

Choroba wrzodowa oraz zakażenie *Helicobacter pylori* u dzieci

Ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in children

Piotr Albrecht, Izabella Łazowska

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Akademia Medyczna, Warszawa

Przegląd Gastroenterologiczny 2007; 2 (1): 56–64

Słowa kluczowe: choroba wrzodowa, dzieci, zakażenie *H. pylori*.

Key words: ulcer disease, children, *H. pylori* infection.

Adres do korespondencji: dr n. med. Piotr Albrecht, Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Akademia Medyczna w Warszawie, ul. Działdowska 1, 01-184 Warszawa, tel. +48 22 452 32 66, e-mail: palbrecht@klinikny.pl

Streszczenie

W artykule omówiono patofizjologię, klinikę, rozpoznawanie i zasady leczenia choroby wrzodowej u dzieci, ze szczególnym uwzględnieniem najistotniejszego czynnika patogennego – zakażenia wywołanego przez *Helicobacter pylori*, a w tym charakterystyki bakterii, metod rozpoznawania zakażenia oraz postępowania terapeutycznego. Przedstawiono także opis pięciu przypadków klinicznych bezpośrednio związanych z tematyką pracy.

Pierwotne owrzodzenie, z reguły związane z zakażeniem *H. pylori*, najczęściej występuje u dzieci powyżej 10. roku życia, dotyczy głównie dwunastnicy i charakteryzuje się przewlekłością bądź nawrotowością objawów.

Owrzodzenia wtórne występują głównie w żołądku i zdecydowanie częściej dotyczą niemowląt i małych dzieci. Choroba ma ostry charakter, obciążona jest dużym ryzykiem (także śmierci) i rzadko związana jest z zakażeniem *H. pylori*. Na szczęście, jeśli chory wyzdrowieje, nawroty zdarzają się niezwykle rzadko.

Główną rolę w powstawaniu choroby wrzodowej, podobnie jak u dorosłych, odgrywa zaburzenie równowagi między czynnikami cytoprotekcyjnymi a czynnikami agresji i mediatorami zapalenia uszkadzającymi strukturę błony śluzowej.

Rolę ochronną odgrywają m.in.: warstwa śluzu pokrywająca błonę śluzową, miejscowa produkcja dwuwęglanów, fosfolipidy, szybka regeneracja komórek nabłonkowych pod wpływem EGF (epidermalny czynnik wzrostu) i prostaglandyn, adekwatna do zapotrzebowania sekrecja kwasu solnego oraz niezaburzony przepływ krwi przez błonę śluzową.

Abstract

The article discusses the pathophysiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment of peptic ulcer disease in children, with special attention devoted to the most important pathogenic role of *Helicobacter pylori* infection, included characteristics of the bacteria, diagnostic methods, and therapy. We also presented 5 diverse cases directly related to the matter of the study.

Za czynniki agresji lub zmniejszające oporność błony śluzowej uznawane są: kwas solny i pepsyna, niedokrwienie błony śluzowej, niektóre leki (NLPZ, w mniejszym zaś stopniu kortykosteroidy, chyba że leki te stosowane są równocześnie), ługi i stres oraz, u starszej młodzieży, alkohol i palenie tytoniu.

Istotną rolę w rozwoju choroby wrzodowej odgrywa ją ponadto wolne rodniki tlenowe, limfokiny i monokiny.

Choć wszystkie wymienione czynniki bez wątpienia odpowiedzialne są za rozwój choroby wrzodowej, w ostatnich 25 latach okazało się, że przynajmniej w rozwoju pierwotnej choroby wrzodowej zasadniczą rolę odgrywa zakażenie *Helicobacter pylori* [1]. Przełom, jaki dokonał się w pojmowaniu etiologii i patofizjologii choroby wrzodowej dzięki odkryciom laureatów Nagrody Nobla z 2005 r., J.R. Warrena i B.J. Marshalla z Australii [2], ma ciekawą historię.

Już w 1889 r. profesor medycyny Uniwersytetu Jagiellońskiego W. Jaworski wyizolował z popłuczyn żołądka spiralną bakterię i nazwał ją *Vibrio regula* [3]. Nie ustalił jednak jej związku z chorobą wrzodową. W 1893 r. wykryto obecność spiralnej bakterii w śluzówce żołądka u psa [4], a w 1906 r. u człowieka [5]. W 1924 r. wykaza-

no aktywność ureazową w żołądku [6], a w 1950 r., że amoniak powstający z mocznika pod wpływem ureazy neutralizuje kwas żołądkowy [7]. W 1975 r. H.W. Steer odkrył, że w 80% przypadków wrzodów żołądka można wykryć obecność spiralnych bakterii [8].

Publikacje B.J. Marshalla i R.J. Warrena ze Szpitala Uniwersyteckiego w Perth w Zachodniej Australii z 1983 i 1984 r., w których wykazali zależność zakażenia bakteriami, nazywanymi przez nich początkowo *Campylobacter-like organisms*, a następnie *Campylobacter pyloridis*, a zapaleniem błony śluzowej żołądka [9, 10], stały się prawdziwym początkiem nowej ery. Ostateczną nazwę nadano bakterii w 1989 r. [11].

H. pylori jest Gram-ujemną, mikroaerofilną (wymaga do życia 5% atmosfery tlenu), spiralną pałeczką mającą na jednym z biegunów od 4 do 7 wici, umożliwiającą jej poruszanie się. Niezwykłą cechą *H. pylori* jest zdolność do wytwarzania enzymu – ureazy, rozkładającej mocznik do amoniaku i dwutlenku węgla. Jest to zasadniczy czynnik umożliwiający temu drobnoustrojowi zasiedlenie błony śluzowej żołądka [12]. *H. pylori* w niesprzyjających warunkach może przechodzić w przetrwalnikową formę kokoidalną, niezdolną do wzrostu na podłożach laboratoryjnych [13]. Zapewnia ona bakterii przetrwanie w niesprzyjających warunkach środowiskowych. We właściwej dla siebie niszy ekologicznej forma kokoidalna może ponownie się przeistoczyć w postać wegetatywną [14]. Właściwość ta tłumaczy może takie zjawiska, jak okresowe zaostrzenie się choroby wrzodowej, oporność na leki i powtórne zainfekowanie gospodarza tym samym szczepem po zakończeniu leczenia. Do zakażenia pałeczką *H. pylori* dochodzi, gdy bakterii uda się nie tylko skolonizować błonę śluzową żołądka, ale i namnożyć. Naturalnym siedliskiem dla *H. pylori* jest warstwa śluzu pokrywająca komórki nabłonkowe żołądka, zwłaszcza w części przedodźwiernikowej. *H. pylori* wywołuje tam ostry stan zapalny błony śluzowej oraz indukuje miejscową i ogólnoustrojową odpowiedź odpornościową. Nie jest to jednak jedyne miejsce bytowania bakterii, gdyż wykryto ją także w ogniskach metaplazji żołądkowej w dwunastnicy [15], w płytkach nazębnych [16], w ślinie [17, 18], w żółci [19] i w kale [20].

