

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI  
ȘCOALA DOCTORALĂ  
DOMENIUL MEDICINĂ**

**INFECȚIA PEDIATRICĂ CU *HELICOBACTER PYLORI* –  
ASPECTE PARTICULARE  
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
PROF. UNIV. DR. DOINA ANCA PLEȘCA**

**Student-doctorand:  
PREDA CĂS. BORDEI ELENA LUIZA**

**2024**

## CUPRINS

Lista cu lucrările științifice publicate.....	5
Abrevieri.....	6
Introducere.....	8
<b>I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....</b>	<b>12</b>
1. Date generale.....	12
2. Trăsături microbiologice.....	13
3. Epidemiologia infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> .....	14
3.1. Prevalența și distribuția geografică.....	14
3.2. Sursa și modul de transmitere a infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> .....	16
4. Patogeneza infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> .....	17
4.1. Factorii de colonizare.....	18
4.2. Factorii de virulență.....	23
5. Răspunsul inflamator local.....	24
6. Tabloul clinic.....	25
5.1. Manifestări digestive.....	26
5.2. Manifestări extragastrice.....	29
5.3. Manifestări extradigestive.....	30
6. Diagnosticul infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> .....	36
6.1. Metodele invazive.....	37
6.1.2. Testul rapid la urează.....	37
6.1.3. Examenul histopatologic.....	37
6.1.4. Cultura.....	38
6.1.5. Diagnosticul molecular prin PCR.....	38

6.2. Metodele neinvazive.....	38
6.2.1. Testul respirator cu uree - C <sup>13</sup> .....	39
6.2.2. Testele serologice.....	39
6.2.3. Antigenele fecale <i>Helicobacter pylori</i> .....	39
7. Tratamentul infecției cu <i>Helicobacter pylori</i> .....	39
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	40
8. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	40
9. Metodologia generală a cercetării.....	41
9.1 Material și metodă.....	41
9.2. Prelucrarea statistică.....	44
10. Rezultate.....	45
11. Discuții.....	103
12. Limitele studiului și direcții de cercetare.....	117
13. Concluzii.....	119
14. Originalitatea și contribuțiile personale.....	123
15. Bibliografie.....	125

## Introducere

Încă de la descoperirea bacteriei în 1983 au fost publicate numeroase studii, cele mai recente atestând progresele în studiul patogenezei infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a interacțiunii gazdă – patogen, precum și a factorilor de virulență cu rol în progresia bolii. Studiile din literatura de specialitate dedicate infecției pediatrice cu *H. pylori* sunt extrem de limitate în prezent, majoritatea fiind concentrate pe adulți.

*H. pylori* este o bacterie înalt specializată, fiind incriminată în patogeneza unui spectru larg de afecțiuni digestive și extradigestive. Cu toate că studiile epidemiologice recente confirmă declinul actual al prevalenței infecției cu *H. pylori* în țările dezvoltate *versus* țările în curs de dezvoltare, acesta rămâne o problemă de sănătate publică mondială.

Infecția cu *H. pylori* diferă mult la copii și adolescenți față de adulți prin multiple aspecte, respectiv: prevalență, tablou clinic, rata complicațiilor, frecvența redusă a malignităților gastrice, dificultățile de diagnostic și tratament, nivelul crescut al antibioretistenței. De asemenea, la copii etiologia și abordarea diagnostică a durerilor abdominale și a manifestărilor dispeptice (simptomatologie patognomonică pentru infecția cu *H. pylori*) prezintă aspecte particulare inclusiv datorită dificultăților create de incapacitatea copiilor mici de a preciza sediul și caracterul durerii.

Ultimul ghid ESPGHAN elaborat în 2017, nu recomandă adoptarea strategiei "*test and treat*" pentru infecția pediatrică cu *H. pylori*, la copiii cu dureri abdominale în absența semnelor de alarmă.

Infecția cu *H. pylori* are o evoluție predominant asimptomatică, aproximativ 10-20% din persoanele infectate devin simptomatice și dezvoltă ulcer duodenal și/sau gastric, gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală, displazie, adenocarcinom gastric, limfom MALT. La copii, spre deosebire de adulți boala peptică ulceroasă este documentată endoscopic la numai 5-10% dintre copiii infectați cu *H. pylori*. De asemenea, cancerul gastric asociat infecției cu *H. pylori* este extrem de rar raportat la copil, cea mai frecventă formă fiind limfomul MALT.

În România, există date epidemiologice insuficiente privind prevalența infecției cu *H. pylori*, studiile publicate până în prezent la copii raportează o prevalență crescută a infecției, similară cu cea din țările în curs de dezvoltare.

Numeroasele aspecte particulare ale infecției pediatrice cu *H. pylori*, justifică necesitatea elaborării și utilizării unor ghiduri diagnostice și terapeutice specifice copiilor care au drept obiectiv primordial profilaxia cancerului gastric și a complicațiilor extradigestive ale infecției persistente cu *H. pylori*. Toate ghidurile de referință elaborate de diferitele societăți de gastroenterologie pediatrică încearcă să răspundă la cele patru întrebări cheie – pe cine? cum? când? cu ce? – tratăm de *H. pylori*.

## **Partea generală**

Partea generală cuprinde o sinteză a datelor și studiilor publicate în literatura de specialitate, cu privire la: trăsăturile microbiologice, datele epidemiologice, prevalența și distribuția geografică, sursa și modul de transmitere, patogeniza, tabloul clinic, diagnosticul și tratamentul infecției cu *H. pylori*. În prezent infecția cu *H. pylori* reprezintă o problemă de sănătate publică, fiind considerată conform literaturii de specialitate, una dintre cele mai frecvente infecții cronice la nivel mondial, atât la adult cât și la copil.

