

Rola probiotyków w leczeniu eradykacyjnym *Helicobacter pylori*

Role of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*

Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Sylwia Murawska

Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

Przegląd Gastroenterologiczny 2006; 1 (3): 121–125

Słowa kluczowe: probiotyki, *Helicobacter pylori*, dziecko, młodzież.

Key words: probiotics, *Helicobacter pylori*, child, adolescent.

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska, Katedra i Klinika Pediatrii, Alergologii i Gastroenterologii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel. +48 52 585 48 50, faks +48 52 585 40 86, e-mail: klped@cm.umk.pl

Streszczenie

Probiotyki są to żywe mikroorganizmy, które gdy są podawane w odpowiedniej ilości, wywierają korzystny wpływ na organizm gospodarza. Zakres możliwych korzystnych oddziaływań probiotyków jest niezwykle szeroki i nadal nie w pełni poznany. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jest przystosowaną do bytowania w żołądku bakterią, mogącą powodować wiele chorób, takich jak choroba wrzodowa żołądka i/lub dwunastnicy, chłoniak żołądka typu MALT, przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka z metaplastją jelitową, rak żołądka, przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza, przewlekła idiopatyczna plamica małopłytkowa. U dzieci wskazaniem do diagnostyki w kierunku zakażenia *H. pylori* są sugerujące chorobę organiczną objawy ze strony przewodu pokarmowego. Ich nasilenie powinno uzasadniać włączenie leczenia eradykacyjnego. Złotym standardem rozpoznania zakażenia jest wynik badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego wraz z biopsją błony śluzowej żołądka. Stwierdzenie zmian w badaniu endoskopowym oraz zakażenia *H. pylori* jest wskazaniem do leczenia. Leczenie polega na stosowaniu przez minimum 7 dni inhibitora pompy protonowej w skojarzeniu z dwoma antybiotykami. Jest to tzw. złoty standard leczenia eradykacyjnego, którego skuteczność zależy od wielu czynników, w tym antybiotykowrażliwości patogennego szczepu *H. pylori* oraz przestrzegania zaleceń lekarskich. Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich często wiąże się z występowaniem uciążliwych, niepożądanych objawów leczenia. Włączenie do standardowego leczenia eradykacyjnego preparatu probiotycznego może wywierać korzystny wpływ na przebieg oraz wynik końcowy terapii, m.in. poprzez zwiększenie skuteczności leczenia i w efekcie zmniejszenie narażenia na leczenie drugiego wyboru. Uzasadnione wydaje się rozważenie uzupełnienia typowego leczenia eradykacyjnego *H. pylori* o rutynowe stosowanie probiotyków.

Abstract

Probiotics are live microorganisms which in certain amounts have a beneficial effect on the host organism. The range of possible beneficial effects of probiotics is unusually wide and still not fully understood. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a bacterium adapted for living in the stomach and can cause the following diseases: ulcerative disease of stomach and/or duodenum, MALT type lymphoma, chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia, gastric cancer, chronic sideropenic anaemia, chronic idiopathic purpura. Indications for diagnostic tests for *H. pylori* among children are symptoms suggesting organic disease of the gastrointestinal tract. Their intensity should justify eradication therapy. "The gold standard" of infection diagnosis is a result of gastroscopy with gastric biopsy. Presence of changes in gastroscopy and *H. pylori* infection are indications for treatment. Treatment is based on a seven-day course of two antibiotics and proton pump inhibitor. It is a so-called "gold standard" of eradication therapy whose effectiveness depends on many factors, including strain antibiotic sensitivity and patient compliance. Non-compliance is often associated with onerous side effects. Implementation of probiotics to standard therapy may be beneficial and influence the course of treatment and its outcome by increasing therapy effectiveness and due to this decreasing the risk of another course of treatment. Routine addition of probiotics to typical eradication therapy of *H. pylori* seems to be justified.