Genom *H. pylori* (1,65 miliona par zasad) koduje ok. 1500 białek [21]. Wiele z tych białek pełni funkcję tzw. czynników wirulencji, które nie tylko umożliwiają drobnoustrojowi kolonizację, przeżycie i namnażanie się, ale ponadto uszkodzają komórki nabłonkowe żołądka, wywołują stan zapalny w błonie śluzowej i wiodą do zaburzeń wydzielania kwasu solnego. Wśród poznanych dotychczas białek *H. pylori* na szczególną uwagę zasługują:

1. *Ureaza*. Powstający z mocznika pod wpływem ureazy amoniak neutralizuje kwaśne środowisko na powierzchni komórek nabłonkowych żołądka, podwyż-

szając pH w bezpośrednim otoczeniu bakterii do 6,7, co umożliwia jej przetrwanie w bardzo niekorzystnym kwaśnym środowisku żołądkowym [22]. Alkaliczacja okolicy *antrum* żołądka stymuluje dodatkowo syntezę gastryny w komórkach G. Następstwem jest wtórna hipersekrekcja kwasu solnego i pepsyny, co jest jednym z istotnych elementów w patogenezie choroby wrzodowej dwunastnicy.

2. *Cytotoksyna wakuolizująca A (VacA)*. Uważana jest za główny czynnik patogenny, mogący powodować bezpośrednie uszkodzenie i dezintegrację komórek nabłonkowych żołądka [23]. Ponadto stymuluje wydzielanie pepsynogenu uszkodzającego barierę śluzową żołądka oraz biorącego udział w patogenezie choroby wrzodowej dwunastnicy. Ogólnie przyjmuje się, że szczepy o wysokim stężeniu cytotoksyny odpowiedzialne są za chorobę wrzodową, a szczepy wykazujące niskie jej stężenie – za zapalenie błony śluzowej żołądka.
3. *Lipopolisacharyd (LPS)*. Odgrywa istotną rolę w interakcjach między bakteriami i organizmami wyższymi poprzez stymulację układu odpornościowego [24]. LPS indukuje syntezę i wydzielanie takich prozapalnych cytokin, jak TNF- α (*Tumor Necrosis Factor*), interleukina-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6) przez ludzkie komórki jednojądrzaste i interleukiny-8 (IL-8) przez neutrofile [25].
4. *Białka regionu wyspy patogenności cag* (ang. *cag pathogenicity island*). Jednym z nich jest białko CagA. Liczne badania epidemiologiczne, serologiczne i mikrobiologiczne wskazują, że infekcja szczepami CagA-dodatnimi zwiększa ryzyko rozwoju choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz przewlekłego aktywnego zapalenia błony śluzowej żołądka, zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka i raka żołądka [26, 27]. Geny *picA* i *picB* występujące w tym regionie (*promote the induction of cytokines*) kodują z kolei białka indukujące produkcję cytokin prozapalnych. Wykazano, że produkt genu *picB* pobudza syntezę prozapalnej IL-8 w komórkach nabłonkowych [28].

Wydaje się, że zakażenie *H. pylori* we wczesnym dzieciństwie powoduje rozwój wieloogniskowego zapalenia żołądka z zajęciem części przedodźwiernikowej i trzonu żołądka oraz ze spadkiem lub nieznacznym wzrostem wydzielania kwasu. Zapalenie to z czasem przechodzi w wieloogniskowe zanikowe zapalenie błony śluzowej i predysponuje do rozwoju wrzodu żołądka i dobrze zróżnicowanego raka żołądka o charakterze gruczolowym (*adenocarcinoma*). Zakażenie w późniejszym okresie powoduje raczej przewlekłe zapalenie części przedodźwiernikowej żołądka z prawidłowym poziomem lub ze znacznym wzrostem wydzielania kwasu i predysponuje do rozwoju wrzodu dwunastnicy związanego z powstaniem metaplazji żołądkowej w dwunastnicy [29, 30].

W wypadku wtórnych owrzodzeń występujących u chorych z rozległymi i ciężkimi urazami, zwłaszcza czaszki i mózgu (wrzód Cushinga), oparzeniami (wrzód Curlinga), posocznicą i niewydolnością oddechową, za podstawowe czynniki torujące drogę nadżerkom i owrzodzeniom przyjmuje się niedokrwienie błony śluzowej, wzmożoną sekrecję kwasu solnego i pepsyny, podwyższone stężenie endogennych katecholamin i sterydów i zmniejszoną syntezę cytoprotekcyjnych prostaglandyn oraz śluzu. Pamiętać jednak trzeba, że u chorego zakażonego dodatkowo *H. pylori* czynniki te mogą zadziałać ze wzmożoną siłą.

W rozwoju choroby wrzodowej pewną rolę odgrywają również uwarunkowania genetyczne (np. choroba wrzodowa występuje trzykrotnie częściej u bliźniąt jednojajowych niż u bliźniąt dwujajowych oraz wyraźnie koreluje z grupą krwi 0).

