



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΔΟΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΤΗΝ ΗΠΕΙΡΟ**

ΕΡΜΙΟΝΗ Ι. ΜΗΤΑΡΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΜΕΛΕΤΗ ΕΝΔΟΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΣΤΗΝ ΗΠΕΙΡΟ**

ΕΡΜΙΟΝΗ Ι. ΜΗΤΑΡΗ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΡΙΑ ΤΕ, MSc

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

“Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)”

Ημερομηνία αίτησης της κ. Μήταρη Ερμιόνης: 6-9-2011

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 726^α/17-1-2012

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Χαλιάσος Νικόλαος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Τσιάνος Επαμεινώνδας, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Κατσάνος Κωνσταντίνος, Λέκτορας Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 13-2-2012

«Μελέτη ενδοοικογενειακής μετάδοσης ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην Ηπειρο»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 791^α/1-11-2016

Βρυώνης Γεώργιος	Καθηγητής Παιδιατρικής του Τμήματος Προσχολικής Αγωγής του ΤΕΙ Ηπείρου
Τσιάνος Επαμεινώνδας	ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Φωτουλάκη Μαρία	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδογαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης
Χαλιάσος Νικόλαος	Αναπληρωτής Καθηγητής Παιδιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χριστοδούλου Δημήτριος	Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κατσάνος Κωνσταντίνος	Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Τσαμπούρη Σοφία	Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής –Παιδοαλλεργιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις **8-11-2016**

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Μηνάς Πασχόπουλος

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΜΑΡΙΑ ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ

ΑΦΙΕΡΩΣΗ

Στο σύζυγό μου

Κωνσταντίνο

και στα παιδιά μου

Χρήστο & Σοφία-Φαίδρα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά από τα βάθη της ψυχής μου τον επιβλέποντα μου Καθηγητή της Παιδιατρικής, του Τομέα Υγείας του Παιδιού, του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και Διευθυντή της Παιδιατρικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων κ. Νικόλαο Χαλιάσο, που με στήριξε και έδωσε ώθηση στις επιθυμίες μου για περισσότερη γνώση και δημιουργία. Η ηρεμία των σκέψεών του, η μεθοδικότητα που μου μετέδωσε, η καθοδήγηση και η συμπαράστασή του στους προβληματισμούς μου, σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της επιστημονικής έρευνας, ήταν πηγή δύναμης και δημιουργίας.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Επαμεινώνδα Τσιάνο για την τιμή που μου έκανε, να είναι μέλος της τριμελούς επιτροπής. Επιπλέον, για άλλη μία φορά θέλω να του εκφράσω τις ευχαριστίες μου, ως νοσηλεύτρια, διότι το όραμά του για καλύτερη υγεία συμπεριλάμβανε και τους νοσηλευτές, αφού τους έδωσε ένα πολύτιμο όπλο, την γνώση, με το πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών “Νοσηλευτική Παθολογία” του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων σε συνεργασία με το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τ.Ε.Ι. Ηπείρου.

Ευχαριστώ θερμά την Ομότιμη Καθηγήτρια της Παιδιατρικής, του Τομέα Υγείας του Παιδιού, του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα. Αντιγόνη Σιαμοπούλου-Μαυρίδου για την

εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου και την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την έρευνα στον ευαίσθητο Τομέα Υγείας του Παιδιού.

Τις ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου κ. Δημήτριο Χριστοδούλου που όποτε χρειάστηκα τις συμβουλές του και τη βοήθεια του, ανταποκρίθηκε άμεσα.

Ευχαριστώ θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή Γαστρεντερολογίας του Τμήματος Ιατρικής, της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντίνο Κατσάνο του οποίου η πολύτιμη βοήθεια και συνεργασία, ήταν πέραν του δέοντος.

Επίσης θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδογαστρεντερολογίας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης κα Φωτουλάκη Μαρία, στον Καθηγητή Παιδιατρικής του Τμήματος Προσχολικής Αγωγής του ΤΕΙ Ηπείρου κ. Βρυώνη Γεώργιο καθώς και στην Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Παιδοαλλεργιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κα Τσαμπούρη Σοφία που με τιμούν με την παρουσία τους ως μέλη της επταμελούς επιτροπής εξέτασης.

Ευχαριστώ θερμά την Α'επιμελήτρια της Παιδιατρικής κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων κ. Μαρία Ρογαλίδου που η παροχή γνώσεων και συμβούλων της, μου δόθηκαν απλόχερα καθώς επίσης και για την άψογη συνεργασία που είχαμε σε όλη τη διάρκεια της έρευνας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τη Διευθύντρια του ΕΣΥ της Παιδιατρικής Κλινικής του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων κα Ελένη Λούτση για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε στα εξωτερικά Ιατρεία της Παιδιατρικής καθώς και για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο

πρόσωπό μου.

Ευχαριστώ την κα Ελένη Γκεσούλη πρώην Διευθύντρια του ΕΣΥ του μικροβιολογικού εργαστηρίου του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων που αφιέρωσε πολύτιμο χρόνο για να πραγματοποιήσουμε τις ιστολογικές καλλιέργειες των εξεταζομένων για τη διερεύνηση της λοίμωξης, στην έρευνά μας.

Ιδιαίτερα, πολλές ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω, στον αγαπητό μου φίλο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Μεταπτυχιακών σπουδών του Τεχνολογικού Ινστιτούτου του Harbin στο Shenzhen της Κίνας κ. Πέτρο Λένα για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχε με τις γνώσεις του, καθώς επίσης και για την στήριξη και ενθάρρυνση που μου έδινε κατά τη διάρκεια της έρευνάς μου.

Ευχαριστώ το προσωπικό του Γαστρεντερολογικού Τμήματος του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων για την κατανόηση και τη βοήθεια που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των εξετάσεων των ασθενών.

Τέλος ιδιαιτέρως θέλω να ευχαριστήσω το σύζυγό μου κ. Κωνσταντίνο Προύσκα που σε όλα τα χρόνια της κοινής μας ζωής πάντα με στηρίζει και με βοηθά στις επιλογές μου καθώς και για την υπομονή που έδειξε στις απαιτήσεις μου.

Ένα μεγάλο ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ και στα παιδιά μου Χρήστο και Σοφία-Φαίδρα για την κατανόηση που έδειξαν στην επιθυμία μου για μάθηση και ένα μεγάλο συγνώμη για τον χρόνο που δεν τους αφιέρωσα.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

ΣΩΚΡΑΤΗΣ:

ΤΟ ΜΥΣΤΙΚΟ ΓΙΑ ΝΑ ΠΕΤΥΧΕΙΣ ΟΤΙΔΗΠΟΤΕ ΕΠΙΘΥΜΕΙΣ ΣΤΗ ΖΩΗ

Αυτή ήταν η ερώτηση που έκανε κάποτε ο Πλάτων,
στον δάσκαλό του Σωκράτη,
ένα πρωινό σε μια βόλτα τους στο δάσος.
Ο Σωκράτης γύρισε τον κοίταξε,
αλλά δεν είπε τίποτα συνεχίζοντας τον περίπατό του μαζί με τον Πλάτων.
Μετά από λίγο ο Πλάτων τον ρώτησε ξανά τον δάσκαλό του,
αλλά πάλι εκείνος παρέμεινε αμίλητος.
Ο Πλάτων έβραζε στο ζουμί του αλλά από την αγάπη και τον σεβασμό που είχε
στον δάσκαλό του δεν είπε τίποτα.
Λίγο πριν φτάσουν για να πουν νερό στην γνωστή πηγή
με την στερνούλα της
ο Πλάτων δεν άντεξε και ξαναρώτησε
τον Σωκράτη αρκετά ενοχλημένος:
Δάσκαλε κάτι σε ρώτησα “πως θα ξέρω ότι μπορώ να πετύχω στην ζωή;”
Ο Σωκράτης παρέμεινε αμίλητος συνεχίζοντας την βόλτα του
ώσπου έφτασαν στην πηγή για να πουν νερό.
Όπως ε συνηθίζετο πρώτος έπινε νερό ο δάσκαλος
και μετά έσκυψε να πιει νερό ο Πλάτων.
Εκείνη την στιγμή ο Σωκράτης έπιασε βίαια,
από τα μαλλιά τον Πλάτων
και έχωσε το κεφάλι του μέσα στην γούρνα,
ώσπου άρχιζαν
να ανεβαίνουν φουσαλίδες και τότε άφησε ελεύθερο το κεφάλι του
και ο Πλάτων με φόρα τραβήχτηκε μέσα από το νερό παίρνοντας μια βαθιά
ανάσα.

Ο Σωκράτης αφού άφησε για λίγο να συνέλθει ο Πλάτων είπε:
“Θα πετύχεις μόνον όταν στην επιθυμία σου βάλεις,
την ίδια δύναμη που έβαλες τώρα για να ζήσεις.”

Οι άνθρωποι Πλάτων έχουν επιθυμίες,

που αν δεν γίνουν σφοδρές επιθυμίες θα παραμείνουν μόνον φαντασιώσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΩΜΕΝΩΝ

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Γ Ε Ν Ι Κ Ο Μ Ε Ρ Ο Σ

Εισαγωγή	3
Επιδημιολογία	7
1.1 Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και λοίμωξη	8
1.2 Μορφωτικό Επίπεδο και Λοίμωξη.....	8
1.3 Ηλικία - φύλλο	9
Μικροβιολογία.....	11
2.1 Μορφολογία	12
2.2 Μεταβολισμός	13
2.3 Συνθήκες ανάπτυξης του H.pylori	13
2.4 Γονιδίωμα	15
Παθογένεια.....	17
3.1 Παράγοντες που σχετίζονται και βοηθούν τον αποικισμό του HP	17
3.2 Παράγοντες που επιτρέπουν στο ελικοβακτηρίδιο να αποφεύγει την άμυνα του ξενιστή:	18
3.3 Παράγοντες που προκαλούν βλάβη στους ιστούς	19
3.3.1 Το νησίδιο παθογένειας Cag (Cag-PAI)	19
3.3.2 Η κυτταροτοξίνη CagA.....	19
3.3.3 Η κυτταροτοξίνη VacA.....	20
3.3.4 Η πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα HP-NAP (H.pylori neutrophil activating protein).....	20
Τρόπος μετάδοσης.....	23
4.1 Πιθανοί τρόποι άμεσης μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο	23
4.2 Πιθανοί τρόποι για έμμεση μετάδοση	24
4.3 Μετάδοση της λοίμωξης μέσα στην οικογένεια	25

Συμπτώματα από λοίμωξη H.pylori.....	29
5.1 Οξεία Γαστρίτιδα:.....	29
5.2 Χρόνια Γαστρίτιδα	30
5.3 Μη ελκώδης δυσπεψία	30
5.4 Ατροφική γαστρίτιδα	31
Κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης.....	33
6.1 Φλεγμονή γαστρίτιδα και έλκος	33
6.2 Έλκος δωδεκαδακτύλου.....	34
6.3 Γαστρικό έλκος	35
6.4 Γαστρικός καρκίνος	36
6.5 Γαστρικό αδενοκαρκίνωμα – MALT λέμφωμα.....	37
6.6 Εξωγαστρικές εκδηλώσεις H.pylori.....	37
6.6.1 Σιδηροπενία- σιδηροπενική αναιμία	37
6.6.2 Χρόνια και ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.....	38
6.6.3 Σωματική ανάπτυξη	38
6.6.4 Άσθμα και αλλεργίες	39
6.6.5 Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση	39
6.6.6 Άλλες συσχετίσεις στους ενήλικες	40
Διάγνωση.....	43
7.1 Η ενδοσκόπηση	44
7.2 Δοκιμή ταχείας ουρεάσης (RUT)	45
7.3 Καλλιέργεια του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού	46
7.4 Μοριακές δοκιμασίες	47
7.5 Μη επεμβατικές μέθοδοι	47
7.5.1 Δοκιμασία Αναπνοής Ουρίας - Urea Breath Test.....	47
7.5.2 Ανίχνευση του αντιγόνου στα κόπρανα	48
PCR σε δείγματα κοπράνων είναι μία διαδικασία χρήσιμη για την ανίχνευση του HP αλλά και για την αντίσταση του ελικοβακτηριδίου στην κλαριθρομυκίνη (211).	49
7.5.3 Ορολογικός έλεγχος	49
Θεραπεία.....	53
8.1 Θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές για τους ενήλικες.....	53
8.1.1 Κλασικά σχήματα	53
8.1.2 Νεότερα τετραπλά σχήματα χωρίς βισμούθιο	54
8.1.3 Σχήματα με κινολόνες ή βισμούθιο	56
8.2 Θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές για τα παιδιά	57
8.3 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε ενήλικες	61

8.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε παιδιά	62
8.5 Ατελής εκρίζωση του H.pylori.....	62
8.6 Προβιοτικά.....	64
8.6.1 Πιθανοί μηχανισμοί για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη μείωση παρενεργειών από τη θεραπεία ή στην αύξηση αποτελεσματικότητας της θεραπείας για H.pylori	65
8.7 Εμβόλια	67
8.8 Μελλοντική θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μέσω της νανοτεχνολογίας.....	69

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	77
Σκοπός μελέτης	77
Υλικά και μέθοδοι.....	79
Πληθυσμός μελέτης.....	79
Υλικά.....	80
Ανίχνευση αντιγόνου του H.pylori στα κόπρανα	80
Ενδοσκοπήσεις και ιστολογικές εξετάσεις	81
Διαγνωστική ακρίβεια.....	82
Στατιστική ανάλυση	85
Αποτελέσματα	87
Μεταδοτικότητα	97
Συζήτηση	115
Συμπεράσματα.....	121
 Περίληψη	 123
Summary.....	125
 Βιβλιογραφία	 127

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*helicabacter pylori*, HP) είναι ένα gram αρνητικό μικροαερόφιλο βακτηρίδιο που απαιτεί οξυγόνο για να επιβιώσει λιγότερο από την ατμόσφαιρα, τυπικά 2% έως 10% O₂ (1). Ο ανθρώπινος στομάχος είναι η κύρια δεξαμενή του βακτηριδίου. Το όνομα προέρχεται από το αρχαίο ελληνικό “έλιξ” που σημαίνει “σπείρα” και την αρχαία ελληνική λέξη “πυλωρός” που σημαίνει “φύλακας” αναφερόμενος στην πυλωρική βαλβίδα που είναι το κυκλικό άνοιγμα που οδηγεί από το στομάχι εντός του δωδεκαδακτύλου. Το βακτήριο αυτό ανακαλύφθηκε από τους Dr. Barry Marshall και Dr. Robin Worren από το Perth της Αυστραλίας το 1983. Μέχρι εκείνη τη στιγμή οι επιστήμονες παρότι γνώριζαν την παρουσία των βακτηρίων στο ανθρώπινο στομάχι για περισσότερο από έναν αιώνα (2) πίστευαν ότι δεν μπορούν να επιβιώσουν μέσα στο γαστρικό περιβάλλον του ανθρώπινου στομάχου και ήταν βακτήρια μολυντές από την πέψη των τροφίμων και όχι βακτήρια αποικιστές.

Αυτός είναι και ο λόγος που σε προηγούμενες παρατηρήσεις του “σπιράλ” βακτηρίου σε δείγματα γαστρεκτομής από ασθενείς με έλκη δεν δόθηκε μεγάλη προσοχή από την ιατρική κοινότητα (3).

Οι Marshall και Worren ανακάλυψαν σε 58/100 βιοψίες βλεννογόνου του άντρου σπιράλ και κυρτούς βακίλους, οι οποίοι καλλιεργήθηκαν και σε 11 από αυτές τις βιοψίες, βρήκαν gram αρνητικά, μαστιγοφόρα και μικροαερόφιλα βακτήρια, σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με χρόνια γαστρίτιδα ή έλκος δωδεκαδακτύλου (4).

Ωστόσο, η απομόνωση του ελικοβακτηριδίου από το στομάχι ασθενών με γαστρίτιδα και έλκη δεν αποδεικνύει ότι τα βακτήρια αυτά ήταν η αιτία της

φλεγμονής, επειδή τα βακτήρια ήταν παρόντα σε πολλά άτομα χωρίς συμπτώματα της γαστρίτιδας ή του έλκους.

Για να επιβεβαιώσει ότι το *H.pylori* προκαλεί γαστρίτιδα, ο Dr. Marshall μόλυνε τον εαυτό του καταπίνοντας αποικία 10^9 μικροβίων. Τις πρώτες 5 ημέρες ήταν καλά αλλά στη συνέχεια εμφανίστηκαν συμπτώματα της γαστρίτιδας, όπως ναυτία και έμετοι. Την 10η ημέρα μία γαστρική βιοψία έδειξε μία σοβαρή γαστρίτιδα με πολλά *H.pylori*. Τα συμπτώματα της γαστρίτιδας σταμάτησαν την 14η ημέρα. (5). Αυτό το γεγονός επιβεβαίωσε τη σχέση του *H.pylori* με την γαστρίτιδα, όχι όμως και με το έλκος, διότι αυτό απαιτεί μία μακροπρόθεσμη έκθεση στην λοίμωξη και εκείνη την εποχή η θεωρία που επικρατούσε για το πεπτικό έλκος έλεγε ότι η υπερβολική έκκριση οξέος που προκαλούνταν από ψυχολογική πίεση ή το κάπνισμα ήταν η κύρια αιτία και για αυτό τον λόγο η αγωγή για τα έλκη ήταν ανταγωνιστές υποδοχέα H_2 που μειώνουν την έκκριση οξέος στο στομάχι (6).

Η επιφυλακτικότητα της ιατρικής κοινότητας όμως θα καμφθεί και το 2005 οι Robin Warren και Barry Marshall θα πάρουν το βραβείο νόμπελ Ιατρικής για την ανακάλυψη του βακτηριδίου “ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού” και του ρόλου του στην γαστρίτιδα και το πεπτικό έλκος (7). Η αποδοχή όμως της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έγινε όταν το 1994 ο διεθνής οργανισμός για την έρευνα και τον καρκίνο αποφάσισε ότι η λοίμωξη με *H.pylori* αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος, η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε όλο τον κόσμο (8) με το γαστρικό non hodgkin λέμφωμα (mucosa associated lymphoid tissue lymphoma MALT).

Στους ασθενείς σε αρχικό στάδιο γαστρικού λεμφώματος (MALT) αν γίνει εκρίζωση του HP έχουν ευνοϊκή μακροχρόνια έκβαση (9).

Το *Helicobacter pylori* αρχικά ονομάστηκε *Campylobacter* διότι έφερε μορφολογικές ομοιότητες με τα βακτήρια του γένους *campylobacter* αλλά σύντομα φάνηκαν οι διαφορές του, όπως:

1. Τα μείζοντα λιπαρά οξέα του HP είναι δεκατετρανοϊκό οξύ και cis-9,10-methyleneoctadecanoic οξύ acid με μία πολύ μικρή ποσότητα του εξαδεκανοϊκού οξέος, ενώ τα λιπαρά οξέα των ειδών *campylobacter* είναι δεκαεξανοϊκό, οκταδεκανοϊκό και δεκαεξανοϊκό οξύ (10)
2. Η απουσία της μεθυλιωμένης μενακινόνης 6 (MK-6) (11) και οι 5S και 16S

ριβωσωμικές ριβονουκλεϊκές αλληλουχίες αμινοξέων (12)

3. σε μεγάλα υπερδομικά χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν σε λεπτή τομή του γαστρικού βλεννογόνου με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, φαίνεται μια λεία επιφάνεια και πολλαπλά μονοπολικά μαστίγια του μανδύα διαφορετικού τύπου από εκείνα των καμπυλοβακτηρίων (Goodwin CS et al 1985) (10)

Τέλος το 1989 το βακτήριο “μεταφέρθηκε” σε ένα γένος, *helicobacter*, και ονομάζεται ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (13).

Επιδημιολογία

Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η λοίμωξη από HP είναι πολύ συχνή. Σύμφωνα με την WGO η παγκόσμια επικράτηση της λοίμωξης από HP είναι περισσότερο από 50% και ποικίλλει σημαντικά εντός και μεταξύ των χωρών.

Σε ορισμένες αναπτυσσόμενες χώρες όπως το Μπαγκλαντές και η Λιβύη περισσότερο από 80% του πληθυσμού έχει μολυνθεί σε νεαρές ηλικίες (14).

Στην Ευρώπη οι χαμηλότερες τιμές είναι στη Σουηδία (11% για τις ηλικίες 25 έως 50) και στην Ελβετία (11,9% για τις ηλικίες 18 έως 85) (15). Υψηλότερες τιμές έχουν οι χώρες της ανατολικής Ευρώπης (70%) σε σύγκριση με τις δυτικές (30-50%) για τους ενήλικες, ενώ σε μία πρόσφατα συστηματική ανασκόπηση 37 μελετών για τον επιπολασμό της λοίμωξης από HP σε μεγάλους πληθυσμούς με εθνική κάλυψη 22 χωρών, βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του HP ήταν μεγαλύτερος στην κεντρική και νότια Αμερική και την Ασία και τουλάχιστον δύο φορές υψηλότερη σε χώρες με υψηλή συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου (16).

Στις βιομηχανικές χώρες ΗΠΑ, Αυστραλία και Δυτική Ευρώπη η λοίμωξη στην παιδική ηλικία είναι σπάνια αλλά αυξάνεται ο επιπολασμός με την ηλικία έως και 50% σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών (17). Η αύξηση της συχνότητας της λοίμωξης όσο αυξάνεται η ηλικία του πληθυσμού που εξετάζεται, εξηγείται με το φαινόμενο γενεάς “birth cohort effect”.

Στις αναπτυσσόμενες χώρες τα παιδιά μολύνονται κατά την παιδική ηλικία τους και πριν τα 10 έτη, ενώ στις αναπτυγμένες συνήθως με την ενηλικίωσή τους και πλησιάζει το 25% στις ηλικίες 18-23 ετών (18).

1.1 Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες και λοίμωξη

Οι κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες όπως το εισόδημα, η κοινωνική τάξη, το βιοτικό επίπεδο, η αποχέτευση, η αστικοποίηση και το εκπαιδευτικό επίπεδο συνδέονται άμεσα και επηρεάζουν την επίπτωση της λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου (19)

Σε μία μελέτη των Malaty et al (20) στις ΗΠΑ που κατατάσσουν τα παιδιά σε 5 κοινωνικές τάξεις σύμφωνα με την εργασία και το οικογενειακό εισόδημα, διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης ήταν 82% στη χαμηλότερη κατηγορία, 52% στις δύο μεσαίες τάξεις και 11% στις δύο πολύ υψηλές τάξεις, που δείχνει μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του επιπολασμού του HP και της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης.

Οι μέχρι τώρα μελέτες παρέχουν εμφανείς διαφορές στην επιδημιολογία μεταξύ των αναπτυσσόμενων και των ανεπτυγμένων χωρών, η οποία σχετίζεται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Σύμφωνα όμως με Khalifa et al (21) ο επιπολασμός του HP δεν σχετίζεται άμεσα με το συνολικό πλούτο μιας χώρας, γιατί η ανθρώπινη φτώχεια δεν εξαρτάται από το ακαθάριστο εγχώριο προϊόν της χώρας και των διαφόρων κοινοτήτων της. Στην ίδια χώρα μπορεί να υπάρχει διαφορετικό επίπεδο διαβίωσης, συνθήκες υγιεινής και διαφορετικά πρότυπα διαβίωσης από περιοχή σε περιοχή.

Στις ανεπτυγμένες χώρες υπάρχουν διαφορές του επιπολασμού σε διάφορες ομάδες, όπως στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι διπλάσιος στους μαύρους και ισπανόφωνους από ότι σε λευκούς της ίδιας ηλικίας (22). Αυτό οφείλεται σύμφωνα με τους συγγραφείς στο γεγονός ότι ο λευκός πληθυσμός έχει βιώσει υψηλότερη κοινωνικο-οικονομική κατάσταση για πολλές γενιές ενώ οι μαύροι και οι ισπανόφωνοι έχουν βιώσει για πολλές γενιές πολύ χαμηλότερο επίπεδο διαβίωσης.

1.2 Μορφωτικό Επίπεδο και Λοίμωξη

Το μορφωτικό επίπεδο ιδίως, έχει θεωρηθεί ως σημαντικός καθοριστικός παράγοντας για την επικράτηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι Rosenstock et al 1996 (23) ανέφεραν ότι η κοινωνικοοικονομική κατάσταση είναι ένας πολύ γενικός όρος που εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να

καθορίζεται ο επιπολασμός της λοίμωξης σχετικά με την εκπαίδευση, την επαγγελματική κατάρτιση, την απασχόληση, την ενέργεια και την οικονομική κατάσταση με βάση την εργασία.

Σε δύο μελέτες που έγιναν στη Ρωσία από τους Tkachenko et al (24) μία το 1995 και η άλλη το 2005, διαπιστώθηκε ότι: το 1995 ο επιπολασμός του HP ήταν 44% και δέκα χρόνια αργότερα είχε πέσει στο 13%. Ενώ στα παιδιά κάτω των 5 ετών το 1995 ήταν 30% ενώ δέκα χρόνια μετά μειώθηκε στο 2%. Υπήρχε δηλαδή μία αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του εκπαιδευτικού επιπέδου των γονέων και της οροθετικότητας του HP. Δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της επικράτησης του HP στο φύλλο.

1.3 Ηλικία - φύλλο

Ο επιπολασμός αυξάνει με την ηλικία τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και είναι συνεπώς υψηλότερος στους ενήλικες από ότι στα παιδιά. Αυτό οφείλεται στο ότι οι ηλικιωμένοι είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στο παρελθόν λόγω των κακών συνθηκών υγιεινής (25) (26).

Σε μελέτη στην Ιαπωνία (26) σε 1015 άτομα διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός ήταν 72,7% το 1974, 54,6% το 1984 και 39,3% το 1994 και συσχετίζεται θετικά με την ηλικία.

Οι Thachenko et al που διεξήγαγαν δύο μελέτες του επιπολασμού της λοίμωξης από HP στη Ρωσία για ένα χρόνο και με διαφορά 10 ετών, διαπίστωσαν ότι η επικράτηση της λοίμωξης αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία και στις δύο αυτές τις μελέτες (24). Το 1995 ο επιπολασμός της λοίμωξης ήταν 30% σε ηλικία <5 ετών και 48% στην ηλικιακή ομάδα 15 έως 19 ετών και το 2005 ο επιπολασμός ήταν 2% σε ηλικία <5 χρόνια και 25% στην ηλικιακή ομάδα 15 έως 19 χρονών (24). Επίσης δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης HP και φύλου ενώ σε μελέτη των Yim et al (27) σε πληθυσμό 15.916 υγιών ενηλίκων ατόμων, της Νότιας Κορέας, άνω των 16 ετών, η λοίμωξη υπερέτρουσε στο άρρεν φύλλο.

Μικροβιολογία

Το βακτήριο ανήκει στο γένος *helicobacter* στην συνομοταξία *proteobacteria*, στην τάξη *epsilonproteobacteria*, στην τάξη *campylobacteroles* και στην οικογένεια *helicobacteraceae*. Αυτή η οικογένεια περιλαμβάνει επίσης τα γένη *Wolinella*, *Flexispira*, *Sulfurimonas*, *Thiomicrospira* και *Thionulum*. Μέχρι σήμερα, το γένος *Helicobacter* αποτελείται από πάνω από 20 αναγνωρισμένα είδη, και πολλά από αυτά αναμένεται η επίσημη αναγνώρισή τους (28).

Όλα τα στελέχη του γένους *Helicobacter* είναι μικροαερόφιλοι οργανισμοί και τα περισσότερα δίνουν θετική αντίδραση για την παρουσία καταλάσης και οξειδάσης, ενώ πολλά δίνουν θετική αντίδραση ουρεάσης (τα γαστρικά στελέχη) (29).

Μπορούν να υποδιαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: α) τα γαστρικά και β) τα εντεροηπατικά (μη γαστρικά). Και οι δύο ομάδες επιδεικνύουν ένα υψηλό επίπεδο εξειδίκευσης οργάνου, όπως ότι το ελικοβακτηρίδιο του γαστρικού βλεννογόνου δεν είναι σε θέση να αποικίζει το έντερο ή το ήπαρ ή και το αντίστροφο.

Όλα τα θηλαστικά μπορούν να αποικιστούν από βακτήρια του γένους *helicobacter*. Όλα τα γαστρικά είδη *helicobacter* δίνουν θετική αντίδραση ουρεάσης και είναι ιδιαίτερα κινητικά λόγω των μαστίγιων που φέρουν. Η ουρεάση πιστεύεται ότι βοηθά στην επιβίωση του ελικοβακτηριδίου στο ιδιαίτερα όξινο γαστρικό περιβάλλον, ενώ η κινητικότητά του επιτρέπει τη γρήγορη μετακίνησή του προς σημεία του γαστρικού βλεννογόνου με περισσότερο ουδέτερο pH. Και οι δύο παράγοντες αποτελούν προϋποθέσεις για

την αποίκιση του γαστρικού βλεννογόνου. Το ελικοβακτηρίδιο παρουσιάζει εξαιρετική γενετική ποικιλομορφία και είναι ένας από τους αξιόπιστους δείκτες που αντιστοιχούν στην ανθρώπινη φυλογεωγραφία και στις μεταναστεύσεις του ανθρώπινου είδους μέσα στο χρόνο (30).

2.1 Μορφολογία

Το *H. pylori* είναι ένα gram(-) αρνητικό βακτήριο με μήκος περίπου 3 μm και με διάμετρο 0,5-1 μm (31). Έχει σχήμα έλικα αν και μπορεί να εμφανίσει ραβδοειδή μορφή. Μετά από παρατεταμένη *in vitro* καλλιέργεια ή θεραπεία με αντιβιοτικά μπορεί να εμφανιστεί ως κοκκώδεις μορφές που ίσως αντιπροσωπεύουν νεκρά κύτταρα (32). Αυτές οι μορφές δεν καλλιεργούνται *in vitro* αν και θεωρείται ότι πρόκειται για ζωντανή μη καλλιεργήσιμη μορφή (33).

Οι ελυτροφόρες βλεφαρίδες (4 έως 6) με μήκος περίπου 3 μm ξεκινούν από το ένα άκρο του και καταλήγουν σε διογκωμένο τελικό άκρο. Όλα τα γαστρικά και εντεροηπατικά είδη ελικοβακτηριδίου είναι ιδιαίτερα κινητικά εξαιτίας των μαστιγίων που διαθέτουν. Είναι αυτά που βοηθούν το βακτήριο να κινείται ταχέως μέσα στο παχύρρευστο στρώμα βλέννης που καλύπτει τα επιθηλιακά κύτταρα και αποτελούνται από δύο συμπολυμερισμένες φλαγγελίνες, τις FlaA και FlaB.

Το ελικοβακτηρίδιο έχει πέντε κύριες εξωτερικές μεμβρανικές πρωτεϊνικές οικογένειες. Η μεγαλύτερη οικογένεια περιλαμβάνει γνωστά και υποθετικά μόρια προσκόλλησης. Οι υπόλοιπες τέσσερις περιλαμβάνουν πορίνες, μεταφορείς σιδήρου, πρωτεΐνες συνδεόμενες με μαστίγιο καθώς και πρωτεΐνες άγνωστης λειτουργίας, όπως και άλλα τυπικά gram(-) βακτήρια. Η εξωτερική μεμβράνη του, συνιστάται από φωσφολιπίδια και λιποσακχαρίτες. Το αντιγόνο O του LPS μπορεί να υποστεί γλυκόλυση και μιμείται τα αντιγόνα Lewis (34) των ομάδων αίματος που βρέθηκαν στο γαστρικό επιθήλιο και αυτός ο μοριακός μιμητισμός το βοηθά να επιβιώσει στο μη ευνοϊκό γαστρικό περιβάλλον. Η εξωτερική μεμβράνη περιέχει επίσης γλυκοζίτες χοληστερόλης οι οποίοι έχουν εντοπιστεί και σε μερικά άλλα βακτήρια.

Το γεγονός ότι είναι μικροαερόφιλο με συνθήκες ανάπτυξης του σε O_2 από 2% έως 5%, προσθήκη 5% με 10% CO_2 και υψηλή υγρασία ενώ δεν υπάρχει ανάγκη για H_2 , το βοηθά να επιβιώσει στο περιβάλλον του στομάχου.

2.2 Μεταβολισμός

Το βακτήριο προτιμά να βρίσκεται σε ουδέτερο περιβάλλον και όχι όξινο σαν του γαστρικού βλεννογόνου. Επιζεί σε βραχεία έκθεση σε $\text{pH} < 4$ και αναπτύσσεται σε pH 5,5 έως 8 με ιδανικό pH το ουδέτερο (35).

Το βακτήριο για να μειώσει την οξύτητα του περιβάλλοντος σε σχεδόν ουδέτερο pH παράγει ουρεάση η οποία διασπά την ουρία του στομάχου δίνοντας το διοξείδιο του άνθρακα και την αμμωνία (36). Η ουρεάση παράγεται σε μεγάλες ποσότητες από το HP σε ποσοστό 10% του συνόλου των κυτταρικών πρωτεϊνών (37). Η αμμωνία από τη διάσπαση της ουρίας από την ουρεάση, καταστρέφει τις στενές συνδέσεις των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων (38) και επιβλαβείς ουσίες μπορούν να διαπεράσουν τον κατεστραμμένο επιθηλιακό φραγμό και να διεγείρουν μία ανοσολογική απόκριση ή φλεγμονή και να εισέλθουν στο αίμα και τη λεμφική κυκλοφορία (39).

Άλλα ένζυμα που παράγει το βακτήριο είναι η βλεννινάση, η λιπάση, η καταλάση, η αιμολυσίνη και η κυτταροπαθογόνος τοξίνη.

Η βλεννινάση προκαλεί βλάβη στην προστατευτική λειτουργία του στρώματος της βλεννίνης του στομάχου που βρίσκεται εντός και κάτωθεν του στρώματος της βλέννης, όπου προστατεύεται από το γαστρικό οξύ και τα αντιβιοτικά. Εγκαθίσταται στα μεσοκυττάρια διαστήματα όπου βρίσκονται παράγοντες ανάπτυξης όπως η ουρία ή hemin (40). Επίσης διεισδύει στα βλεννώδη και τοιχωματικά κύτταρα ή προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση με λεμφοκύτταρα και πολυμορφοπύρηνα (41).

2.3 Συνθήκες ανάπτυξης του *H.pylori*

Πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούν πρότυπες μικροαερόβιες συνθήκες με 85% N_2 , 10% CO_2 , και 5% O_2 για την καλλιέργεια του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Η ανάπτυξη λαμβάνει χώρα από 34°C έως 40 °C, με βέλτιστη θερμοκρασία τους 37°C. Παρά το γεγονός ότι το φυσικό του περιβάλλον είναι ο όξινος γαστρικός βλεννογόνος, το HP θεωρείται ότι προτιμά το ουδέτερο περιβάλλον. Το βακτήριο θα επιβιώσει σε σύντομη έκθεση σε $\text{pH} < 4$, αλλά η ανάπτυξή του συμβαίνει μόνο σε σχετικά στενό εύρος pH από 5,5 έως 8, με βέλτιστη ανάπτυξη σε ουδέτερο pH (35).

Το HP είναι απαιτητικός μικροοργανισμός και απαιτεί πολύπλοκα μέσα

ανάπτυξης. Συχνά αυτά τα μέσα είναι συμπληρωμένα με αίμα ή ορό. Αυτά τα συμπληρώματα μπορούν να ενεργούν ως πρόσθετες πηγές θρεπτικών συστατικών και ενδεχομένως επίσης να ασκούν προστασία από τις τοξικές επιδράσεις των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας. Συνήθως χρησιμοποιούνται στερεά υλικά για τη συνήθη απομόνωση και καλλιέργειά του, όπως Columbia άγαρ ή βρουκέλλας άγαρ συμπληρωμένο είτε με αίμα αλόγου ή προβάτου ή ορό εμβρύου μοσχαριού. Για πρωτογενή απομόνωση και καλλιέργεια στα τριβλία χρησιμοποιείται Dent συμπλήρωμα που αποτελείται από βανκομυκίνη, τριμεθοπρίμη, cefsoludin, και αμφοτερικίνη B (42), η εναλλακτικά, χρησιμοποιείται Skirrow συμπλήρωμα το οποίο αποτελείται από βανκομυκίνη, τριμεθοπρίμη, πολυμυξίνη B, και αμφοτερικίνη B (43). Η ανάπτυξη του HP σε χημικά συνθετικά μέσα που είναι διαθέσιμα στο εμπόριο όπως μέσα καλλιέργειας ιστών, δεν υποστηρίζουν την ανάπτυξή του χωρίς την προσθήκη ορού, ίσως με εξαίρεση το θρεπτικό μείγμα Ham F-12 (44).