De asemenea, numeroasele studii epidemiologice au demonstrat rolul infecției cu *H. pylori* ca factor de risc major în dezvoltarea cancerului gastric și al leziunilor sale precursoare, cancerul gastric fiind a doua cea mai răspândită și a patra cauză de deces la nivel mondial. (Banic, 2017) Astfel, în anul 1994, *H. pylori* a fost clasificat de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) precum și de Agenția Internațională pentru Cercetare a Cancerului drept carcinogen clasa 1. (Ishaq, 2015)

## **CONTRIBUȚIA PERSONALĂ**

### **Ipoteza de lucru și obiectivele generale**

Partea de contribuție personală cuprinde un studiu prospectiv care s-a desfășurat în cadrul Spitalului Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu" din București, în perioada 1 ianuarie 2017-31 decembrie 2022. Studiul a inclus copiii cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani, care au prezentat simptomatologie digestivă sau extradigestivă sugestivă pentru infecția cu *H. pylori* și care au necesitat evaluare endoscopică digestivă superioară.

Principalele obiective ale studiului sunt reprezentate de:

1. Evaluarea prevalenței infecției cu *H. pylori* în populația pediatrică într-un centru terțiar din România
2. Identificarea unor factori de risc cu rol în transmiterea infecției pediatrice cu *H. pylori*
3. Analiza aspectelor epidemiologice și anamnestic-clinice
4. Evaluarea statusului nutrițional conform criteriilor internaționale CDC, 2000
5. Identificarea pattern-urilor nutriționale inadecvate
6. Evaluarea leziunilor endoscopice constatate conform sistemului Sydney actualizat și corelarea cu profilul clinico-epidemiologic și nutrițional al copiilor în vederea aprecierii prognosticului imediat și tardiv
7. Evaluarea aspectelor histologice specifice infecției cu *H. pylori*
8. Aprecierea activității inflamatorii prin metode neinvazive raportul neutrofile – limfocite (NLR) și stabilirea corelației între gastrita cu *H. pylori* și NLR sau proteina C reactivă (CRP)
6. Infecția cu *H. pylori* reprezintă un factor de risc pentru anemia prin deficit de fier având impact direct și prin modificarea parametrilor biologici: hemoleucogramă, sideremie, feritină.
7. Relația dintre infecția cu *H. pylori* și alergiile alimentare la copii
8. Relația dintre infecția cu *H. pylori* și refluxul gastroesofagian la copii
9. Relația dintre infecția cu *H. pylori* și statusul vitaminei D la copii
10. Evaluarea eficienței terapiilor instituite și a ratei de eradicare

De asemenea partea de contribuție personală face referire în capitolul discuții și la datele publicate în 3 studii, care au fost realizate în cadrul cercetărilor doctorale.

Primul studiu a evaluat acuratețea testelor diagnostice neinvazive (testul respirator cu uree marcată cu C<sup>13</sup> și determinarea antigenelor fecale pentru *H. pylori*) în diagnosticul infecției cu *H. pylori*, fiind realizat în perioada iulie-septembrie 2020. În cadrul studiului, testul respirator cu uree marcată cu C<sup>13</sup> a fost considerat metoda de diagnostic gold standard a infecției cu *H. pylori*, conform ultimelor recomandări ale ghidurilor internaționale ESPGHAN

și NASPGHAN. În studiul nostru, sensibilitatea testului respirator cu uree marcată cu C<sup>13</sup> a relevat valori de 80,76%, cu valori similare celor raportate în literatura de specialitate. Deși recomandările din literatura de specialitate recomandă utilizarea testelor neinvazive în detectarea infecției cu *H. pylori* post terapie de eradicare, acestea pot avea o potențială utilizare ca teste de screening în populația pediatrică. Studiul a fost publicat în *Pediatru.ro* 2023; 28-3.

Al doilea studiu prospectiv care a inclus 132 de copii, internați în Spitalul Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu", în perioada Ianuarie – Decembrie 2019 și a evaluat modificările endoscopice și histopatologice ale mucoasei gastrice la copiii infectați cu *H. pylori*. Studiul confirmă rolul endoscopiei digestive superioare ca metodă „gold standard” pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori* la populația pediatrică cu simptomatologie digestivă sugestivă pentru etiologia organică sau extradigestivă. Gastrita nodulară a fost semnificativ statistic asociată cu infecția cu *H. pylori* și cu severitatea gastritei. Studiul a fost publicat în *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2022;11(2):e110244.

Al treilea studiu a avut drept obiectiv aprecierea statusului nutrițional al copiilor simptomatici evaluați într-un serviciu de endoscopie digestivă superioară și evaluarea impactului nutrițional al infecției pediatrice cu *H. pylori*. Analiza impactului nutrițional al infecției cu *H. pylori* în lotul studiat a evidențiat o serie de aspecte particulare în raport cu datele din literatură de specialitate respectiv: prevalență mai mare a obezității în cazul copiilor infectați cu *H. pylori*, în condițiile unei prevalențe mai mari a deficitului ponderal la pacienții neinfecțați *H. pylori*, fapt care susține rolul controversat al infecției cu *H. pylori* asupra statusului nutrițional al copiilor infectați. Prezentul studiu a fost publicat în *Revista Română de Pediatrie*, vol. LXVIII, suppl, 2019.

## **Metodologia generală a cercetării**

### **Material și metodă**

Pentru realizarea obiectivelor propuse am realizat un studiu prospectiv, în cadrul Spitalului Clinic de Copii "Dr. Victor Gomoiu" din București, care s-a desfășurat în perioada 1 ianuarie 2017-31 decembrie 2022. Studiul a inclus copiii cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani,

care au prezentat simptomatologie digestivă sau extradigestivă sugestivă pentru infecția cu *H. pylori* și care au necesitat evaluare endoscopică digestivă superioară.

Principalele criterii de includere în studiu au fost reprezentate de prezența unor manifestări clinice digestive, sugestive pentru o etiologie probabil organică, care au impus evaluare endoscopică digestivă superioară, respectiv: dureri abdominale cronice cu trăsături evocatoare (localizarea epigastrică, caracterul nocturn și "durerea de foame"), sindrom dispeptic de etiologie organică, vărsături alimentare recurente, matinale sau postprandiale, falimentul creșterii/retardul statural peripubertar, anemia hipocromă hiposideremică refractară la terapia marțială cu fier, hemoragia digestivă superioară ocultă sau manifestă.

