

Ekoterapeutyki a nieswoiste zapalenia jelit

Ecotherapeutics and inflammatory bowel diseases

Andrzej Grzybowski¹, Elżbieta Trafalska¹, Krystyna Grzybowska²

¹ Zakład Higieny Żywnienia i Epidemiologii Katedry Higieny i Epidemiologii AM w Łodzi

² I Klinika Pediatrii i Gastroenterologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

Streszczenie

Mikroflora jelitowa odgrywa istotną rolę w patogenezie nieswoistych zapaleń jelit (n.z.j.). Badania kliniczne i laboratoryjne podkreślają znaczenie bakterii jelitowych w rozwoju reakcji zapalnej w przebiegu wymienionych schorzeń. Powyższa reakcja zapalna jest związana z zaburzeniem równowagi pomiędzy florą patogeną a fizjologiczną. Suplementacja diety preparatami zawierającymi probiotyki przywracając równowagę w ekosystemie jelitowym, jest istotnym elementem profilaktyki i terapii n.z.j. Badania kliniczne wskazują na efektywność bakterioterapii u pacjentów z zapaleniem zbiornika typu „pouch” oraz u pacjentów uczulonych na sulfasalazynę i mesalazynę. W stabilnym przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna, stosowanie probiotyków jest równie skuteczne jak metody konwencjonalne (podobna częstość nawrotów, zbliżony czas utrzymywania się remisji).

Słowa kluczowe: nieswoiste zapalenia jelit, mikroflora jelitowa, probiotyki

Abstract

The intestinal microflora plays an important role in inflammatory bowel disease (IBD) pathogenesis. Both clinical and laboratory-derived observations support the importance of lumen bacteria in causing the inflammatory responses in these disorders. This inflammation process is associated with an imbalance in the intestinal microflora with predominance of pathogenic bacteria and protective species. Diet supplementation with probiotics may be essential in prevention and treatment of IBD due to restoration of balance in the GI tract ecosystem. The controlled clinical trials suggest that bacteriotherapy would be effective for patients with pouchitis and patients allergic or intolerant to sulfasalazine or mesalamine. When inflammation is well established in ulcerative colitis and Leśniowski-Crohn's disease, probiotics may be as good as the conventional method (similar frequency of recurrence and maintenance of remission).

Key words: inflammatory bowel disease, intestinal microflora, probiotics

Ogromny postęp dokonany w ostatnich latach w gastroenterologii zwiększył zainteresowanie badaniami nad niewyjaśnioną nadal etiologią grupy schorzeń nazywanych łącznie nieswoistymi zapaleniami jelit (n.z.j.), a zwłaszcza wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (w.z.j.g.) i chorobą Leśniowskiego-Crohna – (ch. L.-C.).

W patogenezie tych schorzeń biorą udział różne czynniki, z których za najważniejsze uważa się:

- uwarunkowaną genetycznie podatność ustroju (*genetic susceptibility*),
- mikroflorę jelitową (*intestinal microflora*),
- jelitowy układ immunologiczny (*host immune response*),

- barierę śluzówkową (*epithelial barrier*).

Coraz liczniejsze dane eksperymentalne i obserwacje kliniczne dostarczają dowodów, że to właśnie bakterie prawidłowej flory jelitowej odgrywają centralną rolę w rozwoju miejscowej reakcji zapalnej w przebiegu wymienionych schorzeń (1). Bakterie są obecne w całym przewodzie pokarmowym człowieka, ale poszczególne jego odcinki wykazują znaczne zróżnicowanie pod względem rodzaju i koncentracji drobnoustrojów. W treści żołądkowej (tab. I) znajduje się niewielka ilość drobnoustrojów (maksymalnie 10^3 w 1 ml); są to głównie bakterie tlenowe i Gram-dodatnie. W jelicie cienkim zawartość bakterii wzrasta i wynosi 10^2 - 10^5 w 1 ml treści. Nadal dominują bakterie tlenowe, ale zaczynają się poja-

Tabela I: Normalna flora jelitowa człowieka (2)

