

Krzysztof Simon^{1,2}, Justyna Janocha¹

EPIDEMIA EHEC (*ESCHERICHIA COLI* O 104 :H4) W EUROPIE W 2011 ROKU - PROBLEMY KLINICZNE I TERAPEUTYCZNE

EPIDEMIC OF EHEC (*ESCHERICHIA COLI* O104:H4) IN EUROPE IN 2011 – CLINICAL AND THERAPEUTIC PROBLEMS

¹ Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby oraz Nabytych Niedoborów Odporności we Wrocławiu

² I Oddział Chorób Zakaźnych, WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5

STRESZCZENIE

W maju 2011 w północnych Niemczech zaobserwowano gwałtownie przebiegającą epidemię zespołu hemolityczno-mocznicowego poprzedzonego zwykle krwawą biegunką. Epidemia rozprzestrzeniła się na całe Niemcy jak i szereg innych krajów głównie europejskich i ustąpiła z końcem lipca 2011 roku. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) oraz niemieccy badacze potwierdzili jej związek z zakażeniem zupełnie nowym, niezwykle patogennym szczepem bakterii *Escherichia coli*:EHEC, serotyp O 104:H4, łączącym cechy zarówno szczepu enterokrwtocznego wytwarzającego werotoksynę, jak i cechy szczepu enteroagregacyjnego

Słowa kluczowe: *Escherichia coli*, EHEC O104:H4, epidemia, Niemcy, HUS

ABSTRACT

Large outbreak of bloody diarrhoea complicated by haemolytic uraemic syndrome (HUS) has been observed in north Germany since May 2011. Epidemics spreaded throughout Germany and other countries and ceased at the end of July 2011.

The WHO and German authorities confirmed that this epidemic was related to infection by new, unusual enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O14:H4 strain.

Key words: *Escherichia coli*, EHEC O104:H4, epidemic, Germany, HUS

WSTĘP

Na przełomie wiosny i lata 2011 r. na terenie Niemiec wystąpiła nagła epidemia zespołu hemolityczno-mocznicowego, poprzedzonego najczęściej biegunką, często krwistą, dotycząca głównie osób dorosłych. Początkowo czynnik etiologiczny zespołu hemolityczno-mocznicowego, źródło i droga zakażenia u dorosłych nie były znane. Intensywne badania wielu zespołów badawczych (Instytut Roberta Kocha, WHO, laboratoria mikrobiologiczne Szpitala Uniwersyteckiego Hvidovre w Danii) wykazały, że przyczyną zachorowań jest zupełnie nowy, niezwykle patogenny szczep bakterii *Escherichia coli*:EHEC, serotyp O 104:H4, o nieopisywanych dotychczas cechach, łączący cechy zarówno szczepu enterokrwtocznego wytwarzającego werotoksynę, jak i cechy szczepu enteroagregacyjnego wytwarzającego fimbrie. Zanotowano ponad 4300 zachorowań na całym świecie, głównie w Europie. Źródłem zakażenia okazały się nasiona kozieradki sprowadzane z Egiptu. Pod koniec lipca b.r. epidemię uznano za zakończoną.

OMÓWIENIE

Pałeczka okrężnicy została odkryta w roku 1885 przez austriacko-niemieckiego pediatrę oraz bakteriologa Theodora Eschericha i nazwana pierwotnie „bacterium coli commune”, w związku ze znalezieniem jej w okrężnicy. Nazwa *Escherichia coli* została nadana na cześć odkrywcy w 1919 roku (1). Bakterie te należą do królestwa bakterii, typu proteobakterie, klasy gammaproteobakterie, rzędu *Enterobacteriales*, rodziny *Enterobacteriaceae*, rodzaju *Escherichia* (2). *E. coli* jest pałeczką jelitową fakultatywnie tlenową o długości około 2 µm i 0,5-0,8 µm średnicy. Jej odporność na czynniki środowiska jest względnie mała, ginie po około 20 minutach ogrzewania w temperaturze 60°C, jest wrażliwa na wszystkie środki dezynfekujące. Optymalna temperatura wzrostu to 30-37 st. C, w temperaturze niższej i odpowiedniej wilgotności żywotność utrzymuje się miesiącami, np. w kale o temperaturze 0 st. C.

