

AGENȚI BACTERIENI ENTEROPATOGENI IMPORTANTI ÎN PATOLOGIA GASTROENTEROLOGICĂ PEDIATRICĂ

Prof. Dr. V. Popescu

Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București

REZUMAT

Articolul este centrat pe cinci dintre cei mai obișnuiți agenți bacterieni enteropatogeni întâlniți în special în țările în curs de dezvoltare – *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* și *Campylobacter*.

În articol nu sunt prezentate o serie de agenți bacterieni enteropatogeni importanți în practica pediatrică: *Vibrio cholerae*, ce determină diarei severe apoase în țările în curs de dezvoltare; *Yersinia enterocolitica*, care determină enterocolită și dureri abdominale ce „mimează“ apendicita; *Listeria monocytogenes* asimptomatică ce colonizează tractul gastrointestinal, ocazional fiind o cauză de gastroenterită, dar care poate determina bacteriemie și meningită la nou-născuți; *Clostridium difficile*, problemă iatrogenă comună, secundară terapiei antibiotice, care prin toxina pe care o eliberează, constituie o entitate gastrointestinală la copil.

Cuvinte cheie: agenți bacterieni enteropatogeni; patologie gastrointestinală; copil

ABSTRACT

Most common bacterial enteropathogens in children

This article focuses on the five most common bacterial enteropathogens of the developed world – *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* și *Campylobacter* from the perspective of how they cause disease and how they relate to each other.

Key words: bacterial gastrointestinal pathogens; pathogenesis; children

Tractul gastrointestinal este sediul a de zece ori mai multe bacterii decât celulele din tot corpul uman; el este sediul unor interacțiuni sofisticate între microbii patogeni comensali, celulele epiteliului mucoasei intestinale ale gazdei, sistemul imun – un fel de junglă a interacțiunilor biologice, a evoluției și istoricului natural, al căror echilibru este crucial pentru creșterea și dezvoltarea copilului (Amieva MR, 2005).

Articolul este focalizat pe cinci bacterii enteropatozene, cele mai comune în țările dezvoltate – *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella* și *Campylobacter* – din perspectiva cum aceștia determină boala gastrointestinală cu aspectele epidemiologice și fiziopatologice, manifestările clinice și complicațiile, diagnosticul și tratamentul.

I. HELICOBACTER PYLORI

Numeroase publicații din ultimii 15 ani, au demonstrat rolul patogen al *Helicobacter pylori* (Hp), germen gram-negativ, microaerofilic, de formă spiralată, incurbată, ce „trăiește“ în mucusul gastric. Hp colonizează eficient stomacul, puterea sa patogenă s-ar putea explica prin emiterea unei citoxine, care ar provoca alterări ale celulelor epiteliale gastrice și prin acțiunea ureazei sintetizate de bacterie. Hp a fost identificat și cultivat în laborator – prima oară în 1988, după ce a fost observat pe secțiuni histologice de specimene

biopsice de la oameni cu gastrită și boală ulceroasă peptică. De atunci, Hp a fost, de asemenea, asociat cu gastrita și ulcerul gastro-duodenal la copil și corelată cu dezvoltarea adenocarcinomului gastric și a limfomului gastric după o lungă perioadă de infecție cronică (Imrie și colab, 2001). În ciuda recente sale descoperiri, este știut că Hp a infectat și a coabitat cu oamenii de mii de ani, extinzându-se în interiorul familiilor (Han și colab, 2000; Owen și colab, 2003). Studiile asupra compoziției genetice a tulpinilor de Hp izolate indică faptul că acestea erau derivate de la populații ancestrale care le-au răspândit la populațiile emigrate din Africa, Asia centrală și Asia estică (Falush și colab, 2003). După 1980, o mulțime de date au fost obținute asupra biologiei Hp, adaptării sale pentru supraviețuirea în stomac și asocierii sale cu boala. Cu toate acestea, relativ puține date sunt cunoscute despre efectele Hp asupra copiilor.

1. Epidemiologie și fiziopatologie

Hp este cea mai comună infecție bacteriană la om; mai mult de jumătate din populația umană este infectată cronic. Transmisiunea este probabil oral – orală (Deltenre și colab, 2000) și este probabil că populația infantilă este vectorul major al transmiterii și cea mai susceptibilă la infecție (Goodman și colab, 2000; Miyaji și colab, 2000). În ariile cu prevalență crescută, cei mai

mulți copii sunt infectați la vârsta de 10 ani (Malaty și colab, 2002), în unele țări rata de infecție atingând 100% (Lindkvist și colab, 1996). Nu există dovezi asupra rezervoarelor de Hp și singurul sediu de colonizare este stomacul uman. Datorită supraviețuirii sale cele mai crescute la un pH neutru (Kelli, 1998; Merrell și colab, 2003), colonizarea Hp este limitată la o regiune îngustă ce acoperă suprafața mucoasei gastrice „acoperită” de mucus protector. Supraviețuind *clearance*-ului rapid al conținutului stomacului, Hp dezvoltă o rapidă motilitate prin „apendicele” său flagelar și capacitatea de detectare și „mișcare” către suprafața epitelială (Foyne și colab, 2000) și mai departe de lumenul stomacului (Lee, 1994). Ca un mecanism „tampon” adițional Hp produce mari cantități ale enzimei ureaza, care catalizează scindarea ureei în amoniac și dioxid de carbon. Amoniacul este alcalin, creând un mediu local capabil de a neutraliza pH-ul acid (Thomsen și colab, 1989). Acest fenomen stă la baza testului diagnostic – testul ureazei (testul rapid al ureazei, testul respirator cu ^{13}C) (Eltumi și colab, 1999).

Deși cele mai frecvente colonizări cu Hp sunt active prin traversarea stratului de mucus, unele sunt aderente strâns de suprafața celulelor epiteliale ce produc mucus, pe suprafața și „istmul” glandelor gastrice (Kazi, 1990). Aderența la suprafața celulelor este nu numai o cale de a evita contactul cu conținutul stomacului, dar, de asemenea, de a facilita eliberarea patogenilor de produsele toxice ale epitelului (Wadstrom și colab, 1997). Cele mai multe tulpini patogene de Hp conțin o serie de factori de care depinde virulența Hp (tabelul 1).

Tulpinile cele mai patogene de Hp conțin un sistem de injectare molecular de tipul a 4 secreții, prin care ele „introduc” proteinele bacteriene Cag A în celulele gazdei după aderență (atașare) (Backert și colab, 2000; Odenbreit și colab, 2000; Stein și colab, 2000).

Cag A pare să acționeze ca o moleculă „semnal” care afectează celula „behavior” (Censini și colab, 2001; Churin și colab, 2003; Higashi și colab, 2002; Stein și colab, 2002) și sediul atașării/aderenței pe suprafața celulei (Amieva și colab, 2003; Camorlinga-Ponce și colab, 2004). Hp folosește Cag A la aderența

directă pe joncțiunea celulă-celulă și perturbă funcția lor, poate ca o cale de a câștiga nutrimentele care se „pierd” (leak-out) din spațiul interstițial al gazdei (Amieva și colab, 2003; Hazell și colab, 1986; Noach și colab, 1994; Terres și colab, 1998; van Amsterdam și colab, 2004; Yamashiro și colab, 1994).

Un mic procent de bacterii sunt găsite în interiorul celulelor epiteliale ale mucoasei, probabil reprezentând un rezervor de bacterii dificil de eradicat cu antibiotice (Amieva și colab, 2002; Hulten K și colab, 1996; Ko și colab, 1999; Wyle și colab, 1990). Hp, de asemenea, produce cel puțin o citotoxină, Vac A. Această toxină dezmembrează mișcarea/circulația endocitică a celulelor gazdă, promovează moartea celulelor prin apoptoză, suprimă sistemul imun local și potențează dezvoltarea de ulceratii (de Bernard și colab, 2004). Aceste și multiple alte adaptări permit Hp să colonizeze stomacul cronic și cresc concentrația Hp la 100 milioane de bacterii per mL de mucus gastric (Nowak și colab, 1997).

2. Manifestări clinice și complicații

Spectrul clinic al bolii cu Hp la copii nu este bine caracterizat. Se pare, totuși, că cei mai mulți copii infectați cu Hp sunt asimptomatici și că puțini copii cu Hp au tablou clinic în cursul copilăriei (Ashorn și colab, 1995; Gormalli și colab, 1995; Kimia și colab, 2000; Kokkonen și colab, 2004; Mittal și colab, 2003; Prieto și colab, 1992; Tolia, 1999).

Infecția persistă la cei mai mulți pacienți pe viață și numai 10%-20% dintre indivizii infectați dezvoltă sechele serioase, cum ar fi boala ulceroasă peptică și cancerul gastric. Deoarece aproximativ jumătate din populația globului este infectată, Hp explică o substanțială mortalitate și morbiditate prin ulcer peptic și cancer gastric. Aproape toți copiii infectați asimptomatici, dezvoltă modificări histologice la nivelul stomacului, ca rezultat al inflamației cronice a mucoasei gastrice (gastrită nodulară) (Kato și colab, 2004). Ulcerul peptic este rar la copil. O serie de studii au demonstrat că ulcerile duodenale la copii aproape totdeauna sunt asociate cu infecție cu Hp (Kato și colab, 2004; Macarthur și colab, 1995). Simptomele

Tabelul 1
Factori bacterieni de care depinde virulența *Helicobacter pylori*

Factori bacterieni de care depinde virulența Hp	Mecanisme patogene
<ul style="list-style-type: none"> • Forma spiralată a bacteriei • Motilitatea • Citotoxinele • Enzimele: urează, catalază, proteina „inhibitoare” a secreției gastrice acide • Aderența (adezivitatea) • Adezinele • Receptorii celulelor epiteliale 	<ul style="list-style-type: none"> • Teoria „acoperișului” spart: alterarea (scăderea) integrității mucoasei prin: <ul style="list-style-type: none"> – Citotoxine – Enzime toxice – Inflamație – Fenomene autoimune • Teoria „gastrinică”: <ul style="list-style-type: none"> – Hipergastrinemie – Hiperpepsinogenie

ce sugerează boala ulcerosă includ: durerile abdominale recurente, durerea epigastrică legată de alimentație, vărsături recurente, hematemză, scaune guaiac pozitive, scădere în greutate și dureri abdominale nocturne. Pentru că cele mai multe infecții sunt asimptomatice și infecția este așa de prevalentă, este greu de stabilit dacă infecția cu Hp este o cauză a dispepsiei sau a durerii abdominale cronice în absența bolii ulcerose (Ashorn și colab, 1994; De Giacomo și colab, 2002; Gunaid și colab, 2003; Hyams și colab, 2000).

Numeroase alte boli pediatrice au fost asociate cu Hp, deși durata acestor asocieri este limitată (Sherman și colab, 2001).

Toate aceste asocieri au beneficiat de mai multe cercetări, dar aceste asocieri exemplifică noțiunea că agenții infecțioși, în special agenții care determină infecții cronice pot conduce la sechele neinfecțioase, cum ar fi bolile autoimune. Infecția cu Hp a fost propusă ca o potențială cauză de purpură trombocitopenică imună cronică. Tratamentul cu antibiotice determină rezoluția purperei trombocitopenice imune cronice în unele cazuri (Ando și colab, 2003; Franchini și colab, 2004; Huber și colab, 2003; Kurecki și colab, 2004; Michel și colab, 2004; Takahashi și colab, 2004; Ashorn și colab, 2001). Anemia prin carență de fier a fost asociată, de asemenea, cu infecția cu Hp, independent de pierderea de sânge (Takahashi și colab, 2004; Barabino și colab, 1999; Choe și colab, 2003; Choi, 2003; Seo și colab, 2002).

Infecția cu Hp, de asemenea, poate contribui la producerea hipostaturii și a unei hipoponderalități, independent de starea socioeconomică (Aggarwal, 1998; Bravo și colab, 2003; Ertem și colab, 2002; Oderda și colab, 1998; Richter și colab, 2001). Infecția cu Hp poate afecta, după toate probabilitățile, și evoluția altor boli gastrointestinale. Holera severă (Clemens și colab, 1995), shigeloză (Shmueli și colab, 2004) și febra tifoidă (Bhan și colab, 2002) au fost raportate ca având o creștere a prevalenței la copiii cu infecție cu Hp.