Table I: The human intestinal flora (2)

| Drobnoustroje / <i>Microorganisms</i> | Liczba drobnoustrojów w 1 ml (g) treści przewodu pokarmowego / <i>Microorganisms concentration in 1 ml (g) of GI tract content</i> | | | |
|--|--|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| | żołądek / <i>stomach</i> | jelito cienkie / <i>small intestine</i> | jelito grube / <i>large intestine</i> | kał / <i>faeces</i> |
| Tlenowe (lub fakultatywne beztlenowe) / <i>Aerobic (or facultative anaerobic)</i> | | | | |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 0-10 ³ | 0-10 ⁵ | 10 ³ -10 ⁷ | 10 ⁷ -10 ¹² |
| <i>Streptococcus sp.</i> | 0-10 ² | 0-10 ³ | 10 ² -10 ⁶ | 10 ⁴ -10 ¹⁰ |
| <i>Staphylococcus sp.</i> | 0-10 ² | 0-10 ⁴ | 10 ² -10 ⁶ | 10 ⁵ -10 ¹⁰ |
| <i>Lactobacillus sp.</i> | 0-10 ³ | 0-10 ⁴ | 10 ² -10 ³ | 10 ⁶ -10 ¹⁰ |
| <i>Fungi</i> | 0-10 ² | 0-10 ² | 10 ² -10 ³ | 10 ² -10 ⁶ |
| Beztlenowe / <i>Anaerobic</i> | | | | |
| <i>Bacteroides sp.</i> | rzadko / <i>rarely</i> | 0-10 ² | 10 ³ -10 ⁷ | 10 ¹⁰ -10 ¹² |
| <i>Bifidobacterium sp.</i> | rzadko / <i>rarely</i> | 0-10 ³ | 10 ³ -10 ⁶ | 10 ⁸ -10 ¹² |
| <i>Streptococcus sp.</i> | rzadko / <i>rarely</i> | 0-10 ³ | 10 ² -10 ⁴ | 10 ⁸ -10 ¹¹ |
| <i>Clostridium sp.</i> | rzadko / <i>rarely</i> | rzadko / <i>rarely</i> | 10 ² -10 ⁴ | 10 ⁶ -10 ¹¹ |
| <i>Eubacterium sp.</i> | rzadko / <i>rarely</i> | rzadko / <i>rarely</i> | 10 ² -10 ⁴ | 10 ³ -10 ¹² |

wiać także beztlenowce. Liczba drobnoustrojów gwałtownie wzrasta za zastawką krętniczko-kątniczą.

W jelicie grubym całkowita liczba mikroorganizmów wynosi od 10⁸ do 10¹¹-10¹² w 1 ml treści przewodu pokarmowego. Wyraźnie przeważają drobnoustroje beztlenowe (względne i bezwzględne), takie jak *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*. Proporcje bakterii anaerobowych do aerobowych kształtują się jak 1000:1 (2).

Znaczenie kliniczne mikroflory jelitowej potwierdzają liczne obserwacje. Bakterie z rodzaju *Bacteroides*, wchodzące w skład prawidłowej flory jelitowej u ludzi i myszy, modulują ekspresję genów odpowiedzialnych za kilka ważnych funkcji jelita, takich jak wchłanianie pokarmów, tworzenie bariery śluzówkowej, angiogeneza i dojrzewanie układu immunologicznego jelita po urodzeniu (3, 4). W badaniach na modelach zwierzęcych można wywołać eksperymentalne zapalenie okrężnicy przez podawanie oczyszczonych wyciągów bakteryjnych (5). Rozwój tej reakcji zapalnej może mieć związek z osłabieniem tolerancji ustroju wobec antygenów bakteryjnych znajdujących się w świetle przewodu pokarmowego (1, 6). Zauważono, że spontaniczne zapalenie okrężnicy, zwykle pojawiające się u zwierząt transgenicznych, może nie wystąpić u zwierząt bez drobnoustrojowych (*germ-free*) (2, 4). U bezdrobnoustrojowych gryzoni stwierdza się 10-krotne wydłużenie kątnicy, zmniejszoną aktywność układu immunologicznego (mało lub brak komórek plazmatycznych, limfocytów i makrofagów, mniejszą liczbę kępek Peyer'a), zmniejszoną aktywność β-glukuronidazy, a zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej i disacharydazy w jelicie grubym. Po zasiedleniu przewodu pokarmowego drobnoustrojami szybko normalizuje się morfologia i czynność przewodu pokarmowego.