Τα τριβλία Chalgren-Wilkins agar περιέχουν αντιβιοτικά (vancomycin, 10 μ g/ml; trimethoprim, 10 μ g/ml; polymyxin B, 104 IU/liter; amphotericin B, 2 μ g/ml; nalidixic acid, 10 μ g/ml; bacitracin, 30 μ g/ml; and fluorocytosine, 5 μ g/ml) με προσθήκη 7% (vol/vol) horse blood and 1% (vol/vol) Vitox.

Απομόνωση του HP από γαστρικά δείγματα βιοψίας είναι δύσκολη και δεν είναι πάντα επιτυχής. Καλλιέργειες θα πρέπει να επιθεωρούνται από την 3^η έως την 14^η ημέρα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν η καλλιέργεια φθάσει σε στατική φάση, ο ρυθμός ανάπτυξης μειώνεται γρήγορα και συνοδεύεται από τη μορφολογική αλλαγή του σε μια κοκκοειδή μορφή (45). Η παρατεταμένη καλλιέργεια δεν οδηγεί σε σημαντική αύξηση του μεγέθους της αποικίας, αλλά μάλλον οδηγεί σε μια μετάβαση σε μη καλλιεργήσιμη κοκκοειδή κατάσταση. Για να διευκολυνθεί η οπτική ανίχνευση του HP, οι πλάκες μπορεί να συμπληρωθούν με χλωριούχο τριφαινυλτετραζόλιο (TTC) σε τελική συγκέντρωση 0,004% (46). Με την παρουσία του TTC, οι αποικίες του ελικοβακτηριδίου εμφανίζουν σκούρο κόκκινο χρώμα. Οι αποικίες μπορούν να αποθηκευτούν μακροπρόθεσμα στους -80 °C σε ζωμό βρουκέλλας συμπληρωμένο με είτε 15% έως 20% γλυκερίνη ή 10% διμεθυλοσουλφοξείδιο, αλλά η βέλτιστη βιωσιμότητά του απαιτεί τη χρήση καλλιεργειών λιγότερο από 48 ώρες, με περισσότερα από το 90% των κυττάρων ελικοειδούς σχήματος.

2.4 Γονιδίωμα

Το HP αποτελείται από μία τεράστια ποικιλία στελεχών και το γονιδίωμα τριών από αυτά τα στελέχη των οποίων έχει αναλυθεί πλήρως η αλληλουχία τους . Για παράδειγμα, το γονιδίωμα του στελέχους «26695» περιέχει περίπου 1.7 εκατομμύρια ζεύγη βάσεων, ανάμεσα στα οποία υπάρχουν 1.150 γονίδια. Οι γνωστές αλληλουχίες βάσεων των δύο στελεχών δείχνουν μεγάλες γενετικές διαφορές (περισσότερο από το 6% των νουκλεοτιδίων διαφέρουν).

Παθογένεια

Η μελέτη του γονιδιώματος του ελικοβακτηριδίου έχει επικεντρωθεί σε προσπάθειες να κατανοήσουμε την παθογένεση. Περίπου 29% των γενετικών τόπων ανήκουν στην παθογενετική κατηγορία της γενωμικής βιβλιοθήκης. Τα δύο στελέχη με γνωστή αλληλουχία έχουν περίπου 40kb κοινής γονιδιακής αλληλουχίας (η οποία πιστεύεται πως είναι υπεύθυνη για την παθογένεση), η οποία περιέχει πάνω από 40 γονίδια. Αυτές οι γονιδιακές περιοχές είναι συνήθως απύσες από τα στελέχη του ελικοβακτηριδίου που απομονώνονται από άτομα τα οποία είναι φορείς του βακτηριδίου αλλά παραμένουν ασυμπτωματικοί (47). Η αλληλεπίδραση των παραγόντων παθογένειας του μικροβίου με ενδοκυττάρια μόρια-κλειδιά που καθορίζουν την κυτταρική ομοιόσταση δημιουργούν τις προϋποθέσεις για μηχανισμούς φλεγμονής και καταστροφής του γαστρικού επιθηλίου. Η παθογένεια δηλαδή της λοίμωξης εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών παραγόντων του ελικοβακτηριδίου και του ξενιστή καθώς και περιβαλλοντικών παραγόντων.

3.1 Παράγοντες που σχετίζονται και βοηθούν τον αποικισμό του HP

1. οι βλεφαρίδες, που επιτρέπουν στο βακτήριο να μετακινηθεί διαμέσου του παχύρρευστου στρώματος βλέννης μακριά από το όξινο περιβάλλον και να φτάσει σε ουδέτερο pH περιβάλλον κάτωθεν της βλέννης.
2. η παραγωγή του ενζύμου ουρεάσης, μόρια της οποίας εντοπίζονται τόσο εντός όσο και εκτός του βακτηρίου. Η ουρεάση διασπά την ουρία (η οποία φυσιολογικά εκκρίνεται στο στόμαχο) σε διοξείδιο του άνθρακα και αμμωνία. Η αμμωνία μετατρέπεται σε αμμώνιο δεχόμενη ένα πρωτόνιο (H^+) το οποίο ουδετεροποιεί

το γαστρικό οξύ και διευκολύνει την επιβίωση του ελικοβακτηριδίου και τον περαιτέρω αποικισμό του.

3. οι πρωτεΐνες Bab2 και SabA (Sialic acid binding adhesion) οι οποίες μεσολαβούν στην προσκόλληση στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα διευκολύνοντας τον αποικισμό και την περαιτέρω μόλυνση (48). Στελέχη που είχαν το Bab2 γονίδιο έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δωδεκαδακτυλικού έλκους, γαστρικής ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος.

4. Οι πρωτεΐνες HspA και B (Heat shock proteins A & B) οι οποίες παρουσιάζουν υψηλή αντιγονικότητα και εκφράζουν κοινό επίτοπο¹ με την ανθρώπινη πρωτεΐνη hsp60 (πρωτεΐνη προστασίας θερμικού shock). Έτσι η λοίμωξη από HP μπορεί να προκαλέσει την παραγωγή αντισωμάτων έναντι της βακτηριακής hspB τα οποία παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την ανθρώπινη hsp60 που η ανοσολογική αντίδραση στην hsp60 συνδέεται με το MALT λέμφωμα (49).

5. Οι πρωτεΐνες πρόσληψης μεταλλικών ιόντων (metal acquisition proteins). Το HP για να προσαρμοστεί στο γαστρικό βλεννογόνο χρειάζεται σίδηρο για να διατηρήσει το βασικό του μεταβολισμό και νικέλιο διότι είναι απαραίτητο συνένζυμο της ουρεάσης. Η πρωτεΐνη PFr (Ferritin protein) προστατεύει το βακτήριο από την μεταλλοτοξικότητα (50).

3.2 Παράγοντες που επιτρέπουν στο ελικοβακτηρίδιο να αποφεύγει την άμυνα του ξενιστή:

Οι παράγοντες αυτοί είναι διάφορα ένζυμα που παράγει το HP τα οποία καταστρέφουν τα τοξικά παράγωγα του οξυγόνου. Τα ένζυμα αυτά είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση και οι υπεροξειδάσες. Επίσης τα LPS του βακτηριδίου ενεργοποιούν φλεγμονώδη κύτταρα τα οποία παράγουν κυτταροκίνες και χυμοκίνες (TNF α , IL8, IL1). Επίσης οι λιποπολυσακχαρίτες ορισμένων στελεχών περιέχουν δομές ίδιες με τα αντιγόνα Lewis X και Y της ομάδας αίματος που εκφράζονται στο γαστρικό βλεννογόνο. Αυτή η αντιγονική μίμηση μπορεί να οδηγήσει σε ανοσοανοχή έναντι των αντιγόνων του παθογόνου ή στην παραγωγή αντισωμάτων έναντι των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων, τα οποία συχνά βρίσκονται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό γαστρίτιδα.

¹ επίτοπος: περιοχή στο αντιγόνο που συνδέεται με το αντίσωμα 5-7 αμινοξέα. Στις πρωτεΐνες συναντάμε συνήθως 1 επίτοπο ανά 40-80 αμινοξέα

3.3 Παράγοντες που προκαλούν βλάβη στους ιστούς

3.3.1 Το νησίδιο παθογένειας Cag (Cag-PAI)

Κωδικοποιεί το σύστημα μεταφοράς πρωτεϊνών τύπου IV, που μεταφέρει πρωτεΐνες (51) όπως η κυτταροτοξίνη CagA (κωδικοποιείται και αυτή από το νησίδιο παθογένειας Cag) μέσα στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα. Μεταφέρει επίσης πεπτιδογλυκάνες του κυτταρικού τοιχώματος του HP που μετά την αναγνώρισή τους από το ενδοκυττάριο σύστημα επιτήρησης των Nod πρωτεϊνών, ενεργοποιούν την έκκριση χημειοτακτικών παραγόντων κυρίως ιντερλευκίνης 8 (IL-8) από τα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα (52). Αυτοί οι παράγοντες ελέγχουν την χημειοταξία των λεμφοκυττάρων και των ουδετερόφιλων στο χόριο και κατευθύνουν την κυτταρική απόκριση έναντι της λοίμωξης.

Περίπου 50-70% των στελεχών του ελικοβακτηριδίου στις δυτικές χώρες φέρουν το παθογόνο νησίδιο (CagPAI) (53). Ασθενείς στις δυτικές χώρες που έχουν μολυνθεί με στελέχη που φέρουν το CagPAI έχουν πιο ισχυρή φλεγμονώδη απόκριση στο στομάχο και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν πεπτικό έλκος και καρκίνο του στομάχου από ασθενείς που μολύνθηκαν με στελέχη στα οποία απουσίαζε το CagPAI (54).

Αντίθετα σε μελέτη των Kato et al που έγινε στην Ιαπωνία σε παιδιά (55) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ H.pylori-CagPAI κατάστασης και κλινικής έκβασης της λοίμωξης, γεγονός που μπορεί εν μέρει βέβαια να αποδοθεί στον υψηλό επιπολασμό των CagPAI στελεχών του μικροοργανισμού σε αυτόν τον πληθυσμό.

3.3.2 Η κυτταροτοξίνη CagA

Η κυτταροτοξίνη CagA, με την είσοδό της στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα απορρυθμίζει μηχανισμούς μετάδοσης ενδοκυττάριου σήματος και επιδρά στην κυτταρική ομοιόσταση με αποτέλεσμα να ενεργοποιείται η παθογένεια της γαστροδωδεκαδακτυλικής νόσου. Στελέχη κυτταροτοξινών όπως η CagA και συγκεκριμένων υποτύπων της VacA συνδέονται με αυξημένες αλλοιώσεις του γαστρικού επιθηλίου. Στο εσωτερικό του κυττάρου η πρωτεΐνη CagA φωσφορυλιώνεται επί υπολειμμάτων τυροσίνης από μία τυροσινική κινάση

σχετιζόμενη με τη μεμβράνη του κυττάρου-ξενιστή. Η πρωτεΐνη CagA ενεργοποιεί αλλοστερικά μία τυροσινική φωσφατάση πρωτοογκογονίδιο Shp2 (protein tyrosine phosphatase/protooncogene) (56). Παθογόνα στελέχη του ελικοβακτηριδίου ενεργοποιούν τον υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) μία μεμβρανική πρωτεΐνη με ιδιότητα τυροσινικής κινάσης. Η ενεργοποίηση του EGFR από το HP συνδέεται με μεταλλαγμένη μεταγωγή σήματος και γονιδιακή έκφραση σε επιθηλιακά κύτταρα ξενιστές τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην παθογένεια. Έχει επίσης προταθεί ότι μια C-τερματική περιοχή της πρωτεΐνης CagA (αμινοξέα 873-1002) μπορεί να ρυθμίσει τη μεταγραφή γονιδίων ανεξάρτητα από την τυροσινική φωσφορυλίωση πρωτεϊνών (57), (58).

3.3.3 Η κυτταροτοξίνη VacA

Η κυτταροτοξίνη (VacA) (vacuolating cytotoxin A) σχετίζεται με το πεπτικό έλκος, το γαστρικό καρκίνο και το MALT λέμφωμα. Η αλληλουχία της VacA διαφέρει μεταξύ στελεχών όσον αφορά την ενδιάμεση περιοχή (m-region) με m1 και m2 και την περιοχή σήματος (S-region) με S1 και S2. Ο πλέον τοξικός υπότυπος είναι ο S1m1 και λιγότερο τοξικός ο S2m2. Τα στελέχη CagA θετικά, τα οποία περιέχουν πρωτεΐνη VacA με ισότυπο S1m1 παρουσιάζουν έντονα φαινόμενα δημιουργίας κενотоπίων και απόπτωσης. Επίσης η VacA αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων και την παραγωγή των παραγόντων μεταγραφής που είναι αναγκαία για την IL-2 παραγωγή (59). Η VacA επάγει επίσης την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), μακροφάγων φλεγμονωδών πρωτεϊνών-1α, IL-1b, IL-6, IL-10 και IL-13 (60).

3.3.4 Η πρωτεΐνη που ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα HP-NAP (H.pylori neutrophil activating protein)

Η πρωτεΐνη HP-NAP ασκεί ισχυρή χημειοτακτική δράση στα ουδετερόφιλα και στα μονοκύτταρα, με αποτέλεσμα να επάγει την παραγωγή ελεύθερων ριζών του οξυγόνου στα ουδετερόφιλα, γεγονός που συνδράμει στη βλάβη του βλεννογόνου του στομάχου.

Τέλος η φύση της φλεγμονώδους απάντησης έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ίσως είναι πιο σημαντική στο να προσδιορίσει την έκβαση της λοίμωξης

από ότι είναι οι παράγοντες παθογένειας του ίδιου του λοιμογόνου μικροοργανισμού. Όταν ο όγκος των τοιχωματικών κυττάρων είναι μεγάλος και η έκκριση γαστρικού οξέος υψηλή, η λοίμωξη περιορίζεται στο άντρο, όπου το περιβάλλον είναι λιγότερο όξινο και ευνοεί τον αποικισμό από το βακτήριο. Όταν όμως το μέγεθος των κυττάρων είναι μικρό και μη επαρκής η παραγωγή γαστρικού οξέος, τότε ο εκφυλισμός των κυττάρων γίνεται πιο εύκολα. Τα τοιχωματικά κύτταρα χάνονται και ευνοείται η ατροφία στο σώμα και ο γαστρικός καρκίνος (61). Ο ξενιστής μολύνεται από διάφορα στελέχη του βακτηρίου, το οποίο κατά την διάρκεια του αποικισμού μεταλλάσσεται (62).

Τρόπος μετάδοσης

Ο τρόπος μετάδοσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Φαίνεται όμως ότι οι άνθρωποι είναι οι κύριοι φορείς μετάδοσής του είτε απευθείας (κόπρανα, προμασημένη τροφή, έμετοι) (63) είτε μέσω τροφής, ύδρευσης ή ζώων στο περιβάλλον του ανθρώπου.

4.1 Πιθανοί τρόποι άμεσης μετάδοσης από άνθρωπο σε άνθρωπο

A) στόμα με στόμα (oral-oral)

Μερικές πρακτικές όπως η προμασημένη τροφή από τη μητέρα στο παιδί σε ορισμένες αφρικανικές ομάδες, ή η χρήση των chopsticks μεταξύ του Ασιατικού πληθυσμού και σε κοινά πιάτα-πλάκες για όλους (αυξάνοντας τον κίνδυνο από μολυσμένο σίελο από τα ξυλάκια στα τρόφιμα) θεωρείται παράγοντας κινδύνου μετά από μελέτη για τον επιπολασμό της οροθετικότητας σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού (Chow et al TK. 2000). Ωστόσο οι Leung WK et al (64) πιστεύουν ότι ο κίνδυνος να μολυνθεί κάποιος μέσω της χρήσης των chopsticks είναι χαμηλός αλλά το γεγονός ότι οι πληθυσμοί αυτοί έχουν την τάση να συνωστίζονται σε μικρούς χώρους αφού οι οικογένειές τους αποτελούνται από μεγάλο αριθμό μελών.

Η μετάδοση στόμα με στόμα ενισχύεται από το γεγονός ότι το HP βρέθηκε σε διάφορες περιοχές της στοματικής κοιλότητας, όπως στο σίελο, την υπερουλική και υποουλική πλάκα (65).

Η παρουσία του HP είναι πιο συχνή σε οροθετικά άτομα (66) με συσχέτιση της παρουσίας μικροβίου στην στοματική κοιλότητα και τον στόμαχο. Ο επιπολασμός της λοίμωξης του HP σε ασθενείς με γαστρίτιδα στην στοματική κοιλότητα ήταν

μεγαλύτερος (45%) έναντι ασθενών με αρνητική γαστρίτιδα για HP όπου ο επιπολασμός ήταν 23,9% (67). Μία πρόσφατη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η οδοντική πλάκα μπορεί να λειτουργήσει πράγματι ως εξωγαστρική δεξαμενή για το HP (68).

B) η κοπρο-στοματική οδός (fecal – oral)

Ο τρόπος μετάδοσης μέσω των κοπράνων - στόματος δύναται να υπάρχει λόγω άφθονων HP στα κόπρανα οροθετικών (69) ενώ οι Tosun S. et al 2002 υπέθεσαν ότι αυτός ο τρόπος μετάδοσης δεν είναι σημαντικός παράγοντας για τη μετάδοση του ελικοβακτηριδίου (70).

4.2 Πιθανοί τρόποι για έμμεση μετάδοση

A) Πηγές νερού:

Νερό μολυσμένο με κόπρανα μπορεί να είναι ένας τρόπος μετάδοσης λοιμώξεων ειδικά σε αναπτυσσόμενες χώρες όπου πρακτικές υγιεινής δεν είναι καλά εδραιωμένες καθότι το HP μπορεί να επιβιώσει στο νερό για περισσότερο από 96 ώρες κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (71).

Σε μια μελέτη που διεξήχθη στο Περού, τα παιδιά που κατανάλωναν νερό από ιδιωτικές γεωτρήσεις είχαν μικρότερο επιπολασμό του HP από αυτά που κατανάλωναν νερό από τις δημοτικές παροχές (72).

Στη νότια Ινδία σε μελέτη των Ahmed et al βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης από HP ήταν υψηλότερος μεταξύ εκείνων που έπιναν νερό από πηγάδια (92%) συγκριτικά με εκείνους που έπιναν νερό από τη βρύση (75%). Επίσης στην Ινδία όσοι έπιναν νερό βρασμένο ή φιλτραρισμένο βρέθηκαν μόνο 12,5% των ασθενών με HP θετικοί στη βιοψία, σε αντίθεση με όσους κατανάλωναν νερό από τις δημοτικές αρχές που έφτανε το 73,5% των ασθενών σε βιοψία (73).

B) Τρόφιμα:

Δεδομένου ότι το HP έχει κυρίαρχη θέση στο ανθρώπινο στομάχι, η πιθανότητα μετάδοσης μέσω της τροφής είναι πολύ πιθανή. Τρόφιμα που αποκτώνται από πλανόδιους πωλητές στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω των ανθυγιεινών συνθηκών παραγωγής μπορεί να είναι παράγοντας κινδύνου (74), (75).

Γ) Ζώα:

Όσον αφορά τα κατοικίδια ζώα οι κακές συνθήκες υγιεινής των αποβλήτων τους και τα φιλιά στο κατοικίδιο ζώο είναι πιθανός τρόπος μετάδοσης από τα κατοικίδια στον άνθρωπο.

Στο Ιράν οι Safaei HG et al 2011 (76) μελέτησαν την πιθανή μετάδοση του HP στους ανθρώπους μέσω του αγελαδινού γάλακτος και βρέθηκε ότι οι αγελάδες που παρήγαγαν γάλα ήταν θετικές για HP στα κόπρανά τους.

Είναι πιθανή η μετάδοσή του από ζώο σε άνθρωπο και συγκεκριμένα το *H.heilmannii* έχει απομονωθεί από ενήλικα με οξεία γαστρίτιδα και από την γάτα του (77). Επίσης η επαφή του ανθρώπου με τη φύση και τα ζώα ενισχύει την πιθανότητα λοίμωξης αφού βρέθηκαν αντισώματα HP σε αγελάδες, πρόβατα, χοίρους, σκύλους και στο γάλα (78), (79), (80), (81).

4.3 Μετάδοση της λοίμωξης μέσα στην οικογένεια

Το γεγονός ότι η λοίμωξη εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία δείχνει ότι η μετάδοση γίνεται από τον γονέα στο παιδί και όχι το αντίστροφο. Σε μελέτη φαίνεται η μετάδοση της λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί, καθώς το ίδιο στέλεχος του μικροοργανισμού της μητέρας βρέθηκε και στα τρία παιδιά της (82). Άλλη πρόσφατη μελέτη (83) έχει στοιχεία που αποδεικνύουν ότι η οικογένεια θα μπορούσε να είναι η κύρια πηγή της λοίμωξης από HP, διότι σε όλες τις οικογένειες των παιδιών που μολύνθηκαν τουλάχιστον ένα ακόμη μέλος είχε μολυνθεί. Σε μελέτη που έγινε στην Ιαπωνία Fugimoto et al (84) σε υγιή παιδιά και ενήλικες διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στα παιδιά που είχαν θετικές μητέρες στο ελικοβακτηρίδιο (21,6%) από τις μητέρες που ήταν αρνητικές (3,2%). Ο ρόλος των μεγαλύτερων αδελφών διευκρινίστηκε από τους Cervantes DT et al (85) οι οποίοι διαπίστωσαν ότι τα μεγαλύτερα αδέλφια είναι μία πηγή μετάδοσης του HP για τα μικρότερα αδέλφια, ειδικά όταν η διαφορά στην ηλικία ήταν μικρότερη ή ίση με 3 χρόνια. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η λοίμωξη παρουσιάστηκε πάντα πρώτα στα μεγαλύτερα αδέλφια και αργότερα στα μικρότερα αδελφάκια.

Σε παιδιά από το Ισραήλ, Muhsen. et al (86), ηλικίας 3 έως 5 ετών που βρισκόταν υπό παρακολούθηση για 3-4 χρόνια βρέθηκε ο ρόλος των μολυσμένων αδελφών στη μετάδοση του ελικοβακτηριδίου. Με μία πολυπαραγοντική ανάλυση,

λαμβάνοντας υπόψη τρεις μεταβλητές, το πλήθος ατόμων στην οικογένεια, το επίπεδο μόρφωσης της μητέρας και τη θετικότητα στο ελικοβακτηρίδιο των αδελφών. Ο συνωστισμός των ατόμων συσχετίστηκε με τον αριθμό των αδελφών και τον αριθμό των ατόμων που ζουν μέσα στο ίδιο νοικοκυριό καθώς και η μεταβλητή του επιπέδου μόρφωσης της μητέρας συσχετίστηκε με το οικογενειακό εισόδημα. Η παρουσία των μολυσμένων αδελφών στο νοικοκυριό ήταν ο μόνος σημαντικός παράγοντας που έχει σχέση με την πρόωρη και επίμονη λοίμωξη. Το συμπέρασμα είναι ότι ο μόνος παράγοντας πρόβλεψης της πρόωρης και επίμονης λοίμωξης είναι η μόλυνση από αδέλφια. Ο αριθμός των ενηλίκων στο νοικοκυριό δεν έχει καμία επίδραση στη μετάδοση. Μια άλλη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αριθμός των μεγαλύτερων αδελφών είχε την ισχυρότερη επίδραση σε σύγκριση με άλλους παράγοντες συνωστισμού στην οικογένεια (87). Ο συγγραφέας μελέτησε πληθυσμό 685 ατόμων με λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο στη Γροιλανδία με τη μέθοδο ELISA για αντισώματα *H. pylori* IgG και με πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, οι Urita Y. et al (88) μελέτησαν τον επιπολασμό των παιδιών και των μελών της οικογένειας στην Ιαπωνική οικογένεια. Διαπίστωσαν ότι τα οροθετικά παιδιά είχαν μητέρες και αδέλφια που ήταν οροθετικοί σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά από εκείνα των οροαρνητικών παιδιών. Είναι ενδιαφέρον ότι, η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι μολυσμένες γιαγιάδες ήταν ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για λοιμώξεις στα παιδιά, ενώ οι μολυσμένοι πατέρες ή οι παππούδες δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για τη μόλυνση σε αυτά τα παιδιά.

Σημαντικές πληροφορίες για την ενδοοικογενειακή μετάδοση του *H. pylori* παίρνουμε και από μελέτες μοριακής τυποποίησης του μικροβίου.

Με τη χρήση μοριακών τεχνικών γίνεται ανάλυση του βακτηριδιακού DNA και συγκρίνονται οι μοριακοί τύποι που προκύπτουν. Λόγω της εκτεταμένης γονοτυπικής ετερογένειας που παρουσιάζει το *H. pylori* τυχόν ομοιότητα υποδηλώνει επιδημιολογικά σχετιζόμενα στελέχη του μικροβίου. Παρόλο που οι μελέτες τυποποίησης δεν εμφανίζουν ομοιόμορφα αποτελέσματα και συνήθως αφορούν μεμονωμένες περιπτώσεις οικογενειών, η γενική εκτίμηση είναι ότι υπάρχει κάποιου βαθμού επίπτωση ομοίων στελεχών HP, αλλά αυτό αποτελεί την εξαίρεση μάλλον παρά τον κανόνα (89). Πράγματι, μελέτη από τον Ελληνικό χώρο

ανέδειξε επίπτωση τουλάχιστον δύο όμοιων στελεχών HP στο 50% των οικογενειών *H. pylori* θετικών ατόμων με δωδεκαδακτυλικό έλκος ή δυσπεψία χωρίς έλκος. Από την περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της μελέτης αυτής προέκυψε ότι περίπου 27,6% των ατόμων απέκτησαν τη λοίμωξη εντός της οικογένειας και 72,4% εκτός αυτής (90).

Σε μια ακόμα μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό που αφορούσε συζύγους ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος, η σύγκριση των γονιδιακών τύπων του ριβοσωματικού RNA (ριβοτυπία) αποκάλυψε όμοια στελέχη HP μεταξύ των συζύγων στο 44,4% και διαφορετικά στο υπόλοιπο 55,6% των περιπτώσεων (91). Παρόμοια ποσοστά (που δεν φαίνεται να ξεπερνούν το 50%) ομοίων στελεχών σε οικογένειες παρατηρήθηκαν και σε άλλες Δυτικές ή βιομηχανοποιημένες χώρες, όπως στη Μεγάλη Βρετανία, τις Η.Π.Α. και την Κορέα (89).

Συμπτώματα από λοίμωξη *H.pylori*

Παρά το γεγονός ότι ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου από το HP προκαλεί ιστολογική γαστρίτιδα σε όλα τα μολυσμένα άτομα, μόνο μια μειοψηφία αναπτύσσει οποιαδήποτε προφανή κλινικά συμπτώματα αυτής της κατάστασης. Έως και το 85% των ατόμων που έχουν μολυνθεί με το HP δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή επιπλοκές (92). Άτομα μολυσμένα με ελικοβακτηρίδιο έχουν 10-20% πιθανότητα να αναπτύξουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους πεπτικά έλκη και 1-2% καρκίνο του στομάχου (93), (54).

Ο κίνδυνος ανάπτυξης διαφόρων διαταραχών από την παρουσία της λοίμωξης εξαρτάται από μια ποικιλία βακτηρίων, του ξενιστή και περιβαλλοντολογικών παραγόντων που σχετίζονται κυρίως με τη σοβαρότητα της γαστρίτιδας.

5.1 Οξεία Γαστρίτιδα:

Η οξεία λοίμωξη μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία γαστρίτιδα με παροδικά μη ειδικά συμπτώματα δυσπεψίας, όπως πληρότητα, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος (πόνος στο στομάχι) (94) και με σημαντική φλεγμονή τόσο του εγγύς και άπω βλεννογόνου του στομάχου ή πανγαστρίτιδα. Αυτή η φάση συνδέεται συχνά με υποχλωρυδρία, η οποία μπορεί να διαρκέσει για μήνες. Δεν είναι σαφές αν αυτή η γαστρίτιδα αυτό-ιάται και, αν ναι, πόσο συχνά συμβαίνει αυτό; Μελέτες παρακολούθησης μικρών παιδιών θετικά με HP, έδειξαν ότι η μόλυνση μπορεί αυθόρμητα να εξαφανιστεί σε ορισμένους ασθενείς σε αυτή την ηλικιακή ομάδα (95), (96), (97) ενώ σε ενήλικες δεν παρατηρήθηκε κάτι τέτοιο.

5.2 Χρόνια Γαστρίτιδα

Στην περίπτωση όπου η λοίμωξη επιμένει, υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου της έκκρισης οξέος και στην κατανομή της γαστρίτιδας. Η μείωση του γαστρικού οξέος μπορεί να οφείλεται σε απώλεια τοιχωματικών κυττάρων, ως αποτέλεσμα της ατροφικής γαστρίτιδας, αλλά μπορεί επίσης να προκύψει και από φάρμακα, ιδιαίτερα από αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs) (98). Η ενεργός φλεγμονή του βλεννογόνου του σώματος αυξάνει την υποχλωρυδρία, παράλληλα με την οξεία φάση της λοίμωξης. Τοπικοί φλεγμονώδεις παράγοντες, όπως κυτοκίνες, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), έχουν μια ισχυρή κατασταλτική επίδραση στη λειτουργία των τοιχωματικών κυττάρων. Αυτό φαίνεται από διάφορες παρατηρήσεις, όπως:

- I. η γαστρίτιδα στο σώμα από ελικοβακτηρίδιο συνδέεται συχνά με υποχλωρυδρία και η θεραπεία εκρίζωσης οδηγεί σε αυξημένη έκκριση οξέος (99), (100)
- II. η γαστρίτιδα στο σώμα αυξάνει την επίδραση των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (101) με αποτέλεσμα, ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) και θετικοί στη λοίμωξη από HP να μπορούν να ανταποκριθούν κάπως πιο γρήγορα στη θεραπεία PPI (102).
- III. Μια τρίτη παρατήρηση είναι ότι τα άτομα με προφλεγμονώδεις γονότυπους έχουν υψηλότερο κίνδυνο για πανγαστρίτιδα, ατροφική γαστρίτιδα, εντερική μεταπλασία, και καρκίνο του στομάχου (103).

Η φλεγμονή του πυλωρικού άντρου είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε δωδεκαδακτυλικά έλκη ενώ η φλεγμονή του σώματος του στομάχου είναι πιο πιθανό να δημιουργήσει γαστρικά έλκη και γαστρικό καρκίνωμα (104).

5.3 Μη ελκώδης δυσπεψία

Ως μη ελκώδης δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία των συμπτωμάτων του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος χωρίς καμία αναγνωρίσιμη δομική ανωμαλία κατά τη διάρκεια διαγνωστικών εξετάσεων συμπεριλαμβανομένων όπως εξέταση ενδοσκόπησης του ανώτερου πεπτικού. Αδιερεύνητη δυσπεψία ορίζεται ως η παρουσία των συμπτωμάτων δυσπεψίας, για τα οποία δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία περαιτέρω διαγνωστική αξιολόγηση. Τα δυσπεπτικά συμπτώματα είναι πόνοι στο στομάχι, ναυτία, φούσκωμα, ερυγές και μερικές φορές έμετοι (105). Αυτά τα συμπτώματα είναι πολύ κοινά και συχνά τα βιώνει

το 20 έως 40% του ενήλικου πληθυσμού του δυτικού κόσμου ενώ 30 έως 60% των ασθενών με λειτουργική δυσπεψία από HP έχει δυσπεπτικά συμπτώματα (106).

Σε ασθενείς με δυσπεψία η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου είναι μια σχετική επιλογή διότι οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι η επίλυση των συμπτωμάτων μπορεί να χρειαστεί αρκετούς μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας είτε με εκρίζωση του HP αν υπάρχει είτε με αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPIs) (107).

5.4 Ατροφική γαστρίτιδα

Η χρόνια φλεγμονή από ελικοβακτηρίδιο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της φυσιολογικής δομής του γαστρικού βλεννογόνου με την καταστροφή των γαστρικών αδένων και την αντικατάστασή του από ίνωση και εντερικού τύπου επιθήλιο. Ο κίνδυνος για ατροφική γαστρίτιδα εξαρτάται από τη κατανομή και το είδος της χρόνιας ενεργού φλεγμονής. Ως εκ τούτου τα άτομα με μειωμένη παραγωγή οξέος δείχνουν μια μεγαλύτερη εξέλιξη προς ατροφική γαστρίτιδα (108). Περιοχές που έχουν υποστεί ατροφία και εντερική μεταπλασία αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου, ανάλογα με την έκταση και τη σοβαρότητα της ατροφίας.

Η απόδειξη ότι το *H. pylori* αυξάνει τον κίνδυνο του γαστρικού καρκίνου μέσω της αλληλουχίας ατροφία-μεταπλασία, προέρχεται από διάφορες μελέτες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει γεωγραφική συσχέτιση μεταξύ της επικράτησης της λοίμωξης και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου (109), (110)

Κλινικές εκδηλώσεις της λοίμωξης

Το ελικοαβκτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί μία σημαντική αιτία νόσων του ανωτάτου γαστρεντερικού όπως: γαστρίτιδα και έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου, καρκίνο στομάχου και λέμφωμα στομάχου, όπως επίσης και άλλες εξωγαστρικές εκδηλώσεις σε ενήλικες όπως γλαύκωμα, νόσο Alzheimer, αιματολογικές παθήσεις, στεφανιαία νόσο κ.α.

6.1 Φλεγμονή γαστρίτιδα και έλκος

Η λοίμωξη από το HP σε μικρό ποσοστό ενηλίκων όπως και παιδιών θα εξελιχθεί σε χρόνια ενεργό γαστρίτιδα και έλκος στομάχου ή δωδεκαδακτύλου. Ο αποικισμός του στομάχου από το HP μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια γαστρίτιδα αφού οι πλούσιες σε κυστεΐνη πρωτεΐνες του *helicobacter* (Hcp) ιδίως HcpA (hpo211) είναι γνωστό ότι προκαλούν μία ανοσολογική απόκριση που προκαλεί φλεγμονή (111).

Η γαστρίτιδα είναι διάγνωση ιστολογική, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων στο γαστρικό βλεννογόνο και δεν μπορεί να αξιολογηθεί με τα ενδοσκοπικά ευρήματα ιδίως στα παιδιά. Ενδοσκοπικά μπορεί στα παιδιά να είναι φυσιολογικός ο βλεννογόνος και ιστολογικά να αποδεικνύεται η ύπαρξη γαστρίτιδας, ή αντιθέτως να υφίσταται μακροσκοπικά εξέρυθρος ο βλεννογόνος αλλά με ιστολογική εξέταση να είναι φυσιολογικός (112).

Η γαστρίτιδα μπορεί να εντοπιστεί στο άντρο ή το σώμα (πανγαστρίτιδα) και να έχει την ίδια ή διαφορετική ένταση στις περιοχές που εντοπίζεται. Η ταξινόμηση της γαστρίτιδας (113) (114) που είναι γενικά αποδεκτή και για τα παιδιά

διακρίνεται με βάση τα ιστολογικά και τα ενδοσκοπικά ευρήματα, συνδυάζοντας πληροφορίες από το κλινικό ιστορικό, την πιθανή αιτιοπαθογένεια και την τοπογραφική κατανομή.

Τρεις βασικές μορφές γαστρίτιδας ορίζονται κατά σύστημα Sydney (113):

- I. την οξεία διαβρωτική ή αιμορραγική που συνήθως σχετίζεται με οξεία βλάβη από χημικό ή άλλο ερεθιστικό παράγοντα
- II. τη χρόνια μη ειδική γαστρίτιδα, που είναι η πιο συχνή μορφή και
- III. τις σπάνιες χρόνιες ειδικές γαστρίτιδες με συγκεκριμένα ιστολογικά και μερικές φορές ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά.

Τα πέντε ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που το σύστημα Sydney καθόρισε και ισχύουν και στα παιδιά είναι:

- I. φλεγμονώδης διήθηση
- II. δραστηριότητα της φλεγμονής
- III. ατροφία
- IV. εντερική μεταπλασία
- V. παρουσία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Σε κάθε ένα από αυτά ορίζεται και ο βαθμός της βαρύτητας σε ήπιο, μέτριο ή σοβαρό έλκος δωδεκαδακτύλου και στομάχου.

