

Elżbieta Deroń¹
Marta Kieć-Świerczyńska²

ROLA *HELICOBACTER PYLORI* W POWSTAWANIU CHOROÓB SKÓRY

THE ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN THE DEVELOPMENT OF SKIN DISEASES

1 Ze Studium Doktoranckiego

Kierownik studium: prof. dr hab. med. P. Górski

2 Z Przychodni Chorób Zawodowych

Kierownik przychodni: lek. med. E. Wągrowa-Koski

Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera

STRESZCZENIE W pracy przedstawiono współczesny stan wiedzy na temat wpływu zakażenia *Helicobacter pylori* na przebieg niektórych chorób skóry (choroba Raynauda, plamica hiperergiczna, trądzik różowaty, świerzbica guzkowa, atopowe zapalenie skóry, pokrzywka przewlekła). Zwrócono uwagę na brak jednomyślności autorów co do wpływu *Helicobacter pylori* na przebieg niektórych z nich, zwłaszcza chorób o etiologii alergicznej. Omówiono zasady identyfikacji bakterii (testy inwazyjne, wymagające wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego – test ureazowy, badanie histologiczne i hodowla bakteryjna oraz testy nieinwazyjne – test oddechowy, testy serologiczne wykrywające odpowiedź humoralną na zakażenie lub badanie materiału genetycznego bakterii metodą PCR). Przedstawiono zasady postępowania terapeutycznego zakażenia *Helicobacter pylori*, zapewniające zadowalającą skuteczność eradykacji, zalecane przez Grupę Roboczą Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (7-dniowa kuracja trójskładnikowa – lekiem zmniejszającym wydzielanie żołądkowe oraz dwoma antybiotykami). Med. Pr. 2002, 53, 4, 333–337

SŁOWA KLUCZOWE: *Helicobacter pylori*, choroby skóry, postępowanie terapeutyczne

ABSTRACT The paper presents the current state-of-the-art concerning the effect of *Helicobacter pylori* infection on the progress of some skin diseases (Raynaud's disease, purpura hyperergica, rosacea, prurigo nodularis, atopic dermatitis, chronic urticaria). The attention was turned to the lack of unanimity among authors respective to the effect of *Helicobacter pylori* on the progress of some skin diseases, especially those of allergic etiology. The methods of bacteria identification were discussed. The methods are as follows: invasive tests involving endoscopy of the upper segment of the alimentary tract – a traumatic test, histologic examination and bacteria culture as well as noninvasive tests: respiratory test and serological tests able to detect the humoral response to infection or examination of the bacteria genetic material by means of PCR. The therapeutic methods used to eradicate effectively the infection, recommended by the Working Group of the Polish Association of Gastroenterology (a three-component treatment for seven days – a drug able to diminish gastric secretion and two antibiotics) are also discussed. Med Pr 2002, 53, 4, 333–337

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, skin diseases, therapy

WSTĘP

Jest to spiralna, Gram-ujemna pałeczka, posiadająca zdolność do kolonizacji i namnażania się na nabłonku typu żołądkowego. Bakteria ta wytwarza liczne enzymy, takie jak: ureaza, proteazy, katalaza, fosfolipazy, dehydrogenaza alkoholowa, oksydaza, dysmutaza nadtlenkowa, fosfatazy, mucynaza, ATP-azy, a także endotoksyny i hemolizyny. Ureaza powoduje rozkład mocznika do jonu amonowego i wody. Alkalizacja środowiska wokół bakterii pozwala jej na przeżycie w niesprzyjających warunkach niskiego pH w żołądku.

Wyizolowano szereg szczepów *H. pylori*, różniących się specyficznymi cechami wirulencji. Antygen o wysokim ciężarze cząsteczkowym (128 kd) odpowiedzialny jest za występowanie bardziej nasilonego stanu zapalnego błony śluzowej żołądka, owrzodzeń trawiennych oraz raka żołądka (3,4,5). Antygen ten, określany jako gen A związany z cytotoxyną (Cag A), jest hydrofilnym białkiem powierzchniowym, którego ekspresję stwierdza się u 60–80% szczepów *H. pylori*.