Pentru toți pacienții incluși în studiu s-a obținut consimțământul informat al părinților și aprobarea consiliului instituțional de etică și deontologie profesională conform reglementărilor internaționale elaborate prin Declarația de la Helsinki. La fiecare pacient a fost completat un chestionar standardizat de evaluare a datelor demografice, socioeconomice și anamnestic-clinice.

Principalele criterii de apreciere ale statusului demografic și socioeconomic, monitorizate prin chestionarul elaborat au fost reprezentate de: vârsta și sexul pacienților, mediul de proveniență, nivelul educației parentale (neșcolarizați, studii primare/medii/superioare), venitul mediu al familiei (minim/mediu/crescut), dimensiunea familiei și a fratriei, gradul de aglomerare al locuinței/instituționalizare, condițiile igienico-sanitare. Cele mai importante date anamnestic-clinice evaluate de chestionarul standardizat au constat în: istoricul familial de boli digestive, infecția maternă cu *H. pylori*, antecedentele personale patologice digestive și extradigestive semnificative, tipul și durata evoluției manifestărilor clinice, obiceiurile alimentare personale, statusului nutritional apreciat în funcție de datele antropometrice înregistrate și evaluarea indicelui de masă corporală pentru vârstă și sex – IMC, conform curbelor de creștere recomandate de CDC, 2000.

Principalele criterii de excludere din studiu au constat în cazurile care au primit tratament prealabil anti- *H. pylori* respectiv: tratament antisecretor gastric și/sau antibiotic administrat cu 4-6 săptămâni înaintea examenului endoscopic.

Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin endoscopie digestivă superioară convențională, cu videoendoscoape Olympus sub anestezie generală. Examenul endoscopic de



rutină al esofagului, stomacului și duodenului a fost completat cu bilanțul topografic și macroscopic al leziunilor, conform Sistemului Sydney actualizat și prelevarea a 5 eșantioane bioptice gastrice.

Diagnosticul infecției cu *H pylori* a fost stabilit prin utilizarea concomitentă a cel puțin două teste invazive pozitive (testul la urează și examenul histopatologic), conform recomandărilor ghidului ESPGHAN.

În toate cazurile studiate a fost formulat un diagnostic endoscopic respectiv:

- identificarea pattern-ului topografic: gastrită antrală – tipul B; pangastrită atrofică multifocală – tipul AB; gastrită corporeală/fundică – tipul A
- identificarea modificărilor macroscopice definite prin: aspect endoscopic normal, hiperemie, aspect nodular antral/extins, eroziuni, spoturi hemoragice și ulcer gastric/duodenal

Testul rapid la urează a fost realizat la toți copiii incluși în studiu, cu o soluție de uree indol 20%, pentru identificarea prezenței sau absenței ureazei elaborată de *H pylori* în prelevatele bioptice gastrice recoltate preferabil la copii din regiunea de mijloc a antrumului și de la nivelul mării curburi gastrice. Examenul histopatologic a fost practicat din prelevatele bioptice antrale și corporeale fixate în soluție de formaldehidă 4% și încorporate în parafină realizat de către un specialist anatomopatolog, conform procedurilor standardizate. Secțiunile histologice au fost colorate cu: hematoxilină-eozină (evaluarea tipului de celule inflamatorii), Giemsa (pentru aprecierea densității *H pylori*) și alcian-blue (identificarea atrofiei gastrice și a metaplaziei intestinale).

Bilanțul modificărilor histologice a fost realizat conform Sistemului Sydney actualizat: intensitatea infiltratului cu polimorfonucleare (activitate); gradul infiltrării cu celule mononucleare (inflamație cronică); atrofie gastrică; metaplazie intestinală și densitatea *H. pylori*. Parametrii studiați au fost evaluați de la 0-3 (absent, ușor, moderat, sever).

### **Prelucrarea statistică**

Pentru prelucrarea statistică a datelor din studiu s-a utilizat softul IBM SPSS Statistics for Windows, Versiunea 29.0. (30-day trial version) Armonk, NY: IBM Corp. O valoare a coeficientului de semnificație statistică  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă.

## Rezultate

În cadrul eșantionului studiat infecția cu *H. pylori* a fost documentată la 220 dintre cei 563 de copii simptomatici, corespunzător unei prevalențe globale de 39,1%.

Ponderea fetelor în grupul de copii *H. pylori* pozitivi s-a menținut mai mare comparativ cu a băieților, respectiv: 61,8% *versus* 38,2%, fără diferență semnificativă statistic ( $p=0,4075$ ).

Structura globală a lotului studiat în funcție de cele 3 grupe de vârstă a evidențiat proporția relativ redusă a infecției cu *H. pylori* la grupa de vârstă 1-6 ani (52/220 de cazuri, respectiv 23,6%) cu o frecvență mai mare a cazurilor la școlari (7-12 ani) comparativ cu adolescenții (40,5% *versus* 35,9%), fără diferență semnificativă statistic ( $p=0,0524$ ).

Evaluarea statusului infecției cu *H. pylori* în relație cu mediul de proveniență al pacienților a evidențiat afectarea predominantă a pacienților din mediul urban (142/220 cazuri; 64,55%) comparativ de cei din mediul rural (78/220 cazuri; 35,45%), cu o diferență statistic ne semnificativă ( $p=0,85$ ), corelată cu structura globală a lotului studiat.

Analiza chestionarelor standardizate privind statusul socioeconomic global al pacienților *H. pylori* pozitivi a relevat predominanța nivelului socioeconomic crescut (95/220 cazuri, 43,2%) urmat de cel mediu (74/220 cazuri, 33,6%) și respectiv de nivelul socioeconomic scăzut (51/220 cazuri, 23,2%), corespunzător unei diferențe ne semnificative statistic ( $p=0,050$ ).