3. Diagnostic și tratament

Patru metode principale de diagnostic sunt disponibile pentru detectarea infecției cu Hp la copil. Metoda *gold standard* constă în vizualizarea directă și biopsia stomacului prin endoscopie, urmată de examinarea histologică a specimenelor biopsice și de culturile agentului patogen. Această abordare, deși invazivă, oferă cea mai valabilă informație, deoarece stabilește prezența infecției – gastrita și ulcerul – și „izolatele“ de Hp pot fi testate pentru sensibilitatea la antibiotice. Serologia este utilizată larg la adulți dar este nesigură la copiii sub vârsta de 10 ani (Okuda și colab, 2002). Urea breath test (testul respirator al ureei marcate cu ^{13}C) este sensibil la copiii peste vârsta de 2 ani, dar

necesită un echipament specializat. O nouă abordare constă în detectarea antigenului Hp în scaun (Kato și colab, 2003). Acest test este promițător a fi sensibil și specific ca și testul respirator al ureei marcate cu ^{13}C , deoarece este neinvaziv și, în contrast cu serologia, este util pentru monitorizarea eradicării după tratament.

Ghidurile curente pentru tratamentul Hp la copii sunt bazate pe diverse consensuri ale meetingurilor de gastroenterologie pediatrică (Gold și colab, 2000; Malfertheiner și colab, 2002; Sherman și colab, 1999). Raportările asupra acestei probleme pun accentul asupra principalelor scopuri ale terapiei în infecția cu *H. pylori* la copii și anume vindecarea bolii ulcerose peptice și alinarea simptomelor.

Cunoașterea curentă nu este suficientă pentru a determina dacă tratamentul infecției asimptomatice cu Hp ar trebui să prevină complicațiile – cancerul și ulcerul peptic – mai târziu în viață (Imrie și colab, 2001). Indivizii infectați, cu un istoric familial puternic de cancer gastric, pot beneficia, totuși, de tratamentul a cărui țintă este eradicarea Hp (Malfertheiner și colab, 2002).

Regimul terapeutic pentru copii trebuie să includă un inhibitor al pompei de protoni plus două antibiotice timp de 7-14 zile. Antibioticele la alegere includ amoxicilina plus fie un macrolid (ex. eritromicină sau azithromicină), fie metronizadol. Urmărirea non-invazivă a testelor, ca testul respirator al ureei, marcate cu ^{13}C sau testul de detectare a antigenului Hp în scaun trebuie efectuată 8 săptămâni după terapie, pentru documentarea *clearance*-ului acestei infecții, din cauza ulcerului care aproape totdeauna recidivează în prezența unei infecții cu Hp recidivante.

II. *ESCHERICHIA COLI (E. COLI)*

E. coli este un bacil gram-negativ, facultativ anaerob, care face parte din flora normală colonică. El reprezintă cel mai bun exemplu de evoluție a unui microb la om și animale care poate determina multiplele manifestări clinice ale bolii. Deși cei mai mulți dintre bilioanele de *E. coli* ce „trăiesc“ în colon sunt „comensali“, capacitatea lor de a demonstra diferite „trăsături“ fenotipice a transformat mulți dintre ei în patogeni severi, provocând boli cu caracter intestinal diareic sau boli extraintestinale (cistite, pielonefrite, septicemii, meningite) și cu abilitate de a supraviețui terapiei cu antibiotice (Amieva și colab, 2005).

Pediatrii tratează frecvent infecția gastrointestinală cu *E. coli*; acesta devine un patogen oportunist când intră în tractul urinar sau în torentul sanguin deoarece acest bacil este o cauză comună de infecție a tractului urinar, a bacteriemiei neonatale și meningitei. Aceste tulpini de *E. coli* trăiesc, de obicei, numai în tractul gastrointestinal, dar prin mecanisme adezive capacitatea

lor de a persista în epiteliul vezicii urinare (Wold și colab, 1992) sau de aderență la celulele endoteliale ale vaselor cerebrale crește. (Bonacorsi și colab, 2000; Prasadaro și colab, 1997)

E. coli se dezvoltă, de asemenea, în patogeni gastrointestinali veritabili prin achiziționarea de ADN sub formă de plasmide, fagi (virusuri bacteriene), transposoni sau insule de patogenicitate (piese de ADN câștigate de la alte bacterii, integrate în cromozomi) care-i conferă capacitatea de a cauza boala pe variate căi (Amieva, 2005). *E. coli* enterotoxigen (ETEC), enteropatogenic (EPEC), enteroagregativ, enterohemoragic (EHEC) și enteroinvaziv (EIEC) sunt fundamentul același microorganism, de bază, ce diferă numai prin achiziția trăsăturilor specifice patogenice (Kaper și colab, 2004). Din punct de vedere clinic, *E. coli* care determină boala gastrointestinală poate fi clasificat în: *E. coli* ce determină diaree nonhemoragică (ETEC, EPEC și enteroagregativ) și *E. coli* ce determină diaree hemoragică (EHEC, EIEC).

1. *E. coli* enterotoxigen (ETEC – enterotoxigenic *E. coli*)

ETEC determină diaree apoasă noninvazivă și împreună cu rotavirusurile sunt responsabile de cele mai multe boli diareice la copil. În țările în curs de dezvoltare, ETEC are un impact profund asupra mortalității și asupra creșterii și dezvoltării copiilor (Black și colab, 1981; Todd, 1997).

ETEC nu lezează epiteliul și nu invadează celulele, dar achiziționează plasmide care le permit să confecționeze/construiască o atașare specializată a unor factori – adevărate fimbriale – pentru suprafețele epiteliilor (Gaastra și colab, 1996). ETEC posedă, de asemenea, toxine care activează „schimbarea celulară”, stimulând secreția de ioni și apă în lumenul gastrointestinal. Două clase majore de toxine au fost identificate în ETEC: LT (heat labile)* și ST (heat stable)** 1 (Nataro și colab, 1998).

LT – toxinele sunt identice cu toxina holerică prin mecanismul lor de acțiune (toxinele A-B clasice). Ele au 5 subunități „B” externe care leagă la suprafața celulelor lipidele „împodobite” cu lanțuri scurte specifice de GM₁ gangliozide. Această legare permite translocarea subunității „A” dincolo de partea cealaltă a membranei celulare și în interiorul celulei. Când pătrunde în celulă, subunitatea A începe o cascadă de modificări ale celulelor semnal ale gazdei care determină o dereglare a transportului clorului și sodiului, a secreției ionice și o pierdere masivă de apă.

Al doilea grup de toxine ETEC, toxinele ST (*heat stable*) determină, de asemenea, secreție de fluide și electroliți, fără leziuni celulare. În loc de proteine multimerice mari similare toxinelor LT, ele sunt compuse din oligopeptide mici de 18-20 aminoacizi, care nu sunt ușor „denaturate” și sunt stabile la temperaturi înalte. În contrast cu toxinele LT, toxinele ST nu au nevoie să intre în celule pentru efectul lor, deoarece funcția lor, pe lângă activarea receptorului membranei, este exprimată pe suprafața apicală a enterocitelor (guanylat ciclaza tip C) (Albano și colab, 2001; Vaandrager, 2002).

Aceste toxine – peptide – „mimează” funcția peptidelor endogene gastrointestinale – guanylin și uroguanylin – care sunt liganzi naturali ai *guanylat cyclazei tip C* și sunt implicați în reglarea homeostaziei clorurii de sodiu în tractul gastrointestinal și rinichi.

Calea finală comună pentru toxinele diareagenice LT și ST ale ETEC (și a toxinei holerice) este activarea secreției de clor prin regulatorul de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR – *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) (Thiagarajah și colab, 2003).

Copiii care moștenesc mutații în „copii” duble ale genei codante pentru CFTR dezvoltă fibroză chistică. S-a postulat că prevalența înaltă a fibrozei chistice la unele populații poate fi crescută, ca și selecția în evoluție a purtătorilor heterozigoți care pot supraviețui mai bine bolii diareice (Gabriel și colab, 1994).

Un corolar al acestei ipoteze este ideea că inhibitorul selectiv al CFTR ar putea funcționa în tratamentul holerei și diareei cu ETEC. Încercările de a dezvolta acești compuși sunt în curs; succesele obținute pe modele animale au fost raportate (Fischer și colab, 2004; Ma și colab, 2002; Sonawane și colab, 2004; Thiagarajah și colab, 2004). În prezent, tratamentul diareei secretorii, fără deosebire de etiologie, este hidratarea și administrarea de electroliți.

2. *E. coli* enteropatogen (EPEC) și alte tulpini noninvazive de *E. coli*

EPEC este o importantă cauză a diareei la nou-născut și sugar în țările în curs de dezvoltare și o cauză de diaree cu durată prelungită (> 14 zile) (Hill și colab, 1991). Mecanismul precis prin care EPEC determină diaree nu este bine înțeles, dar bacteria are un mod caracteristic de atașament la suprafața enterocitelor, estompând microvilozitățile intestinale și crescând densitatea microcoloniilor de germeni EPEC direct pe

* TL (toxina termolabilă) are un mecanism de acțiune similar cu enterotoxina holerică (activează adenilatciclaza, provocând astfel creșterea AMP-ciclic) și determinând forme severe de diaree apoasă.

** TS (toxina termostabilă), neimunogenică, cu un mecanism de acțiune neprecizat; tulpinile producătoare de această enterotoxină (ETEC) sunt, de asemenea, patogene pentru om. Unele tulpini de *E. coli* cu caracter invaziv pentru peretele intestinal, produc o toxină similară sau identică cu aceea produsă de *Shigella dysenteriae* tip I (Shiga).

membrana celulelor infectate (Nougayrede și colab, 2003). EPEC este capabilă să modifice suprafața celulelor, intensificând propria sa adeziune (DeVinee și colab, 1999) și astfel prin injectarea proteinei bacteriene ejectoare în celula gazdă printr-o „microseringă” moleculară (tipul 3 de sistem de secreție) să controleze organizarea moleculelor gazdei sub bacteria aderentă (Clarke și colab, 2003; Vallance și colab, 2000). Prin injectarea altor factori de virulență bacteriană în celule, joncțiunea dintre enterocite este dislocată (Dean și colab, 2004); aceasta contribuie probabil la producerea diareei prin permiterea fluidului să se scurgă printre enterocite.

Adeziunea specializată cu lezarea citoscheletului celular este un mecanism patogenetic prin care *E. coli* determină boala gastrointestinală. Numeroase tulpini asociate cu diaree au fost deja identificate că aderă pe diferite căi la suprafața celulelor. *E. coli* enteroagregante (de asemenea cunoscute ca *E. coli* enteroadherente) se asociază cu diaree persistentă la copii (Bhan și colab, 1989; Knutton și colab, 1992; Nishikawa și colab, 2002; Pabst și colab, 2003; Sarantuya și colab, 2004) și secretă cel puțin o toxină care dislocă citoscheletul celulelor (Canizalez – Roman și colab, 2003; Navarro – Garcia și colab, 2001).

3. *E. coli* enterohemoragic (Enterohemoragic *E. coli*) (Shiga toxin – producing *E. coli*, O157:H₇)

În țările în curs de dezvoltare, tulpinile de *E. coli* derivate din EPEC (*enteropathogenic E. coli*) care au câștigat capacitatea de a produce toxina Shiga sunt un pericol amenințător al sănătății care poate cauza boli severe. Aceste tulpini de „Killer *E. coli*” determină o colită hemoragică care se complică cu sindrom hemolitic-uremic (SHU) la 5-10% dintre copiii infectați (Ostroff și colab, 1989). Sursa acestor *E. coli* nu este intestinul uman, ci vitele cornute și oile, pericolul acestor boli zoonotice în țările în curs de dezvoltare este legată de producerea în masă de produse de bovine, în special *ground beef* (ex: boala produsă de hamburger). EHEC este legat cel mai strâns de tulpinile de EPEC și unele dintre ele posedă același mecanism de adeziune celulară, ce include acțiunea de microseringă, adeziune și capacitate/abilitate de a modifica citoscheletul sub bacteria aderentă (Garmendia și colab, 2004). În contrast cu EPEC, totuși, EHEC a câștigat, de asemenea, abilitatea de a elabora citoxine „înrudite” cu acelea de *Shigella dysenteriae*. Se crede că toxinele de Shiga produse de EHEC sunt, în mare măsură, responsabile de dezvoltarea SHU. Genele ce codifică aceste toxine ar fi câștigate prin tulpinile de EPEC în cursul infecției cu un bacteriofag. Există două tipuri majore de toxine – Stx 1 și Stx 2. Stx 1 este identic cu toxina produsă de *S. dysenteriae* tipul 1. Stx 2 este structural „înrudit” și este mult mai probabil să

determine SHU (Friedrich și colab, 2002; Werber și colab, 2003).