Gatunek dzieli się na serotypy, których na podstawie różnicowania budowy antygenów, wyróżniono ponad 180, Wyróżniamy: antygen somatyczny O (ok

171 typów), antygen powierzchniowy K(80), antygen rzęskowy H (>50).

E.coli wchodzi w skład fizjologicznej, saprofitycznej bakteryjnej flory jelita grubego zwierząt stałocieplnych i człowieka. W jelicie uczestniczy w procesie rozkładania resztek pokarmu oraz w syntezie witamin B1, K, B12 i kwasu foliowego. Kolonizuje skórę, błony śluzowe jamy ustnej oraz układ oddechowy. Bakteria ta stanowi również przykład modelowego organizmu w badaniach mikrobiologicznych oraz biotechnologicznych. *E.coli* serotyp K-12 była pierwszym organizmem, którego cały genom udało się sekwencjonować; zostało to opublikowane w czasopiśmie naukowym „Science“ w 1997 roku (3). Obecność *E. coli* w wodach powierzchniowych (tzw. miano coli) jest często stosowanym wskaźnikiem ich zanieczyszczenia fekaliami i skuteczności dezynfekcji (liczba *E.coli* 0/100ml –woda zgodna z wymaganiami, zdolna do spożycia; 10-100/100ml-wymaga dezynfekcji; >100/100ml-nie nadaje się do spożycia bez uzdatniania) (4).

W odpowiednio sprzyjających warunkach staje się drobnoustrojem chorobotwórczym (oportunistycznym). Komensalne szczepy *E.coli* w obecności czynników sprzyjających np. ciało obce-cewnik moczowy, nieprawidłowości organiczne gospodarza (wady anatomiczne lub funkcjonalne), upośledzenie odporności, infekcje kilkoma gatunkami bakterii - mogą być przyczyną zakażeń pozajelitowych. Zakażenia wywoływane przez pałeczkę okrężnicy to: zatrucia pokarmowe, zakażenia układu moczowego (60-80% przypadków ZUM), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u noworodków (*E.coli* K1), ropnie narządowe, zapalenie otrzewnej (najczęściej w mechanizmie translokacji z jelita grubego), zakażenia pooperacyjne, sepsa (najczęstsza pałeczka Gram (-) wywołująca sepsę), zapalenie kości, szpiku, mięśni. Szczepy *E.coli* są również najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń szpitalnych.

Wyróżnia się kilka rodzajów szczepów ze względu na ich patogenność oraz produkcję endotoksyn warunkujących chorobotwórczość:

1. **Enterokrwtoczny szczep *E.coli*, EHEC (*enterohemorrhagic*)**, synonimy: **VTEC- verocytotoxin-producing *E.coli*, STEC lub STLEC- Shiga-like toxin producing *E.coli*** tj. szczep wytwarzający werocytotoksynę – toksynę Shiga (Stx1 lub Stx2); **HUSEC- hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic *E.coli***. Werotoksyny są nazwane białkami inaktywującymi rybosomy, gdyż jedna z podjednostek toksyny powoduje nieodwracalne zahamowanie funkcji rybosomu. Szczep ten wywołuje krwotoczne zapalenie jelit lub zespół hemolityczno- mocznicowy, w tym o ciężkim przebiegu (szczep O157:H7 i O104:H4).

2. **Enterotoksykogeny szczep *E.coli*; ETEC (*enterotoxigenic*)**.

Stanowi najczęstszą przyczynę na świecie tzw. biegunek podróźnych (ok.210 mln przypadków w ciągu roku). Używają fimbrii w celu przyłączenia do enterocytów. Głównym czynnikiem powodującym objawy są toksyny: ciepłochwiejna (LT- *heat-labile enterotoxin*) i/ lub ciepłostała (ST- *heat-stable enterotoxin*), które wywołują czystą sekrecję płynów w przewodzie pokarmowym poprzez aktywację cykazy adenylowej i/ lub guanylowej, czego efektem jest wodnista biegunka, bez gorączki z towarzyszącymi kurczowymi bólami brzucha.

3. **Enteroinwazyjny szczep *E.coli*; EIEC (*enteroinvasive*)**.