Majoritatea cazurilor din eșantionul studiat (99,8%) provin din familii cu 3-4 persoane și doar 0,3% provin din familii numeroase, supraaglomerate cu peste 5 persoane, cu o diferență statistic ne semnificativă ( $p=0,42$ ). Doar în 3 cazuri (0,5%) s-a decelat prezența infecției materne cu *H. pylori*, respectiv doar un singur copil a prezentat infecție cu *H. pylori*.

53,6% din copiii incluși în studiu (302/563 de cazuri) au avut o alimentație echilibrată, sănătoasă, respectiv 46,4% dintre copii (261/563 de cazuri) consumă alimente semipreparate, fast food și soft drinks.

Evaluarea datelor anamnestice a relevat prezența mai frecventă a istoricului familial de boli digestive la copiii simptomatici neinfecțai, comparativ cu cei infecțai (10/343, 2,91 % *versus* 4/220, 1,82% ), fără semnificație semnificativă statistic ( $p=0,41$ ).

În lotul studiat, evaluarea datelor anamnestice privind antecedentele personale patologice digestive a relevat prezența mai frecventă a antecedentelor de gastrită cronică sau de reflux gastroesofagian la copiii simptomatici diagnosticați cu *H. pylori* (45/220 cazuri, 20,5%). În grupul *H. pylori* pozitiv cea mai frecventă patologie extragastrică a fost reprezentată de alergiile alimentare (14/220 cazuri, 6,4%), urmată de boala inflamatorie intestinală (9/220 cazuri, 4,1%) cu semnificație semnificativă statistic ( $p=0,02$ ), și boala celiacă (3/220 cazuri, 1,4%). Din analiza statistică rezultă că există o diferență semnificativă statistic a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în funcție de antecedentele patologice digestive ( $p=0,004$ ).

Cea mai frecventă patologie extradigestivă asociată copiilor *H. pylori* pozitivi a fost diabetul zaharat tip 1 (38/220 cazuri, 17,3%), cu semnificație semnificativă statistic înaltă ( $p=0,00008$ ), urmată de tusea cronică/wheezing-ul recurrent/astmul (13/220 cazuri, 5,9%). Se remarcă faptul că cele 2 cazuri de purpură trombocitopenică nu au prezentat infecție cu *H. pylori*, cu o diferență semnificativă statistic a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în funcție de antecedentele patologice extradigestive ( $p=0,002$ ).

Compararea statusului nutrițional al copiilor diagnosticați cu infecție activă cu *H. pylori*, cu cel al copiilor neinfecțai a relevat următoarele aspecte:

- ponderea mai mare a copiilor neinfecțai cu status nutrițional normal *versus* cei infecțai (61,6% *versus* 38,4%)
- prevalența crescută a subnutriției la copii neinfecțai *versus* cei infecțai (59,83% *versus* 40,16%)
- prevalența crescută a supraponderii la copii neinfecțai comparativ cu cei infecțai (60% *versus* 40%)
- frecvența surprinzătoare a obezității la copiii simptomatici infecțai cu *H. pylori* *versus* cei neinfecțai (62,5% *versus* 37,5%).

Din analiza statistică rezultă că nu există o diferență semnificativă statistică a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în funcție de subnutriție ( $p= 0,72$ ) sau obezitate ( $p=0,16$ ).

De asemenea, evaluarea statusului nutrițional al copiilor studiați a relevat o proporție extrem de scăzută a retardului statural (stunting), respectiv 4 cazuri din totalul de 563 de copii incluși în studiu (0,7%), cu predominanța cazurilor neinfectate. Din analiza statistică rezultă că nu există o diferență semnificativă statistică a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în funcție de retardul statural ( $p= 0,423$ ).

Prevalența globală a durerilor abdominale în lotul studiat a fost de 100%, toți copiii incluși în studiu au asociat dureri abdominale cronice/recurente. La majoritatea copiilor din lotul studiat (93,8%) durata semnelor și a simptomelor clinice a fost între 3 și 12 luni, în timp ce la 5,2% dintre copii semnele și simptomele clinice au avut o durată între 12 și 24 de luni, iar pentru 0,4% de peste 24 de luni. Compararea principalelor trăsături ale durerilor abdominale în lotul studiat a relevat următoarele aspecte:

- localizarea epigastrică a fost evidențiată cu predilecție la copiii infectați cu *H. pylori* (76/220 cazuri; 34,5%) *versus* cei neinfecțați (107/343 cazuri; 31,2%) cu o diferență statistic semnificativă ( $p=0,001$ )
- localizarea periombilicală a fost evidențiată de asemenea cu predilecție la copiii infectați cu *H. pylori*, (88/220 cazuri; 40%) *versus* cei neinfecțați (99/343 cazuri; 28.9%) cu o diferență statistic semnificativă ( $p=0,001$ )
- localizarea periombilicală a fost evidențiată mai frecvent la pacienții infectați cu *H. pylori* comparativ cu localizarea epigastrică (40% *versus* 34,5%)
- caracterul nocturn al durerilor abdominale a fost remarcat îndeosebi la copiii infectați cu *H. pylori* (162/220 cazuri, 73,6%) *versus* cei neinfecțați (208/343 cazuri), cu o diferență statistic semnificativă ( $p=0,002$ ).
- durerile abdominale "de foame" calmate de ingestia alimentelor constituie un element sugestiv de diagnostic, fiind observate la 158 dintre cei 220 copii infectați cu *H. pylori* (71,8%) față de cei neinfecțați (193/343 cazuri; 56,3%), cu o diferență statistic semnificativă ( $p<0,001$ ).