Częstość występowania

Częstość występowania nowych przypadków pierwotnych owrzodzeń u dzieci nie jest w Polsce dokładnie określona. W Stanach Zjednoczonych, gdzie wskaźnik zakażeń *H. pylori* jest niski, szacowana jest ona na 5 przypadków na 100 000 dzieci. W Polsce można zdecydowanie stwierdzić, że w populacji dziecięcej nie jest to schorzenie bardzo częste, gdyż w ośrodkach wykonujących po kilkaset endoskopii rocznie, jak np. w naszym, wykrywa się niewiele więcej niż kilka do kilkunastu przypadków. Może ono być jednak częstsze niż w krajach wysoko rozwiniętych, gdyż wskaźnik zakażenia *H. pylori* populacji polskiej jest bardzo wysoki. Rozwój pierwotnego owrzodzenia związanego z infekcją *H. pylori* jest jednak procesem trwającym zazwyczaj wiele lat, dlatego u dzieci znacznie częściej możemy obserwować zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy niż chorobę wrzodową.

Częstość występowania wtórnych owrzodzeń jest trudna do oceny i w dużym stopniu zależy od częstości występowania uogólnionych, ciężkich schorzeń, urazów i przyjmowania różnego rodzaju leków i chemikaliów.

Objawy choroby wrzodowej

Ból brzucha jest najczęstszym objawem choroby wrzodowej u dzieci. Ból ma zwykle tępy i gniotący charakter, jest z reguły niezbyt dobrze lokalizowany, choć czasem wyraźnie odczuwany w okolicy okołopępkowej lub nadbrzusza i często promieniuje do pleców. Dzieci w wieku przedszkolnym najczęściej skarżą się na ból w okolicy okołopępkowej, wyraźnie nasilający się po jedzeniu. U dzieci po 6. roku życia bóle mają charakter zbliżony do odczuwanych przez dorosłych (budzą chorego w nocy, mają także okresy zaostrzeń i remisji związa-

ne z porami roku), jednak o wiele częściej nasilają się po jedzeniu, podczas gdy u dorosłych na ogół po jedzeniu łagodnieją. Ogólnie jednak czasowy związek z posiłkami obserwuje się u dzieci rzadziej niż u dorosłych (tylko w 50% [31] do 75% [32] przypadków). Niekiedy dominującym objawem jest „żartocność” i wtórna do niej znaczna otyłość typu prostego (obserwacje własne).

Wymioty są objawem rzadszym, mogą jednak się stać przyczyną zahamowania wzrostania.

Krwawienie z przewodu pokarmowego (smoliste stolce, fusowate wymioty, wymioty z domieszką krwi) może być jedynym objawem choroby wrzodowej. U niemowląt w pierwszych miesiącach życia z ciężkimi chorobami ogólnoustrojowymi ostry wrzód najczęściej objawia się krwotokiem z przewodu pokarmowego lub perforacją. Ogólnie krwawienie obserwuje się w 15–20% przypadków choroby wrzodowej.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza z towarzyszącymi bólami głowy, uczuciem zmęczenia, złego samopoczucia bywa niekiedy zarówno u dzieci, jak i u dorosłych jedynym objawem choroby wrzodowej.

Gdy dochodzi do perforacji przewodu pokarmowego, objawy pojawiają się nagle i mają charakter typowy dla zapalenia otrzewnej. Objawy perforacji występują w 5–10% przypadków choroby wrzodowej.

Rozpoznawanie choroby wrzodowej.

Badaniem z wyboru jest gastroduodenoskopia [33]. Wygląd błony śluzowej żołądka nie zawsze, niestety, koreluje z wynikami badania histopatologicznego [34]. Częstym obrazem makroskopowym zakażenia wywołanego przez *H. pylori* u dzieci jest grudkowanie błony śluzowej żołądka, nadające części antralnej wygląd „kocich łbów” lub „brukowania” [35]. Endoskopia pozwala nie tylko wykryć owrzodzenie lub zakażenie *H. pylori* (pobraniu skrawków błony śluzowej umożliwia założenie hodowli i ocenę lekowrażliwości, wykrycie *H. pylori* w badaniu histopatologicznym, a także przeprowadzenie testu ureazowego), ale może mieć także znaczenie terapeutyczne, umożliwiając zahamowanie ewentualnego krwotoku (elektrokoagulacja, koagulacja cieplna lub laserowa, ostrzykiwanie lekami obkurczającymi naczyń, założenie klipsów hemostatycznych).

Stosowana jeszcze niedawno powszechnie diagnostyka radiologiczna choroby wrzodowej straciła wyraźne znaczenie ze względu na stosunkowo dużą dawkę promieni rentgenowskich, którą obciążany jest pacjent, a jednocześnie małą czułość. Odgrywa ona jednak nadal istotną rolę np. w rozpoznawaniu perforacji (rtg. jamy brzusznej w pozycji pionowej lub poziomym promieniem w poszukiwaniu wolnego powietrza w jamie otrzewnej).

Rozpoznawanie zakażenia *H. pylori*

„Standardem” w rozpoznawaniu zakażenia *H. pylori* w populacji dziecięcej jest jednocześnie zastosowanie testu ureazowego wraz z badaniem histopatologicznym lub hodowlą [36–37].

Porównywalną wartość diagnostyczną u dzieci starszych (>2. roku życia) ma ureazowy test oddechowy [38, 39]. Polega on na doustnym podaniu mocznika znakowanego nieradioaktywnym węglem C^{13} , który pod wpływem ureazy ulega rozkładowi do amoniaku i znakowanego węglem C^{13} dwutlenku węgla, wydalanego z powietrzem wydechowym. Powietrze do badania pobiera się po 2–3-godzinnej przerwie w karmieniu do specjalnego worka lub próbówki bezpośrednio przed podaniem mocznika i ponownie 30 min od podania. Następnie porównuje się stężenie dwutlenku węgla znakowanego C^{13} z niezakowanym, przed badaniem i po badaniu. Dawka mocznika znakowanego C^{13} wynosi 50 mg dla dzieci <50 kg i 75 mg dla dzieci >50 kg. Czułość i specyficzność testu przekracza 95% [40]. Specyficzność jest gorsza u dzieci poniżej 2.–3. roku życia [41]. Test ten nadaje się nie tylko do rozpoznawania zakażenia, ale także do kontroli efektywności terapii. W celu uniknięcia wyników fałszywie ujemnych, należy go wykonywać w odstępie nie krótszym niż 4–6 tygodni od zakończenia leczenia (spadek aktywności ureazowej po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej, antybiotyków i soli bizmutu). Wynik testu może także zaburzać obecność w jamie ustnej innych drobnoustrojów produkujących ureazę, np. *Staphylococcus capitis urealyticum* [42] (wynik fałszywie dodatni) oraz przyspieszone opróżnianie żołądka (wynik fałszywie ujemny) [43].