Szczepy te nie produkują toksyn, niszczą jednak w sposób mechaniczny komórki jelita, wywołując krwotoczne biegunki o ostrym przebiegu z towarzyszącą gorączką, najczęściej samoograniczające się. Objawy przypominają zakażenie *Shigella*.

4. **Enteropatogeny szczep *E.coli*; EPEC (*enteropathogenic*)**.

Nie wytwarzają toksyn ani fimbrii, dzięki wytwarzanym adhezynom przyłączają się do enterocytów, a następnie wnikają do komórek.

Wywołują wodniste biegunki u dzieci i noworodków.

5. **Enteroagregacyjny szczep *E.coli*; EAaggEC (*enteroaggregative*)**

Wytwarzają fimbrie agregacyjne, hemolizynę oraz toksynę ST podobną do ETEC.

Objawami zakażenia są wodniste, przewlekłe biegunki bez gorączki.

6. **UPEC-uropathogenic *E.coli***

Posiadają zdolność wytwarzania P fimbrii (pyelonephritis –associated pilli), którymi przyłączają się do komórek nabłonka wyściełającego układ moczowy.

Są odpowiedzialne za niemal 60-80% przypadków infekcji dróg moczowych.

7. **NMEC- neonatal meningitis *E.coli***

Serotyp *E.coli* posiadający antygen powierzchniowy (kapsułkowy) K1.

Kolonizacja przewodu pokarmowego noworodka następuje w pochwie matki, następnie dochodzi do bakteriemii, co prowadzi do zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u noworodka.

Drogi zakażenia to droga fekalno-oralna lub kontakt bezpośredni: człowiek –człowiek, zwierzę-człowiek. Zakażenie następuje najczęściej poprzez spożycie zanieczyszczonych odchodami nieumytych owoców, warzyw, niedogotowanego mięsa oraz mleka i jego przetworów, picie niechlorowanej wody oraz poprzez kontakt bezpośredni z bezobjawowymi nosicielami.

Diagnostyka zakażeń wywoływanych przez pałeczkę okrężnicy polega na hodowli z materiału pobranego od chorego i następnie określeniu serotypu metodą aglutynacji surowicami testowymi.

EPIDEMIOLOGIA ZAKAŻEŃ SZCZEPEM *E. COLI*: O104:H4

Na początku maja 2011 na terenie Niemiec zanotowano pierwszych kilka przypadków zespołu hemolityczno-mocznicowego u osób dorosłych, poprzedzonych krwistą biegunką. **HUS (hemolytic-uremic syndrome)** - zespół hemolityczno-mocznicowy jest wielonarządowym zespołem chorobowym, charakteryzujący się triadą objawów: anemią hemolityczną, trombocytopenią oraz objawami ostrej niewydolności nerek. Opisany został po raz pierwszy przez *Gassera* w 1955 roku jako samoograniczające się schorzenie poprzedzone biegunką z tendencją do samowyleczenia. Zespół ten występuje głównie u niemowląt oraz małych dzieci (6 m.ż.-4r.ż.) i związany jest z infekcją przewodu pokarmowego, przebiegającego z biegunką (o etiologii najczęściej *E.coli* O157:H7-80%, *E.coli* O104:H4, oraz *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) - przebieg typowy D+HUS. Opisany jest również przebieg bez biegunki tzw. atypowy; D-HUS, związany z infekcją wirusową: VZV, ECHO, Coxackie, HIV; w przebiegu nowotworów prostaty, żołądka, trzustki. Notuje się również poplekowe przypadki HUS (takrolimus, cyklosporyna, doustne środki antykoncepcyjne, mitocyna, klopidogrel, tiklopidyna, heroína), oraz w przebiegu niektórych chorób ogólnoustrojowych, w twardzinie, zespole antyfosfolipidowym, w powikłanej ciąży, po transplantacjach rzadko przy uwarunkowaniach rodzinnych/genetycznych (5,6). Badania potwierdziły, że za epidemiczne zachorowania na terenie Niemiec, obserwowane od maja 2011 odpowiedzialny jest enterohemolityczny szczep *E.coli*- **EHEC O104:H4**. Szczep ten wytwarza toksynę tzw. werotoksynę (*Shiga-like toxin*, Stx2), która może uszkadzać naczynia włosowate przede wszystkim w nerkach, płucach i mózgu. Prace naukowców w Beijing Genomic Institute (BGI) wykazały, że szczep ten jest hybrydą (chimerą), czyli nabył pewne zdolności enteroagregacyjnego szczepu *E.coli* (EAggEC) poprzez poziomy transfer genów (posiada geny kodujące fimbrie- AAF/I) (6). Sekwencjonowanie i analiza genomu *E.coli* O104:H4 prowadzone przez 2 niezależne grupy badaczy (Beijing Genomics Institute i University Medical Center Hamburg oraz University Hospital of Munster) wskazują, że bakteria ta wyewoluowała ze szczepu wykrytego w 2001 roku w niemieckim mieście Munster (2 przypadki HUS u rodzeństwa). Do tej pory nie zanotowano przypadków epidemii zachorowań u ludzi wywołanych przez ten szczep. Jednak badania wskazują, że był on bardzo rzadko izolowany w różnych krajach świata od zdrowych zwierząt (Europa, USA, Argentyna, Nowa Zelandia) oraz od ludzi np. przypadek kobiety w Południowej Korei w 2005 roku (7).