6.2 Έλκος δωδεκαδακτύλου

Οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που προκαλούνται από την εγκατάσταση του ελικοβακτηριδίου στο άντρο, οδηγούν σε παρατεταμένη υπερέκκριση γαστρίνης από τα G κύτταρα του στομάχου. Αν η γαστρίτιδα περιορίζεται στο άντρο τότε υπάρχει αύξηση της έκκρισης του υδροχλωρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του σώματος. Η εξέλιξη αυτή των γεγονότων είναι κοινή για όλους τους ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, στα οποία η γαστρίτιδα δεν εκτείνεται στο βλεννογόνο του σώματος και άρα διατηρούν άθικτη την εκκριτική ικανότητα σε υδροχλωρικό οξύ. Η παραπάνω αλληλουχία γεγονότων έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή όξινου γαστρικού υγρού και την αύξηση της οξύτητας στο 12/λο η οποία οδηγεί στη δημιουργία γαστρικής μετάπλασης στο βλεννογόνο του βολβού (115) . Η γαστρική μετάπλαση δημιουργεί την προϋπόθεση για τον

αποικισμό του βολβού του 12/λου με HP που προκαλεί χρόνια μικροβιακή φλεγμονή στο βολβό (βολβίτιδα) η οποία ανάλογα με την βαρύτητα μπορεί να αυξήσει ακόμα περισσότερο την έκταση της γαστρικής μετάπλασης. Ο βλεννογόνος του βολβού του 12/λου που έχει υποστεί γαστρική μετάπλαση στερείται των προστατευτικών μηχανισμών και είναι ευάλωτος στη διαβρωτική δράση του υδροχλωρικού οξέος και της πεψίνης με τελικό αποτέλεσμα τη δημιουργία 12/λικού έλκους. Για την ανάπτυξη 12/λικού έλκου στα άτομα αυτά σημαντικό ρόλο έχει η πυκνότητα των λοιμογόνων CagA+ στελεχών του ελικοβακτηριδίου που αποικίζουν τις εστίες γαστρικής μετάπλασης του δωδεκαδακτύλου διότι προκαλούν εντονότερη φλεγμονή στο βλεννογόνο του βολβού

6.3 Γαστρικό έλκος

Σημαντικός αριθμός ατόμων με λοίμωξη, αναπτύσσει ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου η οποία αρχικά περιορίζεται στο άντρο του στομάχου. Η διατροφή αυτή προκαλεί ελάττωση του αριθμού των G κυττάρων που παράγουν γαστρίνη. Η μείωση της γαστρίνης καθιστά τους ασθενείς υποχλωρυδρικούς, γεγονός που οδηγεί σε επέκταση του ελικοβακτηριδίου προς το σώμα του στομάχου. Έτσι η δραστηριότητα της φλεγμονής επεκτείνεται κατά συνέχεια ιστού από το άντρο στο σώμα με αποτέλεσμα να παρατηρείται εκεί ο μέγιστος βαθμός ατροφίας και εντερικής μετάπλασης.

Ακολουθως, η φλεγμονή μεταναστεύει κεντρικότερα παρακωλύοντας τη λειτουργία των τοιχωματικών κυττάρων με αποτέλεσμα επιδείνωση της υποχλωρυδρίας και δημιουργείται ατροφική πανγαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση. Ο ατροφικός και μεταπλαστικός γαστρικός βλεννογόνος δεν διαθέτει τους αμυντικούς ή επανορθωτικούς μηχανισμούς του φυσιολογικού βλεννογόνου και εύκολα υφίσταται τη διαβρωτική βλάβη του υδροχλωρικού οξέος με αποτέλεσμα τη δημιουργία γαστρικού έλκους. Το ελικοβακτηρίδιο είναι λοιπόν παράγοντας εμφάνισης πεπτικού έλκους (116) και αιμορραγίας από τον ανώτερο πεπτικό σωλήνα. Η εκρίζωση του μικροβίου μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής του έλκους και της αιμορραγίας (117).

Το πεπτικό έλκος είναι σπάνιο στα παιδιά. Σε ευρωπαϊκή πολυκεντρική μελέτη αναφέρεται παρουσία ελκών ή διαβρώσεων στο 8,5% των παιδιών και από αυτά

το 27% είχαν και λοίμωξη από HP. Τα παιδιά αυτά ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερης ηλικίας από εκείνα που δεν είχαν βλάβες και η χρήση γαστροτοξικών φαρμάκων ήταν λιγότερο συχνή από το αναμενόμενο, με βάση το ατομικό ιστορικό (118). Σε αναδρομική μελέτη των Roma et al (119) 52 από 2.550 (2%) παιδιά που υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση, λόγω συμπτωμάτων από το πεπτικό, βρέθηκε να έχουν έλκος και από αυτά λοίμωξη HP υπήρχε στο 54% των παιδιών με πεπτικό έλκος. Επίσης ο επιπολασμός της λοίμωξης ήταν μεγαλύτερος στα παιδιά με δωδεκαδακτυλικό έλκος (60%) συγκρινόμενα με τα παιδιά που είχαν γαστρικό έλκος (20%).

6.4 Γαστρικός καρκίνος

Υπάρχουν δύο μηχανισμοί μέσω των οποίων το HP θα μπορούσε να προκαλέσει καρκίνο και είναι υπό διερεύνηση. Ο ένας μηχανισμός περιλαμβάνει την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών κοντά στο HP και ένα αυξημένο βαθμό μεταβολής των χαρακτηριστικών του κυττάρου ξενιστή. Ο άλλος προτεινόμενος μηχανισμός έχει αποκληθεί ένας “περιγεννητικός δρόμος” (120) και περιλαμβάνει αυξημένη μετατροπή του φαινοτύπου του ξενιστή με τη βοήθεια μετατροπών σε κυτταρικές πρωτεΐνες όπως οι πρωτεΐνες προσκόλλησης. Το HP πιστεύεται ότι επάγει τη φλεγμονή και τοπικά αυξημένα επίπεδα TNF-α ή/και ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Σύμφωνα με τον προτεινόμενο περιγεννητικό μηχανισμό, μόρια σηματοδότησης σχετιζόμενα με τη φλεγμονή, όπως ο TNF-α μπορούν να τροποποιήσουν την προσκόλληση στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου και να οδηγήσουν στη διασπορά και μετανάστευση μεταλλαγμένων επιθηλιακών κυττάρων, χωρίς τη βοήθεια επιπλέον μεταλλάξεων σε ογκοκατασταλτικά γονίδια, όπως τα γονίδια που κωδικοποιούνται για τις πρωτεΐνες προσκόλλησης κυττάρων (104).

Στελέχη του HP που παράγουν υψηλά επίπεδα των δύο πρωτεϊνών, κεντοπιοποιητικής τοξίνης A (VacA) και κυτοτοξίνης επαγόμενη με γονίδιο A (CagA), φαίνεται να προκαλούν μεγαλύτερη βλάβη στους ιστούς του στομάχου (121).

Στα παιδιά που νοσούν με ελικοβακτηρίδιο από μικρή ηλικία χωρίς θεραπεία εκρίζωσης έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι αυξάνουν την πιθανότητα γαστρικού καρκίνου στην ενήλικη ζωή (122). Η λοίμωξη από HP είναι υπεύθυνη για το 75%

όλων των καρκίνων του στομάχου εκτός από το άνω τμήμα στομάχου κοντά στη διασταύρωση του οισοφάγου και 63,4% του συνόλου καρκίνου του στομάχου σε όλον τον κόσμο (123).

6.5 Γαστρικό αδеноκαρκίνωμα – MALT λέμφωμα

Το γαστρικό αδеноκαρκίνωμα είναι ένας κακοήθης επιθηλιακός όγκος που προέρχεται από αδενικό επιθήλιο του γαστρικού βλεννογόνου. Ο καρκίνος του στομάχου είναι κυρίως αδеноκαρκινώματα 90%. Η ανάπτυξη γαστρικών λεμφωμάτων χαμηλού βαθμού είναι σπανιότερη επιπλοκή της λοίμωξης από HP. Αυτοί οι όγκοι προέρχονται από τον λεμφικό ιστό του γαστρικού βλεννογόνου (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue, MALT). Τα λεμφώματα σχετίζονται με το ελικοβακτηρίδιο σε ποσοστό 75% με 95% (124).

Τα MALT λεμφώματα είναι στενά συνδεδεμένα με το ελικοβακτηρίδιο ώστε η εκρίζωση του μικροοργανισμού οδηγεί σε υποστροφή του λεμφώματος στο 70% με 80% των περιπτώσεων (125).

Οι Pacifico et al σε ανασκόπηση για το HP στα παιδιά αναφέρουν την ανάπτυξη χαμηλού βαθμού γαστρικού MALT λεμφώματος σχετιζόμενο με γαστρίτιδα από το μικρόβιο στα παιδιά, ενώ δεν υπάρχουν αναφορές για γαστρικό αδеноκαρκίνωμα στα παιδιά (126).

Σύμφωνα όμως με τις συστάσεις της ESPGHAN και NASPGHAN (127) τα παιδιά που έχουν συγγενείς με γαστρικό καρκίνο 1^{ου} βαθμού θα μπορούσαν να διερευνηθούν για παρουσία της λοίμωξης.

6.6 Εξωγαστρικές εκδηλώσεις H.pylori

6.6.1 Σιδηροπενία- σιδηροπενική αναιμία

Η αδιευκρίνιστη σιδηροπενική αναιμία μπορεί να σχετίζεται με λοίμωξη από HP όπως υποστηρίζεται από διάφορες μελέτες. Σε επιδημιολογική έρευνα στις ΗΠΑ (128) που αφορούσε 7.462 άτομα ηλικίας άνω των 3 ετών, η λοίμωξη συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων φερριτίνης κατά 13,9% και αύξηση της επίπτωσης της σιδηροπενικής αναιμίας κατά 2,6 φορές περισσότερο σε σχέση με όροαρνητικά άτομα.

Οι Queiroz et al (129) έχουν διαπιστώσει ότι τα υψηλά επίπεδα στο γαστρικό υγρό της IL-1β μπορεί να προβλέψει τη σιδηροπενική αναιμία σε παιδιά που

έχουν μολυνθεί με HP, όπως αυτή αξιολογήθηκε από τα επίπεδα της φερριτίνης και της αιμοσφαιρίνης που είναι δείκτες της πρόωρης εξάντλησης των αποθεμάτων σιδήρου και αναιμίας.

Σε επιδημιολογικές μελέτες σε παιδιά και εφήβους έχει βρεθεί σύνδεση μεταξύ της HP λοίμωξης και της αύξησης του επιπολασμού της σιδηροπενικής αναιμίας (130), (131), (132), (133), ενώ σε άλλες μελέτες δεν βρέθηκε κάτι τέτοιο (134), (135), (136), (137), (138), (139).

Σε μελέτη των Choe YH et al (140) που αφορά παιδιά και εφήβους (937 παιδιά ηλικίας 10-18 ετών) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λοίμωξης με σιδηροπενική αναιμία, χαμηλή φερριτίνη και χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον όρο.

Η πιο πειστική απόδειξη της σύνδεσης σιδηροπενικής αναιμίας με τη λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου είναι η αποκατάσταση των επιπέδων σιδήρου σε ασθενείς με προϋπάρχουσα σιδηροπενική αναιμία μετά τη θεραπεία για το ελικοβακτηρίδιο, που έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες (141), (142), (143), (144), (145), (146), (147), (148).

6.6.2 Χρόνια και ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα

Μελέτες αναφέρουν ότι η εκκρίωση του HP οδηγούν σε πλήρη ή μερική ύφεση της χρόνιας ιδιοπαθούς θρομβοκυτταροπενικής πορφύρας (CITP) (149), (150), (151), (152).

Οι Stasi R et al υποστηρίζουν ότι οι περισσότερες από τις μελέτες που δεν δείχνουν μία ένωση του HP με ITP είχαν ένα μικρό αριθμό ασθενών και μικρή περίοδο παρατήρησης μετά την εκκρίωση, συχνά λιγότερο από ένα χρόνο, που υποδηλώνει ότι ο εντοπισμός και η εξάλειψη της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με τυπικό ITP (152) .

6.6.3 Σωματική ανάπτυξη

Οι Goodman KJ et al (153) διαπίστωσαν ότι τα παιδιά που ήταν θετικά σε λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο μετά την εκκρίωση της λοίμωξης είχαν υψηλότερη ταχύτητα ανάπτυξης, από παιδιά που ήταν επίμονα θετικά στο HP.

Τα παιδιά που έλαβαν θεραπεία αυξανόταν κατά μέσο όρο 0,66cm περισσότερο από τα παιδιά που η λοίμωξη συνεχίστηκε για 2,5 έτη ανεξάρτητα από την ηλικία,

το φύλο και το ύψος.

Οι Mera RM et al (154) διαπίστωσαν ότι στα παιδιά που έγινε εκκρίζωση του HP ήταν κατά 1,1kgf βαρύτερα κατά μέσο όρο από παιδιά στα οποία παρέμεινε η λοίμωξη, σε περίοδο παρακολούθησης 3,7 έτη. Τα παιδιά που θεραπεύτηκαν ήταν επίσης 2,98 cm υψηλότερα κατά μέσο όρο από τα μη θεραπευμένα.

Ομοίως και οι Yang YJ et al (155) ανέφεραν ότι τα παιδιά που είχαν λοίμωξη από HP είχαν χαμηλότερο σωματικό βάρος από παιδιά αρνητικά στη λοίμωξη μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης. Τα παιδιά με λοίμωξη υποβλήθηκαν σε θεραπεία και μετά από ένα χρόνο παρακολούθησης διαπιστώθηκε ότι η εκκρίζωση της λοίμωξης αποκατέστησε τα επίπεδα γκρελίνης στον όρο με αποτέλεσμα τα παιδιά να κερδίσουν σε βάρος και ύψος.

Από την άλλη πλευρά όμως οι Chimonas MA et al που διερεύνησαν 650 παιδιά ηλικίας 7-11 χρόνων δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ εξάλειψης της λοίμωξης από HP και της ανάπτυξής τους (156).

Επίσης το ίδιο και οι Sood MR et al (157) δεν βρήκαν διάφορα σε δείκτη μάζας σώματος, βάρος ή ύψος σε παιδιά θετικά σε HP με δυσπεψία και με παιδιά αρνητικά σε HP.

6.6.4 Άσθμα και αλλεργίες

Τα τελευταία χρόνια έχει υπάρξει μία αύξηση στον επιπολασμό του άσθματος, της αλλεργικής ρινίτιδας και ατοπίας στις ανεπτυγμένες χώρες (158).

Σε μελέτη που αφορά παιδιά βρέθηκε χαμηλότερος κίνδυνος για ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα, όταν είχαν λοίμωξη από HP ή άλλα μικρόβια (159), ενώ η παρουσία CagA-θετικού στελέχους φαίνεται ότι σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την παρουσία άσθματος, καθώς και αλλεργικής ρινίτιδας (160). Επίσης βρέθηκε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση ανάμεσα στη λοίμωξη από HP και στο έκζεμα στα παιδιά που δεν είχαν προδιάθεση σε ατοπία (161).

6.6.5 Γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση

Η συχνότητα εμφάνισης της ΓΟΠΝ αυξάνεται σε όλο τον κόσμο, ενώ υπάρχει αντίστροφη τάση για την επικράτηση της HP λοίμωξης. Η HP λοίμωξη με CagA θετικά στελέχη η οποία προκαλεί πιο σοβαρή φλεγμονή, δείχνει να έχει

προστατευτικό ρόλο απέναντι στη ΓΟΠΝ (162). Επίσης η καταστολή της πεπτιδικής ορμόνης, γκρελίνης, λόγω της λοίμωξης HP δρα ως προστατευτικός μηχανισμός απέναντι στη ΓΟΠΝ (163), (164). Μελέτες υποστηρίζουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ HP λοίμωξης και ΓΟΠΝ, δείχνοντας ότι συμπτώματά της και ενδοσκοπικά χαρακτηριστικά της αναπτύσσονται ή επιδεινώνονται μετά της εξάλειψη της λοίμωξης (165) όπως επίσης ότι η HP λοίμωξη δρα προστατευτικά έναντι της νόσου του οισοφάγου Barrett και του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος (166), (162).

Μελέτες σε παιδιά έδειξαν ότι το HP ασκεί προστατευτικό ρόλο έναντι της ΓΟΠΝ (167), (168) ενώ οι Elitsur et al δεν βρήκαν διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης οισοφαγίτιδας σε θετικούς και αρνητικούς με μικρόβιο ασθενείς (169).

Η πρόσφατη έκθεση Μάαστριχτ IV/Φλωρεντία αναγνωρίζει ότι η ΓΟΠΝ είναι λιγότερο κοινή σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από HP, αλλά καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η εκρίζωση του HP δεν επηρεάζει τη σοβαρότητά της (170).

6.6.6 Άλλες συσχετίσεις στους ενήλικες

Σε πρόσφατη μελέτη (171) το ποσοστό εκρίζωσης του HP είναι στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης οι Ojetti V et al (172) έδειξε ότι το ποσοστό επαναλοίμωξης είναι υψηλότερο σε ασθενείς που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός των CagA-θετικών στελεχών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και ασταθή στηθάγχη είναι σημαντικά υψηλότερος σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (173). Ενώ σε άλλη μελέτη (174) που αφορούσε τους παθογενετικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το HP ενδεχομένως να συμβάλει στην παθογένεια της ισχαιμικής καρδιοπάθειας, στους ασθενείς με λοίμωξη από HP και CagA-θετικά στελέχη, τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, ολικής χοληστερίνης, LDL πρωτεΐνες, οξειδωμένη LDL και απολιποπρωτεΐνης B, ήταν σημαντικά αυξημένα.

Έχουν επίσης διατυπωθεί ποικίλοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους το HP σχετίζεται με την στεφανιαία νόσο (175), (176)

Μελέτη των Kountouras et al (177) έδειξε ιστολογική παρουσία HP λοίμωξης σε 87,5% των ασθενών με γλαύκωμα ανοικτής γωνίας (28 από 32), σε 88% των ασθενών με ψευδοαποφολιδωτό γλαύκωμα (8 από 9) και σε 46,7% των

αναιμικών μαρτύρων (14 από 30) στατιστικώς σημαντική διαφορά ενώ σε άλλη μελέτη (178) δείχνει ότι η εκρίζωση του HP μπορεί να θεωρηθεί αποτελεσματική για την θεραπεία των ασθενών με ιδιοπαθή κεντρική ορώδη χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια.

Σε άλλη μελέτη των Kountouras et al (179) φαίνεται ότι η εκρίζωση του HP σε ασθενείς με νόσο Alzheimer βελτίωσε σημαντικά την πενταετή επιβίωσή τους. Παρομοίως οι Chang et al (180) έδειξαν ότι η εκρίζωση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο σε ασθενείς με νόσο Alzheimer σχετίζεται με μειωμένη πρόοδο (καθυστέρηση της εξέλιξης) της άνοιας.

Πρόσφατη μετα-ανάλυση (181) συμπεριέλαβε και ανέλυσε 21 δημοσιευμένες μελέτες από διάφορα γεωγραφικά μήκη και πλάτη που αφορούσαν 6.135 ασθενείς με κίρρωση ήπατος, εκ των οποίων άνω του 52% ήταν θετικοί στην HP λοίμωξη. Η συχνότητα της λοίμωξης ήταν διπλάσια σε σχέση με τις ομάδες μαρτύρων που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτές τις μελέτες ($p < 0,0001$)

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά δείχνουν ότι η HP λοίμωξη και η γαστρίτιδα της HP λοίμωξης είναι λιγότερο συχνή σε αυτούς τους ασθενείς (182). Μια μετα-ανάλυση έδειξε μειωμένο κίνδυνο IBD όταν υπάρχει λοίμωξη HP (183).

Ασθενείς με τη νόσο του Crohn που σχετίζονται με γαστρίτιδα έχουν ασυνήθιστα χαμηλό ποσοστό οροθετικότητας από Ηρλοίμωξη (184). Ο επιπολασμός του HP είναι μειωμένος σε ασθενείς με κοιλιοκάκη όπως έδειξε μεγάλης κλίμακας πρόσφατη μελέτη (185). Ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) σε επιδημιολογικές μελέτες αναφέρεται ότι έχουν σημαντικά χαμηλότερο επιπολασμό της HP λοίμωξης (186), (187).

Διάγνωση

Για την ανίχνευση του HP υπάρχουν αρκετές μέθοδοι διάγνωσης, οι οποίες μπορούν να ταξινομηθούν σε επεμβατικές και μη επεμβατικές ή ελάχιστα επεμβατικές μεθόδους:

Επεμβατικές μέθοδοι: Ενδοσκόπηση:

1. ιστολογική
2. CLO test - (Rapid Urease test - RUT)
3. κ/α ιστού βιοψίας
4. μοριακές μέθοδοι PCR
5. μικροβιακή αντοχή (αντιβιογράμμα)

Μη επεμβατικές μέθοδοι:

1. δοκιμασία αναπνοής
2. ανίχνευση αντιγόνου στα κόπρανα
3. ορολογικός έλεγχος

Για την διάγνωση και τη θεραπεία εκρίζωσης του HP στα παιδιά επιβάλλεται η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, διότι αξιολογείται η παθολογία του βλεννογόνου και λαμβάνεται υλικό βιοψίας για καλλιέργεια ιστού και διενέργεια αντιβιογράμματος.

Η καλλιέργεια έχει 100% ειδικότητα και για τον λόγο αυτό αποτελεί μέθοδο εκλογής για τη διάγνωση λοίμωξης στα παιδιά. Σε περιπτώσεις όπου δεν μπορεί να γίνει καλλιέργεια ιστού ή το αποτέλεσμα αυτής είναι αμφίβολο για να τεθεί η διάγνωση χρειάζεται να είναι θετική η ιστολογική και η δοκιμασία ταχείας ουρεάσης (127).

Όταν και οι τρεις επεμβατικές δοκιμασίες είναι αρνητικές τότε ο ασθενής ορίζεται ως αρνητικός στη λοίμωξη.

7.1 Η ενδοσκόπηση

Η διενέργεια της ενδοσκόπησης χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό της ύπαρξης σοβαρής παθολογίας του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου και για τη διάγνωση της λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Η παρουσία ερυθρότητας του βλεννογόνου, οιδήματος, ελκών και οζιδίων στο άντρο έμμεσα μας δηλώνει την ύπαρξη του μικροβίου (188) (189).

Πιθανή αιτία της δημιουργίας των οζιδίων είναι τα λεμφοζίδια και η φλεγμονώδης αντίδραση στον βλεννογόνο που ενδοσκοπικά είναι ορατή και ονομάζεται οζώδης γαστρίτιδα.

Η ενδοσκόπηση έχει ευαισθησία και ειδικότητα πάνω από 95% και με πολλαπλές βιοψίες έχει ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια, για αυτό προτείνεται να συλλέγονται πέντε δείγματα βιοψίας από διάφορα σημεία για HP (190), ή τουλάχιστον 2 δείγματα για βιοψία από το άντρο, καθώς και 2 δείγματα από το σώμα (πρόσθιο και οπίσθιο σώμα). Ο ελάχιστος αριθμός για να θεωρηθεί σχετικά επαρκής η δειγματοληψία, ορίζονται τα 2 ιστοτεμάχια (ένα από το σώμα και ένα από το άντρο).

Τα βακτήρια βρίσκονται συνήθως σε αμφοτέρες θέσεις αν και η αλλοίωση λαμβάνει χώρα ουσιαστικά στο άντρο. Τα δείγματα βιοψίας τοποθετούνται αμέσως σε ένα διάλυμα φορμαλδεΰδης συγκέντρωσης 10% η οποία διατηρεί τη μορφολογία των βακτηρίων. Δεν υπάρχει πρόβλημα μεταδοτικότητας κατά τη μεταφορά τους για ανάλυση σε θερμοκρασία δωματίου και μπορεί να γίνει διάγνωση μέσα σε μία εβδομάδα. Συνήθως είναι αναγκαίο τα δείγματα βιοψίας να κοπούν σε τρία τμήματα (3 έως 5mm) σε διάφορα επίπεδα ώστε να τηρούν την επιφάνεια του επιθηλίου και τις κρύπτες.

Δεν υπάρχει ειδική χρώση για *H.pylori*. Η χρώση Warthin Starry επιτρέπει μία εξαιρετική απεικόνιση των βακτηρίων, αλλά η διαδικασία είναι δύσκολο να πραγματοποιηθεί καθώς είναι χρονοβόρα και δαπανηρή.

Η χρώση Giemsa είναι πιθανώς μία από τις πιο δημοφιλείς χρώσεις λόγω της απλότητάς της (191), (192).

Μία ειδική χρώση που έχει προταθεί για το HP είναι η χρώση Genta (Genta RM et al 1994) η οποία μπορεί να παρατηρήσει τόσο τα βακτήρια όσο και τις βλάβες για γαστρίτιδα.

Η τυπική μορφολογία του ελικοβακτηριδίου σε δείγματα βιοψίας είναι ένα κόμμα ή ένα σε σχήμα S βάκιλος (2,5 έως 4μm σε μήκος και 0,5 έως 1μm πάχος) και παρατηρούνται στην επιθηλιακή επιφάνεια σε υψηλή μεγέθυνση. Οι ιστολογικές εκθέσεις πρέπει να αναγράφουν τα ευρήματα σύμφωνα με το αναθεωρημένο σύστημα Sydney (190).

Το σύστημα αξιολογεί τις εξής παραμέτρους:

χρονιότητα φλεγμονής, δραστηριότητα/ενεργότητα, ατροφία σώματος και άντρου, παρουσία εντερικής μεταπλασίας και παρουσία HP, ημιποσοτικά σύμφωνα με κλίμακα από το 0 έως το 3 ή τη διαβάθμιση “ήπια, μέτρια, ικανή”.

Στα παιδιά με την ενδοσκόπηση ο γαστρικός βλεννογόνος μπορεί να φαίνεται φυσιολογικός και ως είναι θετικά στο ελικοβακτηρίδιο. Για αυτό τον λόγο συνιστάται να λαμβάνονται γαστρικές βιοψίες ακόμα και αν ο γαστρικός βλεννογόνος φαίνεται φυσιολογικός (193) αν και το βακτηριακό φορτίο του βλεννογόνου είναι μικρότερο από ότι στους ενήλικες.

Επίσης σε πρόσφατες δημοσιεύσεις δεν παρατηρείται συσχέτιση μεταξύ των παραγόντων παθογένειας του μικροβίου και συμπτωμάτων ή ιστοπαθολογικών ευρημάτων στα παιδιά (194).

7.2 Δοκιμή ταχείας ουρεάσης (RUT)

Είναι η πιο συχνή χρησιμοποιούμενη μέθοδος βιοψίας για τη διάγνωση της λοίμωξης λόγω απλότητας, ταχύτητας και χαμηλού κόστους. Μπορεί όμως να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα αν ο ασθενής πάρει πριν την εξέταση φάρμακα όπως αναστολείς αντλίας πρωτονίων (PPI), αντιβιοτικά και βισμούθιο. Η ευαισθησία και η ειδικότητα στους ενήλικες μπορεί να φτάσει στο 99-100% και 96,1% ανάλογα με τη μέθοδο ταχείας ουρεάσης που χρησιμοποιείται (195) (196) η οποία μπορεί να είναι είτε γέλη (CLO test, HPFast) είτε χαρτί (Pyloritek, ProntoDry, HPOne) είτε υγρό (CPtest, EndoscHP).

Ένα δείγμα γαστρικής βιοψίας λαμβάνεται κατά την ενδοσκόπηση και εισάγεται σε ένα μέσο ρυθμιστικού διαλύματος που περιέχει ουρία ως υπόστρωμα και ερυθρό φαινόλης ως δείκτη αλλαγής pH. Αν το δείγμα είναι μολυσμένο με HP η ουρεάση που παράγει το ελικοβακτηρίδιο διασπά την ουρία σε διοξείδιο του άνθρακα και αμμωνία. Το ιόν αμμωνίου αυξάνει το pH του διαλύματος αλλάζοντας χρώμα και επιβεβαιώνοντας την μόλυνση.

Οι Guarner J et al (197) σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1999 έως το 2009 από τις επεμβατικές μεθόδους ανίχνευσης στα παιδιά που χρησιμοποιούν βιοψία ιστού, η μέθοδος ταχείας ουρεάσης έχει καλύτερη ευαισθησία από την ιστολογική για την ανίχνευση του HP.

7.3 Καλλιέργεια του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Η καλλιέργειά του HP στις γαστρικές βιοψίες εφαρμόζεται όχι μόνο για τη διάγνωση της λοίμωξης, αλλά και να ανιχνεύσει και την ευαισθησία του μικροβίου στα αντιβιοτικά και στην τυποποίηση στελεχών του HP. Η ευαισθησία της καλλιέργειας φτάνει το 98% και η ειδικότητά της το 100% (198).

Αυτός είναι και ο λόγος που για τη διάγνωση της λοίμωξης στα παιδιά πρέπει να διενεργείται η καλλιέργεια ιστού βιοψίας και το αντιβιογράμμα. Η καλλιέργεια του HP διενεργείται σε ενήλικες και παιδιά σίγουρα μετά από αποτυχία εκρίζωσης τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο σχήμα.

Παράγοντες που επηρεάζουν την καλλιέργεια HP είναι: η υψηλή δραστηριότητα της γαστρίτιδας (199), το μη επαρκώς όξινο pH του στομάχου ή ο ασθενής να έχει λάβει αντιβιοτικά ή PPI τις τελευταίες δύο εβδομάδες από τη λήψη της βιοψίας. Προσοχή χρειάζεται όταν λαμβάνονται τα δείγματα τα οποία πρέπει να προηγούνται αυτά της ιστολογικής εξέτασης διότι η μεταφορά έστω και ίχνος συντηρητικού μπορεί να καταστήσει το μικρόβιο μη βιώσιμο για καλλιέργεια. Ο χρόνος που απαιτείται για τη μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο είναι εντός 4 ωρών όταν τα τεμάχια βιοψίας τοποθετούνται σε φυσιολογικό ορό, ενώ 24 ώρες όταν χρησιμοποιηθεί ειδικό υλικό μεταφοράς και η μεταφορά γίνει σε θερμοκρασία 4°C. Αν χρειάζεται περισσότερο από 24 ώρες τότε το δείγμα βιοψίας τοποθετείται σε βαθιά κατάψυξη -70°C ή σε υγρό άζωτο και η μεταφορά γίνεται με ξηρό πάγο.

Η επεξεργασία της βιοψίας γίνεται με λειοτριβητές ή με τη χρήση έντονης ανάδευσης με μικρές αποστειρωμένες υάλινες σφαίρες. Ο τρόπος αυτός βοηθά μεγάλος αριθμός βακτηρίων να απελευθερωθεί και να μπορέσει να αναπτυχθεί σε ειδικά τριβλία με άγαρ, για το HP. Η επώαση διαρκεί 5 έως 7 ημέρες στους 37°C (200).

Οι αποικίες του μικροβίου είναι gram αρνητικές και θετικές σε ουρεάση, οξειδάση και καταλάση.

7.4 Μοριακές δοκιμασίες

Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για την απομόνωση και τον πολλαπλασιασμό μιας αλληλουχίας DNA, μέσω της ενζυμικής αναπαραγωγής του DNA χωρίς τη χρήση ζωντανών μικροοργανισμών.

Το πλεονέκτημα των μοριακών δοκιμασιών είναι ότι τα δείγματα δεν επηρεάζονται από τις συνθήκες μεταφοράς τους και μπορεί να εφαρμοστεί σε δείγματα βιοψίας αίματος ή κοπράνων. Για το HP κυρίως εφαρμόζεται σε δείγματα βιοψίας. Η real time PCR παρουσιάζει την πιο ακριβή διάγνωση για το ελικοβακτηρίδιο διότι έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της ποσοτικοποίησης των βακτηρίων και για την ανίχνευση μεταλλάξεων σημείων που σχετίζονται με την αντίσταση στα αντιβιοτικά, ιδίως αντοχή στην κλαριθρομυκίνη.

Σε μελέτη των Tankovic et al, η real time PCR είχε μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με την ιστολογική (98,2% έναντι 87,7%) (201).

7.5 Μη επεμβατικές μέθοδοι

7.5.1 Δοκιμασία Αναπνοής Ουρίας - Urea Breath Test

Η δοκιμασία αναπνοής ουρίας είναι μία μη επεμβατική μέθοδος, εύκολη, οικονομική και επανάληψιμη. Η ευαισθησία και ειδικότητά της είναι πάνω από 96% με αποτέλεσμα πολλές διεθνείς μελέτες να χρησιμοποιούν το breath test ως gold standard (202) μέθοδο ανίχνευσης του HP. Η δοκιμασία αναπνοής γίνεται με σεσημασμένη ουρία ^{13}C . Η ^{14}C δεν χρησιμοποιείται πλέον λόγω του ότι βασίζεται στη χρήση ραδιενεργού ισοτόπου.

Για τη δοκιμασία της αναπνοής χρησιμοποιείται συνήθως ποσότητα των 75mg ^{13}C -ουρίας ανά μονάδα. Μετά τη λήψη από το στόμα σε ασθενείς που δεν έχουν το βακτήριο η ουρία θα περάσει από τον στόμαχο αμετάβλητη. Η παρουσία όμως του HP στο γαστρικό βλεννογόνο μεταβολίζει την ουρία από το ένζυμο ουρεάση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Η ουρία μετατρέπεται σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο και ανιχνεύεται στην αναπνοή του ασθενούς, χρησιμοποιώντας χρωματογραφία μάζας. Στην Ελλάδα το breath test που χρησιμοποιείται συνήθως είναι το helicobacter test INFAL (203) και το γεύμα δοκιμασίας που χορηγείται στην καθημερινή κλινική πράξη είναι καθαρός χυμός

πορτοκαλιού 100% (200ml) και 10ml κρύο νερό βρύσης στο οποίο διαλύεται η ^{13}C -ουρία και 20ml επιπλέον νερό για να ξεπλυθεί το στόμα από το ράδιο-ισότοπο. Ο ασθενής πρέπει να είναι νηστικός για τουλάχιστον 6 ώρες έτσι ώστε να διασφαλίσουμε την μέγιστη γαστρική οξύτητα. Η ανάλυση πραγματοποιείται σε δείγματα εκπνεόμενου αέρα που συλλέγονται σε χρόνο 0 και 30 λεπτά μετά την κατάποση της σεσημασμένης ουρίας.

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο διαπιστώνεται αν η διαφορά του λόγου $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ (μεταξύ της αρχικής τιμής και της τιμής των 30 λεπτών) υπερβαίνει το ποσοστό 4%.

Η δοκιμασία αναπνοής στα παιδιά σύμφωνα με μελέτη των Megraud F et al έχει ευαισθησία 96,2% (91,9- 98,6%) και ειδικότητα 97,3% (94-99%) (204).

Το INFAI test είναι το πλέον ενδεδειγμένο μέσο για έλεγχο μετά από αγωγή για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου ακόμη και για τα παιδιά (205).

Η δοκιμασία πρέπει να χρησιμοποιείται αφού παρέλθουν τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες από συστηματική αντιβακτηριακή θεραπεία και δύο εβδομάδες από την τελευταία δόση όξινων αντιεκκριτικών παραγόντων. Αν η δοκιμασία γίνει νωρίτερα τότε έχουμε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

7.5.2 Ανίχνευση του αντιγόνου στα κόπρανα

Η χρήση της δοκιμασίας ανίχνευσης του αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου στα κόπρανα είναι μία μέθοδος εύκολη, αξιόπιστη και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλους πληθυσμούς. Η ανίχνευσή του γίνεται με τη χρήση:

α) πολυκλωνικών αντισωμάτων HPSA (Meridian Diagnostics, Cincinnati, Ohio) με ευαισθησία και ειδικότητα 88,8% και 94,5% αντίστοιχα (206), και

β) με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων που η διαγνωστική ακρίβεια με τα μονοκλωνικά αντισώματα παρουσιάζει ευαισθησία 90- 98% και ειδικότητα 89- 96% (207) ενώ για τον έλεγχο εκρίζωσης μετά από θεραπεία παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα 94-100% (208).

Στο εμπόριο κυκλοφορούν test ανίχνευσης αντιγόνου στα κόπρανα με μονοκλωνικά αντισώματα που δίνουν πολύ καλά αποτελέσματα ευαισθησίας και ειδικότητας 100% και 97,8% αντίστοιχα όπως το SD Bioline H.pylori Ag που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας.

Στον παρακάτω Πίνακας 1 φαίνεται η αξιολόγηση των δοκιμών για το αντιγόνο κοπράνων με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων σε ενήλικους ασθενείς για την ανίχνευση του *helicobacter pylori* (209).

Η μέθοδος ανίχνευσης του αντιγόνου στα κόπρανα σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες οδηγίες για τα παιδιά (127) είναι αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος για διερεύνηση της εκρίζωσης του μικροβίου μετά τη θεραπεία. Η μέθοδος πρέπει να πραγματοποιείται 4 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας ενώ προσοχή απαιτείται σε αιμορραγία ανώτερου πεπτικού που αυξάνει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα (210).