Powyższe doświadczenia potwierdzają hipotezę, że jedną z istotnych przyczyn reakcji zapalnej w przebiegu n.z.j., jest zaburzenie równowagi między florą patogenną a fizjologiczną. Przywrócenie homeostazy w jelitowym ekosystemie i zlikwidowanie dysbiozy jest więc istotnym elementem profilaktyki i terapii wymienionych schorzeń. Taką rolę przypisuje się probiotykom.

Współcześnie *probiotyki* definiuje się jako „żywe mikrobiologiczne dodatki żywieniowe korzystnie działające na organizm gospodarza przez poprawę równowagi mikroflory jelitowej” (7). Koncepcja probiotyków zakłada wprowadzenie do diety żywych bakterii w takiej formie, aby przetrwały w górnym odcinku przewodu pokarmowego (żołądek, dwunastnica), a następnie były aktywne w jelicie grubym (okrężnica). Według Fullera (7), probiotyk powinien spełniać następujące kryteria:

- 1) pochodzić od człowieka;
- 2) być odporny na działanie niskiego pH żołądka i kwasów żółciowych w dwunastnicy;
- 3) być zdolny do przeżycia i aktywności metabolicznej w środowisku jelita grubego;
- 4) mieć zdolność adherencji do komórek nabłonka jelitowego i trwałej lub przejściowej kolonizacji przewodu pokarmowego;
- 5) być bezpieczny dla człowieka (nie może być chorobotwórczy ani toksyczny);
- 6) wywierać korzystny wpływ na organizm gospodarza;
- 7) być trwały i długo żywotny w czasie przechowywania i w środowisku niekorzystnym.

Jako probiotyki obecnie stosuje się wybrane szczepy o udowodnionym znaczeniu klinicznym:

- 1) bakterii kwasu mlekowego (LAB - *lactic acid bacteria*):
 - *Lactobacillus acidophilus*,
 - *Lactobacillus casei* (GG, Shirota, DN-114 001),
 - *Lactobacillus plantarum*,
 - *Lactobacillus reuteri*,
 - *Lactobacillus rhamnosus*,
 - *Bifidobacterium longum*,
 - *Bifidobacterium bifidum*,
 - *Bifidus essensis*,
 - *Lactobacillus bulgaricus*,
 - *Streptococcus salivarius* subsp. *termophilus*;
- 2) drożdży
 - *Saccharomyces boulardii*.

Korzystne działanie probiotyków w n.z.j. związane jest z immunomodulacją i obniżeniem zapalnej reakcji alergicznej.

Probiotyki bakteryjne powodują niespecyficzne pobudzenie układu odpornościowego przez proliferację komórek immunokompetentnych w śluzówce jelita (limfocytów T i B, makrofagów, komórek NK), zwiększenie aktywności fagocytarnej i zwiększenie produkcji przeciwciał sekrecyjnych IgA.

Szczepki probiotyczne kompetytywne hamują adhezję patogennych szczepów bakterii i wirusów do nabłonka jelitowego oraz rozwój tych drobnoustrojów przez wytwarzanie kwasów (głównie mlekowego) i bakteriocyn. Działają troficznie na nabłonek jelitowy przez produkcję poliamin o działaniu cytoprotekcyjnym.

Obniżenie zapalnej reakcji alergicznej jest także związane z regulacją czynności i proporcji komórek Th₁/Th₂ i wydzielaniem cytokin antyzapalnych (regulacja IFN- γ /IL-4), jak również z modyfikacją wychwytywania, prezentacji i degradacji antygenów (8-10).