Alte manifestări clinice observate la pacienții infectați cu *H pylori* față de cei neinfecțați au fost reprezentate de sindromul dispeptic dominat de senzația de greață cu sau fără vărsături matinale sau postprandiale și senzația de plenitudine postprandială sau sațietate precoce după cum urmează:

- senzația de greață a reprezentat a doua manifestare clinică în lotul studiat, cu o prevalență globală de 47,06% (265/563 cazuri) și cu o prevalență mai mare la copiii infectați față de cei neinfecțați cu *H pylori* (132/220 cazuri, 60% versus 133/343 cazuri; 38,8%) cu o diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ).
- prevalența vărsăturilor alimentare matinale sau postprandiale în lotul studiat a fost mai mare la copiii infectați față de cei neinfecțați cu *H pylori* (93/220 cazuri, 42,3% respectiv 7/220 cazuri, 3,2% versus 86/343 cazuri; 25,1% respectiv 5/343 cazuri, 1,5%) cu diferență semnificativă statistic ( $p < 0,001$ ).
- manifestările dispeptice de tipul sațietății precoce/plenitudinii postprandiale în lotul studiat au fost evidențiate la un număr foarte mic din pacienții studiați, cu o frecvență similară atât la copiii neinfecțați cât și cei infectați cu *H. pylori* (2/343 cazuri, 0,6%; versus 1/220 cazuri, 0,5%), fără o diferență semnificativă statistic ( $p = 0,838$ ).
- hemoragia digestivă ocultă/manifestă a fost observată îndeosebi la copiii cu gastroduodenită erozivă/hemoragică cu o prevalență globală redusă în lotul studiat de 3% și o predominanță nesemnificativă statistic ( $p = 0,738$ ) la copiii infectați cu *H pylori* (5/220 cazuri; 2,3% versus 6/343 cazuri; 1,7%).

Din analiza statistică rezultă că există o diferență semnificativă statistic a distribuției cazurilor care nu prezintă infecție cu *H. pylori* în funcție de simptomatologia de reflux, respectiv: durerea esofagiană retrosternală 9% ( $p=0,04$ ), eructațiile 5,5% ( $p=0,005$ ) și regurgitațiile 30,3% ( $p= 0,001$ ).

Analiza pattern-ului topografic al leziunilor de gastrită și atrofie documentate endoscopic a evidențiat o prevalență globală mai mare a gastritei antrale tip B (428/563 de cazuri, 76,02%), urmată de pangastrita atrofică multifocală tip AB documentată în 130/563 de cazuri (23,1%). Gastrita corporeală/fundică tip A a fost documentată în 5/563 de cazuri, respectiv 0,88%. În ceea ce privește gastrita asociată infecției pediatrice cu *H. pylori*, în lotul studiat a fost documentată o prevalență mai mare a gastritei antrale tip B, respectiv 198/220

de cazuri (90%). La pacienții cu pangastrită atrofică multifocală tip AB, infecția cu *H. pylori* a fost documentată în 21/220 de cazuri respectiv 9,6%. Din analiza statistică rezultă că există o diferență înalt semnificativă statistic a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în funcție de gastrita antrală tip B (Pearson chi square= 38,70,  $p < 0,0001$ ). În lotul studiat, modelul de regresie indică faptul că, copiii diagnosticați cu infecție cu *H. pylori* au o probabilitate mai mare (Odds Ratio=4,42, 95% CI 2,69-7,25) de a asocia gastrită antrală tip B comparativ cu cei neinfecțați.

De asemenea, s-a observat că există o diferență înalt semnificativă statistic a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* și în funcție de pangastrita atrofică multifocală tip AB (Pearson chi square= 37,30,  $p < 0,0001$ ). În lotul studiat, modelul de regresie indică faptul că infecția cu *H. pylori* reprezintă un factor de protecție pentru pangastrita atrofică multifocală tip AB (odds Ratio =0,23, 95% CI 0,13-0,37).

O proporție semnificativă a cazurilor *H. pylori* pozitive prezintă edem respectiv eritem/paloare a mucoasei gastrice (99,5% versus 100%). Exudatul superficial a fost documentat în 80,5% din cazuri, observându-se o proporție similară a friabilității crescute și a vascularizației accentuate (78,6% versus 85,9%). De asemenea, aspectul nodular antral în piatră de pavaj a fost evidențiat într-o proporție semnificativ crescută 176/220 de cazuri (80%). Se constată prezența unei asocieri semnificative statistic între infecția cu *H. pylori* și prezența exudatului superficial, a friabilității crescute, precum și a aspectului nodular antral ( $p=0,010$ ,  $p=0,001$  respectiv  $p < 0,001$ ).

Gastrita nodulară antrală a fost identificată endoscopic la majoritatea copiilor infectați cu *H. pylori* (176/220 de cazuri; 80%). Analiza statistică a evidențiat prezența unei asocieri înalt semnificative statistic (Pearson chi square= 155,42,  $p < 0,001$ ). Aspectul nodular antral observat în urma examinării endoscopice a fost asociat cu prezența infecției, indiferent de gradul de colonizare bacterian ( $p < 0,001$ ). Modelul de regresie indică faptul că, copiii diagnosticați cu infecție cu *H. pylori* au o probabilitate mai mare (Odds Ratio=11,24) de a asocia gastrită nodulară comparativ cu cei neinfecțați.

Gastrita atrofică a fost documentată predominant la pacienții neinfecțați cu *H. pylori* (1,7% cazuri), corespunzător unei asocieri semnificative statistic ( $p=0,049$ ). 99,1 % din

cazurile *H.pylori* pozitive au asociat gastrită eritemato-exudativă. În lotul studiat, a fost documentat 1 singur caz de ulcer gastric la un copil fără infecție cu *H. pylori*.

Contrar studiilor publicate până în prezent, în studiul nostru coeficientul  $k$  al lui Cohen determinat în analiza statistică a demonstrat o corelație foarte bună între cele două metode utilizate pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori*.

Principalul tip histologic de gastrită remarcat la pacienții infectați cu *H. pylori* a fost reprezentat de gastrita cronică inactivă (142/220 de cazuri; 64,5%). Gastrita cronică activă a fost identificată într-o proporție mai mică la pacienții infectați comparativ cu cei neinfecțați (78/220 de cazuri; 35,5% versus 154/343 de cazuri, 44,9%). Atrofia gastrică și metaplazia intestinală nu a fost evidențiate la niciunul din cazurile *H. pylori* pozitive sau negative. Se constată prezența unei asocieri semnificative statistic a infecției cu *H. pylori* cu tipul histologic de gastrită ( $p=0,02$ ).