PCR σε δείγματα κοπράνων είναι μία διαδικασία χρήσιμη για την ανίχνευση του HP αλλά και για την αντίσταση του ελικοβακτηριδίου στην κλαριθρομυκίνη (211).

7.5.3 Ορολογικός έλεγχος

Οι ορολογικές δοκιμές ανιχνεύουν την παρουσία αντισωμάτων προς το HP. Η φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου από HP προκαλεί ανοσολογική απάντηση (212) και τα B-λεμφοκύτταρα παράγουν ανοσοσφαιρίνη G (IgG), immoglobulin M (IgM) και immoglobulin A (IgA) αντισώματα έναντι του HP. Η ανοσοσφαιρίνη G που παρουσιάζεται στο επίπεδο του βλεννογόνου κυριαρχεί σε όλες τις ηλικίες των ασθενών και σε όλα τα κράτη ενώ τα IgM κυριαρχούν σε οξείες λοιμώξεις αλλά δεν είναι συνήθως διαθέσιμη (IgM) για μελέτη και η IgA δεν εμφανίζεται σε όλες τις περιπτώσεις λοιμώξεων. Λόγω της χρόνιας λοίμωξης από HP το 98% των ασθενών αναπτύσσουν IgG αντισώματα. Σε παιδιά όμως μικρότερα των 10 ετών ο ορολογικός έλεγχος είναι προβληματικός λόγω του χαμηλού τίτλου αντισωμάτων στον όρο τους. Για την οροδιάγνωση χρησιμοποιείται η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA που ανιχνεύει ειδικά αντισώματα IgG, IgA είτε έναντι ολόκληρου του βακτηρίου είτε έναντι ειδικών αντιγόνων όπως είναι το CagA. Η ανίχνευση των IgG αντισωμάτων έχει ευαισθησία 86% και ειδικότητα 84% ποσοστά που μειώνονται μετά την εκρίζωση σε 77,8% και 36% αντίστοιχα (213).

Οι ορολογικές εξετάσεις με βάση τα παραπάνω είναι αμφιλεγόμενη μέθοδος δεδομένου ότι ένα θετικό αποτέλεσμα δείχνει την τρέχουσα και την προηγούμενη δραστηριότητα των βακτηρίων, πράγμα που ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό

λοίμωξης από HP δεν θα πρέπει να υποβάλλονται σε ορολογική δοκιμασία αφού τα αντισώματα σαν τίτλος μπορεί να διαρκέσουν αρκετούς μήνες ή και χρόνια. Με βάση τα ανωτέρω δεν συνιστάται η μέθοδος για έλεγχο μετά από θεραπεία εκρίζωσης του HP αλλά και ούτε σε έλεγχο της λοίμωξης αφού μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς στην αρχή της λοίμωξής τους.

Η ανίχνευση αντισωμάτων σε σίελο και ούρα δεν ενδείκνυται λόγω της χαμηλής συγκέντρωσης αντισωμάτων τους σε σύγκριση με τον όρο (214).

Test (manufacturer)	Country	No. of patients	Reference tests	Sensitivity (%)	Specificity (%)
HpStAR (Dako)/Femtolab (Conex)	Austria²	49	UBT, Sero	98,2	97,5
	Germany	53	Histo, UT, UBT, Sero	88,5	96,3
	Spain³	79	Histo, UBT	78	79
	United Kingdom²	111	Culture, Histo, UT	88	92,6
	Germany²	302	Culture, Histo, UT, UBT	98	99
	Norway	122	Culture, Histo, UBT	98	94
	Spain	122	Histo, RUT	98	76
	Spain	86	UBT, Sero	86	100
	Turkey	151	Histo, RUT, culture	93	90
	United Kingdom	112	Culture, Histo	93,8	100
	Italy	104	Histo, RUT	88	100
ImmunoCard STAT HpSA (Meridian)	Italy	303	Histo, UT	91,3	93,5
	Italy	105	Histo, UT	85	93
	United Kingdom	87	Culture, Histo	87,8	89,4
	China	53	UT, Histo, culture	92,6	88,5
	Germany	50	UT, Histo	73	98
	Spain	63	UT, Histo	89-92	86-93
	Taiwan	253	UBT	95,8	91,1

Πίνακας 1: Αξιολόγηση του αντιγόνου κοπράνων με χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων σε ενήλικες ασθενείς για την ανίχνευση του HP (194).

¹ UT, urease test; HISTO, histology; RUT, rapid urea test,

² Children,

³ Cirrhotic patients

Θεραπεία

8.1 Θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές για τους ενήλικες

Η συνεχώς αυξανόμενη αντοχή του HP στα βασικά αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την εκρίζωσή του, σε συνδυασμό με την έλλειψη νέων αποτελεσματικών φαρμάκων, έχουν οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην αναζήτηση νέων θεραπευτικών σχημάτων. Δηλαδή διαφορετικών συνδυασμών των ήδη χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών.

8.1.1 Κλασικά σχήματα

Η κλασική τριπλή θεραπεία (PPI, κλαριθρομυκίνη και αμπισιλλίνη ή μετρονιδαζόλη) είναι αυτή που επηρεάζεται από τα επίπεδα αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (CLA) με αποτελεσματικότητα που κυμαίνεται από 18% έως <70% (215), (216). Στην χώρα μας ειδικά ο συνδυασμός PPI-CLA-AMO επιτυγχάνει αποτελέσματα της τάξης του 70% (217). Σύμφωνα με τις τελευταίες ευρωπαϊκές οδηγίες το 7ήμερο τριπλό σχήμα PPI-CLA-AMO πρέπει να χρησιμοποιείται σε περιοχές με χαμηλή αντοχή στην CLA (<15%) ενώ καλύτερα αποτελέσματα δίνουν τα σχήματα διάρκειας 14 ημερών με ισοδύναμα αποτελέσματα μεταξύ των συνδυασμών PPI-CLA-AMO και PPI-AMO-MET αλλά υποδεέστερα κατά 15% για το συνδυασμό PPI-CLA-MET πιθανά λόγω αρνητικής επίδρασης στο σχήμα αυτό αμφότερων των τύπων αντοχής σε CLA και MET (218). Η προσθήκη προβιοτικών βελτιώνει τα ποσοστά εκρίζωσης του μικροβίου και μειώνει τη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών όπως η διάρροια (219) (220).

8.1.2 Νεότερα τετραπλά σχήματα χωρίς βισμούθιο

Τα τετραπλά σχήματα χωρίς βισμούθιο προτείνονται ως εναλλακτικές θεραπείες 1ης γραμμής, ιδίως σε περιοχές με υψηλά επίπεδα αντοχής στη CLA (15-20%). Τα σχήματα αυτά διατηρούν ως βασικό συστατικό την CLA σε ποικίλους συνδυασμούς με AMO, MET και PPI.

Τα σχήματα αυτά είναι το διαδοχικό (sequential), το συνεχές (concomitant) και το υβριδικό (hybrid ή dual-concomitant) (221) (222). Σε μελέτη 900 ασθενών φάνηκε ότι το 14ήμερο όχι όμως και το 10ήμερο διαδοχικό² σχήμα πλεονεκτεί έναντι του κλασικού τριπλού σχήματος (PPI-CLA-AMO) (223). Η αποτελεσματικότητα των διαδοχικών σχημάτων επηρεάζεται αρνητικά τόσο από την αντοχή στη CLA όσο και από την MET (223). Συνεπώς στη συγκεκριμένη μελέτη τα υψηλά ποσοστά εκρίζωσης >90% πρέπει να αποτιμηθούν κριτικά διότι αφορούν πληθυσμό με αντοχή στη CLA ~7% και στη MET ~20%. Σε μεγάλης κλίμακας μετα-ανάλυση που περιλαμβάνει πάνω από 5.500 ασθενείς δείχνει ότι η διαδοχική θεραπεία είναι αποτελεσματική μόνο στο 84% των ασθενών και υπερτερεί σημαντικά του 7ημέρου οριακά του 10ημέρου αλλά είναι ισοδύναμη με το 14ήμερο κλασικό τριπλό σχήμα (224). Η αποτελεσματικότητα του διαδοχικού σχήματος υποχωρεί στο 44% στα διπλά ανθεκτικά (σε CLA και MET) στελέχη του HP (225) ιδίως στην Ασία που ενδημούν αυτά τα στελέχη. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση (Ασιατικών μελετών) δεν διαπιστώνεται η υπεροχή της διαδοχικής έναντι της κλασικής τριπλής θεραπείας (226). Αντίθετα το συνεχές τετραπλό σχήμα χωρίς βισμούθιο (concomitant) υπερτερεί σημαντικά του κλασικού τριπλού, όπως δείχνει παλαιότερη μετα-ανάλυση (225) και πρόσφατα τυχαιοποιημένες μελέτες (227), (228), (229).

Άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση, με τη χρήση μεθόδου πολλαπλών συγκρίσεων (network meta-analysis) αποδεικνύεται ότι το συνεχές σχήμα υπερέχει του διαδοχικού (230). Συστηματική ανάλυση των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας διαπιστώνει σημαντική υπεροχή (υπερδιπλάσια ποσοστά εκρίζωσης) του συνεχούς έναντι του διαδοχικού σχήματος (74% έναντι 33%) επί των διπλά ανθεκτικών σε CLA και MET στελεχών του μικροβίου (231), (232).

Ειδικότερα στη χώρα μας το συνεχές σχήμα στα πλαίσια ανοικτής μελέτης

² Διαδοχική θεραπεία: 10ήμερο σχήμα που περιλαμβάνει 5 ημέρες PPI & AMO και 5 ημέρες PPI - CLA-MET

εμφάνισε ποσοστό εκρίζωσης του HP >90%, PP & ITT (233). Παρόμοια ποσοστά εμφανίστηκαν και σε μελέτη με πληθυσμό υψηλό σε αντοχή ~30% σε CLA (234). Στην ίδια μελέτη όμως εμφάνισε μη αποδεκτά ποσοστά εκρίζωσης ~65% ως θεραπείας 2ης γραμμής μετά από αρχική αποτυχία των κλασσικών τριπλών σχημάτων. Η αντοχή στη CLA αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα και για τα δύο σχήματα, ωστόσο η αντοχή στην MET αποτελεί επιπρόσθετο δυσμενή παράγοντα για τη διαδοχική όχι όμως και για τη συνεχή θεραπεία (235). Συνεπώς φαίνεται ότι η διαφορά αποτελεσματικότητας της συνεχούς έναντι της διαδοχικής θεραπείας διευρύνεται καθώς μετακινούμαστε από περιοχές χαμηλής προς περιοχές υψηλής αντοχής σε CLA (>15-20%) ή/και MET (>20-30%) (236). Τέλος η υβριδική³ 14ήμερη θεραπεία (hybrid ή dual concomitant) φαίνεται ισοδύναμη της 14ήμερης συνεχούς (optimized) (237). Όμως έναντι της διαδοχικής σε άλλες μελέτες υπερέχει (238) και σε άλλες υπολείπεται (239), (240). Πολύ πρόσφατη μετα-ανάλυση των σχετικών μελετών δείχνει ότι η υβριδική θεραπεία δεν πλεονεκτεί σημαντικά έναντι των δύο άλλων 4πλών σχημάτων χωρίς βισμούθιο ως προς την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια (241). Στον Πίνακα 2 φαίνονται τα τετραπλά σχήματα 1ης γραμμής χωρίς βισμούθιο.

Διαδοχική θεραπεία:	(α' φάση) (PPI sd + Αμοξυσιλίνη 1g) δις ημερησίως, για 5 ημέρες και (β' φάση) (PPI sd + Κλαριθρομυκίνη 500mg + Μετρονιδαζόλη ή Τινιδαζόλη 500 mg) δις ημερησίως, για άλλες 5 ημέρες
Συνεχής θεραπεία (ταυτόχρονη):	(PPI sd + Αμοξυσιλίνη 1g + Κλαριθρομυκίνη 500mg + Μετρονιδαζόλη 500mg) δις ημερησίως, για 10 ημέρες
Υβριδική θεραπεία:	(α' φάση) (PPI sd + Αμοξυσιλίνη 1g) δις ημερησίως, για 7 ημέρες και (β' φάση) (PPI sd + Αμοξυσιλίνη 1g + Κλαριθρομυκίνη 500mg + Μετρονιδαζόλη 500mg) δις ημερησίως, για άλλες 7 ημέρες
PPI:	αναστολέας αντλίας πρωτονίων, sd: συνήθης δόση

Πίνακας 2: Τετραπλά σχήματα 1ης γραμμής χωρίς βισμούθιο

³ Η υβριδική θεραπεία είναι μία ανάμειξη της διαδοχικής και του 4πλου σχήματος χωρίς βισμούθιο σε ένα 14ήμερο σχήμα το οποίο περιλαμβάνει 7 ημέρες PPI & AMO ακολουθούμενο από 7 οι μέρες όπου προστίθεται και η CLA+MET

8.1.3 Σχήματα με κινολόνες ή βισμούθιο

Είναι σχήματα που προκύπτουν από αντικατάσταση της CLA με λεβοφλοξασίνη (LEV) στο διαδοχικό, συνεχές ή κλασικό τριπλό σχήμα και χορηγήθηκαν ως θεραπεία 1ης γραμμής, άλλοτε επιτυχώς (242), (243), (244) και άλλοτε όχι (245), (246) ανάλογα με την επίπτωση της αντοχής στη LEV στον υπό θεραπεία πληθυσμό (247). Λόγω όμως της ραγδαίας αυξανόμενης αντοχής και των παρενεργειών⁴ του φαρμάκου είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται στα σχήματα 2ας και πλέον γραμμής (248), (249), (250), (251).

Το ίδιο ισχύει με την μοξιφλοξασίνη που έχει χορηγηθεί με επιτυχία σε σχήματα 2ης γραμμής (252). Τέλος το κλασικό 4πλο σχήμα με βισμούθιο (BIS) προτείνεται ως θεραπεία 1ης γραμμής ανεξάρτητα από τα επίπεδα αντοχής στη CLA και υπερβαίνει σε σημαντικό βαθμό την αντοχή στη MET (216), (253), (254), (255), για αυτό και χορηγείται με επιτυχία ως θεραπεία 2ης και 3ης γραμμής (256), (257). Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη χορηγήθηκε τριπλή μονοκάψουλα που περιέχει BIS, TETR & MET με το εμπορικό όνομα Pylera και σε συνδυασμό με PPI έδειξε υψηλά ποσοστά εκρίζωσης (> 90%) και σημαντική υπεροχή έναντι του κλασικού τριπλού συνδυασμού PPI-CLA-AMO (253). Αντίθετα, άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση δείχνει ότι οι δύο θεραπείες είναι ισοδύναμες όταν αφορούν σε ίσης διάρκειας σχήματα αν και το 10ήμερο τετραπλό υπερτερεί έναντι του 7ήμερου τριπλού (258). Τέλος πρόσφατη μελέτη επαναφέρει στο προσκήνιο και τον παλαιότερο διπλό συνδυασμό PPI-AMO (dual therapy) με υψηλή δόση και χορήγηση τέσσερις φορές ημερησίως για 14 ημέρες, με πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο ως εμπειρική θεραπεία 1ης γραμμής (95% ITT) όσο και ως θεραπεία διάσωσης (89% ITT) (259).

Επομένως, η ραγδαία αύξηση αντοχής του HP στην CLA και η πτώση της αποτελεσματικότητας εκρίζωσης από τα τριπλά σχήματα 1ης γραμμής οδήγησε στην βελτιστοποίηση των υπάρχοντων σχημάτων (αύξηση διάρκειας της θεραπείας, δόσης και συχνότητας χορήγησης νεότερης γενιάς PPIs, προσθήκη προβιοτικών) και στην αντικατάστασή τους με νεότερα σχήματα.

Το 10ήμερο διαδοχικό σχήμα δεν αποτελεί ικανοποιητική θεραπευτική

⁴ παρενέργειες LEV: μπορεί να βλάψει σοβαρά το κεντρικό νευρικό σύστημα (κατάθλιψη, παραισθήσεις, ψυχωσικές αντιδράσεις), το δέρμα (εξάνθημα ή φωτοτοξικότητα), το γαστρεντερικό σύστημα (ναυτία, διάρροια), την ακοή, το μεταβολισμό του σακχάρου στο αίμα, την όραση, τα νεφρά και το μυοσκελετικό σύστημα

προσέγγιση σε περιοχές με υψηλή (>20%) αντοχή στη CLA και MET.

Το συνεχές υβριδικό και κλασικό τετραπλό με βισμούθιο (ιδίως ως μονοκάψουλα) με διάρκεια χορήγησης 10-14 ημέρες, διατηρούν την αποτελεσματικότητά τους και σε περιοχές με υψηλά επίπεδα αντοχής στη CLA (>15%-20%) σε βαθμό ανάλογο με την επίπτωση της αντοχής στη MET (άρα και της διπλής αντοχής)

Τα σχήματα με βάση τη LEV ή άλλα αντιβιοτικά π.χ. ριφαμπικίνη πρέπει να χορηγούνται ως θεραπείες 2ης και πλέον γραμμής (260), (261), (262), (263), (264).

Τέλος, με τη χρήση των νεότερων σχημάτων 1ης γραμμής και την ραγδαία αύξηση της αντοχής σε CLA και LEV στις περισσότερες χώρες του πλανήτη είναι πιθανό η επιλογή της θεραπείας 2ης και πλέον γραμμής να απαιτεί όπου είναι εφικτό, τη διενέργεια καλλιέργειας και δοκιμασίας ευαισθησίας του μικροβίου στα αντιβιοτικά (265), (266), (267), (268).

8.2 Θεραπευτικές κατευθυντήριες γραμμές για τα παιδιά

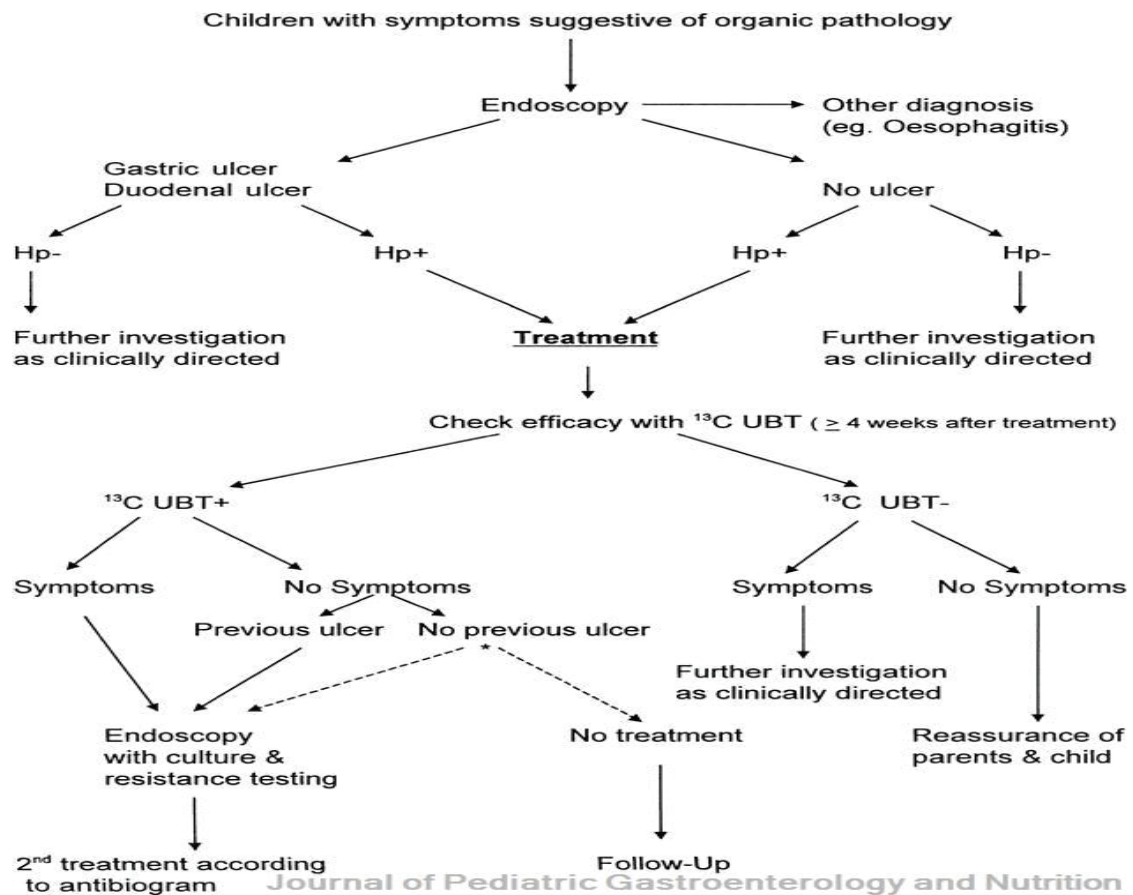
Ο προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διερεύνηση του HP στα παιδιά με συμπτώματα φαίνεται στα Σχήμα 1 και 2.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή ESPGHAN και τη Βορειο-Αμερικανική NASPGHAN γαστρεντερολογική εταιρία (127) για τη λοίμωξη από HP στα παιδιά είναι:

Ποιος πρέπει να ελεγχθεί:

1. Παιδιά και έφηβοι με συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα πρέπει να υποβάλλονται σε διερεύνηση του πεπτικού για να προσδιοριστεί η αιτία των συμπτωμάτων και όχι μόνο για την λοίμωξη HP.
2. Σε παιδιά με χρόνια λειτουργικό κοιλιακό άλγος δεν συνιστάται διαγνωστικός έλεγχος για HP.
3. Παιδιά με πρώτου βαθμού συγγενή με γαστρικό καρκίνο θα μπορούσαν να διερευνηθούν για τη λοίμωξη.
4. Παιδιά με χρόνια ανθεκτική αδιευκρίνιστη σιδηροπενική αναιμία η οποία δεν διορθώνεται με την σιδηροθεραπεία, μπορούν να ελεγχθούν για λοίμωξη από HP.
5. Δεν υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του HP με μέση ωτίτιδα, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, περιοδοντική νόσο,

τροφική αλλεργία, σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου των βρεφών, ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα, κοντό ανάστημα.

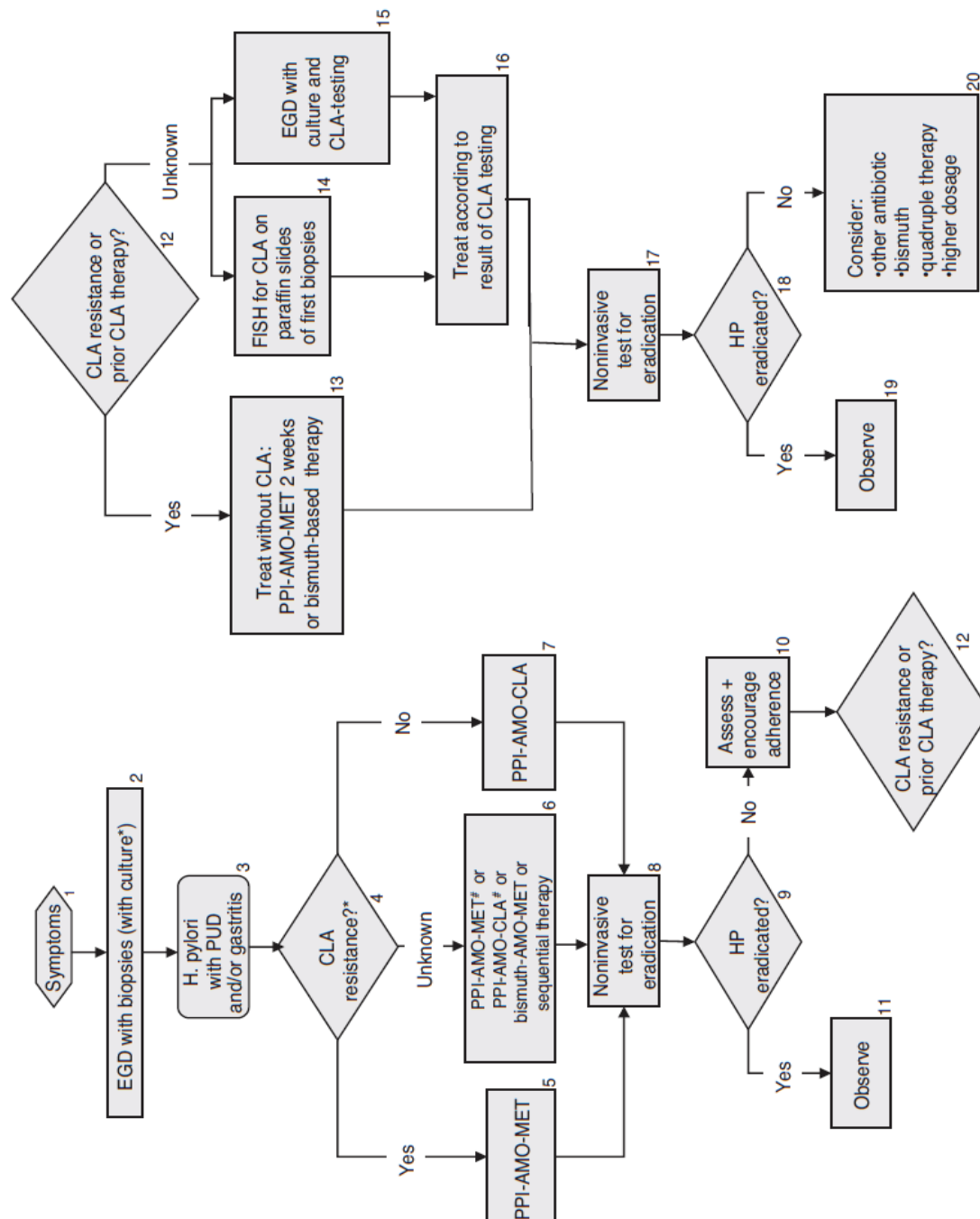


Σχήμα 1: προτεινόμενος αλγόριθμος για τη διερεύνηση του HP σε παιδιά με ύποπτα συμπτώματα (269)

Ποιο test πρέπει να χρησιμοποιηθεί:

1. για τη διάγνωση της λοίμωξης από HP απαιτούνται θετική καλλιέργεια σε υλικό βιοψίας (με αντιβιογράμμα) ή θετική ιστολογική εξέταση + rapid urease test σε υλικό βιοψίας.
2. εάν η καλλιέργεια είναι αρνητική και μία από τις άλλες δύο εξετάσεις (ιστολογική ή rapid urease test) είναι θετική, τότε γίνεται urea breath test (UBT) ή stool antigen test και η διάγνωση τίθεται με θετική UBT ή stool antigen και θετική ιστολογική εξέταση ή rapid urease test.
3. ορολογικός έλεγχος για αντισώματα HP σε ορό, αίμα, σίελο ή ούρα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

4. για όλα τα test: διακοπή PPI (proton pump inhibitors) για 2 εβδομάδες ή αντιβιοτικών για 4 εβδομάδες
5. τα breath test ή stool antigen είναι αξιόπιστες και μη επεμβατικές μέθοδοι οι οποίες διερευνούν την εκρίζωση του HP.



Σχήμα 2: Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη θεραπεία λοίμωξης από HP σε παιδιατρικούς ασθενείς. (127)

Ποιος πρέπει να θεραπευτεί:

1. σε περίπτωση ανεύρεσης HP και πεπτικού έλκους συνιστάται θεραπεία εκρίζωσης.
2. σε περίπτωση ανεύρεσης HP και γαστρίτιδας ή σιδηροπενικής αναιμίας, η θεραπεία είναι μία επιλογή εξατομικευμένη καθώς εκτιμάται κατά πόσο θα βελτιωθούν τα συμπτώματα ή όχι.
3. σε παιδιά με 1ου βαθμού συγγενείς με γαστρικό καρκίνο και ανεύρεσης HP μπορεί να προταθεί θεραπεία εκρίζωσης.

δεν συστήνεται στα παιδιά η τακτική “test and treat”

Ποια είναι η ενδεδειγμένη θεραπεία:

Όσον αφορά τη θεραπεία εκρίζωσης στόχος είναι να επιτευχθεί ποσοστό εκρίζωσης τουλάχιστον 90% από την πρώτη θεραπεία ώστε να μην ταλαιπωρείται ο ασθενής και να προλαμβάνεται η ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά και η μετάδοση ανθεκτικών στελεχών στον πληθυσμό. Η θεραπεία που βασίζεται στη διενέργεια test ευαισθησίας για τα αντιβιοτικά μπορεί να βελτιώσει τα ποσοστά εκρίζωσης (>90%) (270).

*Για τα παιδιά προτείνονται για τη θεραπεία του *H.pylori* τα εξής σχήματα:*

1. PPI + AMO + 1 ιμιδαζόλη για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
2. PPI + AMO + CLA για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
3. Άλατα βισμούθιου + AMO + ιμιδαζόλη (μετρονιδαζόλη)
για τουλάχιστον 7 ημέρες (7-14 ημέρες)
4. “Sequential therapy” PPI + AMO για 5 ημέρες και εν συνεχεία
PPI + CLA + ιμιδαζόλη (μετρονιδαζόλη)
για 5 ημέρες ακόμη (συνολική διάρκεια 10 ημέρες)

Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι οι εξής:

PPI	: 1-2 mg/kg/ημέρα	AMO	: 50 mg/kg/ημέρα
CLA	: 20 mg/kg/ημέρα	MET	: 20 mg/kg/ημέρα
Άλατα βισμούθιου: 8 mg/kg/ημέρα			

Μέγιστη ημερήσια δόση:

AMO : 2000 mg

MET : 1000 mg

CLA : 1000 mg

Σε περίπτωση που υπάρχει θετική καλλιέργεια και test ευαισθησίας, η επιλογή του σχήματος γίνεται με βάση αυτό, οι δύο σε περιοχές όπου υπάρχει υψηλή αντοχή (>20%) του HP στην CLA.

Συνιστάται έλεγχος της εκρίζωσης του HP με μη επεμβατικά test (UBT ή stool antigen) 4 έως 8 εβδομάδες μετά το πέρας της θεραπείας.

Σε περιπτώσεις ανθεκτικών στελεχών ή σε περίπτωση αποτυχίας της 1ης γραμμής θεραπείας εκρίζωσης η αντιμετώπιση εξατομικεύεται ανάλογα με τα αποτελέσματα του τεστ ευαισθησίας.

Η πρωτογενής αντοχή στα παιδιά στη CLA κυμαίνεται από 18 έως 35% ενώ στη MET από 15 έως 20% (271) (272) και διπλή σε CLA+MET από 9% έως 13% (273).

Οι Boyanova et al βρήκαν ότι η αντοχή του HP στη CLA αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό ενώ στη MET παραμένει σταθερή ή μειώνεται (274).

Επίσης σε άλλη μελέτη (275) βρέθηκε ότι παιδιά με λοίμωξη και ανθεκτικό HP στη CLA και MET αντιμετωπίστηκαν με υψηλή δόση AMO, MET και ισομεπραζόλης για 14 ημέρες και πέτυχαν υψηλό ποσοστό εκρίζωσης.

8.3 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε ενήλικες

Σε μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση (276) τα μέσα επίπεδα της πρωτοπαθούς αντοχής στη CLA υπολογίστηκαν στο 17,2%, με ποσοστό 29,3% στην Αμερική και 11,1% στην Ευρώπη. Μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών στην Ισπανία είναι 49,2% το ποσοστό αντοχής στην Πορτογαλία 39,4% ενώ στη Σουηδία 1,5% και Ολλανδία 0,8% αντιστοίχως. Στην Ελλάδα η αντοχή στη CLA το 2014 έχει φτάσει στο 26,5%.

Η αντοχή στη MET παραμένει σταθερή και κυμαίνεται μεταξύ 30-40% (277). Το μέσο ποσοστό αντοχής στη MET στην Ευρώπη σε πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη το 2008-2009 προσδιορίστηκε στο 34,9% (248).

Στην Ελλάδα το 2014 (Πίνακας 3) προσδιορίστηκε 34,8%. Η αντοχή του HP στη LEV παγκοσμίως είναι κατά μέσο όρο 16,2% (276), (278), (279), (280) ενώ στην

Ευρώπη έχει ξεπεράσει το 20%. Στην Ελλάδα η αντοχή στη LEV είναι <10%. Στην Ευρώπη η πρωτοπαθής αντοχή στην AMO είναι μηδενική.

Χρονική περίοδος	Στελέχη pylori (N)	H.	AMO (%)	MET (%)	ΚΛΑ (%)	TET (%)	ΛΕΒ (%)	Ερευνητής
1998	43		-	46	2,3	-	-	Καλλέργη et al.
2001	66		1,5	47	10	-	-	Μεντής et al.
2008-2009	117		-	37,6	23,1	-	7,7	Martinez-Gonzalez et al.
2011-2012	106		-	37,7	23,6	-	11,3	Martinez-Gonzalez et al.
2012-2014	230			34,8	26,5	-	9,1	Martinez-Gonzalez et al.

Πίνακας 3: Πρωτοπαθής αντοχή στελεχών H. pylori στα αντιβιοτικά σε ενήλικες στην Ελλάδα. AMO: αμοξυκιλλίνη, MET: μετρονιδαζόλη, ΚΛΑ: κλαριθρομυκίνη, TET: τετρακυκλίνη, ΛΕΒ: λεβοφλοξασίνη

8.4 Αντοχή στα αντιβιοτικά σε παιδιά

Σε μία πρόσφατη πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη η αντοχή στην CLA σε παιδιά ήταν 31,8% ενώ στους ενήλικες 17,5%, ενώ στη MET στα παιδιά ήταν 25,7% και στους ενήλικες 34,9% (248). Στην Ελλάδα το ποσοστό πρωτοπαθούς αντοχής το 2014 φτάνει το 40% ενώ η LEV δεν πρέπει να χορηγείται λόγω πιθανής βλάβης αρθρικών χόνδρων. Παρόλα αυτά σε πολυκεντρική ευρωπαϊκή μελέτη η αντοχή στη LEV προσδιορίστηκε στα 2,5% ενώ στην Ελλάδα το 2014 φτάνει στα επίπεδα του 6,2% (248) (Πίνακας 4).

8.5 Ατελής εκρίζωση του H.pylori

Επιτυχής εκρίζωση της λοίμωξης είναι όταν ο ασθενής είναι αρνητικός στο HP για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την αγωγή θεραπείας του.

Υποτροπή της λοίμωξης θεωρούμε όταν:

α) υπάρχει ατελής εκρίζωση του HP και επανεμφάνιση του αρχικού στελέχους λόγω καταστολής της ανάπτυξης του και όχι επιτυχούς εκρίζωσης. Συνήθως οφείλεται σε μη κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα εκρίζωσης.

Χρονική περίοδος	Στελέχη pylori (N)	H.	AMO (%)	MET (%)	ΚΛΑ (%)	TET (%)	ΛΕΒ (%)	Ερευνητής
1999	36		-	28	5,5	-	-	Μεντής et al.
2000-2005	77		3,9	33,7	26	-	-	Παχούλα et al.
2006-2009	80		2,5	35	46,3	-	2,5	Ε.Ι. Παστέρ
2010-2014	78		-	20,5	47,4	-	6,2	Martinez-Gonzalez et al.

Πίνακας 4: Πρωτοπαθής αντοχή στελεχών H. pylori στα αντιβιοτικά σε παιδιά στην Ελλάδα. AMO: αμοξυκιλλίνη, MET: μετρονιδαζόλη, ΚΛΑ: κλαριθρομυκίνη, TET: τετρακυκλίνη, ΛΕΒ: λεβοφλοξασίνη

β) επαναλοίμωξη του ασθενή είτε με το αρχικό στέλεχος, είτε με νέο στέλεχος κατόπιν επιτυχούς εκρίζωσης.

Μελέτες επαναλοίμωξης δείχνουν γενικά χαμηλά ποσοστά επαναμόλυνσης στους ενήλικες, τόσο στις αναπτυγμένες (0,5-3,2% ανά έτος), όσο και στις αναπτυσσόμενες περιοχές (3,7-4,2% ανά έτος), εφόσον χρησιμοποιηθούν θεραπευτικά σχήματα με αποτελεσματικότητα >80% (281).