Similar cu toxina holerică, toxina Shiga este constituită din toxinele A-B (Sandvig, 2001). Ele constau în 5 subunități B care sunt aranjate într-un inel rotund al subunității proteinei A. Subunitățile B sunt implicate în „legarea” la receptorul suprafeței celulei – denumit *globotriosyl ceramide* (Gb₃) (Waddell și colab, 1988). Subunitățile B conferă tropismul celulei și permit translocația subunității A în interiorul celulei. În interiorul celulei, subunitatea A intoxică celula prin inactivarea mecanismului de sinteză al proteinei, eventual cauzând moartea celulară. Intoxicația determină, de asemenea, eliberarea de citokine proinflamatorii de către celulele afectate, care induc un răspuns inflamator ce contribuie la lezarea celulară (Heyderman și colab, 2001; Tesh și colab, 1994; Thorpe și colab, 2001). Inflamația crește, de asemenea, expresia receptorului Gb₃ făcând mai susceptibil țesutul inflammat la lezarea în continuare, de către toxine (Stricklett și colab, 2002).

4. Manifestări clinice și complicații

Infecțiile cu ETEC și EPEC, care sunt noninvazive, determină diaree apoasă. ETEC cauzează un sindrom clinic similar holerei, cu diaree moderată în cele mai multe cazuri, dar care poate determina o deshidratare severă.

Cel mai frecvent, boala este autolimitată și cu durata mai mică de o săptămână. EPEC cauzează un sindrom similar, dar diareea poate fi prelungită, durând 2 săptămâni sau mai mult (Hill și colab, 1991). Durata mai lungă a simptomelor este legată probabil de lezarea microvilozităților asociată de malabsorbție și de intoleranță la alimente (Fagundes – Neto și colab, 1996). ETEC și EPEC sunt cauze comune ale diareei călătorilor. Alte semne alături de deshidratare sunt asociate cu consecințe pe termen lung ca malnutriție la sugarii din țările în curs de dezvoltare (Fagundes-Neto și colab, 2000).

Deși ETEC folosește un mecanism similar de atașare cu EPEC, manifestările clinice ale infecției cu EHEC sunt, în mod larg, datorate efectelor distructive ale toxinei Shiga. În decurs de 2-5 zile de la ingestia alimentelor contaminate cu EHEC, unii copii infectați dezvoltă colită hemoragică cu scaune franc sanguinolente. Colita poate fi nedureroasă sau asociată cu dureri abdominale. Simptomele de obicei se diminuează spontan, fără sechele, iar unii copii dezvoltă SHU, care a devenit cauza principală a insuficienței renale acute la copii în SUA. SHU este caracterizat clinic prin anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, manifestări ale SNC și insuficiență renală acută.

Toxinele afectează acut enterocitele, dar, de asemenea, afectează microvascularizația subiacentă și

determină, în această situație, o gastroenterită hemoragică. Toxina este transportată, de asemenea, în circulație și concentrată în vasele renale, la nivelul cărora determină afectarea renală (Zoja și colab, 2001). Simptomele legate de afectarea SNC – letargia și iritabilitatea – sunt comune, iar complicații cum ar fi convulsiile pot însoți injuria vaselor SNC. Hipertensiunea arterială și tulburările electrolitice – rezultat al insuficienței renale – sunt de asemenea asociate bolii SNC. Peste jumătate dintre pacienții cu SHU necesită temporar dializă renală (Tapper și colab, 1995; Yoshioka și colab, 1999). Chiar cu o terapie optimă, boala prezintă o mortalitate de 5-10%, secundar complicațiilor insuficienței renale (Begue și colab, 1998; Dolezel și colab, 2001).

5. Diagnostic și tratament

Diagnosticul definitiv al diareei cu ETEC și EPEC nu este de obicei disponibil, deoarece necesită diferențierea acestor tulpini ale *E. coli* din scaunele normale. Ca și în alte forme de diaree neinvazivă, cele mai multe cazuri de infecții cu ETEC și EPEC trebuie tratate prin restabilirea hidratații optime și corectarea anomaliilor electrolitice. Continuarea alimentației la sân și introducerea precoce a realimentării sunt importante în minimalizarea impactului asupra nutriției și procesului de creștere. Deși terapia antibiotică este utilă în tratamentul diareei acute cauzate de ETEC și în diareea prelungită cauzată de EPEC, definirea unui tratament antimicrobian empiric este dificilă. Sensibilitatea antimicrobiană variază larg la diferitele tulpini de *E. coli*. ETEC și EPEC sunt frecvent rezistente la amoxicilina și clotrimazol (Senerwa și colab, 1991; Thoren, 1980). În mod obișnuit, sunt recomandate fluoroquinolonele la adulții cu diareea călătorilor, acestea nefiind recomandate la copii. Clotrimazolul și azithromicina pot fi utile în unele cazuri de diaree EPEC – induse sau ETEC – induse.

Ca și alți *E. coli* patogeni, identificarea ETEC necesită diferențierea lor de *E. coli* comensal în scaun; aceasta se efectuează prin screeningul capacității tulpinilor de a fermenta sorbitolul, o caracteristică a multora, dar nu a tuturor dintre tulpinile de EHEC. Diagnosticul definitiv se bazează pe imunoevaluarea enzimatică. Recent, tehnologia bazată pe *polymerase chain reaction* a detectat prezența genelor toxinei Shiga (Welinder-Olsson și colab, 2000). Capacitatea laboratoarelor de a identifica rapid EHEC variază larg și este comună în laboratoarele spitalelor care efectuează testele de screening inițiale.

Tratamentul optimal pentru copiii cu EHEC având ca scop de a preveni sau ameliora SHU este necunoscut. Este important de a monitoriza copiii cu diaree sanguinolentă pentru semnele de hemoliză, trombocitopenie și insuficiență renală. Hidratarea intravenoasă

pentru a reduce injuria glomerulară a fost susținută (Thorpe, 2004). Medicația antimotilitate intestinală probabil înrăutățește evoluția, prin creșterea concentrației toxinei (Bell și colab, 1997; Cimolai și colab, 1994). Efectul terapiei antimicrobiene asupra incidenței SHU este controversat.

Unele studii demonstrează absența reacției între utilizarea de antibiotice și dezvoltarea SHU (Bell și colab, 1997; Proulx și colab, 1992). Un studiu efectuat în Japonia evidențiază o reducere a riscului cu terapia cu antibiotice efectuată precoce în boală (Ikeda și colab, 1999). Alte studii au demonstrat un risc mai înalt al dezvoltării SHU după utilizarea de antibiotice (Dundas și colab, 2001; Wong și colab, 2000). Rațiunile acestor diferite opinii în evoluție nu sunt încă bine înțelese, dar unele date promițătoare provin de la înțelegerea patogenzei bolii la modelele animale. Unele antibiotice, ca fluoroquinolonele, determină afectarea ADN la bacterii. Când sunt administrate în doze subletale, acestea au demonstrat că induc bacteriofagii latente ce codifică toxina Shiga pentru a crește producția și eliberarea toxinei și creșterea mortalității (Zhang și colab, 2000).

Alte antibiotice, cu diferite moduri de acțiune, pot să nu aibă aceleași efecte. Aceste rezultate accentuează pericolul în asumarea că gastroenterita inflamatorie poate fi tratată empiric cu un antibiotic care „acoperă” toți patogenii enterici. Până ce nu este înțeles cât de eficientă pentru prevenirea SHU este terapia antimicrobiană, aceasta trebuie să fie evitată în infecțiile EHEC. Terapii promițătoare cu compuși biologici inerti care „leagă” și neutralizează toxina în intestin sunt în investigații (Paton și colab, 2000; Watanabe și colab, 2004), dar acestea pot să nu fie utile dacă introducerea lor în terapie este efectuată după debutul SHU. Terapiile bazate pe anticorpi pentru neutralizarea toxinei în torrentul sanguin și rinichi sunt în studiu în tratamentul SHU (Tzipori și colab, 2004). În prezent, probe clinice nepublicate au demonstrat beneficiul unor intervenții terapeutice particulare în prevenirea sau tratamentul SHU (Amieva, 2005).

III. SHIGELLA

Bacili dizenteriei fac parte din genul *Shigella* (familia *Enterobacteriaceae*); sunt bacili gram-negativi, imobili, nesporulați, cu habitat intestinal.

Genul *Shigella* se împarte în 4 subgrupuri: A, B, C, D (pe criterii antigenice și biochimice), reprezentate printr-o specie tip, cuprinzând serotipuri, denumite cu cifre arabe (tabelul 2).

Astfel, subgrupul A este reprezentat de specia *Shigella dysenteriae* (*Shigella shigae*), cu 10 serotipuri, posesoare a unei exotoxine puternice; subgrupul B

Tabelul 2
Speciile de *Shigella*

Grup	Subgrup	Serotipuri
A. Nu fermentează manita	<i>Sh. dysenteriae</i>	10 serotipuri Tipul 1: <i>Sh. shigae</i> Tipul 2: <i>Sh. schmitzii</i> Tipul 3: 10 subgrupuri Large-Sachs
B. Fermentează manita	<i>Sh. flexneri</i>	6 serotipuri (1-6) cu subtipuri (a, b)
C. Fermentează manita	<i>Sh. boydii</i>	15 serotipuri (1-15)
D. Fermentează manita și tardiv lactoza	<i>Sh. sonnei</i>	1 serotip

este reprezentat de *Shigella flexneri*, cu 6 serotipuri și numeroase subtipuri; subgrupul C cuprinde *Shigella boydii* cu 15 serotipuri; subgrupul D cuprinde *Shigella sonnei*, cu un singur serotip. Toate pot fi tipate cu fagi sau cu colicine, stabilindu-se tipuri specifice, utilizate în investigația epidemiologică.

1. Epidemiologie și patogenie, anatomie patologică

Dizenteria bacteriană este răspândită în toate zonele globului, sub formă endemo-epidemică (îndeosebi în zonele tropicale și temperate).

Vârsta mică este deosebit de afectată, mai ales în colectivități de copii și școli.

Dizenteria este mai frecventă în sezonul cald (vara-toamna), odată cu condițiile care îi favorizează răspândirea și anume: prevalența muștelor, consumul de legume și fructe nespălate, abundența ploilor.

Rezervorul de infecție îl constituie omul, prin bolnavi (forme tipice și atipice) și purtători sănătoși, care după țări și regiuni pot constitui între 1 și 5% din populație. Excretele respective pot contamina apa potabilă, legumele, fructele, laptele, înghețata și alte alimente. Muștele pot transporta baciliile dizenterici din locurile contaminate cu excrete pe alimente neprotejate.

Calea de transmitere a dizenteriei este calea fecal-orală, ce se realizează fie direct, prin contact cu bolnavi sau purtători (mâini murdare), fie indirect prin obiecte și alimente contaminate.

Receptivitatea este generală, fiind mai mare la copii și tineri decât la adulți. Recăderile și reîmbolnăvirile sunt frecvente, cu același tip de bacil dizenteric și, mai frecvent, cu alte tipuri.

În contrast cu EHEC, care colonizează animalele, oamenii sunt singurul rezervor al bacilului dizenteric, iar transmiterea sa este fecal-orală. Inoculul necesar pentru determinarea infecției este mic (10-100 germeni). Baciliile dizenterici pătrund, pe cale orală, în tubul digestiv; se localizează și se multiplică în intestinul gros și mai puțin în ileonul terminal. Baciliile dizenterici nu pătrund în sânge decât cu totul excepțional (Lörincz

și colab, 1969). Totuși, bacteriemia poate surveni la 4% dintre copiii cu malnutriție, determinând o evoluție gravă (Struelens M și colab, 1985).

Infecția dizenterică este favorizată de hipoaciditatea sau abilia gastrică sau de iritația mucoasei intestinale (toxine, dismicrobisme intestinale). Multiplicarea bacililor dizenterici are loc în mucoasa intestinală.