Aktualne (z 2000 r.) stanowisko *European H. pylori Study Group* oraz grupy roboczej ds. *H. pylori European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* oraz zbliżone stanowisko stowarzyszenia amerykańskiego wskazuje, że test oddechowy z mocznikiem jest bardzo wiarygodną metodą rozpoznawania zakażenia u dzieci powyżej 2. roku życia, wymaga jednak dalszej oceny u dzieci poniżej 2. roku życia [44].

Wskazuje także, że metody serologiczne nie są wystarczająco wiarygodne, aby zdiagnozować zakażenie *H. pylori* u dzieci [37, 38], choć są wiarygodne, tanie i powszechnie stosowane w diagnostyce infekcji u doro-

stych. Ze względu na to, że przeciwciała mogą się utrzymywać w krążeniu przez wiele miesięcy, testy serologiczne nie nadają się do kontroli skuteczności eradykacji.

Wykrywanie antygenów *H. pylori* w kale metodą immunoenzymatyczną (ELISA) jest efektywnym i nieinwazyjnym sposobem rozpoznawania zakażenia oraz oceny efektów terapii u dzieci [45–46]. Jednak, jak się wydaje, testy te wymagają oddzielnej standaryzacji, jeśli mają być stosowane w wieku dziecięcym. Dotychczasowe badania wykazały bowiem zmienną czułość i specyficzność tych testów zależną od rodzaju testu i badanej populacji dziecięcej (odpowiednio: czułość 72–98%, specyficzność 96–99%). Trzeba zaznaczyć, że testy te mogą wykrywać zabite lub częściowo zdegradowane bakterie jeszcze przez dłuższy czas po zakończeniu leczenia [47]. W celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich zaleca się, aby w ocenie skuteczności leczenia testy te stosowane były co najmniej od 2 do 4 tygodni po zakończeniu terapii.

Leczenie zachowawcze

W pierwotnej chorobie wrzodowej (w 95% przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy i w 75% choroby wrzodowej żołądka stwierdza się zakażenie *H. pylori*) leczenie w zasadzie sprowadza się do eradykacji. Przy terapii potrójnej, trwającej od 7 do 14 dni, u dzieci eradykację uzyskuje się w nie więcej niż w 90% przypadków [48–49], wyniki te są jednak zdecydowanie lepsze niż po terapii podwójnej [50, 51].

Obecnie w pierwszorazowym leczeniu eradykacyjnym *H. pylori* zaleca się terapię potrójną, składającą się z omeprazolu w skojarzeniu z amoksycyliną oraz klarytromycyną. Zamiennie za klarytromycynę można zastosować metronidazol. Amoksycylina, jeśli tylko nie ma ku temu przeciwwskazań, powinna być obowiązkowym elementem zestawu terapeutycznego, gdyż w Polsce i w Europie hodzi się tylko pojedyncze szczepy *H. pylori* odporne na ten antybiotyk [52]. Oporność na klarytromycynę u dzieci sięga w Europie 17,3%, u nastolatków 13,6%, w porównaniu z 8,2% we wszystkich innych grupach wiekowych. Pierwotna oporność na metronidazol sięga w Polsce 37%, a na klarytromycynę 19% [53]. Na szczęście, oporność na oba te terapeutyki jednocześnie nie przekracza 7%. Zalecany czas podawania leków

Tabela I. Dawkowanie leków stosowanych w pierwszorazowej terapii zakażenia *H. pylori*
Table I. The treatment of choice in *H. pylori* infection – administration and dosages

Lek	Dawkowanie	
omeprazol	0,5–1 mg/kg/dobę w 2 dawkach;	maks. 40 mg/dobę
amoksycylina	40–50 mg/kg/dobę w 2 dawkach;	maks. 2 g/dobę
klarytromycyna lub metronidazol	15–20 mg/kg/dobę w 2–3 dawkach; 20 mg/kg/dobę w 2 dawkach;	maks. 1,5 g/dobę maks. 1 g/dobę

to 7–10 dni, a dawkowanie poszczególnych leków zestawiono w tabeli I.

W terapii choroby wrzodowej część gastrologów stosuje leki hamujące wydzielanie żołądkowe jeszcze od 2 do 4 tygodni, inni zaś do czasu ustąpienia objawów.

W terapii drugiego rzutu zaleca się podawanie cytrynianu bizmutowego w 2–4 dawkach na dobę (8 mg/kg/dobę, maks. 480 mg/dobę) z omeprazolem, amoksycyliną i dodatkowo metronidazolem albo klarytromycyną lub też u dzieci powyżej 12. roku życia z tetracykliną w dwóch dawkach (50 mg/kg/dobę; maks. 2 g/dobę) (tzw. terapia poczwórna).

W piśmiennictwie pojawiło się kilka prac wykazujących u dorosłych 95% skuteczności 10-dniowej terapii eradycznej opartej na amoksycylinie i inhibitorze pompy protonowej (IPP) stosowanych przez 5 dni oraz klarytromycynie, tinidazolu i tym samym IPP podawanych przez kolejnych 5 dni [54].

Opublikowane ostatnio badanie wykazało, że 10-dniowe leczenie sekwencyjne zwiększa odsetek eradycji *H. pylori* u dzieci do 97% [55]. Badanie to było jednak przeprowadzone na małej grupie, bez zastosowania metody podwójnie ślepej próby.

Eradykację *H. pylori* zaleca się również pacjentom przed podjęciem przewlekłej terapii lekami z grupy NLPZ, choć u dzieci takie sytuacje należą raczej do rzadkości.

Obecnie zaleca się, aby skuteczność terapii eradycznej monitorować u dzieci wiarygodną metodą nieinwazyjną, głównie testem oddechowym.

U pacjentów z chorobą wrzodową bez towarzyszącego zakażenia *H. pylori* zaleca się leczenie antagonistą receptora H_2 (np. ranitydyną, famotidyną) przez 6 tygodni lub IPP (np. omeprazolem lub lansoprazolem) przez 4 tygodnie.