Στις αναπτυγμένες κοινωνίες η υποτροπή της λοίμωξης συνήθως οφείλεται σε ατελή εκρίζωση (με το ίδιο στέλεχος), ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες οι επαναλοίμωξεις προέρχονται από διαφορετικό στέλεχος (282). Στο Μπαγκλαντές, οι Ahmad et al διερεύνησαν το ποσοστό υποτροπής 6 χρόνια μετά την αγωγή και το βρήκαν 30% (283). Σε μελέτη από την Κορέα, σε ασθενείς με 9ετή παρακολούθηση μετά από επιτυχή εκρίζωση του μικροβίου η μέση τιμή του ετήσιου ρυθμού επαναλοίμωξης βρέθηκε 9.1% (284). Ενώ σε μία μελέτη από τη Μεγάλη Βρετανία εκτιμήθηκε ο ρόλος του οικογενειακού περιβάλλοντος στην επαναμόλυνση παιδιών στα οποία είχε εκριζωθεί το HP. Σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 50 οικογένειες, στις μισές από αυτές το H. pylori εκριζώθηκε σε όλα τα μέλη, ενώ στις άλλες μισές μόνο στο παιδί που είχε τη λοίμωξη. Μετά από μια μέση παρακολούθηση 62 μηνών, το ποσοστό επαναμόλυνσης δεν διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ανάμεσα στις δύο ομάδες (285).

8.6 Προβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι όταν καταναλώνονται ασκούν ευεργετική επίδραση στην υγεία των ανθρώπων πέραν της εγγενούς επίδρασης της γενικής διατροφής (ορισμός της Επιτροπής του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 2001).

Τα προβιοτικά περιλαμβάνουν αρκετούς μικροοργανισμούς, κυρίως όμως έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκρίζωση του HP διάφορα στελέχη των γενών *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*.

Τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών σε γαστρεντερικές παθήσεις συμπεριλαμβανομένης και της διάρροιας από αντιβιοτικά έχουν ευρέως περιγραφεί (286), (287), (288), (289), (290). Ο αποικισμός του HP στο γαστρικό βλεννογόνο και οι σχέσεις του με διάφορες γαστρικές ασθένειες συνδέουν εύκολα το HP με τα προβιοτικά σε πολυάριθμες μελέτες. Οι μελέτες αυτές έδειξαν μόνο μερική αποτελεσματικότητα των προβιοτικών έναντι του HP όταν χορηγούνται μόνο ως θεραπεία, αλλά αύξηση της αποτελεσματικότητας ή και τη μείωση των παρενεργειών όταν προβιοτικά χορηγήθηκαν μαζί με τη θεραπεία εκρίζωσης (291), (292). Πρόσφατη μετα-ανάλυση από τους Wang ZH et al (293) περιλαμβάνει 10 αναλύσεις εννέα ενηλίκων και 1 σε παιδιά. Με σύνολο 1.469 ασθενείς βρέθηκε ότι η εξάλειψη έγινε σε 82,63% των ασθενών που πήραν θεραπεία εκρίζωσης με προβιοτικά έναντι 76,43% των ασθενών που πήραν μόνο θεραπεία εκρίζωσης. Παρενέργειες παρατηρήθηκαν σε 15,37% των ασθενών της ομάδας “θεραπεία + προβιοτικά” έναντι 31,01% της ομάδας μόνο με “θεραπεία εκρίζωσης”. Μία άλλη μετα-ανάλυση από τους Li S. et al (294) που περιλαμβάνει επτά παιδιατρικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες αναλύσεις με 508 ασθενείς σύγκριναν δύο ομάδες θεραπείας: Μία με “τριπλό σχήμα + προβιοτικά” και μία δεύτερη ομάδα μόνο με το “τριπλό σχήμα”. Η εξάλειψη βεβαιώθηκε με το breath test ή αντιγόνο Hp στα κόπρανα. Προβιοτικά σκευάσματα αποτελούνταν από τις ενώσεις πολλαπλών στελεχών συμπεριλαμβανομένων των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Εξάλειψη παρατηρήθηκε στο 78,13% στην ομάδα “θεραπεία + προβιοτικά” έναντι 66,67% στην ομάδα μόνο θεραπείας εκρίζωσης ενώ οι παρενέργειες της θεραπείας ήταν 21,7% στην πρώτη ομάδα έναντι 42,56% στην ομάδα ελέγχου.

8.6.1 Πιθανοί μηχανισμοί για την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στη μείωση παρενεργειών από τη θεραπεία ή στην αύξηση αποτελεσματικότητας της θεραπείας για *H.pylori*

Η διάρροια είναι η πιο κοινή παρενέργεια στην αγωγή θεραπείας για την εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου λόγω ότι η αντιβίωση μεταβάλλει την εντερική μικροχλωρίδα και οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των ανθεκτικών βακτηριακών στελεχών και σε απομείωση των διεργασιών ζύμωσης που πραγματοποιούνται από τους εντερικούς μικροοργανισμούς (288).

Μερικοί συγγραφείς έχουν ήδη αποδείξει σημαντική μείωση της διάρροιας που σχετίζεται με αντιβιοτικά, καθώς και της οξείας διάρροιας χρησιμοποιώντας προβιοτικά (287), (288), (290).

Η δράση των προβιοτικών μπορεί να αποδοθεί στην ικανότητά τους να διεγείρουν βλεννογονικούς ανοσολογικούς μηχανισμούς (π.χ. ενεργοποίηση των τοπικών μακροφάγων να αυξήσουν την παρουσία αντιγόνου και διαμόρφωση του προφίλ κυτοκίνης)

Η δράση των προβιοτικών μπορεί επίσης να ασκείται μέσω μη ανοσολογικών μηχανισμών, μέσω ανταγωνισμού και του ανταγωνισμού με τους παθογόνους παράγοντες.

Ειδικότερα τα προβιοτικά μπορούν να παράγουν αντιοξειδωτικά και αντιμικροβιακές ουσίες, να μεταβάλλουν τοπικά το pH, να διεγείρουν την παραγωγή βλεννίνης και την ενίσχυση της εντερικής λειτουργίας φραγμού και να τροποποιήσουν τις τοξίνες που προέρχονται από παθογόνους οργανισμούς. Επίσης μπορεί να επηρεάσει τον αποικισμό παθογόνων οργανισμών και του ανταγωνισμού μεταξύ τους για τα θρεπτικά συστατικά και την σύνδεσή τους προς την επιφάνεια του κυττάρου ξενιστή (295), (296).

Τέλος, μέσω της μικροβιακής χλωρίδας έχει προταθεί ότι εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της διάθεσης και σε αγχώδεις διαταραχές και έχει προταθεί πιθανός ρόλος των προβιοτικών στη διαμόρφωση κοιλιακού άλγους με βάση μελέτες σε αρουραίους (295), (297).

Μερικές μελέτες αναφέρουν την ικανότητα των *Lactobacillus casei* να αναστείλουν την HP ουρεάση (298), (299).

Πρόσφατα ορισμένα στελέχη *Lactobacillus* (*L. gasseri* Chen and *L. plantarum*) έχουν αναφερθεί να είναι σε θέση να αναστείλουν την προσκόλληση του HP σε

γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα (300).

Παρόμοια αποτελέσματα περιγράφηκαν για ορισμένα στελέχη *Lactobacillus* συμπεριλαμβανομένων των *L. acidophilus*, *L. johnsonii*, και *L. salivarius* subsp. *salicinius* που ήταν σε θέση να μειώσουν την προσκόλληση του HP στο ανθρώπινο αδενοκαρκίνωμα στομάχου, την κυτταρική γραμμή AGS και επίσης την ενδοκυτταρική ανάπτυξή του (301).

Επίσης η μακροχρόνια χορήγηση του γιαουρτιού συμπληρωμένο με προβιοτικά (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *B. lactis*, *S. thermophilus*) βρέθηκε να μειώνει τον αποικισμό του HP, την TNF- α , την γαστρική φλεγμονή και εντερική μεταπλασία σε σύγκριση με ασθενείς θετικούς στο HP που δεν είχαν πάρει προβιοτικά (302). Τα προβιοτικά επίσης έχει αποδειχθεί ότι είναι σε θέση να παρεμβαίνουν στην HP λοίμωξη και να μειώνουν την γαστρική φλεγμονή.

Ωστόσο πρέπει να πούμε ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν χαμηλή πιθανότητα να εισέρχονται σε άμεση και μαζική επαφή με το HP, διότι αυτό βρίσκεται κάτω από τον βλεννογόνο του στομάχου σε μεγάλο βαθμό προσκολλημένο στα επιθηλιακά κύτταρα, όπου τα προβιοτικά είναι απίθανο να φτάσουν σε σημαντική ποσότητα. Οι βέλτιστες συνθήκες για τα προβιοτικά είναι να βρίσκονται στο παχύ έντερο όπου υπάρχει η υψηλότερη συγκέντρωση των προβιοτικών (303).

Η πλειοψηφία των κλινικών μελετών καταλήγει στο αποτέλεσμα ότι η προσθήκη συγκεκριμένων στελεχών προβιοτικών μπορεί να είναι χρήσιμη στην εκρίζωση του HP ως συμπλήρωμα της θεραπείας πρώτης και δεύτερης γραμμής. Η κυριότερη συμβολή τους φαίνεται πως είναι η βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία που του έχει χορηγηθεί μέσω της ελάττωσης των παρενεργειών των αντιβιοτικών.

Η εκρίζωση του HP μόνο με προβιοτικά δεν επιτυγχάνεται. Επιπλέον, για την απόφαση χορήγησης προβιοτικών θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η νέα, διαδοχική θεραπεία εκρίζωσης γίνεται καλύτερα ανεκτή αφού περιλαμβάνει μικρότερης διάρκειας λήψη αντιβιοτικών με ταυτόχρονα υψηλότερα ποσοστά εκρίζωσης συγκριτικά με όσα έχουν αναφερθεί για τον συνδυασμό κλασικού τριπλού σχήματος + προβιοτικών.

Εκτός από τα προβιοτικά, η bovine lactoferrin είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που δεσμεύει τον σίδηρο και παίζει ρόλο στην άμυνα του ξενιστή έναντι των

βακτηρίων. Έχει βακτηριοστατική και βακτηριοκτόνο δράση και εμποδίζει την προσκόλληση και την δέσμευση του σιδήρου από το HP. Σε πρόσφατη μελέτη, παρατηρήθηκε αύξηση του ποσοστού εκκρίζωσης με την εφαρμογή συνδυασμού της κλασικής τριπλής θεραπείας, προβιοτικών και bovine lactoferrin. Επίσης μειώθηκαν σημαντικά οι παρενέργειες όπως διάρροια, ναυτία και διαταραχή της γεύσης (304).

8.7 Εμβόλια

Μία οικονομικά αποδοτική μέθοδος για την εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, καθώς και τις συνέπειες της σε πεπτικό έλκος και καρκίνο του στομάχου, ειδικά σε χώρες με υψηλό επιπολασμό είναι η χρήση των εμβολίων. Ορισμένα ελπιδοφόρα προκαταρκτικά αποτελέσματα έχουν ληφθεί σε ζωικά μοντέλα με εμβόλια κατά του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού αλλά ένα αποτελεσματικό εμβόλιο για ανθρώπινη χρήση δεν έχει ακόμη αναπτυχθεί.

Οι προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός ειδικού εμβολίου για το HP άρχισαν στις αρχές του 1990 με την αναγνώριση ότι η μόλυνση με αυτό το βακτήριο είναι η κύρια αιτία της νόσου του πεπτικού έλκους και είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του στομάχου.

Το ανοσολογικό σύστημα είναι ανεπαρκές για την αντιμετώπιση του μικροοργανισμού και αυτό είναι πιθανόν να οφείλεται στη μεγάλη ποικιλομορφία των στελεχών του HP, το οποίο μεταλλάσσονται με ταχείς ρυθμούς (305) και σε παράγοντες του μικροβίου (VacA, αργινάση) που εξασθενούν την ανοσολογική απόκριση.

Τα κύρια προβλήματα που πρέπει να επιλυθούν είναι η επιλογή του κατάλληλου αντιγόνου ή συνδυασμού αντιγόνων του μικροβίου, η οδός χορήγησης, η ποσότητα του χορηγούμενου αντιγόνου (-ων) και η επιλογή του καταλληλότερου ανοσοδιεγέρτη. Ο προφυλακτικός εμβολιασμός στόχο έχει την αποφυγή της λοίμωξης από το γενικό πληθυσμό και πρέπει να χορηγείται στην παιδική ηλικία, ενώ ο θεραπευτικός τη θεραπεία της λοίμωξης σε ήδη μολυνθέντα άτομα.

Αρκετά διαφορετικά αντιγόνα έχουν χρησιμοποιηθεί σε πειραματικά εμβόλια για να διεγείρουν την άνοσο απόκριση όπως της ουρεάσης (ουρία και UreaB), CagA, VacA, ουδετερόφιλη πρωτεΐνη ενεργοποίησης και η καταλάση (306), (307).

Τα πιο ελπιδοφόρα προκλινικά αποτελέσματα έχουν επιτευχθεί με στρατηγικές

εμβολιασμού που στοχεύουν στην προστατευτική T-κυτταρική ανοσία και όχι στη χημική ανοσία με την βοήθεια των T-γαστρικών κυττάρων (TH1) και των TH17 όπου φαίνεται να δημιουργούν καλές προϋποθέσεις προστασίας

Ανασυνδυασμένα εμβόλια έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ποντικούς (308), (309). Εμβόλια με τεκμηριωμένη ανοσογονικότητα σε τρωκτικά περιλαμβάνουν το ένζυμο της ουρεάσης, κυτταροτοξίνη που σχετίζεται με το γονίδιο A (CagA), κεντοπιοποιητική κυτταροτοξίνη (VacA), καταλάση, ουδετερόφιλη πρωτεΐνη ενεργοποίησης (NAP) και πρωτεΐνες θερμικού shock, μπορούν να απελευθερώνονται στις βλεννογόνους οδούς, όπως στην στοματογαστρική, ενδορινική, υπογλώσσια και του ορθού (141,142). Παρά τον αυστηρό περιορισμό του HP στο γαστρικό βλεννογόνο η συστηματική ανοσοποίηση του μέσω της ενδοπεριτοναϊκής ή της υποδόριας οδού μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματική όσο και του βλεννογόνου εμβολιασμού.

Η ουρεάση εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε όλα τα στελέχη του μικροβίου και είναι αναγκαία για τον αποικισμό του γαστρικού βλεννογόνου από το μικρόβιο, οπότε και αποτελεί στόχο για την ανάπτυξη του εμβολίου. Τα αποτελέσματα είναι αποθαρρυντικά και ορισμένοι ερευνητές αναζητούν προστατευτικούς επίτοπους (310). Οι Morihara et al (311) μέσω υποδόριας χορήγησης μέρους της ουρεάσης (UREB 138) προκάλεσαν παραγωγή αντισωμάτων έναντι της ουρεάσης, με αποτέλεσμα την μείωση του βακτηριδιακού φορτίου στο στομάχι των πειραματόζωων. Ο συνδυασμός ουρεάσης με άλλα αντιγόνα θα μπορούσε να οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η ανασυνδυασμένη UreaB μαζί με τμήμα μιας πρωτεΐνης επιφανείας την HpaA, φαίνεται να παρέχει μεγαλύτερη προστασία από την πρωτεΐνη από μόνη της (312).

Άλλες ερευνητικές ομάδες χορήγησαν ως εμβόλια ουρεάση (UreaA, UreaB) ενσωματωμένα σε αδρανοποιημένα στελέχη σαλμονέλας enterica Typhimurium σε πειραματόζωα. Δύο ή περισσότερες ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες μπορούν να συγχωνευθούν και να δημιουργήσουν ένα πολυδύναμο εμβόλιο (313).

Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη στην Κίνα το 2004 και το 2005 σε 4.464 υγιή παιδιά (ηλικίας 4 έως 15 ετών) χωρίς ιστορικό HP λοίμωξης όπου έλαβαν ένα ανοσογονικό εμβόλιο από το στόμα, το οποίο κατέστειλε τη μόλυνση από HP στο 72% των περιπτώσεων κατά την διάρκεια του 1ου έτους μετά τον εμβολιασμό. Η

αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 55% στα δύο χρόνια και 55,8% στα τρία χρόνια. Το εμβόλιο που προκάλεσε G-αντισώματα αντι-ουρεάσης B-υπομονάδας ανοσοσφαιρίνης ορού και αντισώματα σιέλου ανοσοσφαιρίνης A που εξασθένησαν με την πάροδο του χρόνου αλλά παρέμειναν σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα στους λήπτες του εμβολίου από ότι στους λήπτες του εικονικού φαρμάκου. Το εμβόλιο χρησιμοποίησε υπομονάδα B-ουρεάσης συνδυαζόμενη με υπομονάδα B-εντεροτοξίνης θερμοασταθούς που προερχόταν από *Escherichia coli* (314).

Σε ενδομυϊκή ανοσοποίηση με τρία ανασυνδυασμένα αντιγόνα (CagA, VacA και NAP) σε συνδυασμό μεταξύ τους έχει αποδειχθεί ότι εμποδίζει την HP μόλυνση στα ζώα. Σε ανθρώπους που μελετήθηκε η ασφάλεια και η ανοσογονικότητα αυτού του εμβολίου σε υγιή άτομα, βρέθηκε ότι οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν ήπιες και όλα τα άτομα ανταποκρίθηκαν σε ένα ή δύο από τα αντιγόνα αυτά και το 86% του συνόλου των εμβολιασμένων δημιούργησαν G-αντισώματα και στα τρία αντιγόνα. Ο εμβολιασμός κατέδειξε ικανοποιητική ασφάλεια και η ανοσογονικότητα που παρήγαγε 24 μήνες μετά τον αρχικό εμβολιασμό, ήταν ενδεικτικό της “μνήμης” των T-κυττάρων (315).

Σύμφωνα με τους Czinn και Blanchard (316), δυστυχώς δεν έχει εκδηλωθεί ενδιαφέρον από τη βιομηχανία για την ανάπτυξη ενός εμβολίου, αλλά ένα ανανεωμένο ενδιαφέρον αναμένεται από τη βιομηχανία της βιοτεχνολογίας.

8.8 Μελλοντική θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μέσω της νανοτεχνολογίας

Οι πιο ελπιδοφόρες θεραπείες που εμφανίστηκαν πρόσφατα βασίζονται στη χρήση των μικροσωματιδίων ή νανοσωματιδίων για άμεση επαφή με το HP και παράδοσης φαρμάκων ή με βλεννοπροσδετικές ιδιότητες. Τα νανοσωματίδια έχουν μοναδικές φυσικές και χημικές ιδιότητες ως αποτέλεσμα του μικρού τους μεγέθους όπως ο υψηλός λόγος επιφάνειας προς όγκο και η αντιδραστικότητά τους (317). Κάθε νανοσωματίδιο μπορεί να χειριστεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να επιτευχθεί το κατάλληλο μέγεθος, το σχήμα, τα χημικά χαρακτηριστικά καθώς επίσης και να συνδεθεί με ειδικούς συνδέτες ενισχυτές των μοριακών αλληλεπιδράσεων (317). Για παράδειγμα θετικά φορτισμένα σωματίδια μπορούν να έλκονται από το γαστρικό βλεννογόνο, δεδομένου ότι είναι αρνητικά

φορτισμένος λόγω των πολλών επιφανειακών ομάδων ,δηλαδή σαλικιλικό οξύ, καρβοξυλικές ή θεικές ομάδες (318). Αξίζει να σημειωθεί ότι το ελικοβακτηρίδιο είναι επίσης αρνητικά φορτισμένο, πράγμα το οποίο δύναται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση του με τα νανοσωματίδια. Αντιμέτωποι με το πρόβλημα της βακτηριακής αντοχής στα αντιβιοτικά πολλά αντιβιοτικά συζευγμένα με NPs, έχουν αποδείξει τη χρησιμότητα και την αποτελεσματικότητά τους τόσο in vitro όσο και σε ζωικά μοντέλα (319).

Τα NPs επιτρέπουν επιπλέον μια σταθερή θεραπεία, δεδομένου ότι μπορούν να επιτύχουν υψηλότερο χρόνο κατακράτησης στο ανθρώπινο σώμα σε σύγκριση με τα μικρά μόρια των αντιβιοτικών (320). Με την τεχνολογία αυτή είναι δυνατόν να στοχεύσουμε σχεδόν αποκλειστικά τα βακτήρια, επιτρέποντας τη χρήση υψηλότερων δόσεων χωρίς την ταυτόχρονη αύξηση ανεπιθύμητων ενεργειών (321).

Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι το μέγεθος παίζει έναν κεντρικό ρόλο στη διάχυση των NPs εντός του γαστρικού βλεννογόνου μέχρι να φτάσουν στο HP, καθώς NPs με μέγεθος πάνω από 200 nm εμφανίζουν μειωμένη διάχυση (322), (323). Επιπλέον, ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι μεγέθη κάτω του μικρομέτρου αποτελούν το κλειδί για την βακτηριοστατική δράση των NPs, καθώς η ικανότητά τους να διεισδύουν στην κατεστραμμένη βακτηριακή μεμβράνη εξαρτάται από το μέγεθος τους (324). Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι τα NPs, είναι επίσης σε θέση να περάσουν μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων και λόγω αυτού να παρουσιάσουν χαμηλότερη τοξικότητα και αλληλεπίδραση με το ανοσοποιητικό σύστημα (325).

Σήμερα, διαφορετικά σωματίδια μελετώνται ώστε να αυξηθεί το ποσοστό εκκρίωσης της λοίμωξης από *H. pylori*. Τα νέα αυτά συστήματα είναι τα λιποσώματα, τα πολυμερή, οι πρωτεΐνες και οι πολυσακχαρίτες

8.8.1. Λιποσώματα

Τα λιποσώματα είναι τα πιο μελετημένα NPs για την παράδοση αντιμικροβιακών φαρμάκων (320). Είναι ευέλικτοι φορείς φαρμάκων καθώς οι φυσικοχημικές τους ιδιότητες μπορούν εύκολα να μετατραπούν αλλάζοντας τα φωσφολιπίδια, την αναλογία και το μέγεθος τους, το φορτίο τους, ακόμη και την ευαισθησία τους σε εξωτερικά ερεθίσματα, όπως το pH και η θερμοκρασία. Επιπλέον, η ομοιότητα

τους με την κυτταρική μεμβράνη επιτρέπει την σύντηξη με μικρόβια μέσω ενδοκυττάρωσης (320). Στην ειδική περίπτωση της λοίμωξης από *H. pylori*, τα φωσφολιπίδια μπορούν επιπλέον να δημιουργήσουν ένα υδρόφοβο στρώμα ικανό να αποτρέψει την προσκόλληση των βακτηρίων στον βλεννογόνο και να παρέχει τα λιπαρά οξέα για την επιδιόρθωση του γαστρικού βλεννογόνου (326). Περαιτέρω, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη (PE) για επιλεκτική δέσμευση στους υποδοχείς που υπάρχουν στο βακτήριο, επιτρέποντας την ενεργό στόχευση και εμποδίζοντας την προσκόλληση των βακτηρίων στο γαστρικό βλεννογόνο.

A1. Απλά λιποσώματα

Το 2012, ο Obonyo και οι συνεργάτες (325) του ανέπτυξαν ένα νέο αντιβακτηριακό βασισμένο σε απλό λιπόσωμα NP, χρησιμοποιώντας λινολενικό οξύ ως αντιβακτηριακό φάρμακο. Το NP ήταν επίσης αποτελεσματικό στη θανάτωση όλων των στελεχών του *H. pylori*, ακόμη και ενός στελέχους ανθεκτικού στελέχους στη μετρονιδαζόλη. Το βακτήριο δεν αποκτούσε ανοχή φαρμάκου όταν αξιολογήθηκαν υπο-βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις του NP, σε αντίθεση με εκείνα που παρατηρούνται με μετρονιδαζόλη και ελεύθερο LLA.

Τα απλά λιποσώματα έχουν επίσης μελετηθεί ως εναλλακτική λύση για να ξεπεραστούν οι περιορισμοί της ανάπτυξης επιτυχών εμβολίων. Τα λιποσώματα είναι ένα ελκυστικό σύστημα χορήγησης επειδή είναι σε θέση να προστατεύσει το φορτίο από το εχθρικό γαστρικό περιβάλλον καθιστώντας δυνατή τη χορήγηση από το στόμα, να προωθήσει μια παρατεταμένη απελευθέρωση και να προκαλέσει ανοσολογικές απαντήσεις.

A2. Διπλά λιποσώματα

Αποτελούνται από μικρότερα λιποσώματα μέσα σε μια λιπιδική διπλοστοιβάδα, τα οποία προστατεύουν τα εσωτερικά λιποσώματα έναντι των εξωτερικών κινδύνων (327). Τα διπλά λιποσώματα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα φόρτωσης του φαρμάκου, υψηλότερη σταθερότητα και μπορούν να αποτρέψουν την χημική μεταβολή σε ελεύθερα φάρμακα, με αποτέλεσμα να θεωρούνται ως ένα αποτελεσματικό σύστημα διανομής.

8.8.2. Πολυμερή σωματίδια

Η επιφάνεια των πολυμερών σωματιδίων μπορεί να εξατομικευθεί κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αυξηθούν οι αλληλεπιδράσεις με το κύτταρο-στόχο καθώς και με το ανοσοποιητικό σύστημα (328). Διάφορα πολυμερή σωματίδια έχουν επίσης βλεννοσυγκολλητικές ιδιότητες, οι οποίες είναι κατάλληλες για την ενίσχυση του χρόνου παραμονής στο στομάχι όπως, επίσης, και για να ξεπεραστεί η χαμηλότερη απορρόφηση πολλών φαρμάκων (329). Πολυμερή σωματίδια μπορούν επίσης να προστατεύουν τα φάρμακα από πρωτεολυτικά ένζυμα, αυξάνοντας τη βιοδιαθεσιμότητα τους από το στόμα]. Επιπλέον, τα πολυμερή συνήθως παρουσιάζουν διάφορους μηχανισμούς για την καταπολέμηση των μικροβίων, ως εκ τούτου, είναι απίθανο ότι το *H. pylori* θα έχει αναπτύξει αντίσταση εναντίον τους (321).

8.8.3 Υβριδικά συστήματα με λιποσώματα και πολυμερή σωματίδια

Το κύριο πλεονέκτημα που παρουσιάζουν τα υβρίδια που αποτελούνται από ένα πολυμερικό πυρήνα που περιβάλλεται από ένα φωσφολιπιδικό διπλό στρώμα, είναι η δυνατότητα χειρισμού της φωσφολιπιδικής διπλοστοιβάδας, καθιστώντας δυνατή τη χρήση τεχνικών για την ενεργητική και παθητική στόχευση με παρόμοιο τρόπο όπως αυτός που επιτυγχάνεται με τα λιποσώματα. Οι τεχνικές αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν μία ευαίσθητη σε κάποιο ερέθισμα απελευθέρωση του φαρμάκου και μία μεσολαβούμενη από υποδοχέα ή αντίσωμα στόχευση του φαρμάκου.

Οι Jain et al (2009), παρατήρησαν ότι η στρατηγική για την ενίσχυση της σταθερότητας των λιποσωμάτων μπορεί επίσης να επιτευχθεί μέσω της επικάλυψης των λιποσωμάτων με εναλλασσόμενες στρώσεις από πολυκατιόντα και πολυανιόντα (πολυηλεκτρολύτες) (326). Τα νανοσωματίδια αυτά χρησιμοποιήθηκαν για τον εγκλεισμό αμοξυκιλλίνης και μετρονιδαζόλης. In vitro μελέτες απελευθέρωσης φαρμάκου έδειξαν μία ελεγχόμενη και παρατεταμένη απελευθέρωση σε προσομοιωμένο γαστρικό υγρό.

Οι in vivo μελέτες βακτηριακής κάθαρσης αποκάλυψαν ότι τα NP είχαν υψηλότερη αποτελεσματικότητα από ό, τι τα ελεύθερα αντιβιοτικά. Όμως τα κατιονικά πολυμερή μπορεί να είναι τοξικά και για το λόγο αυτό συμπληρωματικές μελέτες είναι απαραίτητες. Μια άλλη στρατηγική για την

αύξηση της σταθερότητας των λιποσωμάτων αναπτύχθηκε από τους Thamphiwatana et al (330) χρησιμοποιώντας φορτισμένα νανοσωματίδια για να προκαλέσουν στερική άπωση και μείωση της επιφανειακής τάσης. Οι συγγραφείς χρησιμοποίησαν μικρά νανοσωματίδια χρυσού τροποποιημένα με χιτοζάνη τα οποία είναι πρωτονιωμένα σε όξινο pH και αποπρωτονιώνονται σε ουδέτερο pH. Σε pH 7,4 παρατηρήθηκε μία αυξημένη συγχώνευση μεταξύ λιποσωμάτων και βακτηριακών μεμβρανών του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού καθώς επίσης και υψηλότερα ποσοστά αποδέσμευσης της δοξκυκλίνης. In vitro μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα των NP στην πλήρη θανάτωση των βακτηρίων.

8.8.4 Πρωτεΐνες

Η γλιαδίνη συνίσταται σε μια ομάδα πρωτεϊνών που προέρχονται από τη γλουτένη. Νανοσωματίδια γλιαδίνης έχουν μελετηθεί ως πιθανοί φορείς φαρμάκων για την εξάλειψη του HP λόγω των βλεννοσυγκολλητικών τους ιδιοτήτων και του τροπισμού τους για τις ανώτερες γαστρεντερικές περιοχές (331).

8.8.5. Πολυσακχαρίτες

Πολυμερή μόρια υδατανθράκων (πολυσακχαρίτες), όπως η χιτοζάνη και το αλγινικό, έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί εναντίον του *H. pylori*. Η χιτοζάνη έχει χρησιμοποιηθεί και για ένα διαφορετικό σκοπό, για τη βακτηριοκτόνο δράση της και την ιδιότητα της βλεννοπρόσφυσης η οποία μπορεί να επιτρέψει τη χρήση των σωματιδίων της χιτοζάνης στην πρόσδεση, τη θανάτωση και την αφαίρεση του *H. pylori* από το στομάχι.

Οι μελέτες έδειξαν την αποτελεσματικότητα της μικροσφαίρας στη μείωση της προσκόλλησης ανάμεσα στα βακτήρια και τα γαστρικά κύτταρα σε 50%-76% και 47%-56%, όταν αυτή προστίθεται μετά και πριν από την προ-επώση HP-γαστρικού κυττάρου, αντίστοιχα (332).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Σκοπός μελέτης

Το *H.pylori* είναι ένα σπειροειδές gram(-) αρνητικό μικροαερόφιλο βακτήριο με λεία επιφάνεια και πολλαπλές μονοπολικές βλεφαρίδες που αποικίζουν μόνο τον γαστρικό βλεννογόνο καθώς και το έκτοπο. Ανακαλύφθηκε από τους Dr. Barry Marshall και Dr. Robin Worren στην Αυστραλία σε βιοψίες ασθενών με χρόνια γαστρίτιδα, έλκος δωδεκαδακτύλου ή γαστρικό έλκος και το 2005 τους δόθηκε το βραβείο Νόμπελ για αυτήν την ανακάλυψή τους.

Το HP σχετίζεται με την πλειονότητα των περιπτώσεων του γαστρικού καρκίνου (333). Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (Π.Ο.Υ.) το 1994 το κατάταξε ως 1ης τάξης πεπτικό καρκινογόνο. Η λοίμωξη από το HP είναι υπεύθυνη για περίπου το 75% όλων των μη καρδιογαστρικών καρκίνων και 63,4% του συνόλου των καρκίνων στομάχου σε όλο τον κόσμο (123).

Πάνω από το 50% του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί ενώ έως το 85% των ανθρώπων που έχουν μολυνθεί με HP δεν εμφανίζουν συμπτώματα ή επιπλοκές (92). Ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι υψηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες (334), (335).

Σύμφωνα με τους Eusebi et al. ο οποίος πραγματοποίησε πρόσφατη αναζήτηση στο Medline PubMed και βάσεις δεδομένων σχετικά με την επιδημιολογία του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού για την περίοδο Απρίλιος 2013 - Μάρτιος 2014, η επικράτηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού παραμένει υψηλή σε πολλές χώρες (336). Η επικράτηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού είναι συνήθως υψηλότερο από το 50% στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη, τη Νότια Αμερική και

την Ασία. Στη βόρεια Ευρώπη και βορειοαμερικανικές χώρες περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων έχουν μολυνθεί.

Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης του HP παρατηρείται με την αύξηση της ηλικίας, υψηλότερη στους ενήλικες από ότι στα παιδιά, καθώς επίσης και σε παιδιά που προέρχονται από οικογένειες με φτωχές συνθήκες διαβίωσης, πολυμελείς οικογένειες ή από οικογένειες με οροθετικούς (HP) ενήλικους (337). Ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για την μετάδοση φαίνεται να είναι οι φτωχές κοινωνικοοικονομικές συνθήκες διαβίωσης και ο αριθμός μελών της οικογένειας (334) ειδικά αν έχει μολυνθεί η μητέρα (338), (339). Το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών φαίνεται να μολύνεται στα πρώτα 3 χρόνια ζωής (338) ενώ η μετάδοση στον πρώτο χρόνο ζωής ακόμα και στις θετικές για λοίμωξη μητέρες είναι εξαιρετικά σπάνια (340). Αν και πιστεύεται πως το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών φαίνεται να μολύνεται στα πρώτα χρόνια της ζωής τους (338). Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης πιστεύεται ότι είναι η πρωκτοστοματική οδός και στόμα με στόμα (π.χ. σίελος, φιλιά), αλλά μπορεί επίσης να μεταδοθεί και μέσω του πόσιμου νερού και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων (341), (342). Για τη διάγνωση της λοίμωξης χρησιμοποιούνται επεμβατικές διαγνωστικές μέθοδοι που απαιτούν ενδοσκοπική βιοψία με ταχεία δοκιμή ουρεάσης, ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια ιστού για HP, που ο συνδυασμός τους θεωρείται η πλέον αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδος σε παιδιά (343). Οι πιο αξιόπιστες μη επεμβατικές μέθοδοι είναι το τεστ αναπνοής ^{13}C -ουρίας με τη μέθοδο φασματογραφίας μάζας λόγου ισοτόπων (IRMS) και η ανίχνευση αντιγόνου HP στα κόπρανα, οι οποίες παρέχουν υψηλή ευαισθησία 96,5-97,9% και ειδικότητα 96,7-100% (344), (345).

Σκοπός της μελέτης μας είναι να διερευνηθεί η συχνότητα της λοίμωξης από HP ενδοοικογενειακά με τη χρήση επεμβατικών ή μη μεθόδων στην περιοχή της Ηπείρου και οι παράγοντες που επηρεάζουν την μετάδοσή της.

Υλικά και μέθοδοι

Πληθυσμός μελέτης

Οι οικογένειες που πήραν μέρος στη μελέτη προήλθαν από την περιοχή Ηπείρου (κατά πλειονότητα), Κέρκυρας και Αιτωλοακαρνανίας και εξετάστηκαν στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, κατόπιν άδειας της Επιστημονικής Επιτροπής για την εν λόγω μελέτη, και ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση των γονέων, από τον Ιανουάριο 2013 έως τον Δεκέμβριο 2015.

Συνολικά εξετάστηκαν 43 οικογένειες και έλαβαν μέρος 171 άτομα. Τα 171 άτομα ήταν 83 γονείς με εύρος ηλικίας από 28,8-54,63 έτη και 88 παιδιά με εύρος ηλικίας από 1,46-21,09 έτη.

Μία οικογένεια ορίστηκε ως ένας τουλάχιστον γονέας με ένα τουλάχιστον παιδί που ζούσαν στο ίδιο σπίτι και σε ένα μέλος της είχε διαγνωστεί λοίμωξη από ΗΡ το οποίο οριζόταν και ως αρχικός ασθενής της οικογένειας. Η διερεύνηση του ελικοβακτηριδίου έγινε και στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας για ανεύρεση της λοίμωξης. Κάθε μέλος της οικογένειας συμπλήρωνε ένα ερωτηματολόγιο που περιείχε πληροφορίες σχετικά με επιμέρους παραμέτρους αναφοράς όπως η ηλικία, το φύλο, το βάρος και το ύψος σώματος και λαμβάνονταν υπόψη το μορφωτικό επίπεδο της οικογένειας, ο τρόπος διαμονής και οι συνθήκες διαβίωσης. Καταγράφηκαν τυχόν συμπτώματα που θα μπορούσαν να αποδοθούν στη λοίμωξη από ΗΡ όπως δυσπεψία, ναυτία-έμετος, ερυγές, περιομφαλικό άλγος, πόνος στο στήθος.

Υλικά

Για την διερεύνηση της λοίμωξης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά μη επεμβατικές μέθοδοι.

Η διενέργεια δοκιμασίας αναπνοής ουρίας (Urea Breath Test) με τη χρήση του helicobacter test INFAI 75mg powder for oral solution ^{13}C -Urea.

Οι συμμετέχοντες που υποβλήθηκαν στη δοκιμασία αναπνοής δεν είχαν λάβει αντιβιοτικά και ενώσεις βισμούθιου για 2 μήνες, ανταγωνιστές υποδοχέα H_2 και αναστολείς της αντλίας πρωτονίων καθώς και αντιόξινα τουλάχιστον για 2 εβδομάδες, συμμετείχαν μετά από τουλάχιστον 8 ώρες νηστείας, κατόπιν ραντεβού στα εξωτερικά ιατρεία της παιδιατρικής κλινικής και της ηπατογαστρεντερολογικής κλινικής και υποβάλλονταν στη διαδικασία της δοκιμασίας που διαρκούσε περίπου 40 λεπτά.