Pe lângă proprietățile toxinei produse de EHEC, *Shigella* a câștigat capacitatea de a invada celulele mucoasei intestinale și se extinde în interiorul acestora. *Shigella*, similar *Salmonellei*, pătrunde cu predilecție prin bariera epitelială a colonului, în celulele specializate imuno-vigilente situate deasupra plăcilor Peyer (celulele M) (Sansonești și colab, 1999). *Shigella* se extinde apoi la enterocitele adiacente prin invadarea acestora prin suprafața sa bazolaterală.

Invazia epitelului colonic este un proces „în dinamică”, în care *Shigella* „se leagă” la suprafața celulelor și folosește prin sistemul tip 3 de microseringă pentru eliberarea de proteine efectoare bacteriene, la nivelul celulelor gazdei, cu „rearanjarea” citoscheletului dedesubtul bacteriei aderente, inducând un „răspuns” al celulelor epiteliale ale mucoasei colonice la nivelul pătrunderii *Shigellei*.

Multiplicarea bacililor dizenterici la nivelul mucoasei colonice ca urmare a acțiunii endotoxinelor respective este însoțită de lezarea mucoasei intestinale tradusă printr-o zonă de necroză și ulcerații, acoperită cu false membrane fibrinoase de tip difteroid. Ulcerațiile au marginile șterse, serpiginoase și se întind în profunzime până la *mucularis mucosae*, uneori ajungând până la seroasă. Sediul maxim al localizărilor se află în sigmoid și în rect, dar și în restul colonului și în ileonul terminal.

Ulcerațiile se pot infecta secundar. Vindecarea se face cu cicatrice, fibroză și chiar cu stenoze intestinale. Când ulcerațiile nu sunt prea extinse, vindecarea se face fără cicatrice.

În afară de acțiunea locală asupra intestinului, toxina *Shiga* se resoarbe pe cale sanguină, acționând asupra centrilor nervoși și produc o stare toxică severă. Iritația și leziunile mucoasei intestinale duc la transsudarea abundentă de lichid, urmată de pierderi importante de apă și electroliți, cu tablouri variate de deshidratare și de dezechilibre electrolitice.

Aspectul descris este în prezent rar întâlnit și aparține țărilor subdezvoltate.

2. Manifestări clinice și complicații

Rezultatele proprietăților invazive ale *Shigellei* constau în faptul că un mic inocul bacterian se extinde rapid în mucoasa intestinală, determinând ulcerații cu un proces substanțial inflamator tradus prin inflamație neutrofilică și un volum mic de mucus și diaree

sanguinolentă, dureri abdominale și tenesme, care sunt caracteristice dizenteriei bacteriene.

Simptomele generale – alterarea stării generale și febra – pot precede diareea. La copii, în special la sugari diareea asociată cu *Shigella* poate fi, de asemenea nesanguinolentă, apare fără febră sau dureri abdominale și determină deshidratare (Huskins și colab, 1994). Diferite specii de *Shigella* predomină în țările dezvoltate (*S. sonnei*), versus țările în curs de dezvoltare (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*). *S. dysenteriae* este singura specie care produce toxina *Shiga*, care crește riscul complicațiilor, cum ar fi SHU (*sindromul hemolitic – uremic Gasser*).

3. Diagnostic și tratament

Diagnosticul de infecție cu *Shigella* se face prin coprocultură. Tratamentul cu medicație antimicrobiană trebuie continuat pentru shigelloze, deoarece poate scurta perioada și severitatea simptomelor și reduce extinderea epidemiei. Alegerea antibioticelor la copii este limitată de creșterea rezistenței *Shigella* la ampicilină și clotrimazol (Septin, Bactrim) (Replogle și colab, 2000). Administrarea orală și intravenoasă a cefalosporinelor de generația a treia a fost demonstrată ca utilă în terapia shigellozei (Ashkenazi și colab, 1993; Eidlitz – Marcus și colab, 1993). Azithromicina poate fi o altă alegere utilă pentru cazurile ușoare, care nu necesită terapie pe cale intravenoasă, deoarece concentrația intracelulară a acestui antibiotic este eficientă într-o serie de studii clinice (Basualdo și colab, 2003; Bhattacharya și colab, 2003; Khan și colab, 1997).

IV. SALMONELLA

Salmonella este unul dintre membrii familiei *Enterobacteriaceae* și este legat strâns de *E. coli* și *Shigella*. *Salmonella* face parte dintr-un grup mare de bacili gram-negativi care prezintă capacitatea de a coloniza tractul gastrointestinal al oamenilor și al multor diferite animale, ce includ mamiferele, păsările, reptilele și insectele. Clasificarea lor este confuză, deoarece mai mult de 2000 de diferite serotipuri au fost identificate (Chan și colab, 2003; Porwollik și colab, 2004). În ciuda unui număr mare de tulpini, analiza secvenței ADN a evidențiat că *Salmonella* este strâns legată de cele ce aparțin numai la două specii (*S. enterica* și *S. bongori*). Acestea sunt clasificate în opt subspecii. Din tulpinile care determină boala la animalele cu sânge cald, 99% sunt membri ai subspeciilor I de *S. enterica*. Aceste tulpini foarte mult „înrudite“ prezintă o mare varietate în preferința gazdei și în capacitatea de a determina boala. Tipurile bolii determină variate forme, de la purtătorii asimptomatici și gastroenterita ușoară, la bacteriemie și febră enterică (Amieva, 2005).

Modificări relativ mici în conținutul genetic pot determina modificări dramatice în tropismul pentru gazdă și în virulență.

În scop clinic, serotipurile cele mai probabile ce determină bacteriemie și febră enterică la oameni sunt *S. typhi* și *S. paratyphi* (*nontyphoidal Salmonella*). Restul sunt frecvent responsabile de gastroenterite auto-limitate, neinvazive, cu excepția cazurilor la pacienți tineri și imunocompromiși. Bolile determinate de *Salmonella* nontifoidică sunt, în mare parte, zoonoze deoarece ele colonizează animale ca cele de casă (broaște țestoase, șerpi, păsări, câini și pisici), rozătoare și animale de fermă.

1. Epidemiologie și patogeneză

În SUA, *S. enteritidis* este cea mai comună cauză de salmoneloză nontifoidică. Infecția este, în mod obișnuit, asociată cu contaminarea ouălor și tractului genital al puilor de găină (De Buck și colab, 2004). Ouăle sunt, de obicei, infectate când ouăle de găină consumate au fost contaminate cu fecale de șoarece (Davies și colab, 2001; Davies și colab, 1995). Bacteria este capabilă de a coloniza tractul intestinal al puilor de găină; de asemenea, este capabilă să infecteze oviductele, probabil prin invadarea torentului sanguin al puilor și să „treacă“ apoi la tractul reproductiv (Shivaprasad și colab, 1990; Timoney și colab, 1989). Bacteriile sunt transmise la ouăle în formare, înainte să fie constituită coaja oului. Altă sursă comună de infecție sunt alimentele și ustensilele care se contaminatează în cursul „mânuirii“ (pregătirii) puilor pentru a fi pregătiți pentru mâncare.

În contrast cu *S. enteritidis*, *S. typhi* și *paratyphi* colonizează și infectează numai oamenii. Aceste bacterii sunt transmise de la oamenii infectați (fie cu boală acută sau asimptomatică sau „purtători“ cronici), de obicei prin contaminarea alimentelor sau apei cu fecale umane. Aceste entități sunt endemice în multe țări și determină boli foarte severe la copii. Copiii sub vârsta de 1 an și pacienții imunocompromiși sunt susceptibili pentru complicații invazive. În SUA, boala invazivă este fatală la 5% dintre pacienți (Vugia și colab, 2004).

Patogenia febrei enterice cauzată de *S. typhi* și *S. paratyphi* explică unele manifestări clinice și sunt rezultatul invaziei directe a limfocitelor și torentului sanguin care afectează apoi organele sterile. Multe dintre bacteriile ingerate prin inoculație pier/sunt ucise de aciditatea gastrică, iar condițiile care cresc pH-ul gastric cresc numărul de bacterii infecțioase, capabile să afecteze intestinul. Relativa hipoclorhidrie și rapida golire a stomacului la sugari sunt considerate a fi factori de risc în dezvoltarea bolii (Holt, 1985; Khosla și colab, 1993).

În mod specific, *Salmonella* invadează celulele mucoasei situate deasupra plăcilor *Peyer* – cunoscute

sub termenul de celule M (Neutra și colab, 1993; Penheiter și colab, 1997).

Salmonella din lumenul intestinal interacționează direct cu celulele M, „injectează” proteinele bacteriene în aceste celule inducând fixarea și traversarea stratului epitelial. Când ajung subepitelial, bacteriile sunt ingerate rapid de macrofage. Din interiorul vacuolelor macrofagelor, bacteria injectează moleculele efectoare în citoplasmă, inducând moartea celulelor macrofage (Hueffer și colab, 2004; Monack și colab, 2004).

Salmonellele sunt „eliberate” și reingerate de noi macrofage „recutate” din plăcile Peyer inflamate. Macrofagele infectate transportă *Salmonellele* viabile în limfatice și torantul sanguin la ganglionii limfatici mezenterici, la ficat și splină, unde ciclurile de replicare continuă, determinând simptomele febrei enterice (Monack DM, Bouley DM și colab, 2004; Monack DM, Mueller D și colab, 2004).

Pentru multe bacterii care determină bacteriemie la ființa umană, intrarea în tractul sanguin este un final lipsit de viață (final de moarte) pentru organism, deoarece ele fie pier, fie omoară gazda, fără a avea succes de transmitere. *Salmonella* are avantajul capacității sale de a supraviețui în interiorul compartimentelor sterile ale gazdelor lor și, într-un fel sau altul, sunt capabile de a ieși din interiorul lumenului intestinal pentru a fi transmise din nou la o nouă gazdă.

2. Manifestări clinice și complicații

2.1. Febra enterică

Infecțiile asimptomatice sunt comune, cu 1-5% din populația din țările în curs de dezvoltare, ca „purători”. În „izbucnirile” epidemice cu *S. typhi* peste 50% dintre indivizii infectați pot rămâne asimptomatici (Devi și colab, 1991; Goh și colab, 1992; Shinohara și colab, 1981). *Febra enterică* se manifestă, de obicei, cu febră, indispoziție, cefalee, iritabilitate, anorexie, artralgi și dureri abdominale. Constipația este mai comună decât diareea. Pete palide, eritematoase, roz pot apărea în săptămâna a doua de boală. Hepatomegalia și splenomegalia sunt, de asemenea, comune, în special la sugari. Complicații amenințătoare de viață, ca perforația intestinală, osteomielita, pneumonia, meningita și pielonefrita pot apărea în febra tifoidă. Sugarii și copiii imunocompromiși și pacienții cu sicklemie au un risc crescut de infecție sistemică, în special meningită și osteomielită, cu *Salmonella nontifoidică*.

2.2. Gastroenterita

Infecțiile cu *Salmonella non-tifoidică*, de obicei, sunt autolimitate și determină gastroenterită noninvasivă. Simptomele includ febră, grețuri, vărsături, cefalee, dureri abdominale și diaree sanguinolentă sau

nesanguinolentă. Simptomele apar, de obicei, în decurs de 2 zile de la ingestia de apă sau alimente contaminate. Diareea durează, de obicei, mai puțin de o săptămână. Sugarii și nou-născuții (Lee și colab, 1994; Lee și colab, 1998; Raucher și colab, 1983; Torrey și colab, 1986), pacienții imunocompromiși (Lester și colab, 1991) și pacienții cu sicklemie (Onwubalili, 1983) sunt, de asemenea, la risc de bacteriemie și boală invazivă cu *Salmonella nontifoidică*.

3. Diagnostic și tratament

Diagnosticul febrei enterice este făcut, în general, prin hemocultură, nu prin studii ale scaunelor.

Febra enterică trebuie diagnosticată prompt și tratată cu antibiotice, în raport cu sensibilitatea bacteriei izolate. *S. typhi multidrog-rezistentă* este comună în țările în curs de dezvoltare, aceste tulpini fiind sensibile, de obicei, la ceftriaxonă. În contrast, diareea în infecția cu *Salmonella nontifoidică* la copiii imunocompetenți, după perioada de sugar, nu beneficiază de tratamentul cu antibiotice, acestea prelungind starea de purtător (Chiu și colab, 1999; Sirinavin și colab, 2000).