Mechanizm działania probiotycznego liofilizowanych form *Saccharomyces boulardii* w odniesieniu do n.z.j. polega na:

- produkcji poliamin (sperminy, spermidyny), wywierających efekt troficzny na śluzówkę jelita,
- stymulacji wydzielania sIgA w śluzówce jelitowej (efekt immunoprotekcyjny),
- wydzielanie proteazy, blokującej wiązanie toksyny A *Clostridium difficile* w nabłonku jelitowym,
- modyfikacji receptorów dla *Clostridium difficile* w nabłonku jelitowym (11).

Badania nad zastosowaniem probiotyków w n.z.j. zostały zapoczątkowane w ostatnich latach i, aczkolwiek nieliczne, wydają się być obiecujące.

W badaniach na zwierzętach, Mao i wsp. (12) uzyskali poprawę stanu zdrowia u szczurów z zapaleniem okrężnicy indukowanym metotrexatem po podaniu im zawiesiny *Lactobacillus reuteri* z mączką owsianą.

Madsen i wsp. (13) wykazali, że *Lactobacillus sp.* normalizuje florę bakteryjną okrężnicy u myszy z uwarunkowanym genetycznie deficytem IL-10 (redukcją translokację bakteryjną i zapobiegając rozwojowi spontanicznego zapalenia okrężnicy), a złożony preparat probiotyczny VSL#3 podany doustnie, leczy eksperymentalne zapalenie okrężnicy u tych myszy (14).

Fabia i wsp. (15) zaobserwowali statystycznie istotne obniżenie koncentracji *Lactobacillus* w materiale biopsyjnym pobranym z okrężnicy pacjentów z aktywną postacią w.z.j.g.

Ruseler-van-Emden i wsp. (16) wykazali niską koncentrację *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* w kale u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia zbiornika typu „pouch” z powodu w.z.j.g., a Favier i wsp. (17) – niskie stężenia *Bifidobacterium* w kale u pacjentów z ch. L.-C.

Malin i wsp. (18) u pacjentów z ch. L.-C., po doustnym podaniu *Lactobacillus GG* uzyskał pobudzenie odpowiedzi immunologicznej i wzrost sekrecji jelitowej IgA.

Meijer i wsp. (19) przeprowadzili badania randomizowane z użyciem placebo u pacjentów z zespoleniem krętniczo-odbytniczym typu „pouch”. Trwalszą poprawę stanu klinicznego uzyskano w podgrupie pacjentów, których dietę suplementowano inuliną jako prebiotykiem.

W badaniu pilotażowym Malchow i wsp. (20) porównywali częstość nawrotów u pacjentów z ch. L.-C., u których uzyskano remisję po zastosowaniu prednizolonu. W grupie otrzymującej kapsułki zawierające *E. coli*, częstość nawrotów wynosiła 33%, w porównaniu z 63% w grupie otrzymującej placebo. W innym badaniu Kruis i wsp. (21) podawali pacjentom z w.z.j.g. przez 3 miesiące albo mesalazynę albo *E. coli*. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości nawrotów w obydwu badanych grupach.

Rembacken i wsp. (22) przeprowadzili podobne badanie u 116 pacjentów z aktywną postacią w.z.j.g. 59 osób otrzymywało mesalazynę, a 57 – *E. coli*. Wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem badań otrzymali standardową terapię i gentamycynę (80 mg 3× dziennie przez 1 tydzień) w celu unieczynnienia własnej flory jelitowej. Po uzyskaniu remisji badani przyjmowali albo mesalazynę (800 mg 3× dziennie) albo probiotyk zawierający *E. coli* (serotyp 06:K5:H1; Nissle 1917) 2× dziennie po 2 kapsułki (2,5×10¹⁰ komórek w 1 kapsułce) przez 12 miesięcy. Po roku remisja utrzymywała się u 75% pacjentów otrzymujących mesalazynę i u 68% otrzymujących *E. coli*. Średni czas trwania remisji w grupie mesalazyny wyniósł 206 dni, w grupie *E. coli* – 221 dni. Różnice nie były istotne statystycznie, co sugeruje, że leczenie niepatogennym szczepem *E. coli* jest równie skuteczne jak stosowanie mesalazyny.

