиотикт тэсвэртэй болох асуудал хурдсаж антибиотикт тэсвэртэй нянгийн тархалт нэмэгдсээр байна.[6] Мухар олгойн сорьцноос эмгэгтөрөгч илрүүлж, антибиотик мэдрэг чанарыг тодорхойлох нь *м*ухар олгойн үрэвслийн эмчилгээг хойшлуулах, буруу оношлогдсонтой холбоотой перитонит, сепсис, гэдэсний түгжрэл, буглаа, *үхжил, цооролт* зэрэг хүндрэл үүсэхээс урьдчилан сэргийлэхэд ч*ухал ач холбогдолтой юм*.

Зорилго: Мухар олгойн сорьцноос суулгалт өвчин үүсгэгч *E.coli*-ийн хэв шинжийг илрүүлэх

Арга, аргачлал: УХТЭ-ийн нян судлалын лабораторит 2021 оны 1-6 сарын хугацаанд ирсэн мухар олгойн сорьцыг авч 2 цагийн дотор Columbia Naladixic Acid Agar (CNA), макконг, цустай тэжээлт орчинд тарьж 36˚C хэмд 18-24 цаг өсгөвөрлөн VITEK2 анализатороор баталгаажууллаа. Өсгөврөөс нянгийн булинга бэлтгэн буцалгах аргаар ДНХ-г ялгаж EPEC-ийн *bfpA, eae* ген, ETEC-ийн *Lt, stII* ген, EIEC-ийн *ipaH* ген, EHEC-ийн *stx1, stx2*, EAEC-ийн *aap, aggR* болон DAEC-ийн *DaaE* генүүдийг өвөрмөц праймер ашиглан мультиплекс ПГУ-аар олшруулаа. Олширсон бүтээгдэхүүнийг 2%-ийн агарозын гелд 100 вольтод 25 минут гүйлгэж, этидиум бромидоор 30 минут будаж илрүүлэв.(Хүснэгт 1.)

Хүснэгт 1. DEC-ийг ялган дүйхэд ашигласан праймерын дараалал

Генүүд	Праймерын дараалал	Бүтээгдэхүүний урт (хн)
EPEC		
bfpA	F:GGAAGTCAAATTCATGGGGGTAT R:GGAATCAGACGCAGACTGGTAGT	300хн
eae	F:TCAATGCAGTTCCGTTATCAGTT R: GTAAAGTCCGTTACCCCAACCTG	482хн
ETEC		
Lt	F:GCACACGGAGCTCCTCAGTC R:TCCTTCATCCTTTCAATGGCTTT	218хн
stII	F:AAAGGAGAGCTTCGTCACATTTT R:AATGTCCGTCTTGCGTTAGGAC	129хн
EIEC		
ipaH	F:CTCGGCACGTTTTAATAGTCTGG R:GTGGAGAGCTGAAGTTTCTCTGC	933хн
EHEC		
stx1	F:CAGTTAATGTGGTGGCGAAGG R:CACCAGACAATGTAACCGCTG	348хн
stx2	F:ATCCTATTCCCGGGAGTTTACG R:GCGTCATCGTATACACAGGAGC	584хн
EAEC		
aap	F:GCAAAAAATTAAGTTTGTTATC R:AACCCATTCGGTTAGAGC	378хн
DaaE	F:GAACGTTGGTTAATGTGGGGTAA R:TATTCACCGGTCGGTTATCAGT	542хн
aggR	F:CAGAATACATCAGTACACTG R:GAAGCTTACAGCCGATATAT	433хн

Тайлбар: *(Vidal M. нар 2005[9], Tokuda K. нар, 2010[10], Sarantuya J. нар 2004[11])*

Үр дүн: Судалгаанд хамруулсан сорьцны 51.4% (55/107)-д DEC-ийн эмгэгтөрөгч хэвшинж илэрлээ. EPEC-ийн хувьд өвөрмөц багц сормуус кодлогч *bfpA* ген илрээгүй, *eae* ген 36.4% (39/107)-д илэрсэн тул уг 39 омгийг atypical хэвшинж гэж дүгнэлээ. Адгезин уургийг кодлогч *DaaE* ген 8 (7.47%), шигатоксин кодлогч *stx2* ген 5 (4.67%), инвазив *эсрэгтөрөгч* кодлогч *ipaH* ген 2 (1.86%), транскрипцийн зохицуулагч уургийг кодлогч *aggR* ген 1 (0.93%) сорьцонд илэрсэн дүнг нэгтгэвэл DAEC 8, EHEC 5, EIEC 2, EAEC 1 тодорхойлогдлоо. Харин шигатоксин кодлогч *stx1* ген, гадаргуугийн бүрхэвч кодлогч *aap* ген, дулаанд тэсвэргүй энтеротоксин кодлогч *Lt* ген, тогтортой токсин кодлогч *stII* ген илрээгүй буюу ETEC тодорхойлогдсонгүй. Судалгаанд хамруулсан 2 омогт *eae, Daae* хоруу чанарын генүүд давхцан илэрсэн бөгөөд эдгээрийг DAEC гэж дүгнэлээ.