W ostrym wrzodzie żołądka lub dwunastnicy stosuje się IPP dożylnie oraz leki alkalinizujące (oparte na wodorotlenku glinu i magnezu) w dawce 5–15 ml co 3–6 godz. (doustnie lub przez sondę). U niemowląt, o ile jest to tylko możliwe, dobre efekty daje karmienie mlekiem (pokarmem lub mieszanką), gdyż podwyższa ono pH soku żołądkowego i chroni przed krwawieniem z przewodu pokarmowego.

Leki alkalinizujące zalecane są tylko doraźnie oraz do chwili postawienia ostatecznej diagnozy choroby wrzodowej, gdyż nie zaburzają wyników badania endoskopowego, bakteriologicznego, testu oddechowego czy ureazowego (jak czynią to inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H_2 , sole bizmutu lub antybiotyki).

Leczenie chirurgiczne

W chorobie wrzodowej u dzieci jest rzadko konieczne, bywa jednak wskazane w przypadkach krwotoku niepoddającego się terapii endoskopowej, perforacji, niedrożności lub niedającego się opanować bólu.

Leczenie dietetyczne

Leczenie dietetyczne straciło całkowicie znaczenie i nie stosuje się specjalnych diet, gdyż przynoszą one więcej szkody niż pożytku. Dziecko może jeść wszystko, na co ma ochotę, co mu nie szkodzi i mieści się w kategoriach zdrowego żywienia.

Problemy pojawiające się w diagnostyce i terapii choroby wrzodowej oraz zakażeń wywołanych przez *H. pylori* u dzieci ilustrują przedstawione poniżej przypadki:

Przypadek 1.

16-letnia dziewczynka przyjęta została do naszej kliniki w związku z trwającymi od kilku lat bólami brzucha zlokalizowanymi w nadbrzuszu, występującymi po jedzeniu, budzącymi ją także w nocy. Wywiad rodzinny wykazał zakażenie *H. pylori* u ojca. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej stwierdzano jedynie tkliwość w okolicy pępka i dołka podsercowego. Podejrzewając chorobę wrzodową dwunastnicy lub zapalenie błony śluzowej żołądka/dwunastnicy w głębokiej sedacji, wykonano gastroduodenoskopię. Wykazała ona niewielkie przekrwienie w dolnej części przełyku, przekrwienie i „brukowanie” błony śluzowej części antralnej żołądka oraz prawidłowy obraz makroskopowy opuszki dwunastnicy. Test ureazowy był dodatni. Badanie histopatologiczne: stan zapalny w części nadwzrostowej przełyku, przewlekłe aktywne zapalenie błony śluzowej części antralnej żołądka z obecnością pąteczek *H. pylori*. Błona śluzowa opuszki dwunastnicy bez zmian patologicznych. Rozpoznano zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane zakażeniem *H. pylori*, co zostało dodatkowo potwierdzone w dodatnim teście oddechowym z mocznikiem znakowanym C^{13} ($\Delta\delta=45,47\%$; wynik dodatni przy $\Delta\delta>5\%$). Zlecono terapię potrójną: omeprazol 2x20 mg, amoksycylinę 2x1,0 g i klarytromycynę 2x0,5 g przez 7 dni. W czasie obserwacji dolegliwości bólowe jedynie zmniejszyły się, ale nie ustąpiły całkowicie. Po 4 tygodniach od zakończenia przeprowadzono kontrolę eradycji testem oddechowym, który wykazał utrzymanie się zakażenia ($\Delta\delta=24,92\%$; wynik dodatni: ($\Delta\delta>5\%$). Ponieważ leczenie eradyczne nie dało oczekiwanych rezultatów, zastosowano terapię poczwórna: omeprazol 2x20 mg, amoksycylinę 2x1,0 g, tetracyklinę 4x500 mg i cytrynian bizmutawy 4x120 mg przez 7 dni. Terapię prowadzono w warunkach szpitalnych, gdyż, jak się wydawało, pierwszy cykl leczenia, ze względu na trudności finansowe rodziny, nie został w pełni zrealizowany. Kolejna kontrola testem oddechowym z mocznikiem znakowanym C^{13} wykazała skuteczną eradykację. Ustąpiły także dolegliwości bólowe.

Komentarz

Choć efektywność terapii potrójnej u dzieci może sięgać, według danych z piśmiennictwa, nawet 90%, niepowodzenia zdarzają się, i to częściej niż wynikałoby to z tej statystyki. Spowodowane jest to tym, że „życie” to niezupełnie to samo, co badania kontrolowane. Przyczyną jest nie tyle oporność *H. pylori* na antybiotyki, ile raczej nieprzestrzeganie zaleconego reżimu terapeutycznego. Niejednokrotnie chorzy przerywają leczenie na skutek nietolerancji leków, szybkiego ustąpienia dolegliwości lub nierzadko w związku z trudnościami finansowymi, z jakimi boryka się wiele rodzin. Dlatego ważne jest, by już na wstępie zadać pytanie, czy rodzina jest w stanie terapię sfinansować. Jeśli otrzymamy odpowiedź negatywną, często o wiele efektywniej jest ją przeprowadzić w warunkach szpitalnych.

Przypadek 2.