Autorzy sformułowali hipotezę wyjaśniającą prawdopodobne mechanizmy działania niepatogennego szczepu *E. coli* we w.z.j.g.: 1) blokowanie receptorów w błonie śluzowej jelita, co zapobiega adhezji bakterii patogennych; 2) użyty szczep *E. coli* wykazuje działanie antagonistyczne w stosunku do patogennych i niepatogennych enterobakterii przez produkcję bakteriocyn; 3) wzrost i aktywność metaboliczna *E. coli* wywołuje zmiany pH lub składu chemicznego treści jelitowej, co przywraca równowagę bariery śluzówkowej jelita.

Gionchetti, Campieri i wsp. (9, 23) prowadzą badania nad nowym złożonym preparatem probiotycznym VSL#3 (Yovis, Sigma-Tau, Pomezia, Italy), zawierającym w 1 g preparatu 300 bilionów liofilizowanych bakterii:

- 4 szczepów *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*),
- 3 szczepów *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*),
- 1 szczep *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.

W badaniu pilotażowym zastosowano VSL#3 w leczeniu pacjentów z w.z.j.g. z nietolerancją mesalazyny lub sulfasalazyny. Chorzy otrzymywali 6 g/dobę koktajlu probiotycznego przez 12 miesięcy. W tym czasie kilkakrotnie wykonywano badanie mikrobiologiczne kału. Ewidentny wzrost koncentracji drobnoustrojów w kale zaobserwowano już po 10 dniach leczenia. Po 12 miesiącach stosowania probiotyków uzyskano statystycznie istotne obniżenie pH kału, a większość pacjentów (75%) pozostawała w remisji (9).

Ten sam koktajl VSL#3 zastosowano w randomizowanej podwójnie ślepej próbie z użyciem placebo u pacjentów z zaostrzeniem przewlekłego zapalenia zbiornika typu „pouch” w przebiegu w.z.j.g. 40 pacjentów

przez 1 miesiąc podlegało terapii antybiotykowej (rifaximin 1 g 2× dziennie oraz ciprofloxacyn 500 mg 2× dziennie), a po uzyskaniu klinicznej i endoskopowej remisji otrzymywało albo 6 g VSL#3 albo placebo. Po 9 miesiącach w grupie leczonej probiotykami zaobserwowano 15% nawrotów zapalenia zbiornika, podczas gdy u chorych otrzymujących placebo odsetek ten wynosił 100% ($p < 0,01$) (23). Preparat był dobrze tolerowany, nie występowały objawy uboczne.

Guslandi i wsp. (24) przeprowadzili ocenę skuteczności *Saccharomyces boulardii* w leczeniu ch. L.-C. W randomizowanym badaniu 32 pacjentów z ch. L.-C. będących w remisji (*Crohn Disease Activity Index* < 150) otrzymywało albo mesalazynę (1 g 3× dziennie) albo mesalazynę (1 g 2× dziennie) i *Saccharomyces boulardii* (1 g) przez 3 miesiące. Kliniczne objawy nawrotu choroby (*Crohn Disease Activity Index* > 150) zaobser-

wowano u 37% pacjentów otrzymujących wyłącznie mesalazynę, a tylko u 6,2% pacjentów leczonych mesalazyną i probiotykiem ($p = 0,04$).

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa nasuwają się następujące wnioski dotyczące ekoterapii w n.z.j.:

1) wysoko skoncentrowane koktajle, zawierające różne szczepy probiotyczne, są skuteczne zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu zaostrzeń przewlekłego zapalenia zbiornika typu „pouch”;

2) terapia probiotykami w niektórych przypadkach n.z.j. daje efekt porównywalny z metodami tradycyjnymi (podobna częstość nawrotów zaostrzeń, zbliżony czas utrzymywania się remisji);

3) ekoterapia może być skuteczną alternatywą w leczeniu pacjentów, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania preparatów farmakologicznych.