EPIDEMIOLOGIA I PRZENOSZENIE ZAKAŻENIA

Zakażenie *H. pylori* jest niezwykle rozpowszechnione i dotyczy wszystkich regionów świata. Głównym rezerwuarem *Helicobacter pylori* i źródłem zakażenia jest człowiek, a do zakażenia dochodzi najczęściej w dzieciństwie. Przypuszcza się, że bakteria ta jest przenoszona za pośrednictwem wy-

dzielin i wydaliny drogą oralno-oralną i fekalno-oralną. *H. pylori* może być wydalany z kałem i przebywać w formie przetrwalnikowej w wodzie, stąd też przyjęto hipotezę, że jest to droga przenoszenia zakażenia w krajach ubogich.

Infekcję tę stwierdza się u 30–40% mieszkańców Ameryki Północnej, 60–80% populacji Europy środkowej (w tym Polski), 30–40% Europy zachodniej oraz aż u 90% osób krajów rozwijających się (6,7,8). Obecnie, w wyniku poprawy warunków życia, obserwuje się zmniejszenie częstości zakażenia wśród dzieci i wzrost populacji dorosłej niezakażonej. Wydaje się, że zmniejszyć ryzyko zakażenia może karmienie piersią – prawdopodobnie poprzez przekazanie dziecku przeciwciał *anti-H. pylori* oraz lepsze funkcjonowanie układu immunologicznego noworodka. Ważną rolę odgrywa również prawidłowa dieta. Wykazano, że niedożywienie i niedobór w diecie antyoksydantów (witaminy C, E, beta-karoten) zwiększają ryzyko zakażenia. Przyszłością w profilaktyce zakażenia *H. pylori* mają być szczepienia ochronne, jednak jak dotąd nie udało się wytworzyć skutecznej szczepionki.

CHOROBOTWÓRCZOŚĆ

Zakażenie *Helicobacter pylori* zawsze powoduje zmiany zapalne w błonie śluzowej żołądka (głównie w części przed-



odźwiernikowej) oraz odpowiedź immunologiczną – miejscową i ogólną. Jednak immunologiczne mechanizmy obronne zakażonego organizmu nie są w stanie w pełni wyeliminować bakterii z błony śluzowej żołądka i dlatego przebywają one tam przez długi okres, najczęściej przez całe życie. W surowicy krwi dominują przeciwciała klasy IgG i IgA, rzadko spotykane są immunoglobuliny klasy IgM. IgG wykrywane są częściej niż IgA (9,10). Nie u wszystkich, u których pojawia się swoista odpowiedź immunologiczna w klasie IgG, występują również przeciwciała IgA. Te ostatnie warunkują raczej odpowiedź miejscową. Obecność swoistych IgG w surowicy krwi może być markerem obecnego lub przeszłego zakażenia *Helicobacter pylori*.

Infekcję *Helicobacter pylori* stwierdza się u 95% pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy oraz u 75–80% z chorobą wrzodową żołądka (7,11). Nawrotowość w chorobie wrzodowej dwunastnicy przekracza w ciągu roku 60%, natomiast po eradykacji infekcji, tzn. po zastosowaniu leczenia przeciwbakteryjnego i przeciwydzielniczego, ulega znamiennemu zmniejszeniu i nie przekracza w krajach zachodnich 2–5%, w naszym kraju 5–10% (12,13,14). W chorobie Menetriéra, w której obserwuje się ciężkiego stopnia zapalenie z przerostem fałdów żołądkowych oraz obfitym wysiękiem i utratą białka, w prawie 100% przypadków stwierdza się infekcję *Helicobacter pylori*. Po eradykacji bakterii dochodzi do całkowitego ustąpienia zmian morfologicznych w błonie śluzowej żołądka i niedoborów białkowych.