Probiotyki są to żywe mikroorganizmy, które gdy są podawane w odpowiedniej ilości, wywierają korzystny wpływ na organizm gospodarza [1]. Przytoczona definicja obowiązuje powszechnie, chociaż nie jest doskonała i w przyszłości ulegnie prawdopodobnie rozszerzeniu. Dysponujemy obecnie doniesieniami o korzystnym efekcie działania nie tylko mikroorganizmów żywych, ale również martwych czy nawet samego ich materiału genetycznego. DNA wyizolowane ze szczepów probiotycznych ogranicza odpowiedź prozapalną komórek nabłonkowych *in vivo* i *in vitro* [2]. Wyizolowany z DNA *Bifidobacterium longum* BB536 oligodeoksy nukleotyd (ODN) BL07 stymuluje proliferację limfocytów B oraz produkcję Il-12 przez *macrophage-like* J774.1 komórki. DNO BL07S obniża stężenie cytokin Th2 w kulturach uczulonych owoalbuminą (OVA) komórek śledziony myszy oraz powoduje wzrost stężenia IgG2a specyficznych dla OVA w surowicy. Zarówno ODN BL07, jak i BL07S w istotny sposób zmniejszają produkcję IgE oraz powodują wzrost stężenia INF γ i Il-12 w komórkach śledziony uczulonych OVA myszy. Ponadto w hodowli limfocytów B prowadzonej w obecności Il-4 oraz anty-CD40 inhibują produkcję IgE [3, 4].

Idealny probiotyk jest pochodzenia ludzkiego i gwarantuje bezpieczeństwo stosowania. Ponadto charakteryzuje się opornością na działanie kwasu solnego i żółci, jest zdolny do adhezji do błony śluzowej jelita i kolonizacji przewodu pokarmowego człowieka, produkuje substancje przeciwdrobnoustrojowe, ma dobre właściwości wzrostowe oraz korzystnie wpływa na zdrowie człowieka [5].

Do stosowanych probiotyków należą bakterie kwasu mlekowego (rodzaj *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*) oraz *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Propionibacterium freudenreichii* i *Saccharomyces boulardii*. Z rodzaju *Lactobacillus* (*L.*) są to: *L. rhamnosus* GG, *L. casei/paracasei*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *L. helveticus*, *L. acidophilus*, *L. fermentum*, *L. bulgaricus*, *L. johnsonii*, *L. reuteri*, natomiast z rodzaju *Bifidobacterium* (*B.*): *B. bifidum*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. adolescentis*, *B. animalis* [5, 6].

Fizjologiczny ekosystem mikrobiontów przewodu pokarmowego jest czynnikiem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie układu obronnego organizmu gospodarza. Stanowi składową obrony biologicznej i moduluje funkcję mechanizmów obrony mechanicznej (skóra, błony śluzowe, warstwa śluzu), chemicznej (kwaśne pH, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe) oraz immunologicznej (układ immunologiczny). Zakres możliwych oddziaływań jest niezwykle szeroki i nadal nie w pełni poznany. Wiadomo, że probiotyki konkurują z patogennymi drobnoustrojami o składniki odżywcze oraz miejsce do przylegania, a także modyfikują enzy-

matycznie receptory dla toksyn. Produkują substancje przeciwdrobnoustrojowe, takie jak bakteriocyny, H₂O₂, kwas mlekowy. Modyfikują środowisko poprzez jego zakwaszenie, przez co zahamowują wzrost niektórych bakterii chorobotwórczych. Modułują działanie układu immunologicznego i są niezbędne do jego prawidłowego dojrzewania [5–7].

U zwierząt hodowanych w sterylnych warunkach (zwierzęta *germ-free*) obserwuje się wady strukturalne obwodowego układu limfatycznego, m.in. śledziony oraz obwodowych węzłów chłonnych, obniżony poziom IgG w surowicy krwi oraz słabo rozwinięty układ immunologiczny związany z błoną śluzową przewodu pokarmowego (*Gut-Associated Lymphoid Tissue* – GALT), w którym kępki Peyera są mniejsze, brakuje limfocytów CD4⁺ w blaszce właściwej kosmków jelitowych, a stężenie wydzielniczej IgA jest niskie. Podanie zwierzętom *germ-free* antygenów prowadzi do wzrostu aktywności związanej z reakcjami alergicznymi Th2, natomiast odpowiednio szybkie przywrócenie ekosystemu jelitowego (*Bifidobacterium infantis*) skutkuje prawidłowym funkcjonowaniem układu immunologicznego [8, 9]. W dojrzałym układzie immunologicznym pod wpływem probiotyków dochodzi do aktywacji limfocytów, stymulacji fagocytozy, wzrostu syntezy przeciwciał (sIgA, IgG) lub cytokin (INF- γ) [5].