Хэлцэмж: Суулгалт өвчин нь дэлхий даяар хүүхдийн өвчлөл, нас баралтын гол шалтгаануудын нэг хэвээр байгаа бөгөөд нянгийн гаралтай ходоод гэдэсний үрэвслийн ихэнх хувийг DEC-ийн халдвар үүсгэдэг.[1,2] Ori EL, Takagi EH (2016) нарын гэдэсний өвчин болон цус задралын уремийн хам шинж (HUS)-тэй хүмүүст эмгэгтөрүүлэгч *E. coli*-ийн төрлүүд болон серотипийг тодорхойлсон судалгаагаар EPEC 359 (52.6%), EAEC

222 (32.5%), ETEC 43 (6.3%), EIEC 30 (4.4%) болон STEC 29 (4.2%) эерэг тохиолдол илэрсэн бөгөөд суулгалт өвчний хамгийн их хувийг EPEC эзэлж байна.[13] Манай орны хувьд Я.Мөнхдэлгэр нарын (2016) судалгаагаар 335 сорьцонд DEC-ийн генүүдийг ялган дүйхэд EHEC 7 (2%), ETEC 2 (0.59%), DEAC 2(0.59%), EAEC 11 (3.28%), EPEC 7(2%), EIEC 1(0,29%) илэрсэн байна.[16] Бидний судалгаагаар мухар олгойн сорьцноос DEC-ийн *eae* ген 36.4%(39/107), *DaaE* ген 7.47%(8/107), stx2 ген 4.67%(5/107), *ipaH* ген 1.86%(2/107), *aggR* ген 0.93%(1/107) хэв шинжүүд нь өндөр хувьтай илэрлээ. Мухар олгойн сорьцонд 51.4%-тай буюу өндөр тархалттай илэрч байгаа бөгөөд халдварын үед бөөлжих, огиулах, дотор муухайрах, халуурах, хоолны дуршил буурах, суулгахаас гадна хэвлийн цочмог өвдөлт өгдөг тул цаашид эмнэлзүйн шинжүүдтэй холбон судлах шаардлагатай байна.

Дүгнэлт: Мухар олгойн сорьцноос суулгалт үүсгэгч *E.coli*-ийн хэв шинжүүд өндөр хувьтай илэрч байгаа тул цаашид эдгээр хэвшинжийг тодорхойлох нь эмчилгээний тактикт нөлөөлж болохыг харуулж байна.

Номзүй:

1. *Rentea, R. M., & St. Peter, S. D. (2017). Pediatric appendicitis. The Surgical Clinics of North America, 97(1), 93–112.*
2. *Turel, O., Mirapoglu, S. L., Yuksel, M., Ceylan, A., & Gultepe, B. S. (2019). Perforated appendicitis in children: antimicrobial susceptibility and antimicrobial stewardship. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 16, 159–161.*
3. *Viel-Thériault, I., Bettolli, M., Toye, B., Harrison, M.-A., & Le Saux, N. (2019). Contemporary microbiology and antimicrobial treatment of complicated appendicitis: The value of a short-term study. The Pediatric Infectious Disease Journal, 38(11), e290–e294.*
4. *Girard-Madoux MJH, Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC, Mooser C, Belz GT, Macpherson AJ, Vivier E. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? Semin Immunol. 2018 Apr;36:31-44. doi: 10.1016/j.smim.2018.02.005. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503124.*
5. *Miyauchi, H., Okata, Y., Hatakeyama, T., Nakatani, T., Nakai, Y., & Bitoh, Y. (2020). Analysis of predictive factors for perforated appendicitis in children. Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society, 62(6), 711–715.*
6. *Daskalakis, K., Juhlin, C., & Pahlman, L. (2014). The use of prior postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: A systematic review. Scandinavian Journal of Surgery, 103(1), 14–20.*
7. *Paramita RI, Nelwan EJ, Fadilah F, Renesteen E, Puspandari N, Erlina L. Genome-based characterization of Escherichia coli causing bloodstream infection through next-generation sequencing. PLoS One. 2020 Dec 23;15(12):e0244358. doi: 10.1371/journal.pone.0244358. PMID: 33362261; PMCID: PMC7757869.*
8. *Servin AL. Pathogenesis of Afa/Dr diffusely adhering Escherichia coli. Clin Microbiol Rev. 2005 Apr;18(2):264-92. doi: 10.1128/CMR.18.2.264-292.2005. PMID: 15831825; PMCID: PMC1082796.*
9. *Servin AL. Pathogenesis of human diffusely adhering Escherichia coli expressing Afa/Dr adhesins (Afa/Dr DAEC): current insights and future challenges. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):823-69. doi: 10.1128/CMR.00036-14. PMID: 25278576; PMCID: PMC4187631.*
10. *Vidal M, Kruger E, Duran C, et al. Single multiplex PCR assay to identify simultaneously the six categories of diarrheagenic Escherichia coli associated with enteric infections. Journal of clinical microbiology. Oct 2005; 43(10):5362-5365.*
11. *Tokuda K, Nishi J, Imuta N, et al. Characterization of typical and atypical enteroaggregative Escherichia coli in Kagoshima, Japan: biofilm formation and acid resistance. Microbiology and immunology. Jun 2010; 54(6):320-329.*
12. *Sarantuya J, Nishi J, Wakimoto N, et al. Typical enteroaggregative Escherichia coli is the most prevalent pathotype among E. coli strains causing diarrhea in Mongolian children. Journal of clinical microbiology. Jan 2004; 42(1):133-139.*
13. *Odetoyin BW, Hofmann J, Aboderin AO, Okeke IN. Diarrhoeagenic Escherichia coli in mother-child Pairs in Ile-Ife, South Western Nigeria. BMC Infect Dis. 2016 Jan 25;16:28. doi: 10.1186/s12879-016-1365-x. PMID: 26809819; PMCID: PMC4727348.*
14. *Ori EL, Takagi EH, Andrade TS, Miguel BT, Cergole-Novella MC, Guth BEC, Hernandes RT, Dias RCB, Pinheiro SRS, Camargo CH, Romero EC, Dos Santos LF. Diarrhoeagenic Escherichia coli and Escherichia albertii in Brazil: pathotypes and serotypes over a 6-year period of surveillance. Epidemiol Infect. 2018 Sep 19;147:e10. doi: 10.1017/S0950268818002595. PMID: 30229714; PMCID: PMC6518528.*
15. *Girard-Madoux MJH, Gomez de Agüero M, Ganal-Vonarburg SC, Mooser C, Belz GT, Macpherson AJ, Vivier E. The immunological functions of the Appendix: An example of redundancy? Semin Immunol. 2018 Apr;36:31-44. doi: 10.1016/j.smim.2018.02.005. Epub 2018 Mar 2. PMID: 29503124.*
16. *Я. Мөнхдэлгэр, Г. Ундармаа, Ц. Мөнх-Од, Т. Мөнгөнтуул, Ж. Сарантуяа. Суулгалт өвчин үүсгэгч Escherichia coli-ийг мультиплекс полимеразын гинжин урвалаар ялган дүйсэн дүн. Хүрэл тогоот-2014; 2014 оны 11 сарын 01; Улаанбаатар, Монгол. Улаанбаатар: Монгол улсын их сургуулийн хэвлэх; 2014.*

Detection of Diarrhoeagenic *Escherichia coli* (DEC) pattern isolates from surgically resected appendices

Yesunzaya G[1,2], Sarantuya J[1], Munkhdelger Ya[1]

[1]School of Biomedical Science, MNUMS
[2]Second State Central Hospital
E-mail: yesoyesunzaya@gmail.com, Tel: 80038118

Background: The appendix has been shown to function as a lymphoid organ, which has been main role in host immune responses by producing the class of antibodies known as immunoglobulin A (IgA) antibodies. Although the non-pathogenic *E. coli* exists as a commensal in the intestine, it may be involved in opportunistic infections among the immunocompromised, children and the elderly group of people. Moreover *E.coli* (DEC) patterns could be the cause of various inflammatory diseases at times. For this reason, we aimed to detect DEC pattern isolates from surgically resected appendices.

Results: Our study result shows that DEC pathogens were detected in 51.4% (55/107) of 107 E.coli samples, identification from surgically resected appendices' samples which were collected in the bacteriological laboratory of the Second State Central hospital, between January and June 2021. The *bfpA* gene encoding a specific fimbria was not detected, and the *eae* gene was detected in 36.4% (39/107) for EPEC. So, the *eae* gene was detected in 39 strains that were evaluated as atypical EPEC. In our study, we defined thirty nine EPEC, eight DAEC, five EHEC, two EIEC, and the one EAEC, respectively due to *DaaE* gene, encoding adhesin protein 8 (7.47%), *stx2* gene, encoding shigatoxin 5 (4.67%), *ipaH* gene, encoding invasive antigen 2 (1.86%), and *aggR* gene, encoding an operator 1 (0.93%) were detected by multiplex PCR, respectively.

Conclusion: Detection of DEC patterns before an appendectomy might be effective in making a decision for treatment because high incidence of DEC patterns among the surgically resected appendices' samples were found in our study.

Keywords: EHEC, ETEC, EPEC, DAEC, EAEC, EIEC, multiplex PCR