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem uznała *H. pylori* za czynnik o udowodnionym działaniu rakotwórczym (15). Może on powodować nowotwory przewodu pokarmowego. Wydaje się najbardziej prawdopodobne, że drobnoustroj ułatwia proces kancerogenezy, poprzez wywoływanie przewlekłego stanu zapalnego błony śluzowej trzonu żołądka z zanikiem i następową hiperproliferacją i hipochlorydrią. Wzrost pH treści żołądkowej sprzyja powstawaniu ognisk metaplasji jelitowej, co poprzez dysplazję może prowadzić do powstania raka. Jak wykazano w badaniach epidemiologicznych zakażenie *H. pylori* zwiększa ryzyko gruczolakoraka żołądka nawet dziewięciokrotnie (16,17,18).

Chłoniak typu MALT (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma) rozwija się przypuszczalnie na skutek przewlekłego stanu zapalnego wywołanego przez *H. pylori* (19). Bakteria ta jest prawie zawsze obecna w błonie śluzowej żołądka w pobliżu nowotworu. Zakażenie *H. pylori* poprzedza jego rozwój, co więcej ma związek wyłącznie z chłoniakiem zajmującym żołądek. Dochodzi do ektopowego rozrostu tkanki limfatycznej w żołądku i jej transformacji nowotworowej. Wyleczenie zakażenia może powodować zmniejszenie lub zanik chłoniaka żołądka (20).

Również u pacjentów z polipami hiperplastycznymi żołądka powszechnie stwierdzane jest zakażenie *Helicobacter pylori*. Na podstawie randomizowanego, kontrolowanego badania (21) stwierdzono, że po eradykacji *H. pylori* doszło do zaniku większości polipów hiperplastycznych, dlatego też

terapia eradykacyjna powinna być rozważana u tych pacjentów z polipami hiperplastycznymi żołądka, u których stwierdza się zakażenie *H. pylori*.

W ostatnich latach pojawiły się hipotezy o możliwości wpływu zakażenia *H. pylori* na rozwój chorób poza przewodem pokarmowym, takich jak choroba wieńcowa i zawał serca, choroba Raynauda, migrena, niektóre plamice hiperergiczne (zespół Schonleina-Henocha), trądzik różowaty, świerzbiczka guzkowa (*prurigo nodularis*), atopowe zapalenie skóry, przewlekła pokrzywka (22–25).

U chorych z trądzikiem różowatym stwierdzano *H. pylori* w błonie śluzowej żołądka u 89% badanych. Skojarzone leczenie zakażenia amoksycyliną, metronidazolem i ventrizolem spowodowało całkowite ustąpienie zmian klinicznych u 92% badanych (25). Zegarska i wsp. (26) wykazali współistnienie zakażenia *H. pylori* u większości pacjentów z trądzikiem różowatym i zmianami nieżytowymi żołądka. Jednak drobnoustroj ten wykrywano także w błonie śluzowej niezmienionej zapalnie. Rebora i wsp. (27) sugerowali, iż pośrednim dowodem na rolę *H. pylori* w trądziku różowatym jest skuteczność leczenia eradykacyjnego.

Neri i wsp. (22) przeanalizowali 42 przypadki *prurigo nodularis*, choroby skóry charakteryzującej się uporczywym świądem. Schorzenie rozpoznano na podstawie typowego obrazu klinicznego i histologicznego. U 40/42 pacjentów stwierdzono kolonizację *H. pylori*, a u 39/40 nieprawidłowości immunologiczne. Po leczeniu farmakologicznym, badanie endoskopowe i wynik szybkiego testu ureazowego potwierdził eradykację *H. pylori* u 39/40 pacjentów. W tej grupie chorych zaobserwowano znaczne zmniejszenie świądu, a w badaniu mikroskopowym kolejnych wycinków ze skóry stwierdzono poprawę obrazu histologicznego. Autorzy są zdania, że leczenie farmakologiczne doprowadziło do remisji zmian skórnych poprzez zlikwidowanie przewlekłego zakażenia *H. pylori*. Może ono być czynnikiem wyzwalającym lub nasilającym zapalenie naczyń, co z kolei prowadzi do zaostreżenia objawów klinicznych.