Probiotyki syntetyzują substancje cytoprotekcyjne (krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, argininę, glutaminę, cysteinę, poliaminy), które zwiększają wydolność barier mechanicznych, takich jak błona śluzowa przewodu pokarmowego [5].

Niezależnie od bezpośredniego wpływu na obronność, mikroorganizmy tworzące ekosystem przewodu pokarmowego pełnią inne, ważne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu gospodarza role. Uczestniczą w syntezie witamin grupy B (tiamina, ryboflawina, niacyna, pirydoksamina, kwas pantotenowy), substancji o działaniu witaminy K oraz β -galaktozydazy. Poprawiają gospodarkę wapniowo-fosforanową (wzrost biodostępności i wchłaniania wapnia) i lipidową (obniżenie stężenia cholesterolu i triacylogliceroli). Zwiększają jelitowe wchłanianie magnezu, żelaza, cynku. Wywierają działanie onkoprotekcyjne poprzez rozkładanie niektórych substancji rakotwórczych, regulację działania fekalnych enzymów prokancerogennych oraz hamowanie proliferacji nowotworowych linii komórkowych [5–7].

Należy uważać powyższą listę za otwartą, ponieważ cały czas są odkrywane dotychczas nieznanne, pozytywne mechanizmy oddziaływania bytujących fizjologicznie na skórze oraz błonach śluzowych człowieka mikroorganizmów. Prowadzi się wiele badań laboratoryjnych i klinicznych nad właściwościami oraz nowymi zastosowaniami probiotyków w medycynie. Bada się m.in. ich rolę w leczeniu zakażeń *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

H. pylori jest aerofilną i mikroaerofilną, spiralną, przystosowaną do bytowania w żołądku bakterią. Wyposażenie w polarnie zlokalizowane rzęski gwarantuje jej możliwość poruszania się nawet w gęstym śluzie żołądka, co oprócz zdolności do przylegania do błony śluzowej żołądka, produkcji enzymów (katalaza, ureaza, dysmutaza ponadtlenkowa) oraz cytotoksyn (CagA, VacA) jest jednym z czynników warunkujących jej wirulencję. Kluczowym przystosowaniem do egzystencji w kwaśnym środowisku żołądka jest wytwarzanie ureazy o bardzo niskiej masie cząsteczkowej, co gwarantuje możliwość konwersji mocznika do amoniaku nawet przy bardzo niskich stężeniach substratu. Katalaza chroni bakterię przed uwalnianym z fagocytów nadtlenkiem wodoru, dysmutaza ponadtlenkowa neutralizuje nadtlenki syntezowane przez makrofagi oraz granulocyty obojętnochłonne. CagA (*cytotoxin associated gene A*) po przetransportowaniu z bakterii do komórek błony śluzowej żołądka wywołuje w nich polimeryzację aktyny. VacA (*vacuolating toxin A*) prowadzi do zlania się endosomów z lizosomami komórek gospodarza, co skutkuje ich wakuolizacją [10, 11].

Zakażenie *H. pylori* powoduje wzrost produkcji prostaglandyny E₂ (PGE₂) dzięki wzmożeniu aktywacji cyklooksygenazy 2 (COX-2). PGE₂ wywiera działanie prokancerogenne, ponieważ stymuluje proliferację komórek, hamuje apoptozę, indukuje nowotworzenie naczyń oraz bezpośrednio działa mutagenie [12]. W 1994 r. *H. pylori* została oficjalnie uznana za karcynogen pierwszej klasy [13].

Zakażenie *H. pylori* może powodować wiele chorób, takich jak choroba wrzodowa żołądka oraz dwunastnicy, chłoniak żołądka typu MALT, przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka z metaplastją jelitową, rak żołądka, przewlekła niedokrwistość z niedoboru żelaza, przewlekła idiopatyczna płamica małopłytkowa [14, 15].

Częstość występowania zakażenia *H. pylori* zależy od regionu i wynosi 20–50% w krajach wysoko rozwiniętych, do ponad 80% w krajach rozwijających się. W Polsce szacuje się ją na 70% [14]. Ocenia się, że 1/3 dzieci w Polsce ulega zakażeniu *H. pylori* przed ukończeniem 18. roku życia [16].