Η δοκιμασία αρχίζει με τη συλλογή δειγμάτων για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών “τιμή 00 λεπτών”. εκπνέοντας στο δοχείο δείγματος με την χρήση σωληναρίου και κλείνοντας το αμέσως σε χρόνο λιγότερο από 30 λεπτά διότι περισσότερο αλλοιώνεται το αποτέλεσμα, κατόπιν λαμβάνουν 200ml χυμό πορτοκαλιού και στη συνέχεια τη σκόνη της ^{13}C -ουρίας διαλυμένη με 30 ml νερού. Τριάντα λεπτά μετά τη λήψη του δοκιμαστικού διαλύματος γινόταν η συλλογή των δειγμάτων “τιμή 30λεπτών”

Η ανάλυση των δειγμάτων αναπνοής γινόταν με τη μέθοδο φασματογραφίας μάζας λόγου ισοτόπων (Isotop Ratio Mass Spectrometry – IRMS). Κρίσιμο σημείο για τη διάκριση αρνητικού και θετικού αποτελέσματος ως προς την παρουσία του βακτηριδίου *Helicobacter pylori*, καθορίστηκε στην τιμή 4‰ της διαφοράς Δδ (μεταξύ των τιμών για «00 λεπτά» και για «30 λεπτά»), γεγονός που σημαίνει ότι η αύξηση της τιμής Δδ κατά ποσοστό μεγαλύτερο από 4‰ δηλώνει λοίμωξη (ευαισθησία 96,5-97,9% και ειδικότητα 96,7-100%)

Ανίχνευση αντιγόνου του *H.pylori* στα κόπρανα

(one step *H.pylori* Antigen Rapid Test in human fecal specimen)

Η ανίχνευση του αντιγόνου στα κόπρανα έγινε με τη χρήση του SD Bioline *H.pylori* AgKit το οποίο έχει 100% ευαισθησία και 97,8% ειδικότητα. Η συλλογή του δείγματος γινόταν σε αποστειρωμένα δοχεία κοπράνων και εξεταζόταν

καθημερινά. Το δείγμα κοπράνων φυλασσόταν σε ψυγείο 2-8 °C το πολύ για 72 ώρες.

Το test SD Bioline αποθηκεύονταν σε 2-8 °C σε ξηρό χώρο χωρίς υγρασία και θερμότητα χωρίς να αφαιρεθεί η συσκευασία αλουμινίου.

Ένα μέρος των κοπράνων περίπου 50mg λαμβάνονταν με στυλεό εκεί όπου υπήρχε η μεγαλύτερη έκκριση κάτω από οπτικό έλεγχο. Τοποθετούνταν κατόπιν σε ειδικό διαλύτη δοκιμασίας και μετά από 5 λεπτά προσθέταμε τρεις σταγόνες του διαλείμματος στη συσκευή δοκιμής. Το αποτέλεσμα ερμηνεύονταν μετά από 10-15 λεπτά. Να σημειωθεί ότι πάντα η γραμμή ελέγχου μετά την δοκιμασία πρέπει να εμφανίζεται, για να είμαστε σίγουροι για το αποτέλεσμα, αλλιώς το test επαναλαμβάνεται με καινούργιο kit.

Ενδοσκοπήσεις και ιστολογικές εξετάσεις

Οι ενδοσκοπήσεις γινόταν στην ηπατογαστρεντερολογική μονάδα του Π.Γ.Ν. Ιωαννίνων και στο χειρουργείο όταν χρειαζόταν μέθη στα μικρά παιδιά από έναν παιδογαστρεντερολόγο και έναν γαστρεντερολόγο ενηλίκων. Πάντα η έγγραφη συγκατάθεση των γονέων προηγούνταν του ελέγχου μετά από πλήρη ενημέρωση για το σκοπό και τις μεθόδους της μελέτης.

Κατά την διάρκεια της ενδοσκόπησης λαμβάνοντας δύο δείγματα από το άντρο για ιστολογική και για τη μέθοδο ταχείας ουρεάσης (CLO test) και ένα από το σώμα του στομάχου.

Επίσης λαμβάνονταν δείγματα βιοψίας και από το δωδεκαδάκτυλο. Σε 20 ασθένειες από αυτούς που ενδοσκοποπήθηκαν πάρθηκε και ένα επιπλέον δείγμα ιστού για καλλιέργεια με ξεχωριστή λαβίδα βιοψίας για τυχόν ύπαρξη του ελικοβακτηριδίου. Δυστυχώς όμως η καλλιέργεια του ελικοβακτηριδίου είναι μία μέθοδος αρκετά ειδική και χρονοβόρα. Παρά τις φιλότιμες προσπάθειές μας με ειδικά τριβλία, ταχύτατη άσηπτη λήψη ιστού βιοψίας σε αποστειρωμένο δοχείο με NaCl 0.9% όπως ορίζεται, με έντονη ανάδευση (χωρίς όμως τη χρήση μικρών αποστειρωμένων γυάλινων σφαιρών που βοηθούν στην επεξεργασία της βιοψίας ή άλλους ηλεκτρικούς λειοτριβητές) και καλλιέργεια για 7 ημέρες, σε λίγα από αυτά καταφέραμε να καλλιεργήσουμε το ελικοβακτηρίδιο.

Τα δείγματα στέλνονταν στο παθολογοανατομικό τμήμα του νοσοκομείου

Τα δείγματα μονιμοποιήθηκαν σε 10% διάλυμα φορμόλης και στη συνέχεια σε

παραφίνη. Στη συνέχεια ελήφθησαν ιστολογικές τομές πάχους 4μm οι οποίες τοποθετήθηκαν σε αντικειμενοφόρες γυάλινες πλάκες και αποπαραφινώθηκαν. Η ανίχνευση του ελικοβακτηριδίου έγινε με May-Grunwald Giemsa μέθοδο, ενώ η παθολογία του βλεννογόνου αξιολογήθηκε σύμφωνα με το αναθεωρημένο κατά Sydney System (114).

Μία βιοψία άντρου τοποθετούνταν σε ειδικό πλακίδιο (CLO test) σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και γινόταν ταχεία ανίχνευση της δραστηριότητας της ουρεάσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με τη χρωματική αλλαγή του τεστ μία ώρα μετά τον εμβολισμό του δείγματος και έως 24 ώρες το αργότερο.

Με την συγκατάθεση των συμμετεχόντων λαμβάνοντας δείγματα και για αιματολογικές εξετάσεις όπως γενική αίματος, TKE, CRP και βιοχημικός έλεγχος (Πίνακας 29)

Διαγνωστική ακρίβεια

Όσον αφορά τη διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων που χρησιμοποιήσαμε, σύμφωνα με τον ορισμό της ευαισθησίας και της ειδικότητας (Ασκληπιακό Πάρκο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών) (346) και προκειμένου να συγκριθούν οι εργαστηριακές δοκιμασίες μεταξύ τους, για να αποφασιστεί το ποιά δίνει τα πιο αξιόπιστα αποτελέσματα, έχουν επινοηθεί οι όροι της ευαισθησίας (sensitivity) και της ειδικότητας (specificity).

Μια εργαστηριακή εξέταση θεωρείται ευαίσθητη, όταν μπορεί να εντοπίσει με επιτυχία τα θετικά αποτελέσματα. Η ευαίσθητη εξέταση, επομένως, έχει όσο το δυνατόν λιγότερα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Αντίθετα, μια εξέταση θεωρείται ειδική, όταν μπορεί να εντοπίσει με επιτυχία τα αρνητικά αποτελέσματα όταν ελέγχεται όμως μεγάλος αριθμός θετικών και αρνητικών δειγμάτων. Η ειδική εξέταση, επομένως, έχει όσο το δυνατόν λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Η ποσοτική εκτίμηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας γίνεται με τη χρησιμοποίηση του παρακάτω τετράπτυχου (Πίνακας 5).

Έστω:

1. **a** : τα αληθώς θετικά αποτελέσματα
2. **b** : τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα
3. **c** : τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα

4. **d** : τα αληθώς αρνητικά αποτελέσματα
5. **a+c** : το σύνολο των πασχόντων
6. **b+d** : το σύνολο των μη πασχόντων

Η ευαισθησία υπολογίζεται από τη σχέση **a/(a+c)** και εκφράζεται συνήθως επί τοις εκατό.

Η ειδικότητα υπολογίζεται από τη σχέση **d/(b+d)** και εκφράζεται συνήθως επί τοις εκατό.

		TRUE DISEASE STATUS		
		POSITIVE (+)	NEGATIVE (-)	
TEST RESULT	POSITIVE (+)	TRUE POSITIVES	FALSE POSITIVES	Predictive value (+)
		(a)	(b)	a/(a + b)
	NEGATIVE (-)	FALSE NEGATIVES	TRUE NEGATIVES	Predictive value (-)
		(c)	(d)	d/(c + d)
		Sensitivity	Specificity	Prevalence
		a/(a + c)	d/(b + d)	(a + c)/(a + b + c + d)

Πίνακας 5: Ποσοτική εκτίμηση της ευαισθησίας και της ειδικότητας

Στατιστική ανάλυση

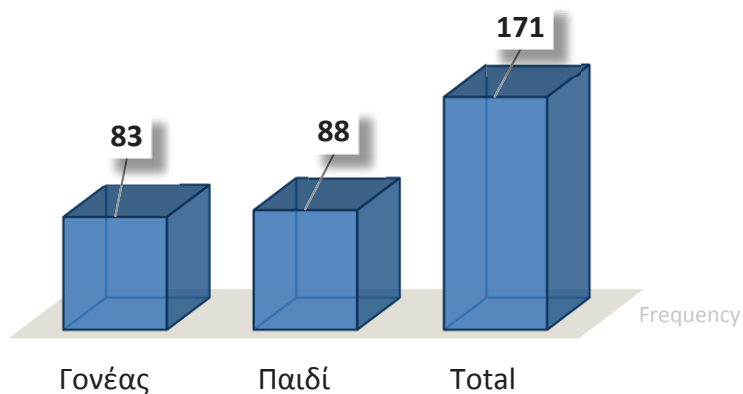
Για την ανάλυση των στοιχείων χρησιμοποιήθηκαν η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μετρήσεις. Για τις διαφορές μεταξύ των ομάδων ενδιαφέροντος χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t – test για δύο ανεξάρτητα δείγματα κατόπιν της δοκιμασίας Shapiro Wilk για την κανονικότητα των τιμών. Για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν πλήθη και ποσοστά ενώ για τις συσχετίσεις μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 τετράγωνο και εναλλακτικά ο έλεγχος Fisher's Exact test ανάλογα με την πληρότητα των προϋποθέσεων. Σε όλες τις περιπτώσεις το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε ίσο με 0.05 και τα αποτελέσματα παράχθηκαν με χρήση του στατιστικού λογισμικού SPSS v21.0

Αποτελέσματα

Στη μελέτη μας έγινε έλεγχος σε 43 οικογένειες και έλαβαν μέρος 171 άτομα (83 γονείς και 88 παιδιά) (Πίνακας 6-Σχήμα 3).

Πληθυσμός μελέτης					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Γονέας	83	48,53	48,53	48,5
	Παιδί	88	51,46	51,46	100
Total		171	100	100	

Πίνακας 6



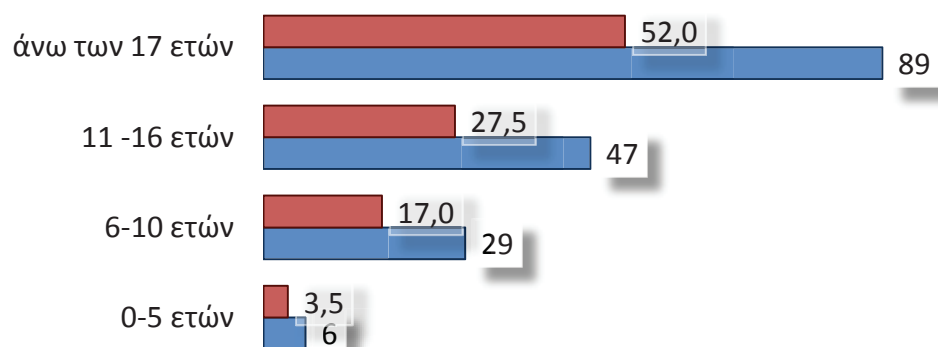
ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σχήμα 3

Η ηλικιακή ομάδα της έρευνάς μας (Πίνακας 7) αποτελούνταν στην ομάδα 0-5 ετών από 6 (3,5%) παιδιά, στην ομάδα 0-10 ετών 29 (17%) παιδιά, στην ομάδα 10-16 ετών από 47 (27,5%) παιδιά ενώ η ομάδα άνω των 16 ετών περιείχε 89 (52,0%) άτομα (Σχήμα 4, Σχήμα 5)

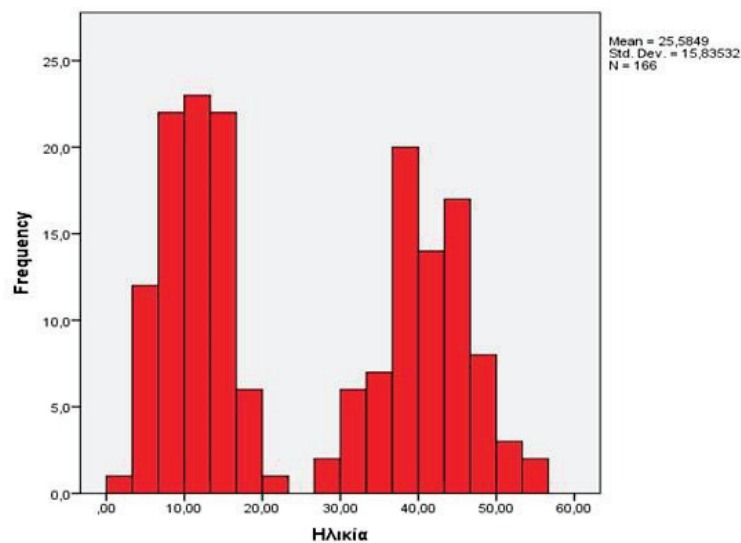
Ηλικιακή ομάδα				
	Ηλικιακή ομάδα	Frequency	Percent	Valid Percent
Valid	0-5 ετών	6	3,5	3,5
	6-10 ετών	29	17,0	17,0
	11 -16 ετών	47	27,5	27,5
	άνω των 17 ετών	89	52,0	52,0
Σύνολο		171	100	

Πίνακας 7



ΗΛΙΚΙΑΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ

Σχήμα 4

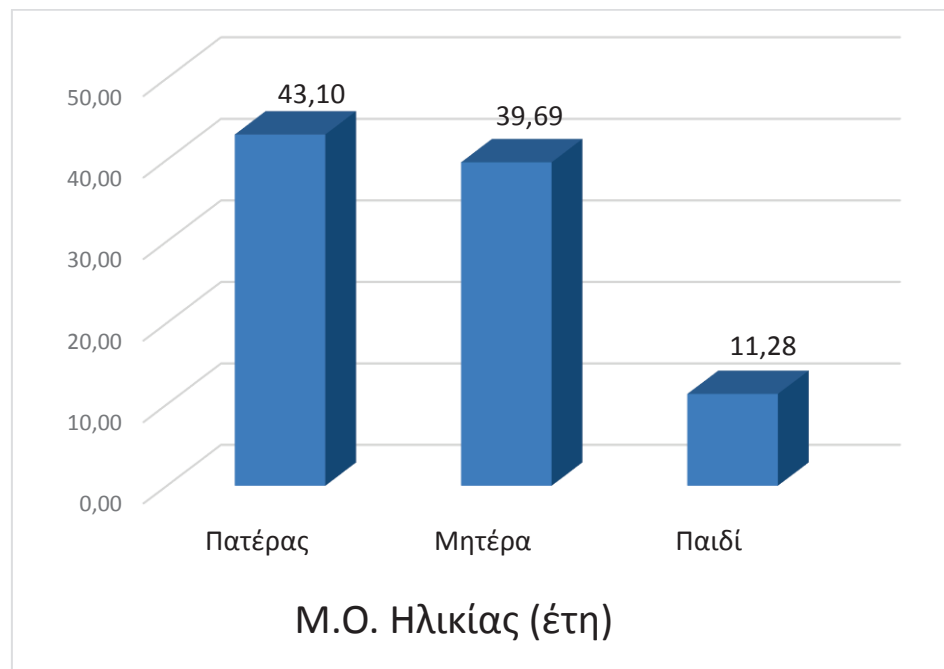


Σχήμα 5

Στον πληθυσμό της μελέτης μας (Πίνακας 8), οι 40 (23,4%) ήταν πατέρες με ΜΟ ηλικίας 43,10 έτη (από 30,44 έως 54,63 έτη), οι 43 (25,1%) ήταν μητέρες με μέσο όρο ηλικίας ΜΟ 39,69 έτη (από 28,98 έως 53,39 έτη) και τέλος τα παιδιά που εξετάστηκαν ήταν 88 (51,5%) με ΜΟ ηλικίας τα 11,28 έτη (από 1,5 έως 21 έτη) (Σχήμα 6).

Descriptive Statistics					
Ιδιότητα ασθενούς		N	Minimum	Maximum	Mean Std. Deviation
Πατέρας	Ηλικία	40	30,44	54,63	43,1037
	Valid N (listwise)	40			5,75039
Μητέρα	Ηλικία	43	28,28	53,39	39,6934
	Valid N (listwise)	43			5,2536
Παιδί	Ηλικία	88	1,46	21,09	11,2843
	Valid N (listwise)	88			4,08022

Πίνακας 8

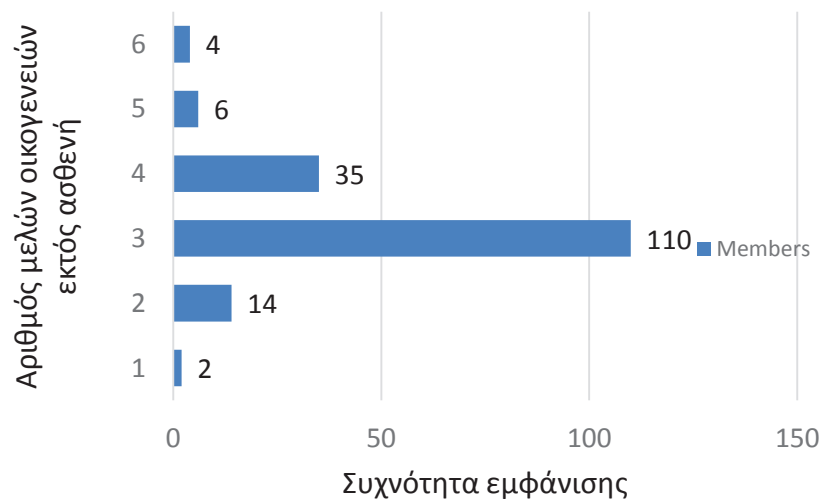


Σχήμα 6

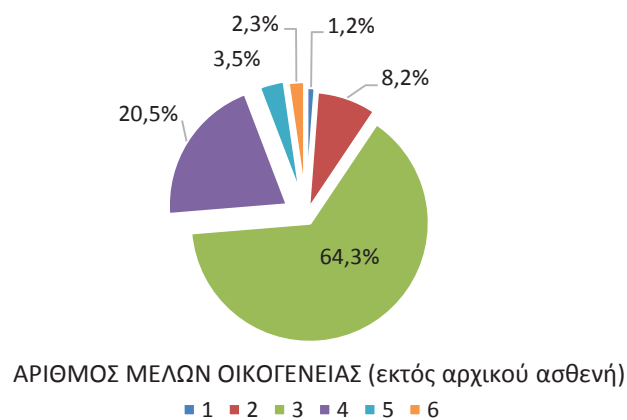
Ο μέσος αριθμός των μελών της οικογένειας, ήταν 4 άτομα (110 άτομα - 64,3%) ενώ η διακύμανση της οικογένειας ήταν από 2 έως 7 μέλη (Πίνακας 9, Σχήμα 7, Σχήμα 8).

	Members	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	2	1,2	1,2	1,2
	2	14	8,2	8,2	9,4
	3	110	64,3	64,3	73,7
	4	35	20,5	20,5	94,2
	5	6	3,5	3,5	97,7
	6	4	2,3	2,3	100
Total		171	100	100	

Πίνακας 9



Σχήμα 7



Σχήμα 8

Στο σύνολο της έρευνάς μας, τα 91 άτομα ήταν άρρενες (53,2%) ενώ τα 80 ήταν θήλεα (46,8%) (Πίνακας 10, Σχήμα 9).

	Φύλο	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Άρρεν	91	53,2	53,2	53,2
	Θήλυ	80	46,8	46,8	100
Total		171	100	100	

Πίνακας 10



Σχήμα 9

Τα 100 από τα 171 άτομα (58,5%) διέμεναν σε αγροτική περιοχή ενώ οι υπόλοιποι 71 (41,5%) διέμεναν σε αστική (Πίνακας 11, Σχήμα 10).

	Διαμονή σε αγροτική περιοχή	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	71	41,5	41,5	41,5
	Ναι	100	58,5	58,5	100
Total		171	100	100	

Πίνακας 11

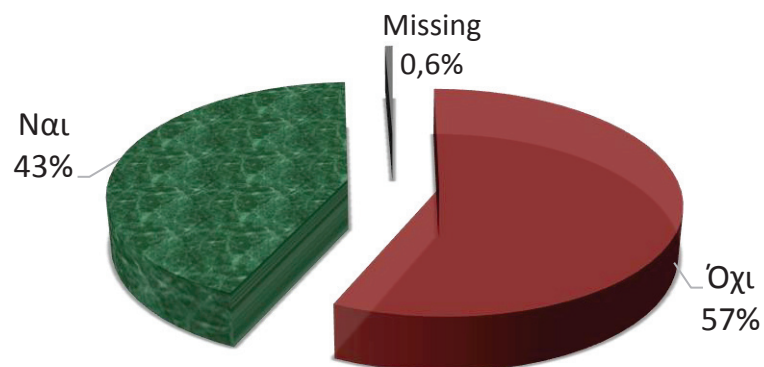


Σχήμα 10

Η συχνή επαφή με ζώα και η διαμονή τους με κατοικίδια όπως σκύλος ή γάτα και με οικόσιτα όπως κόττες, πρόβατα ή αγελάδες (Πίνακας 12, Σχήμα 11), ήταν σε 73/171 (43%) περιπτώσεις ενώ οι υπόλοιποι 97 (57%) δεν είχαν κατοικίδια ενώ ένας δεν απάντησε.

	Διαμονή με ζώα	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	97	56,7	57,1	57,1
	Ναι	73	42,7	42,9	100
	Total	170	99,4	100	
Missing	System	1	0,6		
	Total	171	100		

Πίνακας 12



Διαμονή με ζώα ή κατοικίδια

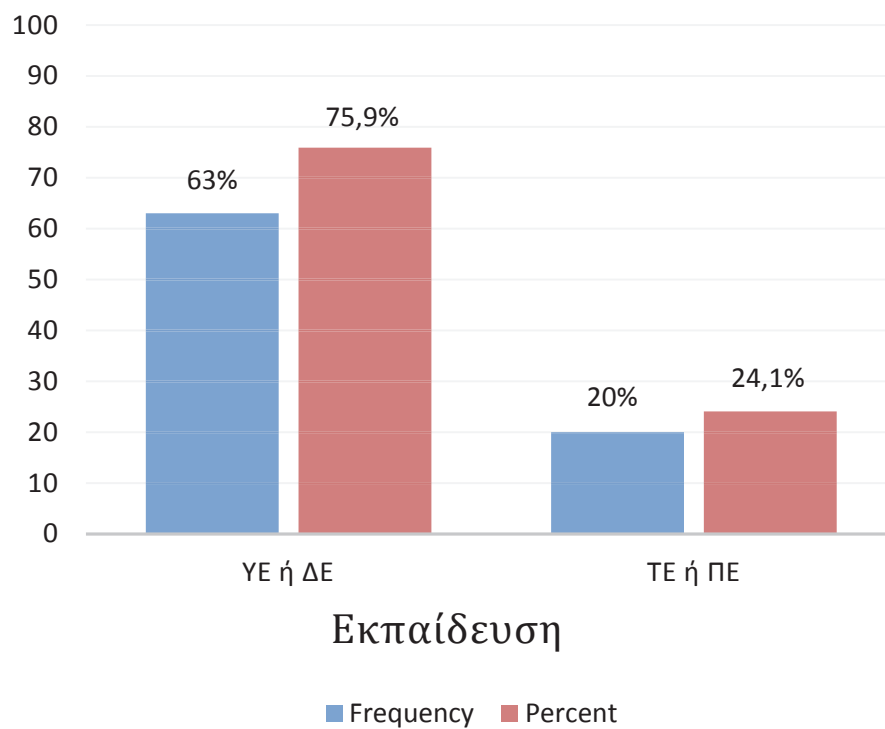
■ Όχι ■ Ναι ■ Missing

Σχήμα 11

Από τους γονείς οι 63 (75,9%) ήταν απόφοιτοι υποχρεωτικής και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης ενώ οι 20 (24,1%) ήταν απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης (Πίνακας 13, Σχήμα 12).

	Εκπαίδευση	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	ΥΕ ή ΔΕ	63	75,9	75,9	75,9
	ΤΕ ή ΠΕ	20	24,1	24,1	100
Total		83	100	100	

Πίνακας 13



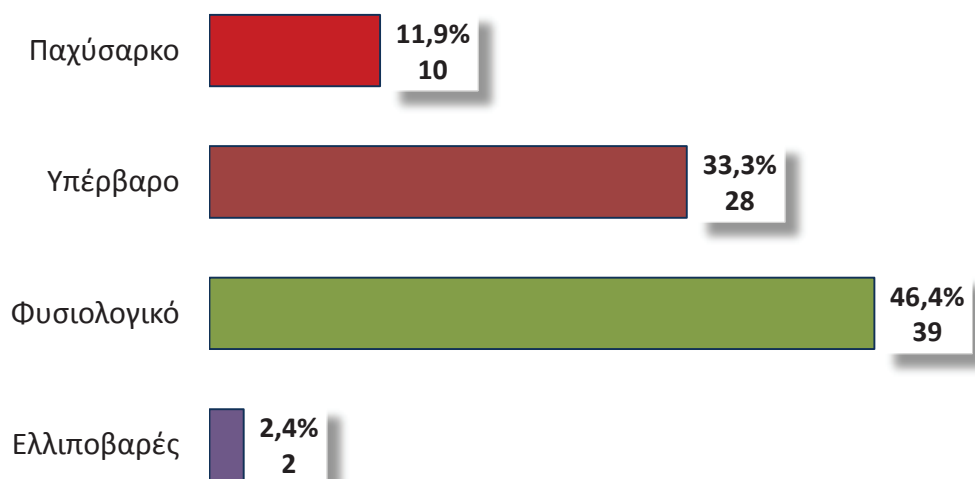
Σχήμα 12

Ο δείκτης μάζας-σώματος BMI των ενηλίκων (άνω των 18 ετών) που συμμετείχαν (Πίνακας 14, Σχήμα 13) ήταν στα πλαίσια του φυσιολογικού σε 39 περιπτώσεις (49,4%), παχύσαρκοι ήταν μόνο 10 (12,7%) και ελλιποβαρείς μόνο 2 περιπτώσεις (2,5%) ενώ οι υπόλοιποι ήταν υπέρβαροι (35,4%).

		BMI category ^a			
	Ηλικιακή ομάδα = Ενήλικας	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ελλιποβαρές	2	2,4	2,5	2,5
	Φυσιολογικό	39	46,4	49,4	51,9
	Υπέρβαρο	28	33,3	35,4	87,3
	Παχύσαρκο	10	11,9	12,7	100
Total		79	94	100	
Missing	System	5	6		
Total		84	100		

a. Ηλικιακή ομάδα = Ενήλικας

Πίνακας 14



BMI - ΕΝΗΛΙΚΩΝ

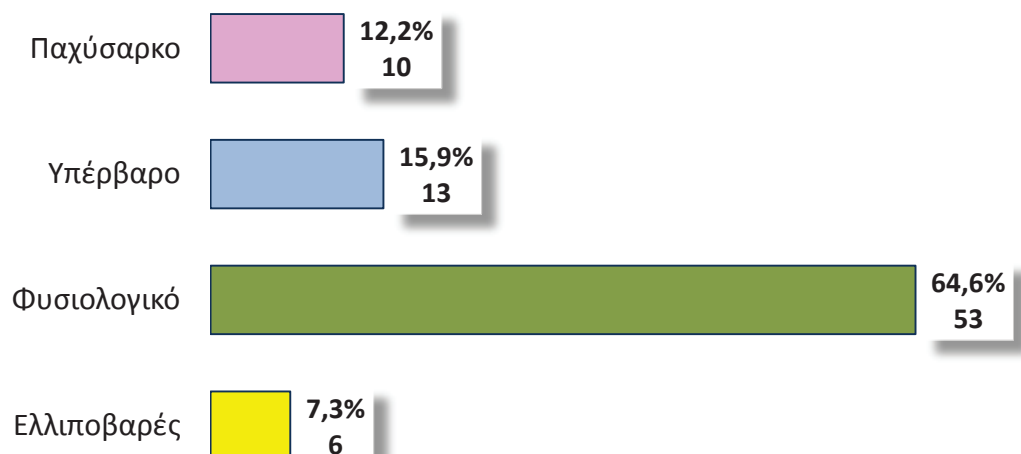
Σχήμα 13

Το BMI στα παιδιά, σύμφωνα με την κατάταξή τους στους πίνακες ανάπτυξης (Πίνακας 15, Σχήμα 14), ήταν σε 53 (64,6%) περιπτώσεις σε φυσιολογικό επίπεδο, σε 13 (15,9%) περιπτώσεις ήταν υπέρβαρα, σε 10 περιπτώσεις (12,2%) ήταν παχύσαρκα ενώ μόλις 6 παιδιά (7,3%) ήταν ελλιποβαρή.

BMI category ^a					
	Ηλικιακή ομάδα = Παιδί	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Ελλιποβαρές	6	7,3	7,3	7,3
	Φυσιολογικό	53	64,6	64,6	72
	Υπέρβαρο	13	15,9	15,9	87,8
	Παχύσαρκο	10	12,2	12,2	100
Total		82	100	100	

a. Ηλικιακή ομάδα = Παιδί

Πίνακας 15



BMI - ΠΑΙΔΙΩΝ

Σχήμα 14

Μεταδοτικότητα

Όσον αφορά τη μεταδοτικότητα της λοίμωξης στη μελέτη μας σύμφωνα με τους κανόνες της στατιστικής ανάλυσης, η μεταδοτικότητα μετράται στο σύνολο των συμμετεχόντων και στη συνέχεια εξετάζονται παράγοντες που μπορεί να την επηρεάζουν. Συγκεκριμένα εξετάζεται η επίδραση: α) του συνόλου των μελών της οικογένειας β) του BMI του κάθε μέλους (σε συνεχή και κατηγορική κλίμακα) γ) της ηλικίας του κάθε μέλους (σε συνεχή και κατηγορική κλίμακα) δ) της διαμονής σε αστική ή αγροτική περιοχή ε) της διαμονής με ζώα ή χωρίς και στ) του μορφωτικού επιπέδου.

Από τα αποτελέσματα που ακολουθούν φαίνεται ότι σημαντική ήταν η επίδραση του αριθμού των μελών της οικογένειας ($p=0,013$) ως προς τη μεταδοτικότητα της λοίμωξης, ενώ δεν έλαβε ρόλο το BMI του κάθε μέλους ούτε και η ηλικία του (Πίνακας 16, Πίνακας 17)

Group Statistics					
	Μετάδοση	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Σύνολο μελών οικογένειας	Όχι	79	4,14	0,823	0,094
	Ναι	49	4,49	0,674	0,094
BMI	Όχι	69	22,1483	5,18763	0,62452
	Ναι	51	22,7593	5,01931	0,70284
Ηλικία	Όχι	75	24,6323	15,6249	1,84141
	Ναι	53	27,86	16,23681	2,27361

Πίνακας 16

Independent Samples Test								
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
								Lower Upper
Σύνολο μελών οικογένειας	1,105	0,295	-2,507	126	0,013	-0,347	0,139	-0,621 -0,073
BMI	0,042	0,838	-0,647	118	0,519	-0,61099	0,94492	-2,482 1,26021
Ηλικία	0,209	0,648	-1,111	121	0,269	-3,2277	2,90649	-8,982 2,52646

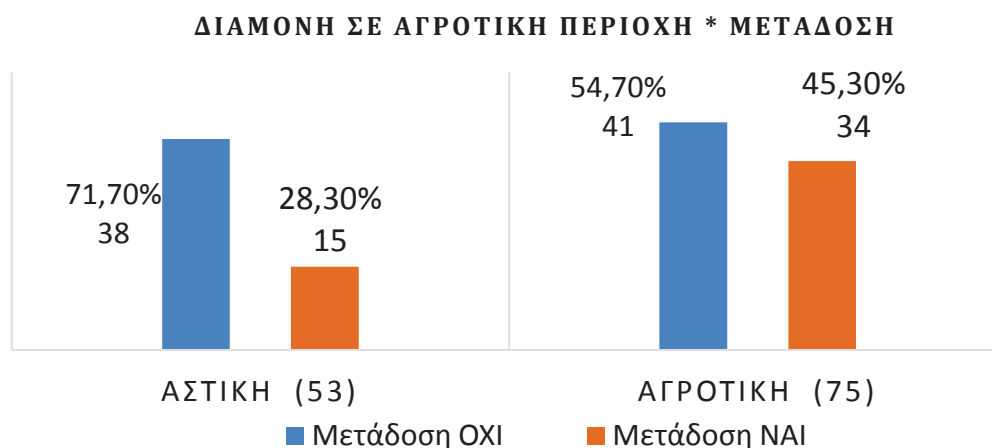
Πίνακας 17

Διαμονή σε αγροτική περιοχή ως προς τη μετάδοση:

Οριακά σημαντική ήταν η επίδραση του τύπου διαμονής σε αστική ή αγροτική ($p=0,061$) (Πίνακας 19). Εκτός από τους αρχικούς ασθενείς, η μετάδοση σε μέλη της ίδιας οικογένειας που ζούσαν σε αγροτικό περιβάλλον έγινε σε 34/75 (45,3%) άτομα ενώ σε αστική περιοχή μόνο σε 15/75 (28,3%) άτομα (Πίνακας 18, Σχήμα 15)

Crosstab					
		Μετάδοση			
			Μετάδοση ΟΧΙ	Μετάδοση ΝΑΙ	Total
Διαμονή σε αγροτική περιοχή	ΑΣΤΙΚΗ	Count	38	15	53
		% within Διαμονή σε χωριό	71,70%	28,30%	100,00%
	ΑΓΡΟΤΙΚΗ	Count	41	34	75
		% within Διαμονή σε χωριό	54,70%	45,30%	100,00%
Total	Count		79	49	128
	% within Διαμονή σε χωριό		61,70%	38,30%	100,00%

Πίνακας 18



Σχήμα 15

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,518 ^a	1	0,061		
Continuity Correction ^b	2,864	1	0,091		
Likelihood Ratio	3,569	1	0,059		
Fisher's Exact Test				0,069	0,045
Linear-by-Linear Association	3,491	1	0,062		
N of Valid Cases	128				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 21,12.

b. Computed only for a 2x2 table

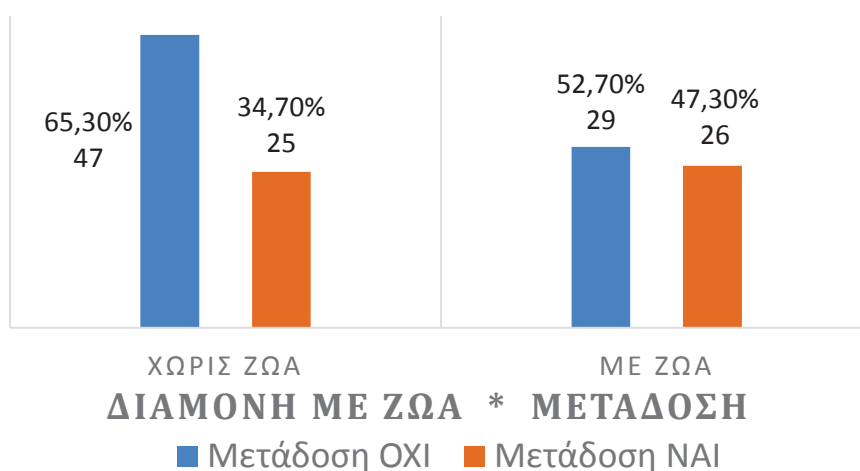
Πίνακας 19

Διαμονή σε περιβάλλον με ζώα ως προς τη μετάδοση

Η συχνή επαφή με ζώα και η παρουσία κατοικίδιων ή οικόσιτων στο σπίτι φαίνεται ότι δεν επηρεάζει τη μετάδοση της νόσου στον άνθρωπο (Πίνακας 21). Όπως φαίνεται, μόνο σε 51/127 (40,2%) που ζούσαν με αυτά μεταδόθηκε ενώ 76/127 (59,8%) δεν επηρεάστηκαν από αυτό το γεγονός (Πίνακας 20, Σχήμα 16).