Murakami i wsp. (28) donieśli o przypadku atopowego zapalenia skóry i infekcji *H. pylori* u 14-letniej dziewczynki. Od 3 r. ż. stwierdzano u niej rozsiane zmiany rumieniowe z nadżerkami i przebarwieniami. W badaniu endoskopowym obserwowano przewlekłe zapalenie części antralnej żołądka z infekcją *H. pylori* i naciekami z krwinek kwasochłonnych. W surowicy stwierdzano wysokie miano przeciwciał IgG. Po eradykacji liczba krwinek kwasochłonnych zmniejszyła się z 38,8% do 19%, a objawy kliniczne atopowego zapalenia skóry w większości ustąpiły.

Pokrzywka, schorzenie o wieloczynnikowej, niekiedy niewyjaśnionej etiologii, stanowi jedną z najczęstszych chorób skóry. Występuje u około 10–20% populacji (29). Częste wysiewy wykwitów obniżają jakość życia pacjentów oraz stwarzają, zwłaszcza w postaciach przewlekłych, duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Roczne koszty leczenia tej choroby w krajach Unii Europejskiej sięgają 936 mln EU (30).



Już od połowy lat 80. ubiegłego wieku poszukuje się związku między przewlekłym przebiegiem pokrzywki a zakażeniem *H. pylori* (31–33). W surowicy chorych cierpiących na pokrzywkę stwierdzano obecność immunoglobulin przeciwko *H. pylori* (34,35). Bohmeyer i wsp. (31) wykryli bakterię u 8 z 10 pacjentów z przewlekłą pokrzywką. Po zastosowaniu leczenia omeprazolem w dawce 20 mg i amoksyliny w dawce 1000 mg 2 • dziennie przez 14 dni, uzyskali całkowite ustąpienie objawów u wszystkich badanych. Mechanizm wyzwalania pokrzywki nie jest dokładnie poznany. Być może jest to pseudoalergiczna reakcja na antygeny bakterii (31). O związku przewlekłej pokrzywki z zakażeniem *H. pylori* donosili także inni autorzy (36–40). Pojawiają się również doniesienia poddające w wątpliwość udział *H. pylori* w patogenezie tego schorzenia (41–43).

DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA *H. PYLORI*

Testy diagnostyczne do wykrywania *Helicobacter pylori* to testy inwazyjne, wymagające wykonania endoskopii górnego odcinka przewodu pokarmowego (test ureazowy, badanie histologiczne i hodowla bakteryjna) oraz testy nieinwazyjne – test oddechowy, testy serologiczne wykrywające odpowiedź humoralną na zakażenie lub badanie materiału genetycznego bakterii metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy) w próbkach kału (44,45).

Test ureazowy

Należy do testów inwazyjnych, polega na ocenie aktywności ureazy w biopsji śluzówki żołądka. W teście tym wykorzystuje się zdolność bakterii do wytwarzania enzymu ureazy – hydrolizującej mocznik do amoniaku, a tym samym powodującej alkalizację pH podłoża i zmianę zabarwienia wskaźnika. Dzięki bardzo dużej swoistości (blisko 100%) dodatni wynik testu ureazowego można uważać za ostateczne potwierdzenie obecności *H. pylori*. Jednakże z powodu nieco mniejszej czułości (około 90%) wynik ujemny nie zawsze oznacza brak zakażenia (46). Zdarza się to u pacjentów przyjmujących leki z grupy blokerów pompy protonowej, receptora histaminowego H₂ lub preparaty bizmutu. W celu zwiększenia czułości testu, wskazane jest zaniechanie przyjmowania tych leków oraz pobranie wycinków zarówno z części przedodźwiernikowej jak i z trzonu lub dna żołądka.

Badanie histopatologiczne

W badaniu histologicznym do rutynowej oceny wystarcza barwienie hematoksyliną i eozyną. Barwienia specjalne metodami Warthina i Starry`ego, Genta lub Giemsa mogą być przydatne w razie niestwierdzenia obecności bakterii w barwieniu podstawowym (47). Badanie histopatologiczne umożliwia ponadto ocenę zaawansowania zapalenia błony śluzowej żołądka, które zawsze towarzyszy infekcji. Ocena wycinków pobranych z trzonu jest bardziej miarodajna niż wycinków pobranych z części przedodźwiernikowej.