V. CAMPYLOBACTER INTESTINAL

Campylobacter este o bacterie gram-negativă, microaerofilă, cu cili mono- sau bipolari, cu o formă spiralată, cu un singur flagel polar. Sunt cunoscute curent 14 specii de *Campylobacter*, principalii enteropato-genii umani fiind *C. jejuni* și *C. coli*. Filogenetic, *Campylobacter* este strâns legat de *Helicobacter*, ambele fiind microaerofilice, dificil de diferențiat *in vitro* și adaptate pentru a supraviețui în stratul de mucus din apropierea enterocitelor.

1. Epidemiologie și patogenie

Morbiditatea determinată de speciile de *Campylobacter* este importantă, acestea fiind responsabile de un procent important al cazurilor de boală diareică acută, pe toate continentele. În contrast cu *Helicobacter pylori* care trăiește exclusiv în ființa umană, *Campylobacter* este un comensal în tractul intestinal al numeroaselor păsări și mamifere, incluzând: puii de găină, animalele favorite, porcii, pisicile. În ciuda faptului de a fi o cauză comună de gastroenterită la oameni, *campylobacterioza* este o infecție zoonotică. *Campylobacter* are o dezvoltare optimă la temperatura de 42°C, care reflectă preferința pentru temperatura gazdei în tractul gastrointestinal al păsărilor, unde trăiesc fără a determina boala.

Transmiterea infecției la om apare cel mai frecvent prin consumul de alimente contaminate sau a apei infectate. Infecția poate rezulta, de asemenea, prin

contactul direct cu animalele de fermă sau animalele de casă (Tenkate și colab, 2001). Transmisivitatea de la om la om nu este cunoscută.

Toate sursele naturale de apă netratate sunt contaminate cu *Campylobacter* prin fecalele animalelor.

Laptele nepasteurizat constituie o sursă a multiple izbucniri epidemice (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2001), dar cea mai frecventă sursă o reprezintă carcacele de păsări, care pot fi infectate în proporție de 50-100% dintre cazuri. Păsările tăiate din comerț, carcacele și organele lor pot fi infectate cu *C. jejuni/coli*. Omul bolnav, convalescent sau sănătos – purtător – constituie o sursă de infecție.

În țările în curs de dezvoltare, *Campylobacter related diarrhea* tinde să apară precoce în viață; incidența scade pe măsură ce imunitatea este câștigată (Taylor și colab, 1993).

Campylobacter induce enterită inflamatorie acută cu infiltrație a mucoasei colonice și a intestinului subțire cu neutrofilie și monocite.

Patogeneza procesului inflamator este insuficient înțeleasă din cauza lipsei unor animale model pentru boală și dificultății în manipularea genetică a *Campylobacter*. În mod curent, se cunoaște că bacteria *Campylobacter* produce o toxină cunoscută sub denumirea de cytolethal distending toxin (Whitehouse și colab, 1998). Mecanismul precis de acțiune al acestei toxine și contribuția sa la producerea gastroenteritei nu sunt totuși clare. Pe modelele animale există evidența că toxina are o activitate proinflamatorie (Fox și colab, 2004; Hickey și colab, 2000) și contribuie la realizarea diareei inflamatorii (Okuda și colab, 1997). Bacteria mutantă căreia îi lipsește toxina este mai puțin invazivă la șoarecele imunocompromis (Purdy și colab, 2000). *Campylobacter* este capabil, de asemenea, de a invada celulele epitelului intestinal în cultură (Everest și colab, 1992) și la modele animale infectate (Russell și colab, 1993). Capacitatea sa de a deschide o breșă și a distruge celulele în colon este legată probabil de un factor de virulență implicat în producerea enterocolitei.

2. Manifestări clinice și complicații

Campylobacter determină boala la toate vârstele, cu un vârf de incidență la copii. Un inocul de 500 de organisme poate cauza infecția și perioada de incubație variază de la o zi la o săptămână (o medie de 2,5 zile) (Karmali și colab, 1979). *Campylobacter* este sensibil la aciditatea gastrică, dar în intestinul subțire este rezistent la acizii biliari. Crampele abdominale și diareea sunt, de obicei, primele simptome ale infecției, deși aproximativ 1/3 dintre pacienți raportează un prodrom pseudogripal, cu febră, cefalee și mialgii (Blaser și colab, 1979; Drake și colab, 1981). La unii pacienți, durerea abdominală este singurul simptom, iar diareea

nu apare. Boala durează de obicei 4-6 zile, cu rezoluție spontană. Sugarii prezintă o boală ușoară, cu dureri abdominale puțin evidente și febră, dar aceștia au mai probabil scaune sanguinolente. Deși *Campylobacter* constituie o cauză comună de avort la bovine, la ființa umană cauzează rar avorturi (Farrell și colab, 1992; Simor și colab, 1990). Ocazional, transmiterea perinatală apare și poate determina bacteriemie și meningită. Gastroenterita cu *Campylobacter* este asociată, de asemenea, cu sechele importante cu debut tardiv, în special *sindrom Guillain-Barré* și *sindroame postinfecțioase de hipersensibilizare, de tipul artrită reactivă, urticarie și eritem nodos*. Infecția cu bacteria *Campylobacter* este cel mai comun antecedent, identificat în *sindromul Guillain-Barré* și apare în aproximativ 30 de cazuri din 100.000 de gastroenterite cu bacteria *Campylobacter* (McCarthy și colab, 2001). Patogeneza *sindromului Guillain-Barré* este considerată a fi o reacție autoimună la antigenii lipopolizaharidice prezente în *Campylobacter*, care „mimează” ganglioizidele umane din „învelișul” nervilor periferici (Sheikh și colab, 1998).

3. Diagnostic și tratament

Diagnosticul gastroenteritei cu *Campylobacter* se face prin coprocultură. Cele mai multe episoade de gastroenterită determinate de *Campylobacter* sunt autolimitate și trebuie tratate, pe primul plan fiind reechilibrarea hidroelectrolitică. Cele mai multe episoade de gastroenterită cauzate de *Campylobacter* sunt, în mod uzual, autolimitate și trebuie tratate prin hidratare. Terapia antibiotică, în general, nu este necesară, deși tratamentul antimicrobian specific cu ciprofloxacina este comun utilizat la adulți. Deoarece utilizarea antibioticelor la animale este în creștere, există o rapidă creștere a rezistenței la fluoroquinolone a tulpinilor de *Campylobacter*, ceea ce face ca terapia empirică a enteritei infecțioase să fie mai puțin utilă. Terapia antibiotică trebuie rezervată infecțiilor severe și pacienților cu infecție HIV și alte forme de imunosupresie. Antibioticele macrolide cum ar fi eritromicina și azithromicina sunt eficiente, deoarece ele acționează împotriva tulpinilor rezistente la fluoroquinolone (Gomez-Garces și colab, 1995) și deoarece aceste bacterii sunt rezistente în mod natural la cefalosporine și clotrimazole.

VI. REZUMAT ȘI ABORDARE CLINICĂ A UNUI COPIL CU SUSPICIUNE DE INFECȚIE BACTERIANĂ A TRACTULUI GASTROINTESTINAL

În 1999 s-a estimat că bolile corelate cu alimentația (*food-borne disease*) reprezintă aproape 76 de milioane de îmbolnăviri, 325.000 de spitalizări și 5.000 de

decese anual în SUA (Mead și colab, 1999). În țările în curs de dezvoltare, diareea este încă o cauză majoră de deces la copiii sub vârsta de 5 ani. În fiecare an, 1,7 milioane de decese pe glob sunt cauzate de diareile infecțioase. 90% din aceste decese sunt realizate la copii (Ashbolt, 2004). Practica igienică aplicată în țările dezvoltate a redus prevalența patogenilor adaptați la om, cum ar fi *H. pylori*, *Shigella* și *Salmonella typhi*. Producția în masă a alimentelor a fost urmată de un număr teribil de mare de infecții zoonotice în țările în curs de dezvoltare de pe mapamond, boli cauzate de bacterii ca EHEC, *Salmonella enteritidis* și *Campylobacter*.

Managementul empiric al infecțiilor tractului gastrointestinal la copil trebuie să cuprindă: prezentarea clinică, proveniența teritorială, istoricul măsurilor de îngrijire de la debutul bolii, statusul imunologic, vârsta gazdei/pacientului și datele probabile referitor la agenții patogeni. Rehidratarea și aportul de electroliți este cel mai important aspect al terapiei unei boli gastrointestinale. Cazurile severe, imunocompromise, copiii de vârstă mică cu suspiciune de infecție bacteriană a tractului gastrointestinal vor fi investigați adecvat în vederea stabilirii cât mai rapide a diagnosticului și a schemei terapeutice empirice (inițial) cu antibacteriene.

Cea mai comună prezentare a infecției gastrointestinale este cea noninvazivă, cu limitarea diareei apoase care necesită o hidratare și un adaos de electroliți adecvat; terapia antibacteriană va fi adaptată evoluției și cauzei, cât mai rapid posibil, pentru instituirea unei terapii adecvate cazului respectiv.

Se va discuta etiologia: virală (rotavirus), *ETEC* – frecvent în cauză, *salmonella*, *dizenteria*, *infecția cu Campylobacter* etc. Antibioticele nu sunt utile în infecțiile virale și, în general, nu sunt necesare în managementul infecțiilor bacteriene noninvazive, cu excepția cazurilor de *Vibrio cholerae*, care determină o deshidratare masivă și în care terapia antibiotică poate reduce pierderile masive de lichide și de electroliți prin diaree (Khan și colab, 1995; Khan și colab, 2002).

Alte infecții bacteriene noninvazive pot beneficia de medicația antimicrobiană, cu reducerea severității și duratei simptomelor, cum ar fi *diareea călătorilor cauzată de ETEC* și *diareile cronice determinate de EPEC*. Cu toate acestea, diagnosticul etiologic este dificil de realizat în unele diaree infecțioase (EPEC, ETEC) și o empirică terapie cu antimicrobiene nu este, în mod curent, recomandată.

Bolile bacteriene invazive ale tractului gastrointestinal determină variate grade de inflamație și sângerări

gastrointestinale și pot fi recunoscute clinic sau prin coproculturi.

Când sunt suspectați agenți enteropatogeni invazivi la un copil care probabil dezvoltă o boală severă, culturile din scaun și sânge trebuie obținute în scopul determinării/identificării agentului etiologic și instituirii, în continuare, a terapiei antibacteriene adecvate.

În cele mai multe laboratoare se efectuează de rutină identificarea agenților patogeni în cauză (*Salmonella*, *E. coli*, *Shigella*, *Campylobacter*). Unii agenți patogeni necesită metode speciale de identificare, ca în cazul infecției cu *Yersinia*, care „crește” cel mai bine la 25°C, mai bine decât la 37°C. Identificarea multor tulpini de *E. coli* patogen nu este întotdeauna disponibilă. Numai EHEC (O157:H7) poate fi suspectat deoarece acest agent patogen este, de rutină, asociat cu SHU (*sindrom hemolitic-uremic*).

Alegerea empirică a terapiei antimicrobiene la nivelul medicului de familie la copiii cu gastroenterită bacteriană invazivă nu este corectă, deoarece multe tulpini de agenți patogeni devin rezistenți la prima linie de antibiotice pe cale orală, utilizate în pediatrie, cum ar fi amoxicilina și clotrimazolul. De asemenea, o atenție deosebită trebuie avută în cazul relațiilor cu EHEC (O157:H7), deoarece antibioticele pot potența eliberarea de toxine și în unele situații să crească riscul de SHU. Este mai prudent, în general, de a evita terapia empirică cu antibiotice pentru cazurile ușoare – medii de gastroenterite invazive și de a obține culturi adecvate din scaun și sânge, și de a urmări în continuare pacientul în cauză înainte de a decide atitudinea terapeutică.