Crosstab					
		Μετάδοση		Total	
		Μετάδοση ΟΧΙ	Μετάδοση		
Διαμονή με ζώα ως προς τη μετάδοση	ΧΩΡΙΣ ΖΩΑ	Count	47	25	72
		% within Διαμονή με ζώα	65,30%	34,70%	100,00%
	ΜΕ ΖΩΑ	Count	29	26	55
		% within Διαμονή με ζώα	52,70%	47,30%	100,00%
Total		Count	76	51	127
		% within Διαμονή με ζώα	59,80%	40,20%	100,00%

Πίνακας 20



Σχήμα 16

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	2,044 ^a	1	0,153		
Continuity Correction ^b	1,555	1	0,212		
Likelihood Ratio	2,041	1	0,153		
Fisher's Exact Test				0,201	0,106
Linear-by-Linear Association	2,028	1	0,154		
N of Valid Cases	127				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 22,09.

b. Computed only for a 2x2 table

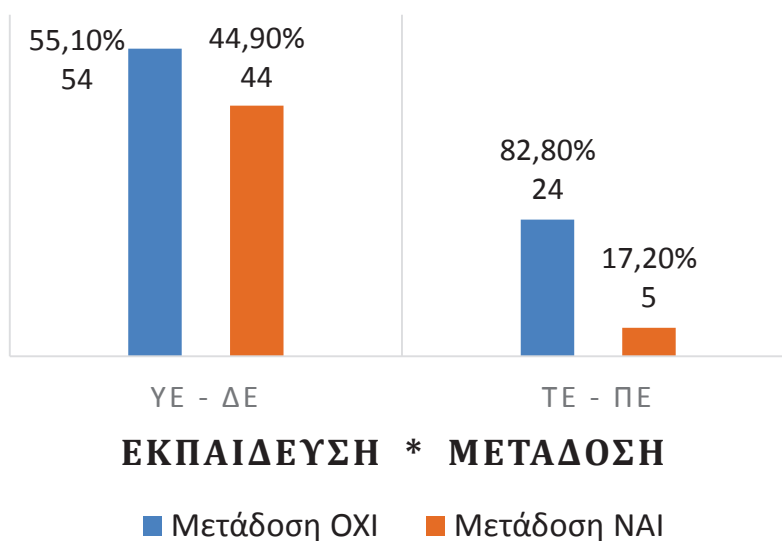
Πίνακας 21

Το εκπαιδευτικό επίπεδο της οικογένειας ως προς τη μετάδοση:

Υψηλό ρόλο παίζει το μορφωτικό επίπεδο ($p=0,015$) (Πίνακας 23) στη μετάδοση της λοίμωξης. Από τους 92 νοσούντες οι 44 (44,9%) ανήκαν σε οικογένεια με μόρφωση υποχρεωτικής ή δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, ενώ οι 5/29 (17,2%) ανήκαν σε οικογένεια με πανεπιστημιακή εκπαίδευση (Πίνακας 22, Σχήμα 17).

Crosstab					
		Μετάδοση			
			Μετάδοση ΟΧΙ	Μετάδοση ΝΑΙ	Total
Εκπαίδευση	ΥΕ - ΔΕ	Count	54	44	98
		% within Εκπαίδευση	55,10%	44,90%	100,00%
	ΤΕ - ΠΕ	Count	24	5	29
		% within Εκπαίδευση	82,80%	17,20%	100,00%
		Count	78	49	127
Total		% within Εκπαίδευση	61,40%	38,60%	100,00%

Πίνακας 22



Σχήμα 17

Chi-Square Tests					
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,927 ^a	1	0,015		
Continuity Correction ^b	4,924	1	0,026		
Likelihood Ratio	6,333	1	0,012		
Fisher's Exact Test				0,018	0,012
Linear-by-Linear Association	5,88	1	0,015		
N of Valid Cases	127				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,65.

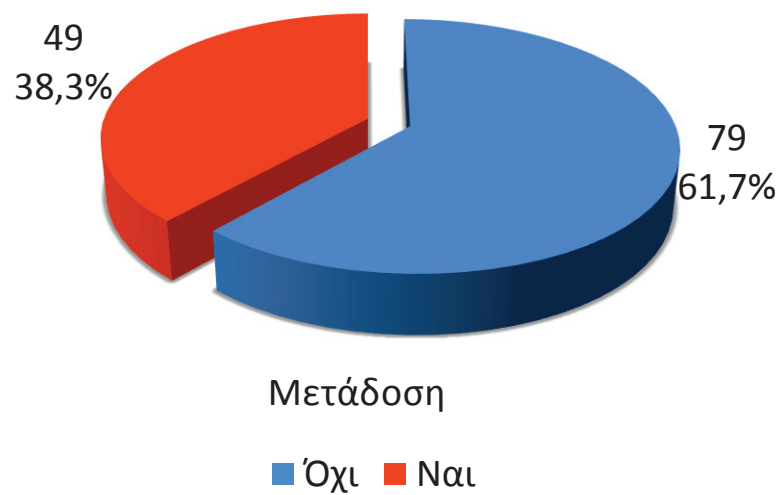
b. Computed only for a 2x2 table

Πίνακας 23

Από τα 171 άτομα, τα 92 (53,8%) ήταν θετικά σε λοίμωξη HP (Πίνακας 24). Η μετάδοση της νόσου από τους αρχικούς ασθενείς, ο αριθμός των οποίων ήταν 43, έγινε σε 49 άτομα (38,3%) ενώ σε 79 άτομα (61,7%) δεν μεταδόθηκε (Σχήμα 18).

Μετάδοση					
	Μετάδοση	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Όχι	79	46,2	61,7	60,2
	Ναι	49	28,7	38,3	100
	Total	128	74,9	100	
Missing	Αρχικός ασθενής	43	25,1		
	Total	171	100		

Πίνακας 24

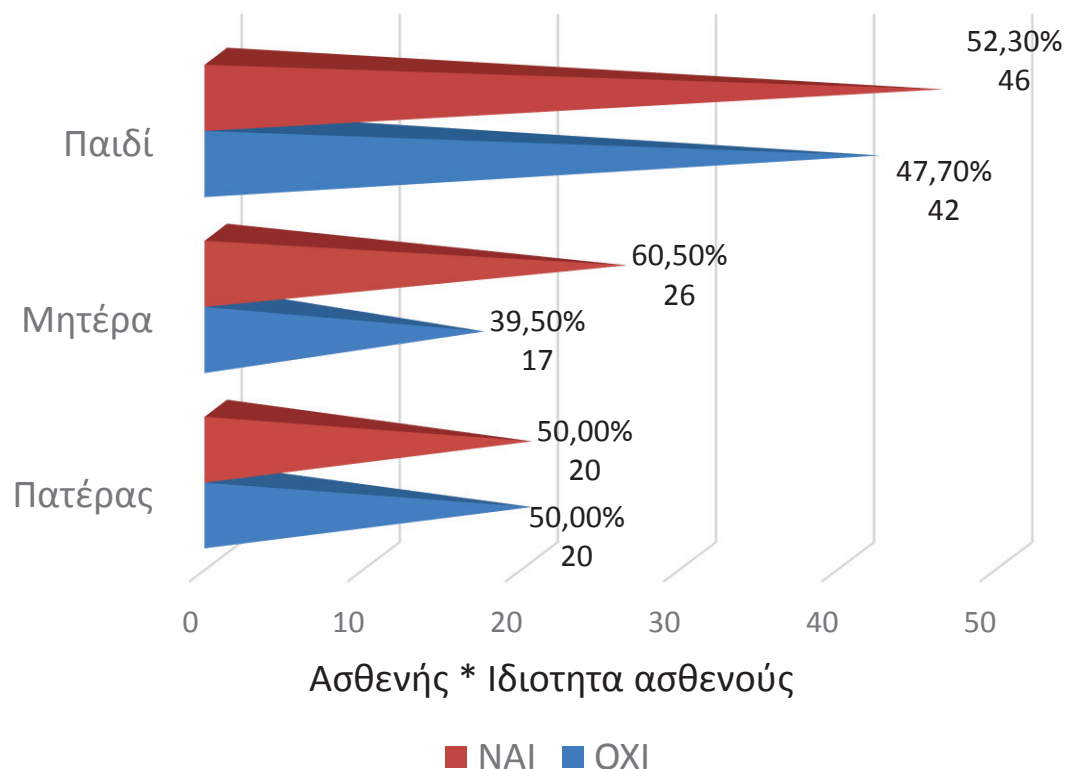


Σχήμα 18

Σχετικά με την ιδιότητα των ασθενών και τον ρόλο τους μέσα στην οικογένεια, τα στοιχεία μας, έδειξαν ότι συνολικά νοσούσαν 92/171 (53,8%) από τα οποία 46/88 (52,3%) ήταν παιδιά, οι 26/43 (60,5%) ήταν μητέρες και 20/40 (50%) ήταν πατέρες (Πίνακας 25, Σχήμα 19).

Ασθενής * Ιδιότητα ασθενούς						
Ασθενής			Ιδιότητα ασθενούς			Σύνολο
			Πατέρας	Μητέρα	Παιδί	
			Όχι	Πλήθος % within Ιδιότητα ασθενούς	20 50,00%	17 39,50%
Ασθενής	Ναι	Πλήθος % within Ιδιότητα ασθενούς	20 50,00%	26 60,50%	46 52,30%	92 53,80%
		Πλήθος % within Ιδιότητα ασθενούς	40 100,00%	43 100,00%	88 100,00%	171 100,00%
Σύνολο		Πλήθος % within Ιδιότητα ασθενούς	40 100,00%	43 100,00%	88 100,00%	171 100,00%

Πίνακας 25

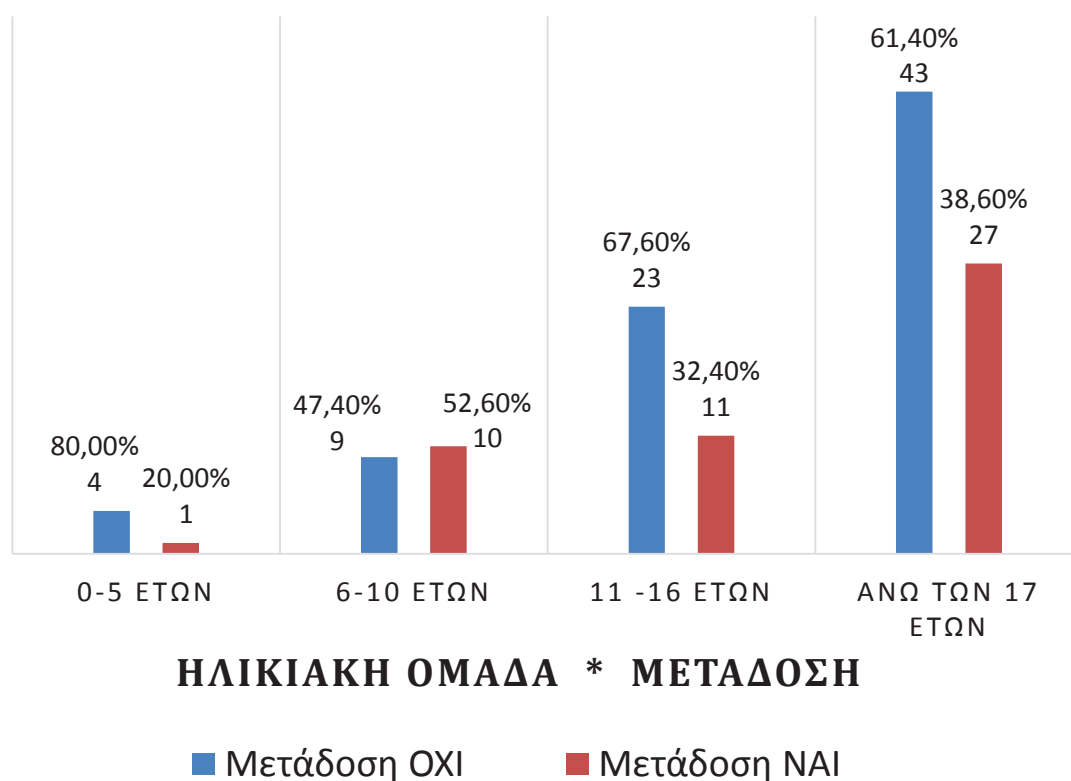


Σχήμα 19

Δε φαίνεται να προκύπτει από τη μελέτη μας ότι η μετάδοση της λοίμωξης γίνεται σε μια συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα παιδιών (Πίνακας 26, Σχήμα 20).

Ηλικιακή ομάδα * Μετάδοση		Μετάδοση		Σύνολο
		Μετάδοση ΟΧΙ	Μετάδοση ΝΑΙ	
Ηλικιακή ομάδα	0-5 ετών	Πλήθος 4 % within Ηλικιακή ομάδα 80,00%	1 20,00%	5 100,00%
	6-10 ετών	Πλήθος 9 % within Ηλικιακή ομάδα 47,40%	10 52,60%	19 100,00%
	11 -16 ετών	Πλήθος 23 % within Ηλικιακή ομάδα 67,60%	11 32,40%	34 100,00%
	άνω των 17	Πλήθος 43 % within Ηλικιακή ομάδα 61,40%	27 38,60%	70 100,00%
Σύνολο		Πλήθος 79 % within Ηλικιακή ομάδα 61,70%	49 38,30%	128 100,00%

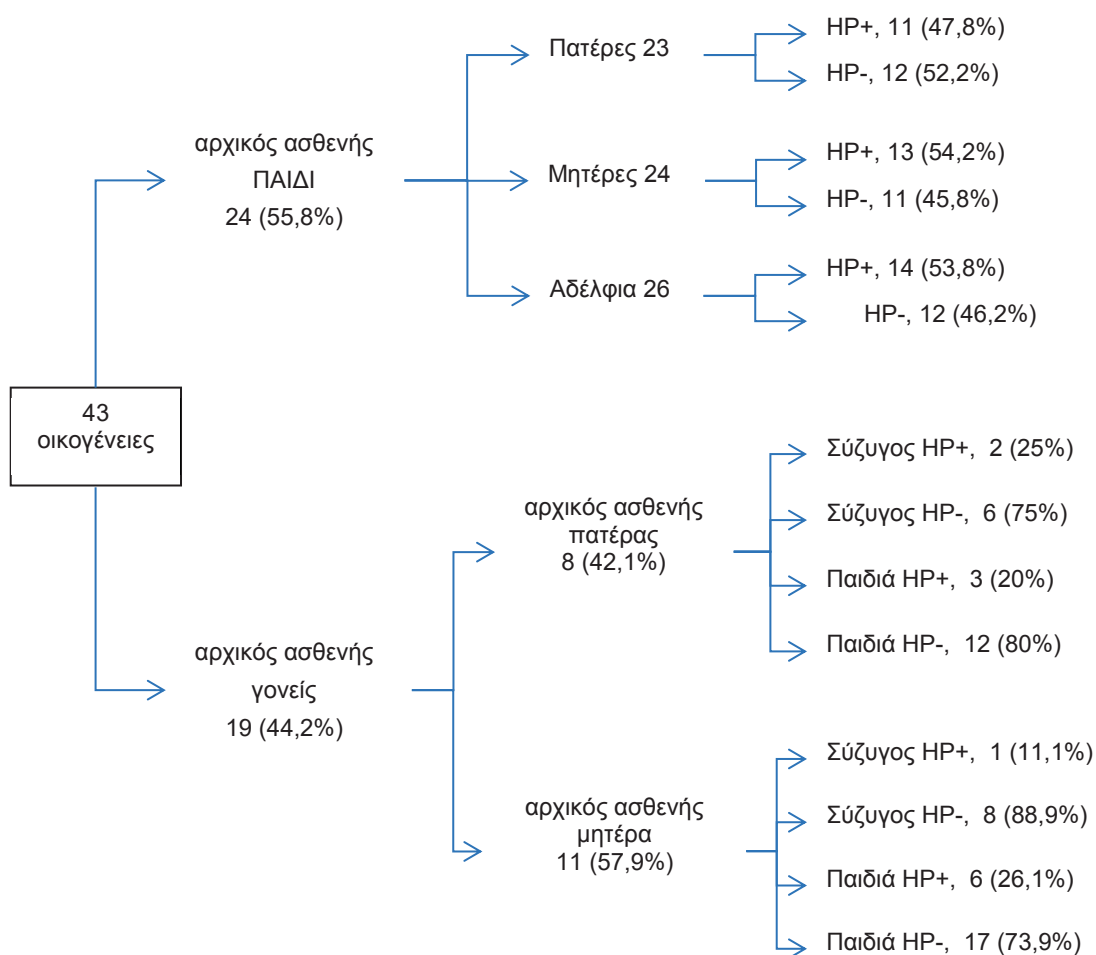
Πίνακας 26



Σχήμα 20

Η μετάδοση μέσα στην οικογένεια

Από τις 43 οικογένειες σε 24 από αυτές (55,8%) ο αρχικός ασθενής ήταν παιδί ενώ σε 19 (44,2%) ήταν γονέας εκ των οποίων 8 (42,1%) ήταν πατέρας και 11 (57,9%) ήταν μητέρα. Στις περιπτώσεις που αρχικός ασθενής ήταν γονέας, τα παιδιά και ο άλλος γονέας είχαν λιγότερες πιθανότητες να είναι θετικοί ενώ στις οικογένειες που αρχικός ασθενής ήταν παιδί φαίνεται ότι υπήρχαν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν τα μέλη της οικογένειας. Στο Σχήμα 21 φαίνεται αναλυτικά η σχέση μετάδοσης της νόσου από τους αρχικούς ασθενείς που εξετάστηκαν στα υπόλοιπα μέλη των οικογενειών τους.



Σχήμα 21

Η ασθένεια των παιδιών μέσα στις οικογένειες φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 27. Τα παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν όταν και οι δύο γονείς είναι θετικοί στη λοίμωξη σε αντίθεση όταν πάσχει μόνο ο ένας ($p<0,4125$).

	Αρ. οικογεν. (%)	ασθένεια στα παιδιά			
Σύνολο	43 (100%)	Αριθμός	Θετικά (%)	Αρνητικά (%)	p
Οικογένειες που συμμετέχουν και οι δύο γονείς	40 (93%)	84	44 (52,4%)	40 (47,6%)	
Γονείς χωρίς ασθένεια	6 (15%)	10	6 (60%)	4 (40%)	
ασθένεια σε έναν εκ των δύο	24 (60%)	51	24 (47,1%)	27 (52,9%)	
(ασθένεια στη μητέρα)	14 (58%)	29	12 (41,4%)	17 (58,6%)	
(ασθένεια στον πατέρα)	10 (41,7%)	22	12 (54,5%)	10 (45,5%)	
ασθένεια και στους δύο γονείς	10 (25%)	23	14 (60,9%)	9 (39,1%)	0,4125
Οικογένειες που συμμετείχε ένας γονέας					
Μητέρες χωρίς ασθένεια/πατέρες άγνωστο	1 (2,3%)	1	1		
Μητέρες με ασθένεια/πατέρες άγνωστο	2 (4,7%)	3	1	2	

Πίνακας 27

Group Statistics						
Συγκρίσεις ασθενών – υγιών ΓΟΝΕΩΝ:						
	Ασθενής	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
Ηλικία	Όχι	41	21,14	14,68	2,29	0,001
	Ναι	31	32,96	14,53	2,61	
Βάρος	Όχι	39	55,86	22,70	3,64	0.069
	Ναι	29	65,98	21,71	4,03	
Υψος	Όχι	39	155,21	24,86	3,98	0,147
	Ναι	29	162,76	17,55	3,26	
BMI	Όχι	39	21,88	4,84	0,78	0,064
	Ναι	29	24,17	5,12	0,95	
Hct	Όχι	31	41,70	3,33	0,60	0,036
	Ναι	27	39,83	3,28	0,63	
Hgb	Όχι	31	14,22	1,20	0,22	0,01
	Ναι	27	13,34	1,32	0,26	
Fe	Όχι	29	89,66	32,17	5,97	0,025
	Ναι	21	66,00	40,01	8,73	
Feritin	Όχι	27	46,66	46,78	9,00	0,781
	Ναι	21	42,69	51,13	11,16	
B12	Όχι	23	373,83	183,78	38,32	0,153
	Ναι	22	300,86	150,44	32,07	
Φυλικό οξύ	Όχι	23	11,27	7,53	1,57	0,04
	Ναι	18	7,63	2,62	0,62	
Albumin	Όχι	13	4,48	0,27	0,08	0,044
	Ναι	11	4,24	0,28	0,08	
TKE	Όχι	21	12,10	10,21	2,23	0,444
	Ναι	17	14,76	11,01	2,67	
CRP	Όχι	19	3,11	2,18	0,50	0,808
	Ναι	15	2,93	1,83	0,47	

Πίνακας 28

Σύμφωνα με τα στοιχεία των γονέων τα αποτελέσματα των οποίων φαίνονται στον πίνακα 28, στατιστικά σημαντική διαφορά προκύπτει στην ηλικία ($p<0,001$) των ενηλίκων ασθενών (31/72) με ΜΟ $32,96\pm14,53$ έτη έναντι των υγείων με ΜΟ $21,13\pm14,68$ έτη.

Στις αιματολογικές εξετάσεις των ενηλίκων φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά ($p<0,036$) στον αιματοκρίτη των ασθενών (27/58) $39,83\pm3,27\text{mg/dl}$ έναντι των υγείων ενηλίκων $41,7\pm3,33$, όπως και στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,010$) όπου οι ασθενείς (27/58) είχαν χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη $13,34\pm1,32$ έναντι των υγείων $14,22\pm1,2$.

Ο σίδηρος ορού ($p<0,025$) είναι χαμηλότερος στους ασθενείς (21/50) 66 ± 40 έναντι των υγείων $89,66\pm32,17$. Το φυλικό οξύ όπου $p<0,040$ ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς (18/41) με τιμή $7,62\pm2,62$ έναντι των υγείων $11,26\pm7,53$. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η αλβουμίνη ορού με $p<0,044$ δείχνει να είναι μειωμένη σε ασθενείς (11/24) με τιμή $4,23\pm0,27$ έναντι των υγείων $4,47\pm0,27$. Παρόλα αυτά, οι διαφορές αυτές είναι τόσο μικρές που δεν έχουν έντονο κλινικό ενδιαφέρον, ώστε να επηρεάζεται η κλινική συμπεριφορά στον ασθενή.

Στις αιματολογικές εξετάσεις των παιδιών, προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (Πίνακας 29). Στον αιματοκρίτη ($p<0,004$) οι ασθενείς (41/73) είχαν $38,75\pm2,97$ έναντι των υγείων με $40,90\pm3,11$. Στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,002$) οι ασθενείς (41/73) είχαν $13,15\pm1,08$ έναντι των υγείων $13,98\pm1,12$. Στο σίδηρο ($p<0,019$) οι ασθενείς (35/63) είχαν $74,11\pm35,87$ έναντι των υγείων $95,36\pm33,13$.

Στους 46 ενήλικες (Πίνακας 30) που ήταν θετικοί στη λοίμωξη (26 μητέρες και 20 πατέρες) η κλινική συμπτωματολογία που αναφέρθηκε στο ιστορικό ήταν περιομφαλικό άλγος σε 4 (8,7%) περιπτώσεις, ερυγές σε 6 (13%) περιπτώσεις, ναυτία και έμετοι σε 3 (6,5%), ανορεξία και μείωση βάρους σε 3 (6,5%), δυσπεψία σε 9 (19,6%) και 1 ανέφεραν δύσσομη αναπνοή ενώ οι υπόλοιποι δεν περιέγραψαν κανένα σύμπτωμα.

Group Statistics						
Συγκρισεις ασθενών - υγείων ΠΑΙΔΙΩΝ:						
	Ασθενής	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	p-value
Ηλικία	Όχι	35	10,43	3,79	0,64	0,839
	Ναι	43	10,59	3,36	0,51	
Βάρος	Όχι	35	45,43	21,58	3,65	0,079
	Ναι	43	37,73	15,08	2,30	
Υψος	Όχι	35	145,77	25,11	4,25	0,417
	Ναι	43	141,30	23,16	3,53	
BMI	Όχι	35	19,98	4,63	0,78	0,15
	Ναι	43	18,42	4,83	0,74	
Hct	Όχι	32	40,91	3,11	0,55	0,004
	Ναι	41	38,76	2,98	0,47	
Hgb	Όχι	32	13,98	1,12	0,20	0,002
	Ναι	41	13,15	1,08	0,17	
Fe	Όχι	28	95,36	33,14	6,26	0,019
	Ναι	35	74,11	35,87	6,06	
Feritin	Όχι	27	30,13	16,41	3,16	0,078
	Ναι	37	23,57	12,90	2,12	
B12	Όχι	23	421,04	185,79	38,74	0,643
	Ναι	33	443,58	172,83	30,09	
Φυλικό οξύ	Όχι	23	13,26	7,24	1,51	0,058
	Ναι	32	9,91	4,53	0,80	
Albumin	Όχι	9	4,61	0,20	0,07	0,144
	Ναι	20	4,47	0,25	0,06	
TKE	Όχι	25	9,52	9,43	1,89	0,992
	Ναι	35	9,54	7,36	1,24	
CRP	Όχι	22	2,77	2,05	0,44	0,218
	Ναι	34	2,02	2,31	0,40	

Πίνακας 29

Συμπτώματα Ενηλίκων	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Ενήλικες - HP (+)	46	100,00%
Κοιλιακό Περιομφαλικό άλγος	4	8,70%
Ανορεξία, μείωση βάρους	3	6,50%
Οπισθοστερνικός πόνος	0	0,00%
Ναυτία έμμετοι	3	6,50%
Εριγές	6	13,00%
Δυσπεψία	9	19,60%
Δυσοσμία αναπνοής	1	2,20%

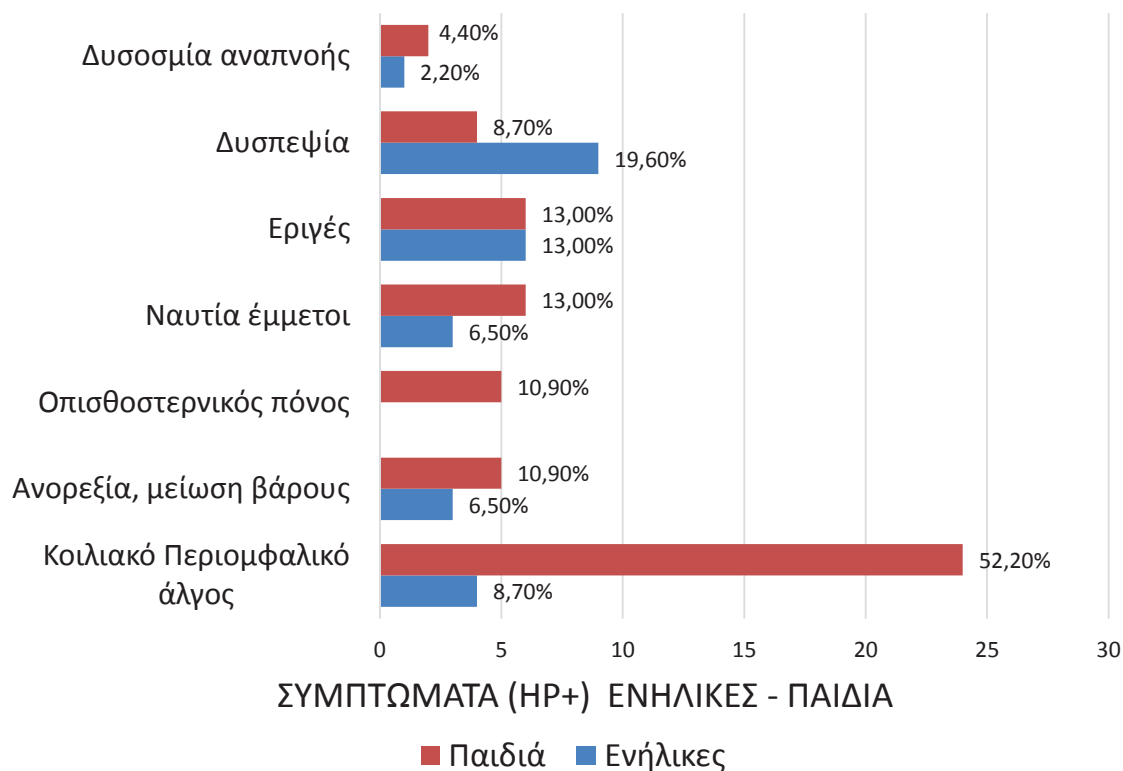
Πίνακας 30

Η κλινική συμπτωματολογία των 46 παιδιών που ήταν θετικά στη λοίμωξη και που αναφέρθηκε στο ιστορικό (Πίνακας 31) ήταν περιομφαλικό άλγος σε 24 (52,2%) περιπτώσεις, ερυγές σε 6 (13%) περιπτώσεις, ναυτία και έμετοι σε 6 (13%), ανορεξία και μείωση βάρους σε 5 (10,9%), οπισθοστερνικός πόνος-καύσος σε 5 (10,9%), δυσπεψία σε 4 (8,7%) και 2 ανέφεραν δύσσομη αναπνοή. Επί προσθέτως, τα παιδιά που βρέθηκαν αρνητικά στη λοίμωξη με το τεστ αναπνοής (^{13}C -urea) ή το αντιγόνο στα κόπρανα, δεν περιέγραψαν κανένα σύμπτωμα.

Στο Σχήμα 22 φαίνεται η κλινική συμπτωματολογία των ενηλίκων και των παιδιών

Συμπτώματα Παιδιών	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Παιδιά - HP (+)	46	100,00%
Κοιλιακό Περιομφαλικό άλγος	24	52,20%
Ανορεξία, μείωση βάρους	5	10,90%
Οπισθοστερνικός πόνος	5	10,90%
Ναυτία έμετοι	6	13,00%
Ερυγές	6	13,00%
Δυσπεψία	4	8,70%
Δυσσοσμία αναπνοής	2	4,40%

Πίνακας 31



Σχήμα 22

Από του 92 ασθενείς που νοσούσαν, υποβλήθηκαν σε γαστροσκόπηση με την έγγραφη συγκατάθεσή τους 28 ενήλικες και 22 παιδιά.

Ενδοσκοπικά στους ενήλικες 13/28 (46,4%) περιπτώσεις υπήρχε διάχυτη ερυθρότητα, 9/28 (32,1%) με γαστρίτιδα, 3/28 (10,7%) με έλκος δωδεκαδακτύλου, 2/28 (7,1%) με οζώδης διαμόρφωση ενώ σε μια μόνο περίπτωση ο βλεννογόνος ήταν φυσιολογικός (Πίνακας 32).

Ενδοσκόπηση	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Ενήλικες	28	100,00%
Ερυθρότητα	13	46,40%
Γαστρίτιδα	9	32,10%
Έλκος 12/λου	3	10,70%
Οζώδης διαμόρφωση	2	7,10%
Φυσιολογικός βλεννογόνος	1	3,50%

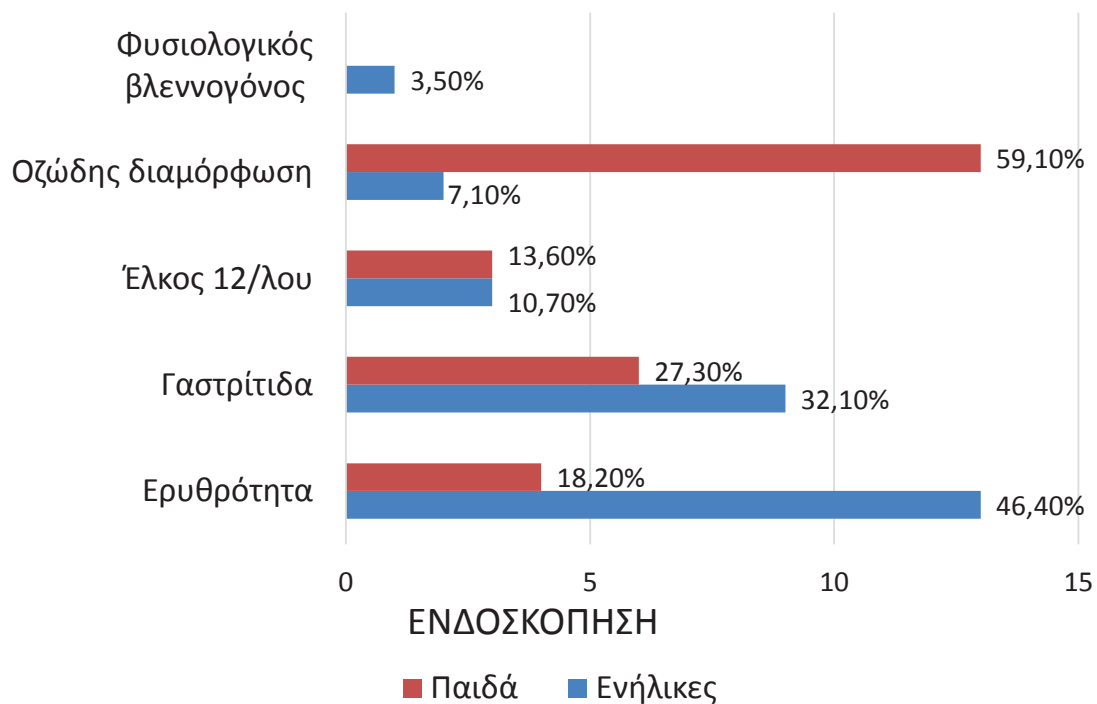
Πίνακας 32

Ενδοσκοπικά στα παιδιά (Πίνακας 33) βρέθηκαν σε 13/22 (59,1%) ότι υπήρχε οζώδης διαμόρφωση, σε 6/22 (27,3%) διάχυτη γαστρίτιδα, σε 4/22 (18,2%) ερυθρότητα ενώ σε 3/22 (13,6%) περιπτώσεις διαπιστώθηκε έλκος.

Στο παρακάτω Σχήμα 23 φαίνονται το πλήθος των ενδοσκοπήσεων σε ενήλικες και παιδιά.

Ενδοσκόπηση	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Παιδιά	22	100,00%
Ερυθρότητα	4	18,20%
Γαστρίτιδα	6	27,30%
Έλκος 12/λου	3	13,60%
Οζώδης διαμόρφωση	13	59,10%
Φυσιολογικός βλεννογόνος	0	

Πίνακας 33



Σχήμα 23

Στις ιστολογικές εξετάσεις (Πίνακας 34) των ενηλίκων βρέθηκε ότι 19/25 (76%) έπασχαν από ενεργό γαστρίτιδα, στους 9/25 (36%) υπήρχε ατροφία αδενίων και σε 7 (28%) περιπτώσεις χρόνια ανενεργός γαστρίτιδα. Με τη χρώση Giemsa βρέθηκαν σε 24 (96%) περιπτώσεις άφθονα ελικοβακτηρίδια του πυλωρού.

Στην ιστολογική εξέταση από βιοψίες παιδιών (Πίνακας 35) βρέθηκε σε 13/21 (61,9%) ενεργός γαστρίτιδα, σε 4/21 (19%) χρόνια ανενεργός γαστρίτιδα, σε 2/21 (9,5%) ήπια ατροφία των αδενίων ενώ: σε 1 περίπτωση βρέθηκε ευμεγέθους λεμφοζιδιακός σχηματισμός (11,5 ετών), σε 1 περίπτωση παρατηρήθηκε ήπια αύξηση λεμφοπλασματοκυτταρικών διηθήσεων (7,2 ετών), σε 1 περίπτωση παρατηρήθηκαν σπάνια λεμφοκύτταρα να διηθούν το αδενικό επιθήλιο (11,5 ετών) και σε 1 περίπτωση λεμφοκυτταρικές συσσωρεύσεις στο στρώμα του βλεννογόνου (5 ετών). Με τη χρώση Giemsa βρέθηκαν σε 20 (95,2%) περιπτώσεις άφθονα ελικοβακτηρίδια του πυλωρού.