Gastrita nodulară antrală a fost identificată endoscopic la majoritatea copiilor infectați cu *H. pylori* (176/220 de cazuri; 80%) fiind asociată statistic semnificativ cu nivelul crescut al infiltratului inflamator cronic cu celule mononucleare (98/142 de cazuri, 69%) împreună cu activitatea semnificativă a procesului inflamator (60/78 de cazuri, 76,9%),  $p < 0001$ . Prezența inflamației cronice a crescut șansa de apariție a gastritei nodulare la examinarea endoscopică de 4,34 ori (OR = 4,34, 95% CI 2,38-7,92), activitatea semnificativă crescând șansa apariției gastritei nodulare de 3,1 ori, (OR = 3,1, 95% CI 2,42-15,9). Copiii *H. pylori* pozitivi au prezentat în 45,45 % din cazuri inflamație cronică severă a mucoasei gastrice, respectiv într-o proporție similar inflamație cronică moderată și ușoară (11,37% versus 7,73%).

În lotul studiat 38/220 (17,3%) de cazuri *H. pylori* pozitive au prezentat valori crescute ale NLR, fără asociere semnificativă statistic ( $p= 0,33$ ). 28 dintre cazurile cu valori ale NLR pozitive (73,7%) au asociat gastrită nodulară, fără asociere semnificativă statistic ( $p= 0,29$ ). Nivelul mediu al NLR este asemănător indiferent de rezultatul examenului histopatologic, neexistând o relație semnificativă statistic ( $p=0,557$ ) între NLR și examenul histopatologic. Cazurile *H. pylori* pozitive au asociat într-o proporție mică valori crescute ale CRP-ului (4/220 de cazuri, 1,8%) comparativ cu cele negative (17/343 de cazuri, 4,96%), fără asociere semnificativă statistic ( $p= 0,46$ ).

Analiza leziunilor endoscopice constatate conform sistemului Sydney actualizat și corelarea cu profilul clinico-epidemiologic și nutrițional al copiilor au evidențiat următoarele:

- analiza profilului nutrițional al copiilor cu gastrită tip B, *H. pylori* pozitivi a relevat o proporție semnificativă a statusului nutrițional normal, respectiv 79,8% (158/198 de cazuri) comparativ cu cea a subnutriției, care a fost identificată în 20,2% din cazuri (40/198 de cazuri)
- 2% (4/198 de cazuri) din copiii cu gastrită tip B, *H. pylori* pozitivi au prezentat obezitate respectiv 6/198 de cazuri (3,03%) au asociat suprapondere.
- din analiza statistică rezultă o diferență semnificativă statistic a distribuției cazurilor de gastrită tip B, *H. pylori* pozitive în funcție de subnutriție ( $p=0,02$ ), fără a se evidenția o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește distribuția cazurilor în funcție de obezitate ( $p=0,45$ ).
- analiza statistică a relevat de asemenea o diferență nesemnificativă statistic a distribuției pacienților cu gastrită nodulară, *H. pylori* pozitivi în funcție de subnutriție (40/176 de cazuri, 22,73%,  $p=0,74$ )
- în urma analizei statistice s-a observat o diferență semnificativă statistic a distribuției copiilor cu gastrită cronică inactivă, *H. pylori* pozitivi (40/142 de cazuri, 28,17 %,  $p=0,0014$ ), respectiv a copiilor cu gastrita cronică activă (9/142 de cazuri, 11,54 %,  $p=0,004$ ) în funcție de subnutriție
- copiii cu gastrită cronică activă cu *H. pylori* prezintă o probabilitate mai mare (Odds Ratio=3) de a asocia subnutriție

Studiul nostru a relevat o prevalență globală a anemiei prin deficit de fier de 34,81%, cu afectarea predominantă a copiilor infectați cu *H. pylori* comparativ cu cei neinfecțați (120/196 de cazuri, 61,2% versus 76/196 de cazuri, 38,8%), cu o diferență semnificativă statistic a distribuției cazurilor pozitive de *H. pylori* în raport cu anemia prin deficit de fier ( $p=0,0000$ ).

În ceea ce privește asocierea infecției cu *H. pylori* cu deficitul de vitamina D, studiul nostru a relevat o prevalență globală a deficitului de vitamina D de 46,71%, cu afectarea predominantă a copiilor infectați cu *H. pylori* comparativ cu cei neinfecțați (162/263 de cazuri, 61,6% versus 101/263 de cazuri, 38,4%), o diferență înalt semnificativă statistic ( $p<0,00001$ ).



Prevalența globală a alergiilor alimentare raportată în lotul studiat a fost de 20,4% (115/563 cazuri), observându-se o prevalență mai mare a alergiilor alimentare la copiii infectați *versus* cei neinfecțați (48/220 de cazuri, 21,81% *versus* 67/343 de cazuri, 19,53%), cu o diferență nesemnificativă statistic ( $p=0,512$ ). De asemenea, studiul nostru a raportat o prevalență egală a alergiei la proteinele laptelui de vacă atât la copiii infectați *versus* cei neinfecțați, cu o diferență semnificativă statistic ( $p=0,02465$ ). Alte alergii alimentare observate mai frecvent la copiii neinfecțați comparativ cu cei infectați sunt reprezentate de: alergiile la grau, ou sau alergii alimentare multiple ( 20/343 de cazuri *versus* 2/220 de cazuri).

În ceea ce privește aspectul leziunilor duodenale în lotul studiat, 54,9% din cazuri au prezentat aspect nodular al mucoasei, 16,7% un aspect mozaicat, 0,5% aspect atrofic, respectiv 0,2% ulceratii aftoide. 1,4% din copii cu boală celiacă au prezentat infecție cu *H. pylori*.