În cazurile severe de boală la pacienții cu infecții invazive cu *Salmonella* (ex: *febra enterică*), *Shigella* și *Yersinia* o terapie empirică cu cefalosporine de generația a treia (ceftriaxonă) va acoperi cele mai frecvente cauze până când identificarea și sensibilitatea agentului patogen sunt disponibile. Cu toate acestea, infecțiile cu *Campylobacter* sunt, în mod natural, totuși rezistente la cefalosporine. Potențial, enteropatogenii invazivi pot cauza numai o ușoară diaree apoasă și aceste infecții, de obicei, sunt nesesizate/nediagnosticate. Acestea sunt, de obicei, boli autolimitate, dar în unele cazuri – ca în cazul copiilor mici – chiar infecțiile enterice ușoare pot conduce la bacteriemie (ca în salmonelloze) sau evoluează spre extindere epidemică. Culturi din scaun și din sânge trebuie obținute la sugarii și copiii mici cu diaree infecțioasă, când terapia empirică cu antibiotice este pusă în discuție (Amieva, 2005).

BIBLIOGRAFIE

1. Aggarwah A – *Helicobacter pylori* infection: a cause of growth delay in children. *Indian Pediatr*, 1998, 35, 191-192.
2. Albano F, Brasitus T, Mann EA et al – Colonocyte basolateral membranes contain *Escherichia coli* heat – stable enterotoxin receptors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284, 331-334.
3. Amieva MR – Important bacterial gastrointestinal pathogens in children: a pathogenesis perspective. *Pediatr Clin N Am*, 2005, 52, 749-777.
4. Amieva MR, Vogelmann R, Covacci A et al – Disruption of the epithelial apical – functional complex by *Helicobacter pylori* Cag A. *Science*, 2003, 300, 1430-1434.
5. Ando K, Shimamoto T, Tsuchi T et al – Can eradication therapy for *Helicobacter pylori* really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenia purpura? Our experience and a literature review. *Int J Hematol*, 2003, 77, 239-244.
6. Ashbolt NJ – Microbial contamination of drinking water and disease outcomes in developing regions. *Toxicology*, 2004, 198, 229-238.
7. Ashkenazi S, Amir J, Waisman Y et al – A randomized, double – blind study comparing cefixime and trimethoprim – sulfamethoxazole in the treatment of childhood shigellosis. *J Pediatr*, 1993, 123, 817-821.
8. Ashorn M – What are the specific features of *Helicobacter pylori* gastritis in children? *Ann Med*, 1995, 27, 617-620.
9. Ashorn M, Runska T, Karikoski R et al – *Helicobacter pylori* gastritis in dyspeptic children: a long – term follow – up after treatment with colloidal bismuth subcitrate and tinidazole. *Scand J Gastroenterol*, 1994, 29, 203-208.
10. Ashorn M, Runska T, Makiperna A – *Helicobacter pylori* and iron deficiency anaemia in children. *Scan J Gastroenterol*, 2001, 36, 701-705.
11. Backert S, Ziska E, Brinkmann V et al – Translocation of the *Helicobacter pylori* Cag A protein in gastric epithelial cells by a type IV secretion apparatus. *Cell Microbiol*, 2000, 2, 155-164.
12. Barabino A, Dufoen C, Marino CE et al – Unexplained refractory *pylori* iron – deficiency anaemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28, 116-119.
13. Basualdo W, Arbo A – Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, 22, 374-377.
14. Baudon JJ – Infections intestinales. In: Bégue P, Astruc J (edr): *Pathologie infectieuse de l'enfant*, ch. 46, 372-381, *Médecine-Science Flammarion*, Paris, 1998.
15. Bégue RE, Mehta DJ, Blecker U – *Escherichia coli* and the hemolytic – uremic syndrome. *South Med J*, 1998, 91, 798-804.
16. Bell BP, Griffin PM, Lozano P et al – Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157: H7 infection. *Pediatrics*, 1997, 100: E12.
17. Bhan MK, Bahl R, Sazawal S et al – Association between *Helicobacter pylori* infection and increased risk of typhoid fever. *J Infect Dis*, 2002, 186, 1857-1860.
18. Bhan MK, Khoshoo V, Sommerfelt H et al – Enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Salmonella* associated with nondysenteric persistent diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*, 1989, 8, 499-502.
19. Bhan MK, Khoshoo V, Sommerfelt H et al – Enterotoxigenic *Escherichia coli* is mediated by two effector molecules and a bacterial surface protein. *Mol Microbiol*, 2004, 54, 665-675.
20. Bhan MK, Ray P, Levine MM et al – Enterotoxigenic *Escherichia coli* associated with persistent diarrhea in a cohort of rural children in India. *J Infect Dis*, 1989, 159, 1061-1064.
21. Bhattacharya SK, Sur D – An evaluation of current shigellosis treatment. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4, 1315-1320.
22. Black RE, Merson MH, Huk J et al – Incidence and severity of rotavirus and *Escherichia coli* diarrhea in rural Bangladesh: implication for vaccine development. *Lancet*, 1981, 1, 141-143.
23. Blaser MJ, Berkowitz JD, LaForce FM et al – *Campylobacter* enteritis: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med*, 1979, 91, 179-185.
24. Bonacorsi SP, Clermont O, Tinsley C et al – Identification of region of the *Escherichia coli* chromosome specific for neonatal meningitis associated strains. *Infect Immun*, 2000, 68, 2069-2101.
25. Bravo LE, Mera R, Reina JC et al – Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37, 614-619.
26. Camorlinga – Ponce M, Romo C, Gonzalez – Valencia G et al – Topographical localisation of Cag A positive and Cag A negative *Helicobacter pylori* strains in the gastric mucosa: an *in situ* hybridisation study. *J Clin Pathol*, 2004, 57, 822-828.
27. Canizales Roman A, Navarro Garcia F – Fodrin CaM binding domain cleavage by Pet from enterotoxigenic *Escherichia coli* leads to actin cytoskeletal disruption. *Mol Microbiol*, 2003, 48, 947-958.
28. Centers for Disease Control and Prevention – Outbreak of *Campylobacter jejuni* infections associated with drinking unpasteurized milk procured through a cow – leasing program – Wisconsin, 2001, MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51, 548-549.
29. Chan K, Baker S, Kim CC et al – Genomic comparison of *Salmonella enterica* serovars and *Salmonella bongori* by use of an *S. enterica* serovars *thyphimurium* DNA microarray. *J Bacteriol*, 2003, 185, 553-563.
30. Chi CH, Lin TY, Ou JT – A clinical trial comparing oral azithromycin, cefixime and no antibiotics in the treatment of acute uncomplicated *Salmonella* enteritis in children. *J Pediatr Child Health*, 1999, 35, 372-374.
31. Choe YH, Kim SK, Hong YC – The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child*, 2003, 88, 178.
32. Choi JW – Does *Helicobacter pylori* infection related to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr*, 2003, 92, 970-972.
33. Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O et al – *Helicobacter pylori* Cag A protein targets the c-Met receptor and enhances the mitogenic response. *J Cell Biol*, 2003, 161, 249-255.
34. Cimolai N, Basalya S, Mah DG et al – A continuing assessment of risk factors for the development of *Escherichia coli* O157:H7 – associated hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol*, 1994, 42, 85-89.
35. Clarke SC, Haigh RD, Freestone PP et al – Virulence of enteropathogenic *Escherichia coli* a global pathogen. *Clin Microbiol Rev*, 2003, 16, 365-378.
36. Clemens J, Albert MJ, Rao M et al – Impact of infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera. *J Infect Dis*, 1995, 171, 1653-1656.
37. Censini S, Stein M, Covacci A – Cellular responses induced after contact with *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Microbiol*, 2001, 4, 41-46.
38. Davies R, Breslin M – Environmental contamination and detection of *Salmonella enterica* serovar enteritidis in laying flocks. *Vet Rec*, 2001, 149, 699-704.
39. Davies RH, Wray C – Mice carriers of *Salmonella enteritidis* of persistently infected poultry units. *Vet Rec*, 1995, 137, 337-341.
40. Dean P, Kenny B – Intestinal barrier dysfunction by enteropathogenic *Escherichia coli* is mediated by two effector molecules and a bacterial surface protein. *Mol Microbiol*, 2004, 54, 665-675.
41. de Bernard M, Cappon A, Del Giudice G et al – The multiple cellular of the Vac A cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol*, 2004, 293, 589-597.
42. De Buck J, Van Immerseel F, Haesebrouck F et al – Colonization of the chicken reproductive tract and egg contamination by *Salmonella*. *J Appl Microbiol*, 2004, 97, 233-245.
43. De Giacomo C, Valdambri V, Lizzoli F et al – A population – based survey on gastrointestinal tract symptoms and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Helicobacter*, 2002, 7, 356-363.
44. De Vinney R, Gauthier A, Abe A et al – Enteropathogenic *Escherichia coli*: a pathogen that insert its own receptor into host cells. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55, 961-976.
45. Devi S, Murray CJ – *Salmonella* carriage rate amongst school children – a three year study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 1991, 22, 357-361.
46. Deltenre M, de Koster E – How come I've got it? (A review of *Helicobacter pylori* transmission). *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 12, 479-482.
47. Dolezel Z, Kopečna L, Starha J et al – It is possible to influence the mortality in children with haemolytic uremic syndrome? *Bratisl Lek Listy*, 2001, 102, 59-65.
48. Drake AA, Gilchrist MJ, Washington 2nd JA et al – Diarrhea due to *Campylobacter fetus* subspecies *jejuni*: a clinical review of 63 cases. *Mayo Clin Proc*, 1981, 56, 414-423.
49. Dundas S, Todd WT, Stewart AJ et al – The Central Scotland *Escherichia coli* O157: H7 outbreak: risk factors for the haemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2001, 33, 923-931.