Inne cechy charakteryzujące nowy serotyp *E.coli* O104:H4 to duża oporność na antybiotyki, takie jak wszystkie beta-laktamy, cefalosporyny III generacji. Częściowo wrażliwy jest na fluorochinolony, natomiast wrażliwy na karbapenemy oraz ciprofloksacynę. Posiada geny charakterystyczne dla EAggEC (aatA, aggR, aap, aggA, aggC) oraz gen dla Shiga like-toxin2. Nie posiada natomiast genów typowych dla Shiga toxin producing *E.coli*- stx1, eae, ehx (8,9).

Przypadki zachorowań zanotowano po raz pierwszy na terenie północnych Niemiec. Epidemia dotyczyła głównie rejonów: Dolna Saksonia, Hamburg, Szlezwik-Holsztyn, Nadrenia-Północna Westfalia, Meklemburgia-Pomorze; jednakże kolejne wystąpiły na terenie całych Niemiec, jak i w 15 innych krajach świata, głównie u osób podróżujących do północnych Niemiec (Polska, Szwecja, Austria, Francja, Wielka Brytania, Szwajcaria, Holandia, Dania, USA). Dnia 26.07.2011 Instytut Roberta Kocha (IRK) w Berlinie ogłosił, że w Niemczech zakończyła się epidemia spowodowana przez EHEC (ostatni przypadek zachorowania 4.07.2011). Ostatecznie zanotowano 4321 przypadków zachorowań w tym 852 przypadki HUS. 50 osób zmarło (18 EHEC, 32 HUS). Opisano też 76 przypadków poza terenem Niemiec (w tym 1 zgon, 49 HUS). IRK poinformował o największej dotychczas w skali świata epidemii zakażeń EHEC oraz HUS, także największej w Niemczech. Nietypowe jest również to, że zachorowali głównie dorośli, a zwłaszcza kobiety, gdy wcześniej bakteria atakowała głównie dzieci (10,11).

Badanie obserwacyjne przeprowadzono przez University Medical Centre w Hamburgu. Analizowano 166 przypadków pacjentów leczonych w tymże szpitalu, u których potwierdzono zakażenie EHEC. 143 osoby stanowili dorośli (86%), w tym 62% kobiety. Wszystkie przypadki początkowo przebiegały bez gorączki. Częściej u osób dorosłych (91%) niż u dzieci (64%) występowała krwista biegunka; częściej u dzieci (72%) pojawiały się wymioty niż u dorosłych (18%); natomiast bóle brzucha współistniały z podobną częstością w obu grupach wiekowych (88%-dorośli, 93%-dzieci). U 24% pacjentów rozwinął się zespół hemolityczno-mocznicowy (11).

W Polsce potwierdzono tylko 3 przypadki zachorowań o etiologii EHEC O104:H4. Pod koniec maja do Szpitala Wojewódzkiego w Szczecinie trafiła 29 letnia kobieta na stałe mieszkająca w Niemczech, u której rozwinął się HUS, hospitalizowana była w początkowo w Oddziale Zakaźnym, następnie w Oddziale Intensywnej Terapii oraz Nefrologii. W Ośrodku w Warszawie, również z rozwiniętym zespołem hemolityczno-mocznicowym przebywał 7-letni chłopiec, który nabył wtórne zakażenie od ojca, który wrócił z Niemiec, ale nie występowały u niego objawy chorobowe. Trzecią osobą była 68 letnia kobieta, zajmująca się młodszym bratem

chorującego chłopca. Nie rozwinął się u niej HUS. Nie zanotowano przypadków śmiertelnych w Polsce (12).