Piśmiennictwo

- Shanahan I.: *Inflammatory bowel disease: immunodiagnostic, immunotherapeutics and ecotherapeutics*. Gastroenterology, 2001, 120, 622-635.
- Simon G.L., Gorbach S.L.: *Intestinal flora in health and disease*. Gastroenterology, 1984, 86, 174-193.
- Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. i wsp.: *Molecular analysis of commensal host-microbial relationship in the intestine*. Science, 2001, 291, 881-884.
- Sartor R.B.: *Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease provided by new rodent models of spontaneous colitis*. Inflamm. Bowel. Dis., 1995, 1, 64-75.
- Sartor R.B.: *Enteric microflora in IBD: pathogens or commensal?* Inflamm. Bowel. Dis., 1997, 3, 230-235.
- Blumberg R.S., Strober W.: *Prospects for research in inflammatory bowel disease*. JAMA, 2001, 285, 643-647.
- Fuller R.: *Probiotics in human medicine*. Gut, 1991, 32, 439-442.
- Socha J., Madaliński K., Stolarczyk A.: *Probiotyki w chorobach przewodu pokarmowego i ich działanie immunomodulujące*. Pediatr. Współ. Gastroenterol. Hepatol. Żywnienie Dziecka, 2000, 3, 137-140.
- Campieri M., Gionchetti P.: *Probiotics in inflammatory bowel disease: new insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative?* Gastroenterology, 1999, 116, 1246-1260.
- Gionchetti P., Rizzello F., Campieri M.: *Probiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease*. Curr. Opin. Gastroenterol., 2001, 17, 331-335.
- McFarland L.V. i wsp.: *A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease*. JAMA, 1994, 271, 1913-1918.
- Mao Y., Nobach S., Kasravi B. i wsp.: *The effects of Lactobacillus strains and oat fiber on methotrexate-induced enterocolitis in rats*. Gastroenterology, 1996, 111, 334-344.
- Madsen K.L., Doyle J.S., Jewell L.D. i wsp.: *Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice*. Gastroenterology, 1999, 116, 1107-1114.
- Madsen K.L., Cornish A., Soper P. i wsp.: *Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function*. Gastroenterology, 2001, 121, 580-591.
- Fabia R., ArRajab A., Johansson M.L. i wsp.: *Impairment of bacterial flora in human ulcerative colitis and experimental colitis in the rat*. Digestion, 1993, 54, 248-255.
- Ruseler-van-Emden J.G.H., Schouten W.R., van Lieshout L.M.C.: *Pouchitis: result of microbial imbalance?* Gut, 1994, 35, 658-664.
- Favier C., Neut C., Mizon C. i wsp.: *Fecal β -D-galactosidase production and bifidobacteria are decreased in Crohn's disease*. Dig. Dis. Sci., 1997, 42, 817-822.
- Malin M., Suomalainen H., Saxelin M., Isolauri E.: *Promotion of IgA immune response in patients with Crohn's disease by oral bacteriotherapy with Lactobacillus GG*. Ann. Nutr. Metab., 1996, 40, 137-145.
- Meijer H.P., Welters C.F.M., Heineman E. i wsp.: *Effect of enteral inulin on the pouch disease activity index and on epithelial gene expression within the ileoanal pouch: a randomized, placebo-controlled crossover study*. Gastroenterology, 1998, 114, A397.
- Malchow H.A.: *Crohn's disease and Escherichia coli: a new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease?* J. Clin. Gastroenterol., 1997, 25, 653-658.
- Kruis W., Schuts E., Fric P. i wsp.: *Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther., 1997, 11, 853-858.
- Rembacken B.J., Snelling A.M., Hawkey P. i wsp.: *Non pathogenic Escherichia coli vs mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial*. Lancet, 1999, 354, 635-639.
- Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A.: *Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. Gastroenterology, 2000, 119, 305-309.
- Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M. i wsp.: *Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease*. Dig. Dis. Sci., 2000, 45, 1462-1464.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Grzybowski
Katedra Higieny i Epidemiologii AM
ul. Jaracza 63
90-251 Łódź
tel. (042) 678 16 88

Praca wpłynęła do Redakcji: 27 czerwca 2002 r.
Zaakceptowano do druku: 7 sierpnia 2002 r.