Podobnie jak w przypadku testu ureazowego czułość badania histologicznego jest ograniczona u osób zażywających leki zmniejszające wydzielanie żołądkowe. Badanie histologiczne zwiększa koszt diagnostyki i dlatego wydaje się celowe wykonywanie tego badania tylko w przypadkach ujemnego testu ureazowego.

Hodowla bakteryjna

Hodowle wykorzystuje się w badaniach klinicznych nad leczeniem zakażenia, a zwłaszcza w ocenie *in vitro* oporności i wrażliwości na antybiotyki, przy planowaniu leczenia pacjenta, u którego zawiodły co najmniej dwie próby eradykacji *H. pylori*. Podobnie jak w przypadku innych metod inwazyjnych czułość metody zmniejsza się u osób stosujących leki hamujące wydzielanie żołądkowe. Jest to metoda dość skomplikowana i czasochłonna, dlatego też w badaniach rutynowych nie znalazła szerszego zastosowania (48).

Testy serologiczne

Testy serologiczne służą do oznaczania we krwi lub surowicy specyficznych przeciwciał klasy IgA, IgM i IgG skierowanych przeciwko *Helicobacter pylori*. Najczęściej stosowane są testy ELISA (enzyme –linked immunosorbent assay) wykrywające przeciwciała klasy IgG. Oznaczenie przeciwciał klasy IgG jest wystarczające i ma większą przydatność kliniczną w porównaniu z oznaczaniem przeciwciał klasy IgA.

Dostępnych jest również wiele innych testów służących do wykrywania przeciwciał w pełnej krwi, bezpośrednio w gabinecie lekarskim oraz badanie na wykrycie antygenu w stolcu (49). Są one nieinwazyjne, proste, szybkie i stosunkowo tanie.

Wadą testów serologicznych jest to, że nie pozwalają odróżnić aktywnego zakażenia od dawniejszej ekspozycji, a więc nie są miarodajne u pacjentów już leczonych. Wprawdzie miano przeciwciał po skutecznej eradykacji w większości przypadków się zmniejsza, ale dynamika i stopień tego spadku są bardzo zmienne i trudne do przewidzenia (50).

Test oddechowy (UBT – urea breath test)

Test UBT jest miernikiem czynnego zakażenia *H. pylori*. Polega na doustnym podaniu mocznika znakowanego izotopem ¹³C lub ¹⁴C. Pod wpływem ureazy bakterii dochodzi do rozłożenia mocznika na dwutlenek węgla znakowany izotopem i wodę. Dwutlenek węgla dyfunduje do krwi i jest wydany przez płuca, a następnie przy pomocy licznika scyntylacyjnego wykrywany w powietrzu wydychanym. Testy oddechowe cechują się dużą dokładnością i powtarzalnością. Fałszywie dodatnie wyniki są rzadkością, mogą zdarzać się w przypadku hydrolizy mocznika przez bakterie obecne w jamie ustnej. Podobnie jak w przypadku szybkich testów ureazowych przeprowadzanych na skrawkach biopsyjnych, istnieje ryzyko fałszywie ujemnych wyników testów UBT u osób przyjmujących inhibitory pompy protonowej lub antagonistów receptora H₂ w dużych dawkach, leki przeciwbak-



teryjne lub środki zawierające bizmut, które mogą zmniejszyć gęstość *H. pylori* (51–53).

W rutynowej praktyce klinicznej zaleca się wykonanie testu oddechowego po 4 tygodniach od ukończeniu leczenia. Główną zaletą testu oddechowego jest możliwość określenia skuteczności eradykacji u pacjentów, u których taka informacja jest potrzebna z klinicznego punktu widzenia, natomiast powtórzenie badania endoskopowego jest nieuzasadnione lub niemożliwe. Test ten jest najbardziej swoistym, nieinwazyjnym badaniem, lecz jego rozpowszechnienie w kraju z uwagi na wysoki koszt napotyka na barierę ekonomiczną.