U dzieci wskazaniem do diagnostyki w kierunku zakażenia *H. pylori* są objawy ze strony przewodu pokarmowego, sugerujące chorobę organiczną. Ich nasilenie powinno uzasadniać włączenie leczenia eradycyjnego [17, 18]. Ponadto należy rozważyć postępowanie diagnostyczne w przypadku wywiadu rodzinnego obciążonego rakiem żołądka, niedokrwistości z niedoboru żelaza o trudnej do ustalenia etiologii oraz przed włączeniem długotrwałego leczenia inhibitorem pompy protonowej. Nie jest natomiast potrzebne u pacjentów z nawracającymi bólami brzucha oraz ze świeżo rozpoznanym refluksiem żołądkowo-przełykowym [8].

Złotym standardem rozpoznania zakażenia u dziecka jest wynik badania endoskopowego górnego odcinka przewodu pokarmowego wraz z biopsją błony śluzowej żołądka. Badanie powinno być wykonane ze względu na podejrzenie choroby organicznej przewodu pokarmowego, przy czym wcześniej należy wykluczyć inne możliwe przyczyny dolegliwości, m.in. nietolerancję laktozy, celiakię, zaparcia, choroby wątroby czy dróg żółciowych. U dzieci po 2. roku życia dobrym markerem zakażenia jest dodatni wynik testu oddechowego oraz stwierdzenie antygeny *H. pylori* w stolcu. Wyniki testów serologicznych u dzieci są niewiarygodne [15, 17].

W zakresie wskazań do leczenia zakażenia *H. pylori* stanowiska Polskiej Grupy Roboczej ds. *Helicobacter pylori* oraz Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Żywienia Dzieci są zgodne. Wymienia się 4 główne wskazania do eradycji: wrzód dwunastnicy, wrzód żołądka, chorobę wrzodową żołądka i dwunastnicy w wywiadzie, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka. Stwierdzenie zmian w badaniu endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego (wskazaniem do badania powinny być objawy choroby przewodu pokarmowego) oraz zakażenia *H. pylori* (badanie histopatologiczne lub izolacja bakterii w hodowli wycinków tkankowych) jest wskazaniem do leczenia [15, 17].

Leczeniem pierwszego wyboru jest minimum 7-dniowa terapia inhibitorem pompy protonowej w skojarzeniu z dwoma antybiotykami (amoksycyliną, klarytromycyną, metronidazolem). Leki podaje się w 2 dawkach dobowych, a skuteczność eradycji powinna być oceniona na podstawie wiarygodnego testu 4–6 tyg. po jej zakończeniu. W przypadku niepowodzenia powtarza się leczenie przez 7–14 dni, przy czym antybiotyki powinny być stosowane zgodnie z antybiogramem [15, 17].

Skuteczność leczenia zależy od wielu czynników, w tym antybiotykowrażliwości patogennego szczepu *H. pylori*, przestrzegania zaleceń lekarskich, nasilenia zakażenia, rodzaju oraz dawki stosowanych leków, czasu leczenia. Największe znaczenie mają 2 pierwsze czynniki [19, 20].

Nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich bardzo często wynika z pojawienia się niepożądanych objawów eradycji. Należą do nich m.in. osłabienie łaknienia, zaburzenia smaku, odbijania, nudności, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha, biegunki i zaparcia, bóle głowy, wysypki skórne. Część z nich wiąże się ze spowodowanymi terapią zaburzeniami w zakresie ekosystemu mikrobiontów przewodu pokarmowego [20].

Probiotyki, oprócz przywracania i stabilizowania ekosystemu przewodu pokarmowego oraz hamowania aktywności prokinetycznej makrolidów, mogą oddziaływać bezpośrednio na *H. pylori*, przez co dodatkowo podnoszą skuteczność standardowego leczenia [6, 20, 21]. Po-

szczególne szczepy bakterii różnią się między sobą zakresem aktywności antagonistycznej w stosunku do różnych szczepów *H. pylori* [21]. Wyniki badań klinicznych nad rolą probiotyków w leczeniu eradycyjnym w populacji ludzi dorosłych charakteryzują się różnicami, które można wiązać z różnicami w ich protokołach, m.in. w zakresie wykorzystanych szczepów i dawek dobowych probiotyków [22].