50. **Eidlitz-Marcus T, Cohen YH, Nussinovitch M et al** – Comparative efficacy of two- and five – day courses of ceftriaxone for treatment of severe shigellosis in children. *J Pediatr*, 1993, 123, 822-824.
51. **Eltumi M, Brueton MJ, Francis N** – Diagnosis of *Helicobacter pylori* gastritis in children using the ¹³C urea breath test. *J Clin Gastroenterol*, 1999, 28, 238-240.
52. **Ertem D, Pehlivanoglu E** – *Helicobacter pylori* may influence height in children independent of socioeconomic factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35, 232-233.
53. **Everest PH, Goossens H, Butzler JP et al** – Differentiated Caco – 2 cells as a model for enteric invasion by *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. *J Med Microbiol*, 1992, 37, 319-325.
54. **Fagundes-Neto U, Freymuller E, Gandolfi Schimitz et al** – Nutritional impact and ultrastructural intestinal alternations in severe infections due to enteropathogenic *Escherichia coli* strains in infants. *J Am Coll Nutr*, 1996, 15, 180-185.
55. **Fagundes-Neto U, Scaletsky JG** – The gut at war: the consequences of enteropathogenic *Escherichia coli* infection as a factor of diarrhea and malnutrition. *Sao Paulo Med J*, 2000, 118, 21-29.
56. **Farrel DJ, Harris MT** – A case of intrauterine fetal death associated with maternal *Campylobacter coli* bacteraemia. *Aust NZJ Obstet Gynaecol*, 1992, 32, 172-174.
57. **Falush D, Wirth T, Linz B et al** – Traces of human migrations *Helicobacter pylori* populations. *Science*, 2003, 299, 1582-1585
58. **Fischer H, Machen TE, Widdicombe JH et al** – A novel extract SB – 300 from the stem bark latex of *Croton lechleri* inhibits CFTR – mediate chloride secretion in human colonic epithelial cells. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93, 351-357.
59. **Fox JG, Rogers AB, Whary MT et al** – Gastroenteritis in NF – Kappa B – deficient mice is produced with wild – type *Campylobacter jejuni* but not with *C. jejuni* lacking cytolethal distending toxin despite persistent colonization with both strains. *Infect Immunity*, 2004, 72, 1116-1125.
60. **Foynes S, Dorrel N, Ward SJ et al** – *Helicobacter pylori* possesses two Che Y response regulation and a histidine kinase sensor, Che A, which are essential for chemotaxis and colonization of the gastric mucosa. *Infect Immunity*, 2000, 68, 2016-2023.
61. **Franchini M, Veneri D** – *Helicobacter pylori* infection and a immune thrombocytopenic purpura: an update. *Helicobacter*, 2004, 9, 342-346.
62. **Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL et al** – *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis*, 2002, 185, 74-84.
63. **Gaastra W, Svennerholm AM** – Colonization factors of human enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *Trends microbiol*, 1996, 4, 444-452.
64. **Gabriel SE, Brigman KN, Koller BH et al** – Cystic fibrosis heterozygote resistance to cholera toxin in the cystic fibrosis mouse model. *Science*, 1994, 266, 177-179.
65. **Garmendira J, Phillips AD, Carlier MF et al** – Tcc P is an enterohal morrhagic *Escherichia coli* O157: H₇ type III effector protein that couples Tir to the actin – cytoskeleton. *Cell microbiol*, 2004, 6, 1167-1183.
66. **Goh KT, Teo SH, Tay L et al** – Epidemiology and control of an outbreak of typhoid in a psychiatric institution. *Epidemiol Infect*, 1992, 108, 221-229.
67. **Gold BD, Colletti RB, Abbot M et al** – *Helicobacter pylori* infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 31, 490-497.
68. **Goodman KJ, Correa P** – Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet*, 2000, 355, 358-362.
69. **Gormally SM, Prakash N, Durnin MT et al** – Association of symptoms with *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr*, 1995, 126, 753-756.
70. **Gottrand F, Kalach N, Spycykerelle C et al** – Omeprazole combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* in children with gastritis: a prospective randomized double – blind trial. *J Pediatr*, 2001, 139, 664-668.
71. **Han SR, Zschausch HC, Meyer HG et al** – *Helicobacter pylori*: clonal population structure and restricted transmission within families revealed by molecular typing. *J Clin Microbiol*, 2000, 38, 515-524.
72. **Hazzell SL, Lee A, Brady L et al** – *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis*, 1986, 153, 658-663.
73. **Heyderman RS, Soriani M, Hirst TR** – Is immune cell activation the missing link in the pathogenesis of post-diarrhoeal HUS? *Trends Microbiol*, 2001, 9, 262-266.
74. **Hickey TE, McVeigh AL, Scott DA et al** – *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin mediates release of interleukin-8 from intestinal epithelial cells. *Infect Immunity*, 2000, 68, 6535-6541.
75. **Higashi H, Tsutsumi R, Muto S et al** – SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* Cag A protein. *Science*, 2002, 295, 683-686.
76. **Hill SM, Phillips AD, Walker Smith JA** – Enteropathogenic *Escherichia coli* and life threatening chronic diarrhoea. *Gut*, 1991, 32, 154-158.
77. **Holt P** – Severe salmonella infection in patients with reduced gastric acidity. *Practitioner*, 1985, 229, 1027-1030.
78. **Huber MR, Kumar S, Tefferi A** – Treatment advances in adult immune thrombocytopenic purpura. *Ann Hematol*, 2003, 82, 723-737.
79. **Hulten K, Cars O, Hyelm E et al** – In – vitro activity of azithromycin in against intracellular *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother*, 1996, 37, 483-489.
80. **Huskins WC, Griffiths JK, Faruque AS et al** – Shigellosis in neonates and young infants. *J Pediatr*, 1994, 125, 14-22.
81. **Hyams JS, Davis P, Sylvester FA et al** – Dyspepsia in children and adolescents: a perspective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30, 413-418.
82. **Imrie C, Rowland M, Bourka B et al** – *Helicobacter pylori* infection in childhood a risk factor in gastric cancer? *Pediatrics*, 2001, 107, 373-380.
83. **Ikedo K, Ida O, Kimoto K et al** – Effect of early fosfomicin treatment of prevention of haemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157: H₇ infection. *Clin Nephrol*, 1999, 52, 357-362
84. **Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL** – Pathogenic *Escherichia coli* – *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2, 123-140.
85. **Karmali MA, Flemming PC** – *Campylobacter* enteritis. *Can Med Assoc J*, 1979, 120, 1525-1532.
86. **Kato S, Nishino Y, Ozawa K et al** – The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol*, 2004, 39, 734-738.
87. **Kato S, Konno M, Maisawa S et al** – Results of triple eradication therapy in Japanese children: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol*, 2004, 39, 838-843.
88. **Kato S, Ozawa K, Okuda M et al** – Accuracy of the stool antigen test for diagnosis of childhood *Helicobacter pylori* infection: a multicenter Japanese study. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98, 296-300.
89. **Kazi JL, Sinniah R, Zaman V et al** – Ultrastructural study of *Helicobacter pylori* – associated gastritis. *J Pathol*, 1990, 161, 65-70.
90. **Kelly DJ** – The physiology and metabolism of human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Adv Microb Physiol*, 1998, 40, 3529-3539.
91. **Khan WA, Seas C, Dhar U et al** – Treatment of shigellosis: V. comparison of azithromycin and ciprofloxacin: a double – blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, 126, 697-703.
92. **Khosla SN, Jain N, Khsola A** – Gastric acid secretion in typhoid fever. *Postgrad Med J*, 1993, 69, 121-123.
93. **Kimia A, Zahavi I, Shapiro R et al** – The role of *Helicobacter pylori* and gastritis in children with recurrent abdominal pain. *Isr Med Assoc J*, 2000, 2, 126-128.
94. **Knutton S, Shaw RK, Bhan MK et al** – Ability of enteroaggregative *Escherichia coli* strains to adhere *in vitro* to human intestinal mucosa. *Infect Immunity*, 1992, 60, 2083-2091.
95. **Ko GH, Kang SM, Kim YK et al** – Invasiveness of *Helicobacter pylori* into human gastric mucosa. *Helicobacter*, 1999, 4, 77-81.
96. **Kokkonen J, Haapalahti M, Tikkanen S et al** – Gastrointestinal complaints and diagnosis in children: a population – based study. *Acta Paediatr*, 2004, 93, 880-886.
97. **Kueffer K, Galan JE** – *Salmonella* – induced macrophage death: multiple mechanisms, different outcomes. *Cell Microbiol*, 2004, 6, 1019-1025.
98. **Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU et al** – Complete platelet recovery after treatment of *Helicobacter pylori* infection in a child with chronic immune thrombocytopenic purpura: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 21, 593-596.
99. **Lee A** – The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1994, 201, 2-6.
100. **Lindkwist P, Asrat D, Nilsson J et al** – Age of acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis*, 1996, 28, 181-184.
101. **Lee WS, Puthuchery SD, Boey CC** – Non – typhoid *Salmonella* gastroenteritis. *J Paediatr Child Health*, 1998, 34, 387-390.
102. **Lee SC, Yang PH, Shieh WB et al** – Bacteremia dice to non-typhi *Salmonella*: analysis of 64 cases and review. *Clin Infect Dis*, 1994, 19, 693-696.

103. Lester A, Eriksen NH, Nielsen H et al – Non – typhoid *Salmonella* bacteraemia in Greater Copenhagen 1984 to 1988. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1991, 10, 486-490.
104. Levine OS, Levine MM – Houseflies (*Musca domestica*) as mechanical vectors of shigellosis. *Rev Infect Dis*, 1991, 13, 688-696.
105. Ma T, Thiagarajah JR, Yang H et al – Thiazolidinone CFTR inhibitor identified by high – throughput screening blocks cholera toxin – induced intestinal fluid secretion. *J Clin Invest*, 2002, 110, 1651-1658.
106. Macarthur C, Saunders N, Feldman W – *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal – pain in children. *JAMA*, 1995, 273, 729-734.
107. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY et al – Age of acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow – up study from infancy to adulthood. *Lancet*, 2002, 359, 935-935.
108. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al – Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16, 167-180.
109. McCarthy N, Giesecke J – Incidence of Guillain – Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Am J Epidemiol*, 2001, 153, 610-614.
110. Mead PS, Slutsker L, Dietz V et al – Food – related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis*, 1999, 5, 607-625.
111. Merrell DS, Goodrich ML, Otto G et al – pH – regulated gene expression of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*, 2003, 71, 137-189.
112. Michel M, Cooper N, Jean C et al – Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood*, 2004, 103, 890-896.
113. Mittal SK, Mathew JL – *Helicobacter pylori* infection in children: a review. *Trop Gastroenterol*, 2003, 24, 106-115.
114. Miyaji H, Azuma T, Ito S et al – *Helicobacter pylori* infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15, 257-262.
115. Monack DM, Bouley DM, Falkow S – *Salmonella typhimurium* persists within macrophages in the mesenteric lymph nodes of chronically infected Nramp 1 +/- mice and can be reactivated by IFN γ neutralization. *J Exp Med*, 2004, 199, 231-241.
116. Monack DM, Mueller A, Falkow S – Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol*, 2004, 2, 747-765.
117. Nataro JP, Kaper JB – Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*, 1998, 11, 142-201.
118. Navarro Garcia F, Canizalez Roman A, Luna J et al – Plasmid – encoded toxin of enteroaggregative *Escherichia coli* is internalized by epithelial cells. *Infect Immune*, 2001, 69, 1053-1060.
119. Neutra MR, Kraehenbuhl JP – The role of transepithelial transport by M cells is microbial invasion and the host defense. *J Cell Sci Suppl*, 1993, 17, 209-215.
120. Nishikawa Y, Zhou Z, Hase A et al – Diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from stools of sporadic cases of diarrheal illness in Osaka, Japan, between 1997 and 2000 prevalence of enteroaggregative *E. coli* heat-stable enterotoxin 1 gene – possessing *E. coli*. *Jpn J Infect Dis*, 2000, 55, 183-190.
121. Noah LA, Rolf TM, Tytgat GN – Electron microscopic study of association between *Helicobacter pylori* and gastric and duodenal mucosa. *J Clin Pathol*, 1994, 47, 699-704.
122. Nougayrede JP, Fernandes PJ, Domsenberg MS – Adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to host cells. *Cell Microbiol*, 2003, 5, 359-372.
123. Nowak JA, Forouzandeh B – Estimates of *Helicobacter pylori* densities in the gastric mucus layer by PCR, histologic examination, and CLO test. *Am J Clin Pathol*, 1997, 108, 284-88.
124. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B et al – Translocation of *Helicobacter pylori* Cag A into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*, 2000, 287, 1497-1500.
125. Oderda G, Palli D, Saieva C et al – Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case – control study. *The Italian Study Group on Short Stature and H. pylori*. *BMJ*, 1998, 317, 514-515.
126. Okuda M, Miyashira E, Koike M et al – Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection in not accurate for children aged below 10. *Pediatr Int*, 2002, 44, 387-390.
127. Okuda J, Fukumoto M, Takeda Y et al – Examination of diarrheagenicity of cytolethal distending toxin: suckling mouse response to the products of the *cdt* ABC genes of *Shigella dysenteriae*. *Infect Immune*, 1997, 65, 428-433.
128. Onwubalili JK – Sickle cell disease and infection. *J Infect*, 1983, 7, 2-20.
129. Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH – Infections with *Escherichia coli* O157:H $_7$ in Washington state: the first year of state wide disease surveillance. *JAMA*, 1989, 262, 355-359.
130. Owen RJ, Xerry J – Tracing clonality of *Helicobacter pylori* infecting family members from analysis of DNA sequence of three house keeping genes (*urel*, *atp A* and *ahp C*), deduced amino acid sequences and pathogenicity – associated markers (*cag A* and *vac A*). *J Med Microbiol*, 2003, 52, 3646-3651.
131. Pabst WL, Altvegg M, Kind C et al – Prevalence of enteroaggregative *Escherichia coli* among children with and without diarrhea in Switzerland. *J Clin Microbiol*, 2003, 41, 2289-2293.
132. Paton AW, Morona R, Paton JC – A new biological agent for treatment of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* infections and dysentery in humans. *Nat Med*, 2000, 6, 265-270.
133. Penheiter KL, Mathur N, Giles D et al – Non-invasive *Salmonella typhimurium* mutants are avirulent because of an inability to enter and destroy M cells of ileal Peyer's patches. *Mol Microbiol*, 1997, 24, 697-709.
134. Popescu Valeriu – Terapia în infecțiile bacteriene ale copilului. *Revista Română de Pediatrie*, 2006, vol. LV, nr. 3, 287-297.
135. Porwollick S, Boyd EF, Choy C et al – Characterization of *Salmonella enterica* subspecies I genovars by use of microarrays. *J Bacteriol*, 2004, 186, 5883-5898.
136. Prasadaro NV, Wass CA, Kim KS – Identification and characterization of S fimbria – binding sialoglycoproteins or brain microvascular endothelial cells. *Infect Immun*, 1997, 65, 2852-2860.
137. Prieto G, Polanco I, Larrauri J et al – *Helicobacter pylori* infection in children: clinical, endoscopic and histologic correlations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 14, 420-425.
138. Proulx F, Turgeon JP, Delage G et al – Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H $_7$ enteritis. *J Pediatr*, 1992, 121, 299-303.
139. Purdy D, Buswell CM, Hodgson AE et al – Characterization of cytolethal distending toxin (CDT) mutants of *Campylobacter jejuni*. *J Med Microbiol*, 2000, 49, 473-479.
140. Raucher HS, Eichenfield AH, Hoder HL – Treatment of *Salmonella* gastroenteritis in infants: the significance of bacteremia. *Clin Pediatr (Phila)*, 1983, 22, 601-604.
141. Replogle ML, Fleming DW, Cieslak PR – Emergence of antimicrobial – resistant shigellosis in Oregon. *Clin Infect Dis*, 2000, 30, 515-519.
142. Richter T, List S, Muller DM et al – Five – to 7 – year – old children with *Helicobacter pylori* infection are smaller than *Helicobacter* – negative children: a cross – sectional population – based study of 3315 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33, 472-475.
143. Rowland M, Kumar D, Daly L et al – Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology*, 1999, 117, 336-341.
144. Russell RG, O'Donnoghue M, Blake Jr DC et al – Early colonic damage and invasion of *Campylobacter jejuni* in experimentally challenged infant Macaco mulatto. *J Infect Dis*, 1993, 168, 210-215.
145. Sandvig K – Shiga toxins. *Toxicon*, 2001, 39, 1629-1635.
146. Sansonetti PJ, Thalipon A – M cells as ports of entry for enteroinvasive pathogens: mechanisms of interaction, consequences for disease process. *Semin Immunol*, 1999, 11, 193-203.
147. Senerwa D, Mutanda LN, Gathuma JM et al – Antimicrobial resistance of enteropathogenic *Escherichia coli* strains from a nosocomial outbreak in Kenya. *APMIS*, 1991, 99, 728-734.
148. Sarantuya J, Nishi J, Wakimoto N et al – Typical enteroaggregative *Escherichia coli* in the most prevalent pathotype among *E. coli* strains causing diarrhea in Mongolian children. *J Clin Microbiol*, 2004, 42, 133-139.
149. Seo JK, Ko JS, Choi KD – Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero – epidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 1, 754-757.
150. Sheikh KA, Ho TW, Nachamkin J et al – Molecular mimicry in Guillain – Barré syndrome. *Aro NY Acad Sci*, 1998, 845, 307-308.
151. Sherman P, Hassall E, Hunt RH et al – Canadian *Helicobacter pylori* Study Group Consensus Conference on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *Can J Gastroenterol*, 1999, 13, 553-559.
152. Sherman PM, Macarthur C – Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Front Biosci*, 2001, 6, E187-192.
153. Shinohara N, Tanaka H, Saito T et al – Detection of carriers of typhoid bacilli by sewerage – tracing surveillance in Matsuyama city. *Jpn J Med Sci Biol*, 1981, 34, 385-392.