În lotul studiat a fost analizată relația dintre infecția cu *H. pylori* și refluxul gastroesofagian. Ponderea infecției cu *H. pylori* este asemănătoare atât la copiii cu reflux gastroesofagian (37,9%), cât și la cei fără reflux gastroesofagian (41,1%), dar cu predominanța refluxului gastroesofagian la pacienții neinfecțați (62,1%), cu o diferență nesemnificativă statistic ( $p=0,461$ ).

Terapiile de eradicare recomandate la pacienții *H. pylori* pozitivi în lotul studiat, conform ghidului ESPGHAN au fost reprezentate de:

- Inhibitori de pompă de protoni (IPP) + Amoxicilină + Claritromicină (AKN) x 7-14 zile recomandată în 53,6 % din cazuri (118/220 de cazuri)
- IPP + Amoxicilină + Metronidazol (AMN) x 7-14 zile recomandată în 20,9 % din cazuri (46/220 de cazuri)
- Terapia secvențială: IPP + Amoxicilină timp de 5 zile urmată de IPP + Claritromicină + Metronidazol, recomandată în 25,5% din cazuri (56/220 de cazuri).

Terapia cu AKN a fost utilizată în proporții mai mari la copii cu vârste între 1 și 6 ani (26,4%), în timp ce terapia cu AMN a fost folosită mai frecvent la copii cu vârste între 7-12 ani și 13-18 ani. De asemenea, terapia secvențială a fost folosită în mod mai frecvent la copii cu vârste mari 7-12 ani și 13-18 ani. Din analiza statistică rezultă că există o diferență

semnificativă statistic între tipul de terapie utilizat și vârsta pacienților ( $p < 0,0001$ ). Terapia instituită nu s-a diferențiat semnificativ în funcție de sexul pacienților ( $p = 0,640$ ). În lotul studiat rata generală de eradicare a infecției cu *H. pylori* a fost de 81,8% (180/220 de cazuri). Analiza ratei de eradicare a infecției cu *H. pylori* a relevat o eficiență mai bună a terapiei AMN (84,8%) urmată de terapia AKN (80,5%) și terapia secvențială (80,8%) cu rate de eradicare similare.

## Concluzii

Studiul nostru relevă materializarea obiectivelor propuse prin următoarele rezultate și concluzii:

- Prevalența globală a infecției cu *H. pylori* (39,1%) raportată la pacienții incluși în studiu este una ridicată, similară cu cea raportată în țările în curs de dezvoltare.
- Frecvența infecției cu *H. pylori* a fost relativ redusă la preșcolari (23,6%), cu o frecvență mai mare a cazurilor la școlari *versus* adolescenți (40,5% *versus* 35,9%).
- În studiul nostru nu se observă o creștere lineară a frecvenței infecției cu *H. pylori* direct proporțională cu vârsta copiilor, conform datelor raportate în literatură.
- Evaluarea statusului infecției cu *H. pylori* în funcție de mediul de proveniență al pacienților a evidențiat afectarea predominantă a pacienților din mediul urban.
- Contrar datelor din literatura de specialitate, studiul nostru nu a relevat o rată a colonizării invers proporțională cu statusul socioeconomic al pacienților, cea mai mare valoare fiind constatată la copiii proveniți din familii cu nivel socioeconomic crescut urmat de nivelul socioeconomic mediu și scăzut.
- În eșantionul studiat, în concordanță cu datele din literatura de specialitate, prevalența bolilor alergice și a astmului a fost mai mare la pacienții neinfecțați comparativ cu cei infecțați, rezultate care susțin rolul protector al infecției cu *H. pylori*.
- Contrar datelor din literatură, studiul nostru a relevat o prevalență mai mare a infecției cu *H. pylori* la pacienții cu boală inflamatorie intestinală, precum și la copiii cu diabet zaharat tip 1.

- Analiza profilului nutrițional al copiilor studiați a relevat o pondere mai mare a subnutriției și a supraponderiei la copiii neinfecțați comparativ cu cei infecțați, și respectiv o prevalență mai mare a obezității în cazul copiilor infecțați.
- Durerile abdominale cronice cu localizarea epigastrică sunt mai frecvente la copiii infecțați cu *H. pylori* comparativ cu cei neinfecțați.
- Vărsăturile alimentare matinale sau postprandiale și hemoragia digestivă ocultă/manifestă s-au asociat cu cazurile *H. pylori* pozitive.
- Manifestările dispeptice de tipul sațietății precoce/plenitudinii postprandiale au fost evidențiate la un număr foarte mic din pacienții studiați, cu o frecvență similară atât la copiii neinfecțați cât și cei infecțați cu *H. pylori*.
- În eșantionul studiat, s-a constatat o pondere crescută a simptomatologiei de reflux gastroesofagian la pacienții neinfecțați comparativ cu cei infecțați, cu predominanța refluxului gastroesofagian documentat endoscopic la pacienții neinfecțați.
- Contrar studiilor publicate până în prezent, în studiul nostru coeficientul k al lui Cohen determinat în analiza statistică a demonstrat o corelație foarte bună între cele două metode utilizate pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori*.
- Similar cu datele raportate în literatura de specialitate în lotul studiat a fost documentată o prevalență mai mare a gastritei antrale tip B, urmată de pangastrita atrofică multifocală tip AB și gastrita corporeală/fundică tip A.
- Copiii cu gastrită cronică activă cu *H. pylori* prezintă o probabilitate mai mare (Odds Ratio=3) de a asocia subnutriție.
- Gastrita nodulară antrală a fost documentată endoscopic la majoritatea copiilor infecțați cu *H. pylori* (80%), fiind asociată statistic semnificativ cu nivelul crescut al infiltratului inflamator cronic cu celule mononucleare și cu activitatea semnificativă a procesului inflamator.
- Copiii pozitivi au prezentat în 45,45 % din cazuri inflamație cronică severă a mucoasei gastrice.
- Gastrita atrofică a fost documentată predominant la pacienții neinfecțați cu *H. pylori*.