Niekiedy mechanizmy, dzięki którym probiotyki poprawiają tolerancję leczenia, nie są w pełni wyjaśnione. Tak jest w przypadku niwelowania zaburzeń smaku, które są częstym objawem ubocznym antybiotykoterapii. Można przypuszczać, że u ich podłoża leży niedobór cynku spowodowany obniżeniem biodostępności wiązanego przez antybiotyki pierwiastka. Probiotyki, powodując wzrost wchłaniania cynku z przewodu pokarmowego (badania *in vivo* na modelu zwierzęcym), mogą być gwarantem homeostazy organizmu w tym zakresie i nie dopuszczać do wystąpienia omawianego objawu [6, 23, 24].

Znane są wyniki zaledwie kilku badań klinicznych nad rolą probiotyków w leczeniu eradycyjnym u dzieci. Cruchet i wsp. [25] przeprowadzili randomizowane, kontrolowane podwójnie ślepe próby badania, w którym poddali ocenie skuteczność eradycyjną preparatu probiotycznego, stosowanego w monoterapii u dzieci z populacji chilijskiej z asymptomatycznym zakażeniem *H. pylori*. 252 dzieci podzielono na 5 grup, które otrzymały przez 4 tyg. jogurt zawierający odpowiednio żywe lub zabite szczepy *L. johnsonii* La1 i *L. helveticus* lub *L. paracasei* i *L. helveticus* lub żywy szczep *L. helveticus*. Liczba bakterii w jogurcie wahała się od 2 do 6×10^7 CFU (*Clony Forming Units*). Skuteczność leczenia oceniano na podstawie wyniku testu oddechowego z mocznikiem znakowanym ^{13}C , który wykonywano na początku leczenia oraz następnego dnia po jego zakończeniu. Stwierdzono istotną statystycznie poprawę wyników w grupie dzieci otrzymujących żywe kultury *L. johnsonii* La1. Również w badaniu prowadzonym u ludzi dorosłych, w którym wykorzystano w monoterapii żywy szczep *L. johnsonii* La1, obserwowano poprawę wyników testu oddechowego [26].

Sykora i wsp. [19] w randomizowanym, kontrolowanym podwójnie ślepe próbie badaniu sprawdzili skuteczność leczenia eradycyjnego oraz częstość i nasilenie jego objawów niepożądanych po zastosowaniu suplementacji standardowej trójlekowej terapii probiotykiem. Badaniem objęto 86 dzieci, którym przez 7 dni podawano w terapii skojarzonej omeprazol, amoksycylinę oraz klarytromycynę, przy czym grupa 39 pacjentów otrzymała dodatkowo szczep *L. casei* DN-114 001 w mianie 1×10^{10} CFU/dobę. Stwierdzono istotny statystycznie wzrost częstości eradycji w grupie otrzymującej probiotyk, natomiast nie obserwowano różnic w zakresie częstości oraz nasilenia objawów niepożądanych.

W badaniu przeprowadzonym w naszej klinice stwierdziliśmy istotnie statystycznie rzadsze występowanie objawów niepożądanych leczenia eradycyjnego w przypadku wzbogacenia go o preparat probiotyczny [27]. Badaniem objęto 150 dzieci z przewlekłym zapaleniem błony śluzowej żołądka oraz zakażeniem *H. pylori* (badanie histopatologiczne, test ureazowy, test oddechowy z mocznikiem znakowanym ^{13}C). W stosunku do wszystkich pacjentów zastosowano 7-dniową, standardową terapię eradycyjną obejmującą inhibitor pompy protonowej oraz amoksycylinę i klarytromycynę. Preparat probiotyczny zawierający *L. rhamnosus* i *L. acidophilus* w mianie 6×10^9 CFU/dobę otrzymało dodatkowo 120 dzieci. Analizie poddano częstość występowania nudności, wymiotów, bólów brzucha oraz luźnych stolców. Stwierdzono istotnie statystycznie rzadsze występowanie objawów niepożądanych łącznie oraz nudności i wymiotów w grupie otrzymującej probiotyki. Wymioty obserwowano istotnie statystycznie częściej w pierwszym dniu, a oddawanie luźnych stolców w ostatnim dniu leczenia w grupie nieotrzymującej probiotyków.

Różnice w zakresie otrzymanych wyników mogą wynikać z odmiennych właściwości oraz formy podawania stosowanych szczepów probiotycznych.