Równocześnie z badaniami nad etiologią, trwały dochodzenia epidemiologiczne źródła epidemii. Początkowo przypuszczano, że źródło stanowią ogórki importowane z Andaluzji w Hiszpanii. Dalsze badanie wykazały jednak, że EHEC badane w hamburskim laboratorium nie są jednakowe z wyizolowanymi z kału osób chorujących. Podejrzenia te jednak, miały dalsze implikacje związane z zakazem importu warzyw z terenu Hiszpanii, co pociągnęło za sobą ogromne straty finansowe hiszpańskich rolników. Dalsze podejrzenia padły na gospodarstwo ekologiczne w rejonie Uelzen w Dolnej Saksonii, gdzie hodowane były kielki roślin. Ostatecznie okazało się, że zakażone EHEC są nasiona kozieradki pochodzące z Egiptu, których używano do uprawy kielków w podejrzanym wcześniej gospodarstwie ekologicznym na terenie Niemiec. Unia Europejska wprowadziła zakaz importu wszelkich nasion i fasoli z Egiptu do końca października b.r. Wszystkie sprowadzone od 2009 roku nasiona kozieradki zostały wycofane, przebadane i zniszczone- jak ogłosił unijny komisarz ds. zdrowia John Dalli. Epidemia spowodowała znaczne ograniczenia obrotów na europejskim rynku i ogromne straty u producentów warzyw. We wrześniu ogłoszono też wypłaty rekompensat dla polskich producentów warzyw w wysokości 46,3 mln euro przeznaczonych przez Komisję Europejską, co pozwoliło na pokrycie około 50% szacowanych strat, choć polscy rolnicy w żaden sposób nie byli związani z rozwojem tej epidemii.

OBRAZ KLINICZNY I PROBLEMY TERAPEUTYCZNE

Patogeneza zespołu wiąże się uszkodzeniem komórek śródbłonna naczyń nerek i innych narządów w wyniku kontaktu z czynnikiem cytotoksycznym np. toksyną bakterii. Tworzą się lokalne agregaty płytkowe powodujące zawały warstwy korowej nerki i objawy niedokrwienia innych narządów.

Okres wylęgania objawów chorobowych wynosi od kilkunastu godzin do 10 dni. Początkowo jest to biegunka, często krwista z towarzyszącymi bólami brzucha oraz wymioty. U około 20%-30% chorych rozwija się zespół hemolityczno-mocznicowy, charakteryzujący się dużą śmiertelnością, sięgającą nawet 25%.

W obrazie klinicznym dominuje triada objawów: niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość oraz objawy ostrej niewydolności nerek. Powyższym zaburzeniem czasem towarzyszy gorączka, zaburzenia rytmu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, patechiae, oraz objawy neurologiczne. Śmiertelność szacuje się na około 5-15 %. W badaniach dodatkowych stwierdza się schi-

stocyty (uszkodzone, pofragmentowane, zdeformowane krwinki czerwone), leukocytozę, trombocytopenię, retikulocytozę, podwyższone stężenie LDH i bilirubiny pośredniej, białkomocz i krwinkomocz, natomiast osoczone wskaźniki krzepnięcia pozostają w granicach normy. Leczenie obejmuje przede wszystkim postępowanie objawowe z monitorowaniem i normalizacją czynności życiowych. W przypadku wystąpienia objawów ostrej niewydolności nerek niezbędna jest dializoterapia. Właściwym postępowaniem jest również plazmafereza, oraz przetaczanie koncentratu krwinek czerwonych oraz masy płytkowej, natomiast antybiotykoterapia nie jest wskazana, z wyjątkiem sytuacji, gdy pojawią się objawy sepsy (w HUS o etiologii EHEC antybiotykoterapia nasila uwalnianie werotoksyny). W zakażeniu EHEC bez objawów zespołu hemolityczno-mocznicowego możemy zastosować rifaksyminę, która działa jedynie miejscowo w przewodzie pokarmowym, nie ulegając wchłanianiu do krwioobiegu.