ZASADY LECZENIA ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI*

Eliminacja zakażenia *Helicobacter pylori* to brak obecności bakterii bezpośrednio po zakończeniu leczenia. Natomiast eradykacja oznacza usunięcie bakterii ze śluzówki żołądka czy dwunastnicy, potwierdzone badaniami kontrolnymi (test oddechowy lub test ureazowy wycinka błony śluzowej żołądka pobrany podczas gastroskopii), co najmniej 4 tygodnie od zakończenia leczenia.

Opisano kilka schematów leczenia zakażenia *H. pylori*. Większość schematów stanowi połączenie 1, 2 lub 3 antybiotyków, leków zawierających bizmut i leków przeciwwydzielniczych. Klasyczne leczenie trójskładnikowe (podsalicylan bizmutu, metronidazol, tetracyklina) charakteryzuje się odsetkiem wyleczeń wynoszącym w Stanach Zjednoczonych około 80%. Odsetek ten może być zwiększony poprzez dodanie inhibitora pompy protonowej (54).

Według zaleceń Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, dotyczącej leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* (konsensus 2000), zadowalającą skuteczność eradykacji można uzyskać stosując przez 7 dni leczenie trójskładnikowe – lekiem zmniejszającym wydzielanie żołądkowe – oraz dwoma antybiotykami. Z leków zmniejszających wydzielanie żołądkowe proponowane są inhibitory pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol), które poprzez wzrost pH w żołądku stwarzają korzystne warunki do działania antybiotyków. Stosowanie antagonistów receptorów H_2 -histaminowych nie jest zalecane jako mniej skuteczne. W grupie stosowanych antybiotyków znajdują się betalaktamy (amoxycylina), makrolidy (klarytromycyna) oraz nitroimidazole (metronidazol, tinidazol). Konsensus Polski 2000 rekomenduje jako schemat pierwszego rzutu leczenia amoxycylinę i klarytromycynę lub amoxycylinę i metronidazol. Taka terapia zapewnia eradykację zakażenia *H. pylori* w 80–90% przypadków. W oporności na typowe leczenie zaleca się powtórzenia kuracji z użyciem terapii czteroskładnikowej, polegającej na zastosowaniu dwóch antybiotyków, inhibitora pompy protonowej i koloidalnego bizmutu (55).

W trakcie leczenia mogą wystąpić objawy niepożądane. Należą do nich zaburzenia smaku (1–15%), nudności (3–10%), wymioty (1,5–4%), ból w jamie brzusznej (1–3%) oraz biegunka (4–8%) (55).

PIŚMIENNICTWO

1. Marshall B., Warren J.R.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984, 1, 1311–1315.
2. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T., Peters M., Collins M.D., Sly L. i wsp.: Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. and *Helicobacter pylori* comb. nov. respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1989, 39, 397–405.
3. Blaser M.J., Perez-Perez G.I., Kleanthous H., Cover T.L., Peek R.M., Chyou P.H. i wsp.: Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995, 55, 2111–2115.
4. Beales I.L., Crabtree J.E., Scunes D., Covacci A., Calam J.: Antibodies to Cag A protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1996, 8, 645–649.
5. Kuipers E.J., Perez-Perez G.I., Meuwissen S.G., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of Cag A status. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995, 87, 1777–1780.
6. Parsonnet J.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993, 22, 89–104.
7. Kuipers E.J., Thijs J.C., Festern H.P.M.: The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1995, 9, Supl., 59–69.
8. Peterson W.L., Fendrick A.M., Cave D.R., Peura D.A., Garabedian-Ruffalo S.M., Laine L.: *Helicobacter pylori* – related disease. Guidelines for testing and treatment. *Arch. Intern. Med.* 2000, 160, 1285–1291.
9. Crabtree J.E., Taylor J.D., Wyatt J., Heatley R.V., Shallcross T.M., Tompkins D.S. i wsp.: Mucosa IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration and gastric pathology. *Lancet* 1991, 338, 332–335.
10. Gościński G., Skimińska A., Poniewierka E., Gnus J., Jaworska-Błach B.: Przeciwciała IgG i IgA anty *Helicobacter pylori* w surowicy i w soku żołądkowym chorych z różnymi schorzeniami górnego odcinka przewodu pokarmowego. *Gastroenterol. Pol.* 1994, 1, 147–152.
11. Laine I., Hopkins R.J., Girardi L.S.: Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am. J. Gastroenterol.* 1998, 93, 1409–1415.
12. Hryniewicz L.: Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy w praktyce lekarza pierwszego kontaktu. *Med. Rodzin.* 1998, 2, 19–24.
13. Tytgat G.N.J., Noach I.A., Rauws E.A.J.: *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 1993, 22, 127–140.
14. Laine L.: *Helicobacter pylori* and complicated ulcer disease. *Am. J. Med.* 1996, 100, Supl., 52–59.
15. Infection with *Helicobacter pylori*. W: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 61. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1994, ss. 177–240.
16. Forman D., Webb P., Parsonnet J.: *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1994, 343, 243–244.
17. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., Chang Y., Vogelmann J.H., Orentreich N. i wsp.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 1127–1131.



18. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P., Kato I., Perez-Perez G.I., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.* 1991, 325, 1132–1136.
19. Howden C., Hunt R.: Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am. J. Gastroenterol.* 1998, 93, 2330–2338.
20. Bayerdorffer E., Neubauer A., Rudolph B., Thiede C., Lehn N., Eidit S. i wsp.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995, 345, 1591–1594.
21. Ohkusa T., Takashimizu I., Fujiki K., Suzuki S., Shimoi K., Horiuchi T. i wsp.: Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 712–715.
22. Neri S., Ierna D., D'Amico R.A., Giarratano G., Leotta C.: *Helicobacter pylori* a prurigo nodularis. *Hepatogastroenterology* 1999, 46, 2269–2272.
23. Broniarczyk-Dyła G., Lelit-Zaręba M., Dubla-Berner M.: Rola *Helicobacter pylori* w etiopatogenezie przewlekłej pokrzywki. *Przegl. Dermatol.* 1996, 83, 579–582.
24. Gwieździński Z., Romańska-Gocka K.: Etiopatogeneza i leczenie trądzika różowatego w świetle współczesnych poglądów. *Przegl. Dermatol.* 1997, 84, 563–568.
25. Grzegorzczak L., Bajcar S., Huk J., Łobaczewska A.: Trądzik różowaty a *Helicobacter pylori*. *Przegl. Dermatol.* 1996, 83, 261–265.
26. Zegarska B., Korenkiewicz J., Gwieździński Z., Zegarski W.: Występowanie *Helicobacter pylori* w błonie śluzowej żołądka u chorych z trądzikiem różowatym. *Przegl. Dermatol.* 1993, 80, 480–483.
27. Rebora A., Drago E., Parodi A.: May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists. *Dermatology* 1995, 191, 6–8.
28. Murakami K., Fujioka T., Nishizono A., Nagai J., Tokieda M., Kodama R. i wsp.: Atopic dermatitis successfully treated by eradication of *Helicobacter pylori*. *J. Gastroenterol.* 1996, 31, Supl. 9, 77–82.
29. Lazarovich M.: Przewlekła pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy – diagnostyka i leczenie. *Alergia Astma Immunologia* 1998, 3, 135–141.
30. European Allergy White Paper. The UCB Institute of Allergy. Wyd. Belgia, 1997.
31. Bohmeyer J., Heller A., Hartig C., Wetenberger-Treumann M., Huchzermeyer H., Otte H.G. i wsp.: Assoziation der chronischen Urtikaria mit *Helicobacter pylori* -- induzierter Antrum-Gastritis. *Hautarzt* 1996, 47, 106–108.
32. Blaser M.J.: *Helicobacter pylori*: its role in disease. *Clin. Infect. Dis.* 1992, 15, 386–391.
33. Lopez-Brea M., Fontelos P.M., Baguero M., Aragon L.: Urticaria associated with campylobacter enteritis. *Lancet* 1984, 1, 1354.
34. Rebora A., Drago F., Parodi A.: May *Helicobacter pylori* be important for dermatologists? *Dermatology* 1995, 191, 6–8.
35. Hizal M., Tuzun B., Wolf R., Tuzun Y.: The relationship between *Helicobacter pylori* IgG antibody and autologous serum test in chronic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2000, 39, 443–445.
36. Rojo-Garcia J.M., Munoz-Perez M.A., Escudero J., Camacho F., Hergueta P., Herrerias J.M.: *Helicobacter pylori* in rosacea and urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 2000, 80, 156–157.
37. Radenhausen M., Schulzke J.D., Geilen C.C., Mansmann U., Treudler R., Bojarski C. i wsp.: Frequent presence of *helicobacter pylori* infection in chronic urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 2000, 80, 48–49.