154. Shivaprasad HL, Timoney JF, Morales S et al – Pathogenesis of Salmonella enteritidis infection in laying chickens: I. studies on egg transmission, clinical signs, fecal shedding and serologic responses. *Avian Dis*, 1990, 34, 548-557.
155. Shmueli H, Samra Z, Ashkenazi S et al – Association of *Helicobacter pylori* infection with *Shigella* gastroenteritis in young children. *Am J Gastroenterol*, 2001, 99, 2041-2045.
156. Simor AE, Ferro S – *Campylobacter jejuni* infection occurring during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1990, 9, 142-144.
157. Sirinavin S, Garnet P – Antibiotics for treating salmonella gut infection. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 2, CD 001167.
158. Sonawane ND, Muanprasat C, Nagatani Jr. R et al – *In vivo* pharmacology and antidiarrheal efficacy of a thiazolidinone CFTR inhibitor in rodents. *J Pharm Sci*, 2004, 94, 134-143.
159. Stein M, Bagnoli F, Halenbeck R et al – c-Src/Lyn kinases activate *Helicobacter pylori* Cag A through tyrosine phosphorylation of the EPJIA motifs. *Mol Microbiol*, 2002, 43, 971-980.
160. Stein M, Rappuoli R, Covacci A – Tyrosine phosphorylation of *Helicobacter pylori* Cag A antigen after cag – driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 1263-1268.
161. Stricklett PK, Hughes AK, Ergonul Z et al – Molecular basis for up – regulation by inflammatory cytokines of Shiga toxin 1 cytotoxicity and globotriaosylceramide expression. *J Infect Dis*, 2002, 186, 976-982.
162. Takahashi T, Yupiriri T, Shinohara K et al – Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* Cag A protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori* – associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2004, 124, 91-96.
163. Takahashi T, Yupiriri T, Tanizawa Y – *Helicobacter pylori* and chronic ITP: the discrepancy in the clinical responses to eradication therapy might be due to the differences in the bacterial strains. *Blood*, 2004, 104, 594.
164. Tapper D, Tarr P, Avner E et al – Lessons learned in the management of the hemolytic uremic syndrome in children. *J Pediatr Surg*, 1995, 30, 158-163.
165. Taylor DN, Perlman DM, Echeverria PD et al – *Campylobacter* immunity and quantitative excretion rates in Thai children. *J Infect Dis*, 1993, 168, 754-758.
166. Tenkate TD, Stafford RJ – Risk factors for *Campylobacter* infections in infants and young children: a matched case – control study. *Epidemiol Infect*, 2001, 127, 399-404.
167. Terres Am, Pajares JM, Hopkins AM et al – *Helicobacter pylori* disrupts epithelial barrier function in a process inhibited by protein kinase C activators. *Infect Immun*, 1998, 66, 2943-2950.
168. Tesh VL, Ramegowda B, Samuel JF – Purified Shiga – like toxins induce expression of proinflammatory cytokines from murine peritoneal macrophages. *Infect Immun*, 1994, 62, 5085-5094.
169. Thiagarajah JR, Broadbent T, Hsieh E et al – Prevention of toxin – induced intestinal ion and fluid secretion by a small molecule CFTR inhibitor. *Gastroenterology*, 2004, 126, 511-519.
170. Thiagarajah JR, Verkman AS – CFTR pharmacology and its role in intestinal fluid secretion. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3, 594-599.
171. Thiporri S, Sheoran A, Akiyashi D et al – Antibody therapy in the management of shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Clin Microbiol Rev*, 2004, 17, 926-941.
172. Thomsen L, Tasman-Jones C, Morris A et al – Ammonia produced by *Campylobacter pylori* neutralizes H⁺ moving through gastric mucus. *Scand J Gastroenterol*, 1989, 24, 761-768.
173. Thoren A – Antibiotic sensitivity of enteropathogenic *Escherichia coli* to mecillinam, trimethoprim-sulfamethoxazole and other antibiotics. *Acta Pathol Microbiol Scand (B)*, 1980, 88, 265-268.
174. Thorpe CM – Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Clin Infect Dis*, 2004, 38, 1298-1303.
175. Thorpe CM, Smith WE, Hurlley BP et al – Shiga toxin induce, superinduce, and stabilize a variety of C-X-C chemokine mRNAs in intestinal epithelial cells, resulting in increased chemokine expression. *Infect Immun*, 2001, 69, 6140-6147.
176. Timoney JF, Shivaprasad HL, Baker RC et al – Egg transmission after infection of hens with Salmonella enteritidis phage type 4. *Vet Rec*, 1989, 125, 600-601.
177. Todd EC – Epidemiology of foodborne diseases: a worldwide review. *World Health Stat Q*, 1997, 50, 30-50.
178. Tolia V – *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients. *Curr Gastroenterol Rep*, 1999, 1, 308-313.
179. Torrey S, Fleischer G, Jaffe D – Incidence of *Salmonella* bacteremia in infants with *Salmonella* gastroenteritis. *J Pediatr*, 1986, 108, 718-721.
180. Tran Van Nhieu G, Bourdet – Sicard R, Dumenil G et al – Bacterial signals and cell responses during *Shigella* entry into epithelial cells. *Cell Microbiol*, 2000, 2, 187-193.
181. Vaandranger AB – Structure and function of the heat-stable enterotoxin receptor/guanylyl cyclase C. *Mol Cell Biochem*, 2002, 230, 73-83.
182. Vallance BA, Finlay BB – Exploitation of host cells by enteropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97, 8799-8806.
183. van Amsterdam K, van der Ende A – Nutrients released by gastric epithelial cells enhance *Helicobacter pylori* growth. *Helicobacter*, 2004, 9, 614-621.
184. Voiculescu M – Salmoneloze. În: Voiculescu M – Boli infecțioase, vol. II, 426-437. Ed. Medicală, București, 1990.
185. Voiculescu M – Dizenteria bacteriană (Shigellosis). În: Voiculescu M. Boli infecțioase, vol. II, 477-490. Ed. Medicală, București, 1990.
186. Voiculescu M – Diareea acută cu *Escherichia coli*. În: Voiculescu M. Boli infecțioase, vol. II, 491-497. Ed. Medicală, București, 1990.
187. Voiculescu M – Infecția cu *Campylobacter* (*Campylobacteriosis*). În: Voiculescu M. Boli infecțioase, vol. II, 498-505. Ed. Medicală, București, 1990.
188. Vugia DJ, Samuel M, Farley MM et al – Invasive *Salmonella* infections in the United States, *Food Net*, 1969 – 1999: incidence, serotype, distribution and outcome. *Clin Infect Dis*, 2004, 38 (Suppl 3), S. 149-156.
189. Waddell T, Head S, Petric M et al – Globotriaosyl ceramide is specifically recognized by the *Escherichia coli* verocytotoxin 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 152, 674-679.
190. Wadstrom T, Hirno S, Nilsson B – Biochemical aspects of the *H. pylori* adhesion. *J Physiol Pharmacol*, 1997, 48, 325-331.
191. Watanabe M, Matsuoka K, Kita E et al – Oral therapeutic agents with highly clustered globotriose for treatment of Shiga toxicogenic *Escherichia coli* infection. *J Infect Dis*, 2004, 189, 360-368.
192. Welinder-Olsson C, Kyellin E, Badenfors M et al – Improved microbiological techniques using the polymerase chain reaction and pulsed-field gel electrophoresis for diagnosis and follow-up of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2000, 19, 843-851.
193. Werber D, Fruth A, Buchholz U et al – Strong association between shiga toxin – producing *Escherichia coli* O₁₅₇ and virulence genes stx 2 and eae as possible explanation for predominance of serogroup O157 in patients with a haemolytic uraemic syndrome. *Europ J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22, 726-730.
194. Whitehouse CA, Balbo PB, Pesci EC et al – *Campylobacter jejuni* cytolethal distending toxin causes a G₂ – phase cell cycle block. *Infect Immun*, 1998, 66, 1934-1940.
195. Wold AE, Caugant DA, Lidin-Janson G et al – Resident colonic *Escherichia coli* strains frequently display enteropathogenic characteristics. *J Infect Dis*, 1992, 165, 46-52.
196. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL et al – The risk of the haemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O₁₅₇:H₇ infections. *N Engl J Med*, 2000, 342, 1930-1936.
197. Wyle FA, Tarnawski A, Schulman D et al – Evidence for gastric mucosal cell invasion by *C. pylori*: an ultrastructural study. *J Clin Gastroenterol*, 1990, 12 (Suppl 1): S 92-98.
198. Zhang X, McDaniel AD, Wolf LE et al – Quinolone antibiotics induce Shiga toxin – encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. *J Infect Dis*, 2000, 181, 664-670.
199. Zolja C, Morigi M, Remuzzi G – The role of the endothelium in haemolytic uremic syndrome. *J Nephrol*, 2001, 14 (Suppl 4): S58-62.
200. Yamashiro Y, Oguchi S, Otsuka Y et al – *Helicobacter pylori* colonization in children with gastritis and peptic ulcer: II ultrastructural change of the gastric mucosa. *Acta Paediatr Jpn*, 1994, 36, 171-175.
201. Yoshioka K, Yagi K, Moriguchi N – Clinical features and treatment of children with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic *Escherichia coli* O₁₅₇:H₇ infection: experience of an outbreak in Sakay city, 1996. *Pediatr Int*, 1999, 41, 223-227.