14-letni chłopiec przyjęty został do kliniki w celu rozpoznania przyczyny bólów brzucha zlokalizowanych w nadbrzuszu, głównie w okolicy pępka, występujących także w nocy i z towarzyszącymi nudnościami. Bóle nie miały wyraźnego związku z posiłkami. W wywiadzie rodzinnym choroba wrzodowa żołądka u ojca dziecka (perforacja wrzodu). W badaniu fizykalnym wyraźna tkliwość w rzucie opuszki dwunastnicy. W związku z tym oraz w związku z obciążającym wywiadem rodzinnym w głębokiej sedacji wykonano u chłopca gastroduodenoskopię. Stwierdzono intensywne „brukowanie” błony śluzowej w trzonie i części antralnej żołądka oraz zniekształcenie opuszki dwunastnicy z licznymi owrzodzeniami na pogrubiałych fałdach śluzówkowych. Test ureazowy okazał się wybitnie dodatni (czerwone zabarwienie w pierwszych sekundach testu). Badanie histopatologiczne wykazało przewlekłe, aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka z obecnością licznych pałeczek *H. pylori*. Zakażenie potwierdzono testem oddechowym z mocznikiem znakowanym C^{13} ($\Delta\delta=19,86\%$; wynik dodatni: $\Delta\delta>5\%$). Zalecono omeprazol 2x20 mg, amoksyicylinę 2x1,0 g i klawtromycynę 2x0,5 g przez 7 dni. Ze względu na owrzodzenia w opuszcze dwunastnicy omeprazol zalecono stosować przez 6 tygodni. Test ureazowy wykonany 4 tygodnie po zakończeniu terapii wskazał na całkowitą eradykację ($\Delta\delta=0,49\%$; wynik dodatni: $\Delta\delta>5\%$), ustąpiły także wszystkie dolegliwości. Wywiad rodzinny skłonił nas do wykonania testu oddechowego u pozostałej części rodziny (ojciec, matka i dwoje rodzeństwa). Ze względu na przeszłość gastrologiczną ojca i dodatni wynik testu oddechowego (uprzednio nigdy nie wykonano u niego badania w kierunku zakażenia *H. pylori*) podjęliśmy decyzję o zaproponowaniu leczenia eradykacyjnego.

Komentarz

Na uwagę w tym przypadku zasługuje rodzinny charakter zakażenia i nierzadkie wciąż zaniechanie badań w kierunku infekcji *H. pylori* u pacjenta z chorobą wrzodową zakończoną perforacją (ojciec dziecka). Choć w żadnym z konsensusów nie ma zalecenia wykonywania badań „przesiewowych” u członków rodziny zakażonego, to w tym przypadku wydawało się to nam uzasadnione, gdyż ewentualne zaniechanie eradykacji u ojca chłopca mogło go narazić na kolejne groźne powikłanie, gdyby doszło do nawrotu choroby wrzodowej. Co do przedłużonego, w stosunku do zwykłego leczenia eradykacyjnego, stosowania blokerów pompy protonowej, to zdania są podzielone. Wielu gastrologów jednak uważa, że do pełnego wygojenia niszy wrzodowej konieczne jest dłuższe, niekiedy sześciotygodniowe podawanie tych leków.

Przypadek 3.

13-letnia dziewczynka z uporczywymi bólami w nadbrzuszu, trzykrotnie hospitalizowana w klinice gastroenterologii i trzykrotnie leczona w związku z wykrytym zakażeniem *H. pylori*, przyjęta została ponownie w związku z utrzymywaniem się dolegliwości bólowych. Za każdym razem stosowano terapię potrójną w różnych zestawieniach. W chwili przyjęcia, poza tkliwością przy obmacywaniu okolicy żołądka, nie stwierdzano istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. W związku z podejrzeniem utrzymywania się zakażenia *H. pylori* wykonano kolejną gastroduodenoskopię, która wykazała charakterystyczne dla tej infekcji „brukowanie” w części antralnej żołądka. I tym razem test ureazowy okazał się dodatni, a w badaniu histopatologicznym skrawka pobranego z *antrum* żołądka wykryto obecność *H. pylori*. Dodatni okazał się także test oddechowy z mocznikiem znakowanym C^{13} ($\Delta\delta=9,17\%$; wynik dodatni: $\Delta\delta>5\%$). Podejrzewając, że nieskuteczność poprzednich prób eradykacyjnych mogła być spowodowana opornością *H. pylori* na stosowane leki, zdecydowano się na wykonanie posiewu. Wyhodowany szczep okazał się odporny na klawtromycynę i metronidazol, a wrażliwy na amoksyicylinę i tetracykliny. Z wynikiem „w rękę” jeszcze raz przeprowadziliśmy wywiad z rodzicami dziecka, którzy stwierdzili, że ani razu, z powodu trudności finansowych, nie przeprowadzili pełnej, trzylekowej kuracji. To właśnie mogło być przyczyną oporności *H. pylori* na wymienione wyżej leki. W związku z tym zdecydowano się na kurację eradykacyjną w warunkach kontrolowanych, w szpitalu. Zastosowano omeprazol 2x20 mg, amoksyicylinę 2x1,0 g, tetracyklinę 4x500 mg przez 7 dni. Tym razem, po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, test oddechowy z mocznikiem znakowanym C^{13}

wykazał skuteczną eradykację ($\Delta\delta=2,12\%$; wynik dodatni: ($\Delta\delta>5\%$)).

Komentarz

W tym przypadku wydaje się, że przyczyną kolejnych nieudanych terapii było zastosowanie za każdym razem zamiast trzech, dwóch leków, co nie tylko nie doprowadziło do eradykacji, ale prawdopodobnie wyselekcjonowało szczep *H. pylori* oporny zarówno na klarytromycynę, jak i metronidazol. Przypadek ten wskazuje na dużą rolę posiewów w ustalaniu przyczyn nieudanej eradykacji oraz konieczność bardzo wnikliwej analizy każdego niepowodzenia terapeutycznego (w tym wypadku niezastosowania się do zaleconego schematu leczenia).

Przypadek 4.

8-letni chłopiec przyjęty został do Kliniki Pneumologii, Chorób Alergicznych i Hematologii z powodu bladej skóry, osłabienia, braku łaknienia i znacznej niedokrwistości z niedoboru żelaza (w wywiadzie osobniczym żadnych istotnych dolegliwości; w wywiadzie rodzinnym choroba wrzodowa dwunastnicy u dziadka, który nigdy nie był ani badany, ani leczony w kierunku zakażenia *H. pylori*). W chwili przyjęcia: Hb: 8,0 g%, Er.: 4,3 mln/ml, anizocytoza, poikilocytoza, obecne formy obrączkowate krwinek czerwonych, retikulocyty 10%, Fe: 7 μ g%. W celu ustalenia przyczyny niedokrwistości wykonano wiele badań, które pozwoliły wykluczyć celiakię (immunoglobuliny w normie, IgA EmA ujemne), utajone krwawienie z przewodu pokarmowego (ujemna próba na krew utajoną). W ponownie zebrany wywiadzie okazało się, że chłopiec od pół roku miewa bóle brzucha i ma słabsze łaknienie. W gastroduodenoskopii stwierdzono linijną nadżerkę w przetyku, intensywne „brukowanie” w części antralnej żołądka oraz niszę wrzodową w przednio-górnej części opuszki dwunastnicy. Test ureazowy okazał się dodatni. Histopatologicznie wykazano przewlekłe, aktywne zapalenie błony śluzowej żołądka z obecnością *H. pylori* oraz przewlekły stan zapalny w opuszcce dwunastnicy. Ostatecznie rozpoznano chorobę wrzodową dwunastnicy, najprawdopodobniej z przebytych, lecz niezarejestrowanych krwawieniem i wtórną niedokrwistością niedobarwliwą. Zastosowano: omeprazol, amoksylicynę i klarytromycynę oraz dodatkowo – ze względu na niedokrwistość – żelazo, kwas foliowy i witaminę B₆, uzyskując eradykację potwierdzoną testem oddechowym $\Delta\delta = 1,13\%$; wynik dodatni: ($\Delta\delta>5\%$) i znaczną poprawę hematologiczną (Hb: 10,7 g%, Er.: 4,08 mln/ml).