38. Bretag A.H., Archer R.S., Atkinson H.M., Woods W.H.: Circadian urticaria: another campylobacter association. *Lancet* 1984, 1, 954.
39. Tebbe B., Geilen C.C., Schulzke J.D., Bojarski C., Radenhausen M., Orfanos C.E.: *Helicobacter pylori* infection and chronic urticaria. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996, 34, 685–686.
40. Kränke B., Mayr-Kanhäuser S., Aberner W.: *Helicobacter pylori* in acquired cold urticaria. *Contact Dermatitis* 2001, 44, 57–58.
41. Hook-Nikanne J., Varjonen E., Harvima R.J., Kosunen T.U.: Is *Helicobacter pylori* infection associated with chronic urticaria? *Acta Derm. Venerol.* 2000, 80, 425–426.
42. Dauden E., Jimenez-Alonso I., Garcia-Diez A.: *Helicobacter pylori* and idiopathic urticaria. *Int. J. Dermatol.* 2000, 39, 446–452.
43. Howden C.W.: No evidence for an association between *H. pylori* and idiopathic chronic urticaria. *Dig. Dis. Sci.* 1999, 44, 485–486.
44. Russo F., Notarnicola M., Di Matteo G., Leoci C., Caruso M.L., Pirrelli M. i wsp.: Wykrywanie genu *cag A* *Helicobacter pylori* reakcją łańcuchową polimerazy w próbkach kału. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999, 3, 1–9 [wydanie polskie].
45. Genta R.M., Graham D.Y.: Comparison of biopsy sites for histopathological diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest. Endosc.* 1994, 40, 342–345.
46. Laine L., Lewin D.N., Naritoku W., Estrada R., Cohen H.: Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest. Endosc.* 1996, 44, 523–526.
47. Genta R.M., Robason G.O., Graham D.Y.: Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum. Pathol.* 1994, 25, 221–226.
48. Cohen H., Laine L.: Endoscopic methods for the diagnosis of *H. pylori*. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11, Supl. 1, 3–9.
49. Vaira D., Malfertheiner P., Megraud F., Axon A.T., Deltenere M., Hirschl A.M. i wsp.: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. *Lancet* 1999, 354, 30–33.
50. Atherton J.C.: Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11, Supl. 1, 11–20.
51. Laine L., Estrada R., Trujillo M., Knigge K., Fennerty M.B.: Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann. Intern. Med.* 1998, 129, 547–550.
52. Chey W.D., Woods M., Scheiman J.M., Nostrant T.T., DelValle J.: Lansoprazole and ranitidine affect the accuracy of the 14C-urea breath test by a pH-dependent mechanism. *Am. J. Gastroenterol.* 1997, 92, 446–450.
53. Chey W.D., Spybrook M., Carpenter S., Nostrant T.T., Elta G.H., Scheiman J.M.: Prolonged effect of omeprazole on the 14C-urea breath test. *Am. J. Gastroenterol.* 1996, 91, 89–92.
54. de Boer W.A., Driessen W.M.M., Jansz A.R.: Effect of acid suppression on efficacy of treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995, 345, 817–820.
55. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii.: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2000). Wytyczne. *Gastroenterologia Pol.* 2001, 8, 5–16
- Adres autorek: Św. Teresy 8, 90-950 Łódź
Nadesłano: 18.04.2002
Zatwierdzono: 28.06.2002