- Principalul tip histologic de gastrită remarcat în studiul nostru, la pacienții infectați cu *H. pylori* a fost reprezentat de gastrita cronică inactivă urmată de gastrita cronică activă.
- În lotul studiat nu au fost documentate cazuri de atrofie gastrică și metaplazie intestinală la pacienții cu infecție cu *H. pylori*.
- Valorile NLR nu au fost semnificativ statistic crescute la pacienții *H. pylori* pozitivi.
- Cazurile *H. pylori* pozitive au asociat într-o proporție mică valori crescute ale CRP-ului comparativ cu cele negative.
- Studiul a relevat o prevalență crescută a anemiei prin deficit de fier la copiii infectați cu *H. pylori*.
- Copiii cu deficit de vitamina D au prezentat o prevalență crescută a infecției cu *H. pylori*, cu o asociere semnificativă statistic între inflamația cronică și deficitul de vitamină D.
- Similar datelor din literatura de specialitate studiul a raportat o prevalență mai mare a alergiilor alimentare la copiii infectați *versus* cei neinfecțați.
- În lotul studiat rata generală de eradicare a infecției cu *H.pylori* a fost de 81,8%
- Studiul nostru a relevat o eficiența mai bună a terapiei AMN (84,8%) urmată terapia secvențială (80,8%) și de terapia AKN (80,5%), cu rate de eradicare similare.

Prevalența locală crescută a infecției cu *H. pylori* (39,1%), în contrast cu declinul actual raportat în țările dezvoltate justifică abordarea și implementarea unor mijloace moderne de diagnostic conform ghidurilor internaționale, pentru ameliorarea prognosticului imediat și tardiv al bolii, prin reducerea riscului complicațiilor digestive și extradiigestive, recunoscute drept afecțiuni cu impact mare asupra stării de sănătate a populației din țara noastră.

## **Bibliografie**

1. Axon, A. e. a., *Helicobacter pylori* and public health. *Helicobacter*, 2014, pp. 68-73.

2. Banic, M. e. a., Extragastric manifestation of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht V Florence Consensus report. *Gut*, 2017, pp. 6-30.
3. Bordei, L. e. a., Impactul nutrițional al infecției cu *Helicobacter pylori* la copil. *Revista Română de Pediatrie*, 2019, pp. 75-76.
4. Bordei, L. e. a., The endoscopic and histological features of children with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 2022, p. 39.
5. Ishaq, S. e. a., *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a state of art review. *Gastroenterol. Hepatol*, 2015, pp. S6-S14.
6. Jones, L. N. e. a., Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of *H. pylori* in children and adolescents (Update 2016). *JPGN*, 2017.
7. Lupu, A. e. a., The relationship between anemia and *Helicobacter pylori* infection in children. *Children (Basel)*, 2022, p. 1324.
8. Nguyen, J. e. a., *Helicobacter pylori* infection in children.. *Antibiotics*, p. 1440.
9. Pacifico, L. e. a., 2010. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol*, 2023.pp. 5181-94.
10. Pacifico, L. e. a., *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: a critical update. *World J Gastroenterol*, 2014, pp. 1379-1401.
11. Perri, F. e. a., *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child*, pp. 1997, 46-9.
12. Tomb, J. et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*.. *Nature*, 1997, pp. 539-547.
13. Uo, H. et al. Inverse correlation between *Helicobacter pylori* colonization and obesity in a cohort of inner city children. *Helicobacter*, 2015, pp. 64-8.
14. Valdes, S. et al. Chronic autoimmune gastritis: a multidisciplinary management. *Rev Med Liege*, 2019, pp. 598-605.

15. Vendt, N. et al. Iron deficiency and h. pylori infection in children. *Acta Paediatr*, 2011, pp. 1239-43.
16. Yamaoka, Y. et al. Increasing evidence of the role of Helicobacter pylori Sab A in pathogenesis of gastroduodenal disease. *J Infect Dev Ctries*, 2008, pp. 174-181.
17. Yang, H. et al. Endoscopic and histologic analysis of gastric mucosa associated lymphoid tissue in children with Helicobacter pylori infection. *J Paediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, pp. 298-304.
18. Yang, L. et al. Effect of vitamin D on Helicobacter pylori infection and eradication: a meta-analysis. *Helicobacter*, 2019.
19. Yokota, S. et al. Enhanced Fe ion uptake activity in Helicobacter pylori strains isolated from patients with iron deficiency anemia. *Clin Infect Dis*, 2008, pp. e31-e33

### **Lista cu lucrările științifice publicate**

1. **Bordei L**, Hurduc V, Plesca D.A. Specific aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatru.ro*, Year XVIII • No. 66 (2) 2022, 8-10 • DOI: 10.26416/Pedi.66.2.2022  
<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro>

Factor de impact CNCSIS B+

Date din acest articol se regăsesc în Introducere și în Stadiul actual al cunoașterii paginile 12-39

2. **Bordei L**, Plesca D.A. Diagnostic accuracy of noninvasive tests for pediatric *Helicobacter pylori* infection. *Pediatru.ro*, Year XIX• No. 70 (2) 2023, 28-31 • DOI: 10.26416/Pedi.70.2.2023

<https://medichub.ro/reviste-de-specialitate/pediatru-ro>

Factor de impact CNCSIS B+

Date din acest articol se regasesc în Contribuții personale paginile 104, 105, 111

3. **Bordei L**, Hurduc V, Plesca D.A. Impactul nutritional al infecției cu *Helicobacter pylori* la copil. *Revista Română de Pediatrie*, vol. LXVIII, suppl, 2019, 75-76. DOI: [10.37897/RJP](https://doi.org/10.37897/RJP)

<https://rjp.com.ro/>

Factor de impact CNCSIS B+

Date din acest articol se regasesc în Contribuții personale paginile 103, 109, 113

4. **Bordei L**, Hurduc V, Plesca D.A. The endoscopic and histological features of children with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2022;11(2), 39-40:e110244 doi: 10.7363/110244 – abstract book

[www.jpnim.com](http://www.jpnim.com)

Date din acest articol se regasesc în Contribuții personale pagina 106