Komentarz

Ten przypadek to klasyczny przykład prawie bezbólowego przebiegu choroby wrzodowej dwunastnicy,

w której doszło do bardziej lub mniej ostrego, choć niezauważonego, krwawienia z przewodu pokarmowego. Należy zawsze pamiętać, że „niczym” niewyjaśniona znaczna niedokrwistość niedobarwliwa powinna skłonić do przeprowadzenia endoskopowej diagnostyki w kierunku choroby wrzodowej i w przypadku jej potwierdzenia zastosowania odpowiedniego leczenia.

Przypadek 5.

17-letni chłopiec przyjęty został do naszej kliniki w związku z trwającymi mniej więcej od 6 miesięcy bólami w nadbrzuszu z towarzyszącymi okresowo nudnościami i osłabieniem łaknienia. Dodatkowo, po posiłkach mlecznych, obserwowano luźniejsze, a niekiedy biegunkowe stolce. Badania pomocnicze (morfologia, OB, kał na posiew, mocz, próba na krew utajoną, test wodorowy po obciążeniu laktozą) nie wykazały odchylenia od stanu prawidłowego. Podejrzewając chorobę wrzodową dwunastnicy, wykonano gastroduodenoskopię, która wykazała przekrwienie i intensywne „brukowanie” błony śluzowej w części antralnej żołądka. Test ureazowy okazał się dodatni. Badanie histopatologiczne nie wykazało zmian. W celu potwierdzenia zakażenia *H. pylori* przeprowadzono dodatkowo test oddechowy z mocznikiem znakowanym C¹³, uzyskując wynik dodatni ($\Delta\delta=7,94\%$; wynik ujemny: $\Delta\delta<5\%$). Włączono: omeprazol, amoksylicynę i klarytromycynę w standardowych dawkach. W czasie leczenia eradykacyjnego wystąpiła bardzo nasilona biegunka spowodowana zakażeniem wywołanym przez *C. difficile* (dodatni test ELISA na toksynę A i B w kale). Ze względu na niskie wskaźniki stanu zapalnego, dobry stan ogólny i szybkie zmniejszenie się dolegliwości po zakończeniu siedmiodniowej antybiotykoterapii odstąpiono od planowanego leczenia (metronidazol lub wankomycyna), zastosowano natomiast preparat *Saccharomyces boulardii* 250 2x1 kapsułka. Kontrolny test oddechowy po 4 tygodniach od zakończenia terapii wykazał wartości wskazujące na wyleczenie ($\Delta\delta=0,15\%$; wynik ujemny: $\Delta\delta<5\%$). Ustąpiły także objawy, które były przyczyną hospitalizacji.

Komentarz

Przypadek ten wskazuje, że leczenie eradykacyjne nie jest pozbawione działań niepożądanych i niebezpieczeństw, aż do skrajnej postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych – rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe co prawda z reguły ulegają samoograniczeniu, niekiedy jednak konieczne jest włączenie doustnej terapii metronidazolem lub wankomycyną. Profilaktyczne stosowanie probiotyków, choć efektywne, nie jest powszechnie zalecanym sposobem

postępowania, m.in. z uwagi na podwyższenie i tak nie-małego kosztu terapii. Udowodniono natomiast korzystny efekt *Saccharomyces boulardii* zarówno w leczeniu pierwszego rzutu łagodniejszych postaci zakażenia wywołanego przez *C. difficile*, jak i w terapii nawrotów zakażeń wywoływanych przez *Clostridium difficile*, dlatego też zdecydowaliśmy się na podanie tego probiotyku.