Podsumowując, należy stwierdzić, że włączenie do standardowego leczenia eradycyjnego preparatu probiotycznego może wywierać korzystny wpływ na przebieg oraz wynik końcowy terapii, m.in. poprzez zwiększenie skuteczności leczenia i w efekcie zmniejszenie narażenia na leczenie drugiego wyboru. Uzasadnione wydaje się rozważenie uzupełnienia typowego leczenia eradycyjnego *H. pylori* o rutynowe stosowanie probiotyków.

Piśmiennictwo

1. Report of Joint FAO/WHO Expert Consultation. Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, Argentina, 1-4 October 2001.
2. Jijon H, Backer J, Diaz H i wsp. DNA from probiotic bacteria modulates murine and human epithelial and immune function. *Gastroenterology* 2004; 126: 1358-73.
3. Takahashi N, Kitazawa H, Iwabuchi N i wsp. Immunostimulatory oligodeoxynucleotide from *Bifidobacterium longum* suppress Th2 immune responses in murine model. *Clin Exp Immunol* 2006; 145: 130-8.
4. Takahashi N, Kitazawa H, Shimosato T i wsp. An immunostimulatory DNA sequence from a probiotic strain of *Bifidobacterium longum* inhibits IgE production in vitro. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006; 46: 461-9.
5. Szajewska H. Probiotyki w leczeniu i profilaktyce ostrej biegunki i alergii pokarmowej u dzieci. *Mikrobiologia Medycyna* 2002; 2: 3-8.
6. Report by AFSSA: Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults. February 2005.
7. Ochmański W, Barabasz W. Probiotyki oraz ich terapeutyczne działanie. *Przegląd Lekarski* 1999; 56: 211-5.

8. Moreau MC, Corthier G. Effect of the gastrointestinal microflora on induction and maintenance of oral tolerance to ovalbumin in C3H/HeJ mice. *Infect Immun* 1988; 56: 2766-8.
9. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K i wsp. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.
10. Konturek JW. Discovery by Jaworski of *Helicobacter pylori* and Its Pathogenetic Role in Peptic Ulcer, Gastritis and Gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54: 23-41.
11. Janulaityte-Günther D, Günther T, Pavilonis A i wsp. What Bizzozero never could imagine – *Helicobacter pylori* today and tomorrow. *Medicina* 2003; 39: 542-9.
12. Konturek PC, Kania J, Konturek J i wsp. *H. pylori* infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR γ and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. *Med Sci Monit* 2003; 9: SR65-SR78.
13. International Agency for Research on Cancer: Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1994; 61: 1- 241.
14. Bartnik W. W sprawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących „postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004). *Med Prakt* 2004; 11: 159-61.
15. Iwańczak B, Iwańczak F. Zakażenie *Helicobacter pylori* u dzieci. *Nowa Pediatria* 2002; 30: 137-41.
16. Iwańczak F, Maciorkowska E, Kaczmarski M i wsp. Badania epidemiologiczne częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Pediatr Współcz* 2004, 6: 345-50.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C i wsp. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
18. Bourke B, Ceponis P, Chiba N i wsp. Canadian helicobacter Study Group Consensus Conference: Update on the approach on the *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents – an evidence – based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 309-8.
19. Sýkora J, Valečková K, Amlerová J i wsp. Effects of specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the Eradication of *H. pylori* in children. *J Clin Gastroenterol* 2005; 8: 692-8.
20. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V i wsp. Effect of *Lactobacillus* GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63: 1-7.
21. Lorea GL, Wadström T, de Valdez GF i wsp. *Lactobacillus acidophilus* autolysins inhibit *Helicobacter pylori* in vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42: 39-44.
22. Hamilton-Miller JMT. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22: 360-6.
23. Heckmann SM, Hujoel P, Habiger S i wsp. Zinc gluconate in the treatment of dysgeusia – a randomized clinical trial. *J Dent Res* 2005; 84: 35-8.
24. Tomita H, Yoshikawa T. Drug-related taste disturbances. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002; (546): 116-21.
25. Cruchet S, Obregon MC, Salazar G i wsp. Effect of the ingestion of dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* La1 on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition* 2003; 19: 716-21.
26. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH i wsp. Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus (johnsonii)* La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60: 203-9.
27. Czerwionka-Szaflarska M, Kuczyńska M, Mierzwa G i wsp. Ocena wpływu bakterii probiotycznych na tolerancję leczenia eradykacyjnego zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży. *Pediatr Pol* 2006; 81: 1-7.