W leczeniu nie są zalecane środki hamujące perystaltykę jelit. W terapii podjęto próbę zastosowania Eculizumabu, przeciwciała monoklonalnego, które wiąże się z białkiem dopełniacza C5, które uruchamia proces prowadzący do niszczenia krwinek. Badania udowodniły hiperaktywację białek dopełniacza w postaciach HUS związanych z zakażeniem EHEC. Preparat Eculizumabu jest lekiem sierocym tj. stosowanym w bardzo rzadkich chorobach, zarejestrowany od 2007 roku do leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii, i należy do jednych z najdroższych leków na świecie. W maju 2011 opublikowano artykuł w "New Journal of Medicine" opisujący dużą skuteczność po zastosowaniu leku u 3 dzieci z rozwiniętym zespołem HUS, powikłanym ciężkimi objawami neurologicznymi (14). Lek do 6.06.2011 zastosowano u 49 pacjentów w Hamburg University Medical Centre, u 28 w Kilonii oraz u 20 w Hanoverze. Efekty leczenia nie okazały się jednak tak pozytywne jak w przytaczanym wcześniej badaniu.

Najlepszym sposobem uniknięcia zakażenia jest przestrzeganie podstawowych zasad higieny tj. dokładne mycie warzyw oraz owoców przed spożyciem oraz zasady higieny w bezpośrednich kontaktach, gdyż zakażenie przenosi się również z człowieka na człowieka, co potwierdzają notowane przypadki przeniesienia zakażenia na członków rodziny (15).

Na szczęście udało się zapobiec rozprzestrzenieniu się nowej epidemii i w dniu 26.07.2011 oficjalnie ogłoszono zakończenie epidemii. Niemieccy eksperci sądzą jednak, że istnieje możliwość wystąpienia nowych przypadków zachorowań. Z całą pewnością nie jest to ostatnia „nowa” epidemia (10,15)

PIŚMIENICTWO

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Theodor_Escherich
2. http://pl.wikipedia.org/wiki/Pałeczka_okrężnicy
3. Blattner FR, Plunkett G 3rd, Bloch CA, i in. The complete genome sequence of Escherichia coli K-12. Science 1997;277(5331):1453-62.
4. Cianciara J, Juszczyk J. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wyd. 1. Lublin 2007. Wydaw. Czelej : 701.
5. Szczeklik A i in. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. Medycyna Praktyczna. Kraków 2011
6. <http://www.biofortified.org/2011/06/german-ehec-strain-is-a-chimera/>
7. Struelens M J, Palm D, Takkinen J. Enteroregulative Shiga toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak: New microbiological findings boost coordinated investigations by European public health laboratories. Euro Surveill 2011, June 16;16(24).
8. Scheutz F, Nielsen E M, Frimodt-Moller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R, Nataro J P, Caprioli A. Characteristics of the enteroregulative Shiga toxin/verotoxin-producing Escherichia coli O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany May to June 2011. Euro Surveill 2011, June 16;16(24).
9. http://www.rki.de/EN/Home/homepage__node.html?__nnn=true
10. EHEC/HUS O104:H4 – The outbreak is considered to be over. Press Release of Robert Koch-Institute-41
11. Presentation and Evaluation of Previous Epidemiological Findings regarding the Page 31 of 31 EHEC/HUS O104:H4 Outbreak, May/June 2011
12. Informacja Zakładu Bakteriologii i Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny w sprawie epidemii wywołanej werotoksycznym szczepem E. coli O104:H4 (EHEC)
13. <http://radioalert.blox.pl>
14. Eculizumab in Severe Shiga-Toxin–Associated HUS. N Engl J Med 2011; 364:2561-2563. June 30, 2011
15. http://www.who.int/foodsafety/publications/consumer/5keys_Poland.pdf

Otrzymano: 1.12.2011 r.

Zaakceptowano do druku: 27.12.2011 r.

Adres do korespondencji:

Prof zw.dr hab.med.Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych ,Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności AM we Wrocławiu,

I Oddział Zakaźny WSS im.Gromkowskiego we Wrocławiu

51-149 Wrocław, ul.Koszarowa 5

tel.71 3261325 w.250

fax.71 3255242