Piśmiennictwo

- Albrecht P, Łazowska I. Helicobacter pylori a patologia żołądka i dwunastnicy u dzieci. *Klinika Pediatria* 2001; 9: 576-83.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-15.
- Konturek JW. Discovery by Jaworski of Helicobacter pylori and its pathogenesis in peptic ulcer, gastritis and gastric cancer. *J Physiol Pharmacol* 2003; 54 S3: 16-23.
- Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro coll'epitelio di rivestimento Della mucosa. *Arch Mikr Anat* 1893; 42: 82G.
- Krienitz U. Ueber das Auftreten von Spirochaeten verschiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. *Dtsch Med Wochenschr* 1906; 32: 872.
- Luck JM, Seth TN. The physiology of gastric urease. *Biochem J* 1924; 18: 367-5.
- Fitzgerald D, Murphy P. Studies in the physiological chemistry and clinical significance of urease and urea with special reference to the stomach. *Ir J Med Sci* 1950; 292: 97-159.
- Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-46.
- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- Editorial. *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1989; 2: 1019-20.
- Mobley HLT, Fulkerson J Jr, Hendricks JK i wsp. Expression of catalytically active urease by *Helicobacter pylori*. Pathogenesis and host response. In: Moran AP, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* infections. Normed Verlag, Bad Hamburg, Englewood, N.J. 1997; 58-66.
- Bode G, Mauch F, Malferteiner P. The coccoid form of *Helicobacter pylori*. Criteria for their viability. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 483-90.
- Cellini L, Allocati N, Angelucci D i wsp. Coccoid *Helicobacter pylori* not culturable in vitro reverts in mice. *Microbiol Immunol* 1994; 38: 843-50.
- Wyatt JL, Rathbone BJ, Sobala GM i wsp. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. *J Clin Pathol* 1990; 43: 981-86.
- Hardo PG, Tugnait A, Hassan F i wsp. *Helicobacter pylori* and dental care. *Gut* 1995; 37: 44-6.
- Ferguson DA Jr, Li C, Patel NR i wsp. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2801-04.
- Li C, Musich PR, Ha T i wsp. High prevalence of *Helicobacter pylori* in saliva demonstrated by a novel PCR assay. *J Clin Pathol* 1995; 48: 662-6.
- Namavar F, Roosendaal R, Kuiper EJ i wsp. Presence of *Helicobacter pylori* in the oral cavity, oesophagus, stomach and faeces of patients with gastritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 234-7.
- Gibson GR, Kelly SM, Macfarlane S i wsp. Methodology for the isolation of *Helicobacter pylori* from faeces of persons in the United Kingdom. *J Microbiol Methods* 1995; 23: 321-8.
- Tomb JF, White O, Kerlavage AR i wsp. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997; 388: 539-47.
- Mobley HLT. *Helicobacter pylori* urease. In: Achtman M, Suerbaum S i wsp. *Helicobacter pylori: molecular and cellular biology*. Wymondham, United Kingdom, Horizon Scientific Press, 2001; 155-70.
- Telford JL, Covacci A, Ghiara P i wsp. Unravelling the pathogenic role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: potential for new therapies and vaccines. *Trends Biotechnol* 1994; 12: 420-6.
- Moran AP. Structure-bioactivity relationships of bacterial endotoxins. *J Toxicol Toxin Rev* 1995; 14: 47-83.
- Crabtree JE. Mucosal immune response to *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 30-2.
- Nilsson C, Sillén A, Eriksson L i wsp. Correlation between cag pathogenicity island composition and *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease. *Infect Immun* 2003; 71: 6573-81.
- Hatakeyama M. The role of *Helicobacter pylori* CagA in gastric carcinogenesis. *Int J Hematol* 2006; 84: 301-8.
- Hansen PS, Go MF, Varming K i wsp. Proinflammatory activation of neutrophils and monocytes by *Helicobacter pylori* is not associated with cagA, vacA or picB genotypes. *APMIS* 1999; 107: 1117-23.
- Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori* - associated disease? *Gastroenterology* 1997; 113: S15-20.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH i wsp. Interleukin-1 polymorphism associated with increase risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 38-42.
- Murphy MS, Eastham EJ, Jimenez M i wsp. Duodenal ulceration: review of 110 cases. *Arch Dis Child* 1987; 62: 554-8.
- Huang FC, Chang MH, Hsu HY i wsp. Long-term follow-up of duodenal ulcers in children before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 76-80.
- Squires RH Jr, Colletti RB. Indications for pediatric gastrointestinal endoscopy: a medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 107-10.
- Black DD, Haggitt RC, Whittington PF i wsp. Gastroduodenal endoscopic-histologic correlation in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 7: 353-8.
- Luzza F, Pesabene L, Imeneo M i wsp. Antral nodularity identifies children infected with *Helicobacter pylori* with higher grades of gastric inflammation. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 60-4.
- Jones NL, Sherman PM. Approaching *Helicobacter pylori* infection in children: level I evidence at last and word of caution. *J Pediatr* 2001; 139: 622-3.

37. Gold BD, Colletti RB, Abbott M i wsp. Helicobacter pylori infection in children: recommendations for diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
38. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C i wsp. Accuracy of the 13C-urea breath test in diagnosing Helicobacter pylori gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 59-62.
39. Cadranet S, Corvaglia L, Bontems P i wsp. Detection of Helicobacter pylori infection in children with standardised and simplified 13C-urea breath. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 275-80.
40. Rowland M, Lambert I, Gormally S i wsp. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr* 1997; 131: 815-20.
41. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C i wsp. Accuracy of the [13C]-urea breath test in diagnosing Helicobacter pylori gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 59-62.
42. Brandi G, Biavati B, Calabrese C i wsp. Urease-Positive Bacteria Other than Helicobacter pylori in Human Gastric Juice and Mucosa *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1756-61.
43. Bugnoli M, Bayeli PF, Rappuoli R i wsp. Inhibition of Helicobacter pylori urease by omeprazol. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993; 5: 683-5.
44. Kindermann A, Demmelmair H, Koletzko B i wsp. Influence of age on 13C-urea breath test results in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 85-91.
45. Oderda G, Rapa A, Ronchi B i wsp. Detection of Helicobacter pylori in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ* 2000; 320: 347-8.
46. Gosciniak G, Przondo-Mordarska A, Iwanczak B i wsp. Helicobacter pylori antigens in stool specimens of gastritis children before and after treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 376-80.
47. Kabir S. Detection of Helicobacter pylori in feces by culture, PCR, and immunoassay. *J Med Microbiol* 2001; 50: 1021-9.
48. Tiren U, Sandstedt B, Finkel Y. Helicobacter pylori gastritis in children: efficacy of 2 weeks of treatment with clarithromycin, amoxicillin and omeprazole. *Acta Paediatr* 1999; 88: 166-8.
49. Moshkowitz M, Reif S, Brill S i wsp. One-week triple therapy with omeprazole, clarithromycin, and nitroimidazole for Helicobacter pylori infection in children and adolescents. *Pediatrics* 1998; 102: e14.
50. Behrens R, Lang T, Keller KM i wsp. Dual versus triple therapy of Helicobacter pylori infection: results of a multicentre trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 68-70.
51. Kato S, Takeyama J, Ebina K i wsp. Omeprazole-based dual and triple regimens for Helicobacter pylori eradication in children. *Pediatrics* 1997; 100: E3.
52. Boyanova L, Mentis A, Gubina M i wsp. The status of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in eastern Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 388-96.
53. Rozynek E, Dzierzanowska-Fangrat K, Celinska-Cedro D i wsp. Primary resistance of Helicobacter pylori to antimicrobial agents in Polish children. *Acta Microbiol Pol* 2002; 51: 255-63.
54. Zullo A, Vaira D, Vakil N i wsp. High eradication rates of Helicobacter pylori with a new sequential treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 719-26.
55. Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP i wsp. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005; 129: 1414-9.