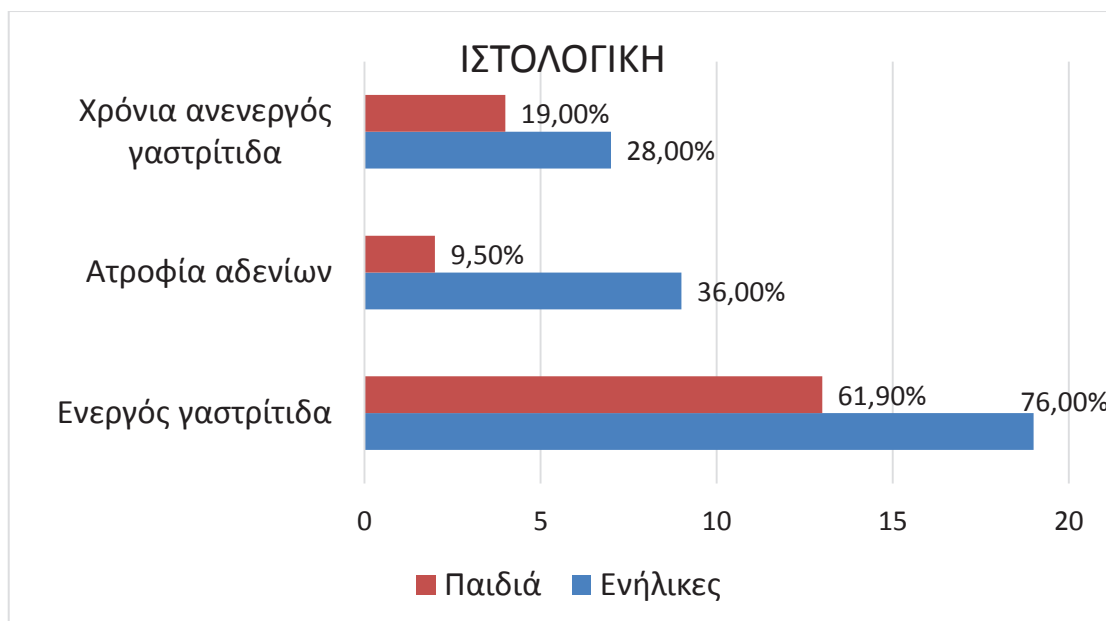
Στο Σχήμα 24 φαίνεται το πλήθος των ιστολογικών εξετάσεων σε παιδιά και ενήλικες.

Ιστολογική	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Ενήλικες	25	100,00%
Ενεργός γαστρίτιδα	19	76,00%
Ατροφία αδενίων	9	36,00%
Χρόνια ανενεργός γαστρίτιδα	7	28,00%

Πίνακας 34

Ιστολογική	Ασθενής	
	Πλήθος	Ποσοστό
Παιδιά	21	100,00%
Ενεργός γαστρίτιδα	13	61,90%
Ατροφία αδενίων	2	9,50%
Χρόνια ανενεργός γαστρίτιδα	4	19,00%

Πίνακας 35



Σχήμα 24

Από τους 83 συνολικά γονείς (Πίνακας 36), εξετάστηκαν με το τεστ αναπνοής (^{13}C -urea) οι 57 από αυτούς και βρέθηκαν 33 (57,9%) θετικοί στη λοίμωξη και 24 (42,1%) αρνητικοί, ενώ με το τεστ αντιγόνου στα κόπρανα εξετάστηκαν 15 από αυτούς και βρέθηκαν 3 (20%) θετικοί και 12 (80%) αρνητικοί.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ		Frequency	Percent	Valid Percent
INFAI 1ο	Θετικό	33	39,8	57,9
	Αρνητικό	24	28,9	42,1
	Total	57	68,7	100
Missing	System	26	31,3	
	Total	83	100	

Πίνακας 36

Από τους 28 ενήλικες που δέχτηκαν να κάνουν γαστροσκόπηση, οι 11 (39,3%) από αυτούς είχαν και INFAI test θετικό ενώ 2 (7,1%) αντιγόνο HP στα κόπρανα θετικό ενώ οι υπόλοιποι είχαν μόνο βιοψία θετική χωρίς να έχουν εξεταστεί με τις άλλες μεθόδους. Στη μελέτη μας δεν βρέθηκε ενήλικας ασθενής με INFAI test αρνητικό και βιοψία θετική.

Όπως φαίνεται στον πίνακα 37, από τα 88 παιδιά της μελέτης μας, τα 81 εξετάστηκαν με το τεστ αναπνοής (^{13}C -urea) και από αυτά βρέθηκαν 45 (55,6%) θετικά στη λοίμωξη ενώ 36 (44,4%) αρνητικά.

ΠΑΙΔΙΑ		Frequency	Percent	Valid Percent
INFAI 1ο	Θετικό	45	51,1	55,6
	Αρνητικό	36	40,9	44,4
	Total	81	92	100
Missing	System	7	8	
	Total	88	100	

Πίνακας 37

Με τη μέθοδο του αντιγόνου στα κόπρανα (Πίνακας 38) εξετάστηκαν 40 παιδιά από τα οποία 23 (57,5%) βρέθηκαν θετικά και 17 (42,5%) αρνητικά.

H.pylori Ag - ΠΑΙΔΙΑ		Frequency	Percent	Valid Percent
H.pylori Ag	Θετικό	23	57,5	57,5
	Αρνητικό	17	42,5	42,5
	Total	40	100	

Πίνακας 38

Σε 5 περιπτώσεις πραγματοποιήθηκε μόνο η μέθοδος του τεστ αντιγόνου στα κόπρανα λόγω μικρής ηλικίας και από αυτές 1 περίπτωση βρέθηκε θετική χωρίς περεταίρω έλεγχο λόγω ασυμπτωματικότητας. Στις υπόλοιπες 35 περιπτώσεις που διεξήχθη και το τεστ αναπνοής (INFAI test) σε 1 περίπτωση δεν συμφωνούσαν τα αποτελέσματα των 2 μεθόδων (το αποτέλεσμα του INFAI test ήταν θετικό ενώ το αντιγόνο στα κόπρανα ήταν οριακά αρνητικό, στη συγκεκριμένη περίπτωση το παιδί δεν θεωρήθηκε ασθενής).

Από τις 21 βιοψίες των παιδιών που έγιναν, σε 20 (95,2%) βρέθηκε ο έλεγχος για HP θετικός ενώ σε 1 περίπτωση το αποτέλεσμα ήταν αρνητικό για λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου, χωρίς όμως να έχει πραγματοποιηθεί και ταχεία βιοψία (CLO test) λόγω έλλειψης αντιδραστηρίων τη συγκεκριμένη περίοδο, ενώ με τις άλλες μεθόδους (INFAI test και αντιγόνο στα κόπρανα) ήταν θετικό. Επίσης η εικόνα της ενδοσκόπησης έδειχνε οίδημα βλεννογόνου του στομάχου προπυλωρικά και οζώδη διαμόρφωση, για αυτό το λόγο θεωρήθηκε ασθενής και συστήθηκε θεραπεία.

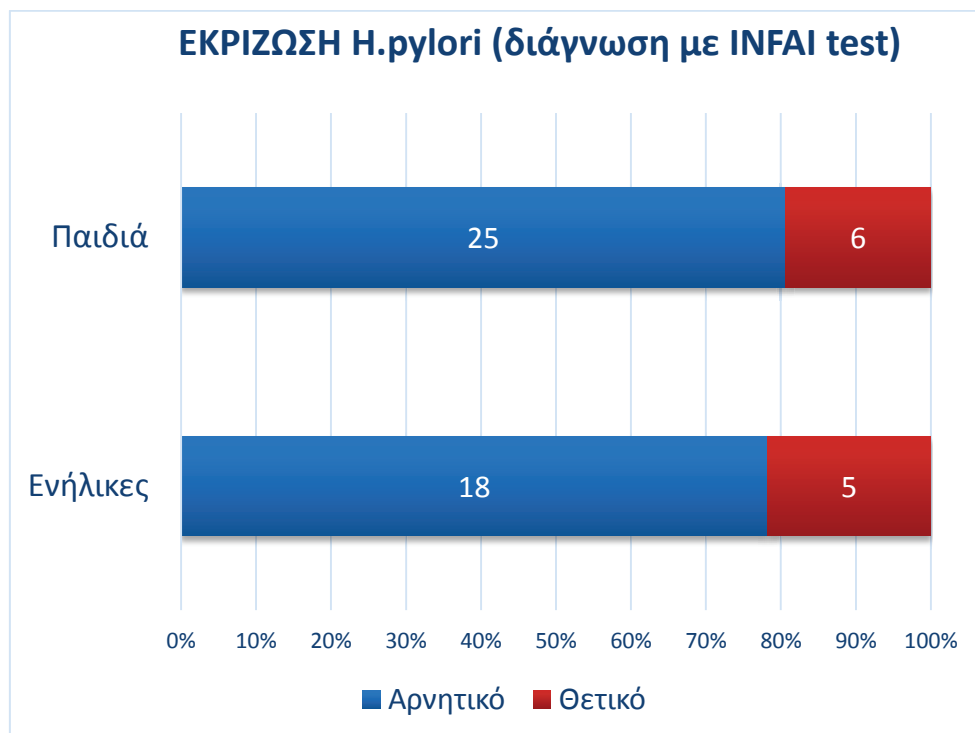
Σε 63 ασθενείς με λοίμωξη δόθηκε θεραπεία, 31 (49,2%) ήταν ενήλικες και 32 (50,8%) παιδιά. Οι ενήλικες ακολούθησαν το 10ήμερο τριπλό σχήμα (AMO+CLA+PPI) ενώ στα παιδιά δόθηκε το 14ήμερο σχήμα (AMO+CLA+PPI). Δύο μήνες μετά το τέλος της θεραπείας τους έγινε επανέλεγχος με τεστ αναπνοής (INFAI) σε 54 ασθενείς ενώ 8 ενήλικες και 1 παιδί δεν προσήλθαν.

Από αυτούς οι 43/54 (79,6%) βρέθηκαν αρνητικοί ενώ 11/54 (20,4%) θετικοί από τους οποίους μόνο οι 7 (4 ενήλικες και 3 παιδιά) επανήλθαν για θεραπεία 2^{ης} γραμμής (Πίνακας 39, Σχήμα 25).

Μετά τη θεραπεία 2^{ης} γραμμής στους ενήλικες με AMO+MET+PPI για 10 ημέρες ενώ στα παιδιά 14ήμερο σχήμα AMO+MET+PPI με μέγιστη δοσολογία ανάλογη της ηλικίας τους, ένας ενήλικας (25%) βρέθηκε θετικός και 2/3 (66,7%) παιδιά παρέμειναν θετικά. Σε αυτούς συστήθηκε να γίνει ενδοσκοπηση για 2^η φορά ώστε να γίνει καλλιέργεια ιστού και λήψη αντιβιογράμματος ώστε να δοθεί ξανά θεραπεία.

INFAI test σε ασθενείς μετά από θεραπεία 1ης γραμμής					
Ασθενής	Αρνητικό	Πλήθος %	Ενήλικες	Παιδιά	Σύνολο
			18 78,30%	25 80,60%	43 79,60%
	Θετικό	Πλήθος %	5 21,70%	6 19,40%	11 20,40%
			Total 23 100,00%	31 100,00%	54 100,00%
	Missing	System	8	1	9
			Total	31	32
					63

Πίνακας 39



Σχήμα 25

Συζήτηση

Ο σχεδιασμός της μελέτης μας επέτρεψε να εξεταστεί η μετάδοση της λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού εντός των οικογενειών που ήδη νοσούσε ένα μέλος, ενήλικας ή παιδί.

Σύμφωνα με τους Eusebi et al η επικράτηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού παραμένει ακόμα υψηλή σε πολλές χώρες (347) και είναι συνήθως υψηλότερη από το 50% στη Νότια και Ανατολική Ευρώπη, τη Νότια Αμερική και την Ασία. Στη βόρεια Ευρώπη και βορειοαμερικανικές χώρες περίπου το ένα τρίτο των ενηλίκων έχουν μολυνθεί.

Στην παρούσα μελέτη, τα άτομα με λοίμωξη HP ήταν 92/171 (53,80%). Στις αναπτυσσόμενες χώρες το HP ως επί το πλείστον έχει αποκτηθεί στην παιδική ηλικία, σχεδόν πάντα πριν από την ηλικία των 10 ετών και στην ηλικία των 20 ετών έως το 75% του πληθυσμού φέρει τον μικροοργανισμό. Στις αναπτυγμένες χώρες ο αριθμός εμφάνισης της νόσου βαίνει αυξανόμενος με την ηλικία και πλησιάζει το 25% στις ηλικίες 18 έως 23 ετών (348).

Στη μελέτη μας 1παιδί ήταν θετικό στην ηλικία κάτω των 5 ετών, 10 παιδιά στην ηλικία των 5-10 ετών ενώ 11 παιδιά ήταν θετικά στην ηλικία 10-16 ετών.

Έχει αποδειχθεί για τη λοίμωξη από HP ότι ο συνωστισμός στο σπίτι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από HP. Οι Mendall et al διαπίστωσαν ότι μεταξύ των όρων διαβίωσης στο Ηνωμένο Βασίλειο, μόνο ο αριθμός των παιδιών μέσα στο ίδιο το οικογενειακό περιβάλλον συσχετίστηκε με την *H. pylori* λοίμωξη και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι Βρετανοί ενήλικες μολύνθηκαν με το ελικοβακτηρίδιο στην παιδική ηλικία (349). Η σημασία του συνωστισμού ως

παράγοντα κινδύνου για τη μόλυνση επιβεβαιώθηκε σε άλλη πρόσφατη μελέτη των Melius et al οι οποίοι μελέτησαν την επικράτηση της λοίμωξης σε οικισμούς Ινδιάνων και διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος της λοίμωξης από HP αυξήθηκε όταν ο αριθμός των δωματίων στα σπίτια μειώθηκε, καθιστώντας τον συνωστισμό ως έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου (350). Στη μελέτη μας, η μεταδοτικότητα της λοίμωξης επηρεάζεται σημαντικά ($p<0,013$) από τον αριθμό των μελών της οικογένειας.

Μελέτες σχετίζουν τη λοίμωξη με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο της οικογένειας, το μηνιαίο εισόδημά της και το μορφωτικό επίπεδο των γονιών (351). Η επικράτηση της νόσου σε παιδιά με γονείς καλά μορφωμένους ήταν χαμηλότερη από τα παιδιά των γονέων που είχαν λάβει κατώτερη εκπαίδευση (80). Στη μελέτη μας τα άτομα των οικογενειών που οι γονείς είχαν πανεπιστημιακή μόρφωση είχαν στατιστικά μικρότερη πιθανότητα ($p<0,015$) να νοσήσουν από τα άτομα των οποίων οι γονείς είχαν κατώτερη εκπαίδευση.

Οι οικογένειες που ζούσαν σε αγροτικές περιοχές επηρεάζονταν περισσότερο από τη λοίμωξη ($p<0,061$) από τις οικογένειες που ζούσαν σε αστικά κέντρα. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι οι διατροφικές συνήθειές τους με φρέσκα προϊόντα, λαχανικά και κατανάλωση φρέσκων γαλακτοκομικών προϊόντων ή και η επαφή τους με τη φύση και τα ζώα ενισχύουν την πιθανότητα λοίμωξης αφού βρέθηκαν αντισώματα HP σε αγελάδες, πρόβατα, χοίρους, σκύλους και στο γάλα (78), (352), (353), (354).

Ομοίως και οι Yang YJ et al (155) ανέφεραν ότι τα παιδιά που είχαν λοίμωξη από HP είχαν χαμηλότερο σωματικό βάρος από παιδιά αρνητικά στη λοίμωξη μετά από ένα χρόνο παρακολούθησής τους. Από την άλλη πλευρά όμως οι Chimonas MA et al που διερεύνησαν 650 παιδιά ηλικίας 7-11 χρόνων δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ εκρίζωσης της λοίμωξης από HP και της σωματομετρικής ανάπτυξής τους (156). Επίσης το ίδιο και οι Sood MR et al (157) δεν βρήκαν διάφορα σε δείκτη μάζας σώματος, βάρος ή ύψος σε παιδιά θετικά σε HP με δυσπεψία και με παιδιά αρνητικά σε HP. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη μας στην οποία δεν φάνηκε τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες να επηρεάζεται από τη λοίμωξη ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το βάρος ή το ύψος τους.

Τα ποσοστά οροθετικότητας όμως αυξάνουν με την ηλικία τόσο στις

αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες και είναι συνεπώς υψηλότερο στους ενήλικες από ότι στα παιδιά. Αυτό οφείλεται βέβαια και στο γεγονός ότι οι ηλικιωμένοι είχαν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της λοίμωξης στο παρελθόν λόγω των κακών συνθηκών υγιεινής (25), (26). Το ίδιο παρατηρήθηκε και από την πλευρά μας που η επικράτηση της λοίμωξης στους ενήλικες αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία ($p<0,001$), ενώ δεν προκύπτει κάτι ανάλογο στην ομάδα των παιδιών.

Το γεγονός ότι 26/43 (60,5%) μητέρες ήταν οροθετικές δείχνει τον ρόλο της μητέρας στην ενδοοικογενειακή μετάδοση του HP. Οι Fugimoto et al διαπίστωσαν ότι ο επιπολασμός ήταν υψηλότερος στα παιδιά που είχαν θετικές μητέρες στο ελικοβακτηρίδιο από ότι αυτά των οποίων οι μητέρες τους ήταν αρνητικές. Η μετάδοση της λοίμωξης από τη μητέρα στο παιδί έχει επίσης αποδειχθεί σε μελέτη όπου το ίδιο στέλεχος του μικροοργανισμού βρέθηκε στη μητέρα και στα τρία παιδιά της (82). Στην παρούσα μελέτη δεν φαίνεται κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση τόσο της λοίμωξης της μητέρας όσο και του πατέρα με τη θετικότητα της λοίμωξης στα παιδιά μέσα στην ίδια την οικογένεια. Υπάρχουν όμως περισσότερες πιθανότητες ($p<0,41$) να μολυνθούν τα παιδιά όταν είναι και οι δύο γονείς οροθετικοί.

Στη μελέτη μας υπήρχαν και 2 περιπτώσεις παιδιών σχολικής ηλικίας 5 και 7,5 ετών, χωρίς αδέρφια, με γονείς αρνητικούς στη λοίμωξη, που νοσούσαν και ενισχύεται η άποψη ότι ίσως μολύνθηκαν με άλλους τρόπους μετάδοσης πχ. πόσιμο νερό ή από στόμα-στόμα πχ φιλιά, σίελος και από άλλες περιβαλλοντικές πηγές (341), (204). Σε μελέτη αναφέρεται ότι και σε μια οικογένεια με 4 παιδιά, 1 μέλος της (παιδί) είχε βακτήρια τα οποία δεν είχαν σχέση με αυτά των άλλων μελών της οικογένειας (355). Οι Raymond J et al. (356) συνέκριναν τις αλληλουχίες των γονιδίων housekeeping HSPA και glmM σε δείγματα από μέλη μιας οικογένειας και διαπίστωσαν ότι τα μέλη της οικογένειας είχαν μικτή μόλυνση.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι ο χαμηλότερος αιματοκρίτης και η σιδηροπενία τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά σχετίζεται με τη λοίμωξη HP. Σε επιδημιολογική έρευνα στις ΗΠΑ (128) που αφορούσε 7.462 άτομα ηλικίας άνω των 3 ετών, η λοίμωξη συσχετίζεται με μείωση των επιπέδων φερριτίνης κατά 13,9% και αύξηση της επίπτωσης της σιδηροπενικής αναιμίας κατά 2,6 φορές

περισσότερο σε σχέση με οροαρνητικά άτομα. Οι Choe YH et al (140) σε μελέτη τους που αφορά παιδιά και εφήβους (937 παιδιά ηλικίας 10-18 ετών) διαπίστωσαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της λοίμωξης με σιδηροπενική αναιμία, χαμηλή φερριτίνη και χαμηλά επίπεδα σιδήρου στον όρο. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι (20) αυξημένες γαστρικές συγκεντρώσεις IL-1β ή TNF-α, μπορεί να αναστείλουν την έκκριση γαστρικού οξέος που απαιτείται για την απορρόφηση του σιδήρου ώστε να εμφανίζεται σιδηροπενική αναιμία. Επίσης σε ασθενείς με HP λοίμωξη και υποχλωριδία, υπάρχει μείωση του σιδήρου στον ορό αίματος (24), (129), (357). Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε διαφορά τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά στο σίδηρο, στον αιματοκρίτη και την αιμοσφαιρίνη που ενισχύει τις ήδη υπάρχουσες μελέτες συσχετισμού σιδηροπενίας σε άτομα θετικά στη λοίμωξη. Στους ενήλικες παρατηρήθηκε να υπάρχει στατιστική σημαντική διαφορά ($p<0,036$) στον αιματοκρίτη των ασθενών έναντι των υγείων όπως και στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,010$). Επίσης ο σίδηρος ορού ($p<0,025$) ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς έναντι των υγείων όπως και το φυλικό οξύ ($p<0,040$). Η αλβουμίνη ορού ($p<0,044$) δείχνει να είναι και αυτή μειωμένη σε ασθενείς έναντι των υγείων. Στα παιδιά με λοίμωξη, προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αιματοκρίτη ($p<0,004$), στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,002$) καθώς και στον σίδηρο ορού ($p<0,019$) έναντι των υγείων.

Ενδοσκοπικά, στους ενήλικες η διάχυτη ερυθρότητα (46,8%) και η γαστρίτιδα (32,1%) και στα παιδιά η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου του στομάχου (59,1%) και η διάχυτη γαστρίτιδα (27,3%) μαρτυρούν ως επί το πλείστον την ύπαρξη του HP, το οποίο αποικίζει και καταστρέφει το βλεννογόνο του στομάχου (358). Στους ενήλικες η κλινική συμπτωματολογία που αναφέρουν εστιάζει περισσότερο στη δυσπεψία (19,6%) και στις ερυγές (13%), ενώ τα παιδιά αναφέρουν γενικά το περιομφαλικό άλγος (52,2%) χωρίς ωστόσο να μπορούν να προσδιορίσουν ακριβώς τι είναι αυτό που τα ενοχλεί ώστε να συσχετιστεί με τη λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου.

Στη μελέτη μας διερευνήθηκε η ευαισθησία και η ειδικότητα του INFAl test ως προς την βιοψία. Η διαγνωστική ακρίβεια βασίστηκε σε 32 μετρήσεις (υπήρχε INFAl test και βιοψία) και έδωσε ευαισθησία (ορθή ανίχνευση θετικών αποτελεσμάτων) 100%

Ευαισθησία : $a/(a+c) = 31/(31+0)=100\%$

Η ειδικότητα δεν μπορεί να μετρηθεί διότι στα 32 δείγματά μας δεν υπήρχε αληθώς αρνητικό αποτέλεσμα ($d=0$).

Επίσης διερευνήθηκε η διαγνωστική ακρίβεια του CLO test ως προς την ιστολογική εξέταση σε 18 μετρήσεις και δίνει ευαισθησία (ορθή ανίχνευση θετικών αποτελεσμάτων) 100%

Ευαισθησία : $a/(a+c) = 18/(18+0)=100\%$

Η ειδικότητα και σε αυτήν την περίπτωση δεν μπορεί να μετρηθεί διότι στα 18 δείγματά μας δεν υπήρχε αληθώς αρνητικό αποτέλεσμα ($d=0$), διότι η ιστολογική βιοψία ενός παιδιού που ήταν αρνητική δεν είχε CLO test και δεν συμπεριλαμβάνονταν στις 18 μετρήσεις μας.

Για τους ασθενείς για τους οποίους έχουμε στοιχεία σχετικά με το θεραπευτικό σχήμα που ακολούθησαν, το τριπλό σχήμα είχε 80% επιτυχία στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Αντίστοιχη μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα και αφορά ενήλικες, έδειξε ποσοστό εκρίζωσης 83% για το τετραπλό σχήμα με βισμούθιο, 81% για το τριπλό σχήμα και 89% για το διαδοχικό σχήμα (359). Τέλος σε πρόσφατη μελέτη έχει προταθεί η χρήση μιας μονοκάψουλας που περιέχει βισμούθιο subcitrate potassium, μετρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη και συγχορηγείται μαζί με ομεπραζόλη όταν υπάρχει υψηλό ποσοστό αντοχής στην κλαριθρομυκίνη (253).

Παραμένει όμως σημαντικό η καλλιέργεια του ιστού με το αντιβιογράμμα σε περιπτώσεις που υπάρχει αποτυχία εκρίζωσης και μετά τη 2^η γραμμή θεραπείας.

Συμπεράσματα

Στη μελέτη μας, η οποία πραγματοποιήθηκε σε μια από τις φτωχότερες περιοχές της Ευρώπης, η ενδοοικογενειακή μετάδοση φαίνεται ότι επηρεάζεται τόσο από το μορφωτικό επίπεδο των γονέων όσο και από τον αριθμό των μελών της οικογένειας αλλά και από τον τόπο διαμονής τους. Τα παιδιά έχουν περισσότερες πιθανότητες να μολυνθούν από HP όταν και οι δύο γονείς είναι οροθετικοί. Όσοι έχουν προσβληθεί από *H.pylori* λοίμωξη διαπιστώθηκε τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά ότι έχουν χαμηλότερο αιματοκρίτη, αιμοσφαιρίνη και σίδηρο. Επίσης φαίνεται πως στους ενήλικες μειώνεται η αλβουμίνη ορού σε ασθενείς με λοίμωξη, αλλά ίσως είναι η αφορμή για κάποια άλλη διερεύνηση αυτού του γεγονότος.

Η κλινική συμπτωματολογία είναι η δυσπεψία στους ενήλικες και το περιομφαλικό άλγος στα παιδιά ενώ ενδοσκοπικά υπερίσχυε στους ενήλικες η διάχυτη ερυθρότητα και η γαστρίτιδα ενώ στα παιδιά η οζώδης διαμόρφωση ήταν χαρακτηριστικό του βλεννογόνου του στομάχου.

Ως προς τη διαγνωστική ακρίβεια των μεθόδων, λόγω μη αρκετών δειγμάτων δεν μπορεί να υπολογιστεί ορθά.

Ως προς τα θεραπευτικά σχήματα: το 10ήμερο τριπλό σχήμα 1^{ης} γραμμής (PPI+AMO+CLA) επιτυγχάνει στους ενήλικες 78,30% εκρίζωση του HP, ενώ το 14ήμερο τριπλο σχήμα 1^{ης} γραμμής (PPI+AMO+CLA) στα παιδιά επιτυγχάνει 80,60% εκρίζωση του HP.

Περίληψη

Στόχος: Να διερευνηθεί η συχνότητα της ενδοοικογενειακής μετάδοσης της λοίμωξης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H.pylori*) σε μέλη της ίδιας οικογένειας καθώς και η σχέση της με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες στην Ήπειρο.

Μέθοδοι: Η λοίμωξη με *H.pylori* προσδιορίστηκε με τη χρήση δοκιμασίας αναπνοής με το πόσιμο διάλυμα ^{13}C -ουρίας, το αντιγόνο του HP στα κόπρανα και ιστολογικά ευρήματα σε μέλη της οικογένειας στην οποία τουλάχιστον ένα άτομο νοσούσε. Ένα ερωτηματολόγιο κατέγραφε πληροφορίες σχετικά με το φύλλο, την ηλικία, τα σωματομετρικά τους στοιχεία, τον αριθμό μελών της οικογένειας και τις συνθήκες διαβίωσης και διενεργούνταν αιματολογικές εξετάσεις.

Αποτελέσματα: Εξετάστηκαν 171 άτομα από 43 οικογένειες εκ των οποίων 43 (25,1%) είναι μητέρες με ΜΟ ηλικίας 39,7 έτη, οι 40 (23,4%) ήταν πατέρες με ΜΟ ηλικίας 43,1 έτη και οι 88 (51,5%) ήταν παιδιά ΜΟ ηλικίας 11,28 έτη. Ο μέσος αριθμός της οικογένειας των μελών αποτελούνταν από 4 άτομα (110 άτομα-64,3%) ενώ η διακύμανση ήταν από 2 έως 7 μέλη. Οι 100/171 (58,5%) από αυτούς διέμεναν σε αγροτική περιοχή ενώ οι 71 (41,5%) διέμεναν σε αστική. Οι 20/83 (25%) από τους γονείς είχαν πανεπιστημιακή μόρφωση. Συνολικά νοσούσαν 92/171 (53,8%) από τα οποία 46/88 (52,3%) ήταν παιδιά, οι 26/43 (60,5) ήταν μητέρες και 20/40 (50%) ήταν πατέρες. Θετικά ήταν 14/23 (60,9%) παιδιά με δυο γονείς ασθενείς, 24/51(47,1%) με ασθένεια σε ένα εκ των δύο γονέων και 6/10 (60%) με γονείς χωρίς ασθένεια. Στους ενήλικες με λοίμωξη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι των υγείων στον

αιματοκρίτη ($p<0,036$), στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,010$), στο σίδηρο ορού ($p<0,025$), στο φυλικό οξύ ($p<0,040$), όπως και στην αλβουμίνη ορού ($p<0,044$).

Επίσης στα παιδιά προκύπτουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε ασθενείς έναντι των υγείων τόσο στον αιματοκρίτη ($p<0,004$), στην αιμοσφαιρίνη ($p<0,002$) όσο και στο σίδηρο ορού ($p<0,019$).

Το 10ήμερο τριπλό σχήμα 1^{ης} γραμμής (PPI+AMO+CLA) επιτυγχάνει στους ενήλικες 78,30% εκρίζωση του HP, ενώ το 14ήμερο τριπλο σχήμα 1^{ης} γραμμής (PPI+AMO+CLA) στα παιδιά επιτυγχάνει 80,60% εκρίζωση του HP.

Συμπεράσματα: Η ενδοοικογενειακή μετάδοση της λοίμωξης επηρεαζόταν από τον αριθμό των μελών της οικογένειας ($p<0,013$), το μορφωτικό επίπεδο ($p<0,015$) και οριακά από τον τόπο διαμονής ($p<0,061$). Στους ασθενείς με λοίμωξη (ενήλικες και παιδιά) διαπιστώθηκαν συμπτώματα σιδηροπενίας, όπως χαμηλός αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη και σίδηρος ορού. Στους ενήλικες ασθενείς φαίνεται να επηρεάζεται και το φυλικό οξύ ($p<0,040$) όπως και η αλβουμίνη ορού ($p<0,044$).

Τα κλινικά συμπτώματα ήταν κυρίως η δυσπεψία στους ενήλικες και το περιομφαλικό άλγος στα παιδιά.

Ενδοσκοπικά η διάχυτη ερυθρότητα και η γαστρίτιδα ήταν συχνά ευρήματα στους ενήλικες ενώ στα παιδιά η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου.

Η εκρίζωση του HP στην ευρύτερη περιοχή της Ηπείρου κυμαίνεται από 78,3% έως 80,6% με τη λήψη του τριπλού σχήματος 1^{ης} γραμμής.

Summary

Aim: To investigate the frequency of intrafamilial transmission of *Helicobacter Pylori* and its relation with socioeconomic factors in Epirus.

Methods: *H. pylori* infection was detected by (13) C-urea breath test, stool antigen assay and histological examination in members of families with at least one member infected. Information about the sex, age, somatometry, number of family members and household conditions was selected in questionnaires. Blood tests were also performed.

Results: In total, 171 individuals from 43 households were tested, of whom 43 (25, 1%) were mothers with mean age MA 39,7 years, 40 (23, 4%) fathers with MA 43,1 years, and 88 (51, 5%) children with MA 11,28 years. The average number of family members in the examined families was 4 (110 individuals-64, 3%) with variation from 2 to 7. One hundred subjects in 171 (58, 5%) were living in rural areas and the rest 71 (41, 5%) in urban areas. Twenty parents in 83 (25%) are university graduates. Overall, 92/171 (53, 8%) subjects were found *H. pylori* positive, of whom 46/88 (52, 3%) were children, 26/43 (60, 5%) mothers and 20/40 (50%) fathers. Of the 23 children with both parents positive to infection 14 (60, 9%) were found positive. Positive were also found 24 children, out of 51 (47, 1%) who had one parent positive, and 6, out of 10 with parents negative to infection. Examining healthy and infected adult subjects, statistically significant dissimilarities were noted: hematocrit ($p < 0,036$), hemoglobin ($p < 0,010$), the serum iron ($p < 0,025$), the folic acid ($p < 0,040$), and in the serum albumin ($p < 0,044$).

Similarly, infected children tests showed: hematocrit ($p < 0,004$), hemoglobin ($p < 0,002$) and in serum iron ($p < 0,019$).

The first 10-day triple therapy phase (PPI + AMO + CLA) is successful in adults with 78.30% HP eradication, while the first 14-day triple therapy (PPI + AMO + CLA) in children achieves 80.60% eradication of HP.

Conclusion: The intrafamilial transmission of infection is affected by the number of family members ($p < 0.013$), the educational level of parents ($p < 0.015$). Residence, either rural or urban, is of a lesser significance ($p < 0.061$). Symptoms of iron deficiency such as low hematocrit, hemoglobin and serum iron were detected in infected adults and children. In infected adults, the levels of folic acid ($p < 0.040$) and serum albumin ($p < 0,044$) appear to be affected. Regarding clinical symptoms, dyspepsia in adults and abdominal pain in children were observed.

Through Endoscopic examination, the most frequent findings were, erythematic diffusion and gastritis in adults, and mucosal nodularity in children. In the region of Epirus the eradication of HP ranges from 78.3% to 80.6% after the first phase triple therapy.

Βιβλιογραφία

1. Hogg, S. (2005). *Essential Microbiology* (1st ed.). Wiley. pp.91–107.
2. Bizzozero G. 1893. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. Dritte mittheilung. *Archiv. Mikroskopische. Anat.* 43:82-152.
3. Freedburg AS and Baron LE. The presence of spirochaetes in human gastric mucosa. *Am. J. Dig. Dis.* 1940;7, 443-5.
4. Marshall BJ and Warren JR. "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration". *Lancet* 8390 (1984): 1311-1315.
5. Marshall BJ. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptic ulcer disease. In: Marshall BJ, editor. *Helicobacter pioneers*. Melbourne: Blackwell Science Asia, 2002: 165-202.
6. Yeomans ND1 The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:35-41.
7. https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/.
8. Ferlay J1, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893-917.
9. W Fischbach, M-E Goebeler-Kolve, B Dragosics, A Greiner, and M Stolte. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series *Gut.* 2004 Jan; 53(1): 34–37.
10. Goodwin CS, McCulloch RK, Armstrong JA, Wee SH. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J Med Microbiol.* 1985 Apr;19(2):257-67.
11. Goodwin C.S., Collins M.D. and Blincow E. 1986. The absence of thermoplasmaquinones in *Campylobacter pyloridis*, and its temperature and pH growth range. *Microbios Lett.* 32, 137-140.
12. BRUCE J. PASTER AND FLOYD E. DEWHIRST Phylogeny of *Campylobacters*, *Wolinellas*, *Bacteroides gracilis*, and *Bacteroides ureolyticus* by 16s Ribosomal Ribonucleic Acid Sequencing *INTERNATIONAL JOURNAL OF SYSTEMATIC BACTERIOLOGY*, Jan. 1988, Vol. 38 p. 56-62.

13. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T., Peters M., Colins M.D., Sly L., McConnell W. and Harper W.E.S. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 39:397–405.
14. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004;9 Suppl 1:1-6.
15. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Helicobacter pylori* in developing countries. August 2010.
16. Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage *Dig Dis Sci.* 2014 Aug;59(8):1698-709.
17. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* Infection in children. *Helicobacter* 2008;13(Suppl1):41-46.
18. Graham DY, et al. *Helicobacter pylori*. In: Sleisenger and Fordtran's *Gastrointestinal and liver disease*, Saunders, Philadelphia 2006: pp. 1049-66.
19. Hazel M. Mitchell. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Chapter 2: *Epidemiology of Infection* Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. Washington (DC): ASM Press; 2001.
20. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994 Jun;35(6):742-5.
21. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a poor man's gut pathogen? *Gut Pathog.* 2010 Mar 31;2(1):2.
22. Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Graham DY. *Helicobacter pylori* in Hispanics: comparison with blacks and whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):813-6.
23. Rosenstock SJ, Andersen LP, Rosenstock CV, Bonnevie O, Jørgensen T. Socioeconomic factors in *Helicobacter pylori* infection among Danish adults. *Am J Public Health*. 1996 Nov;86(11):1539-44.
24. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, Graham DY, Malaty HM. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007 Oct;45(4):428-32.
25. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:45-51.
26. Fujisawa T1, Kumagai T, Akamatsu T, Kiyosawa K, Matsunaga Y. Changes in seroepidemiological pattern of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. *Am J Gastroenterol.* 1999 Aug;94(8):2094-9.
27. Yim JY, Kim N, Choi SH, Kim YS, Cho KR, Kim SS, Seo GS, Kim HU, Baik GH, Sin CS, Cho SH, Oh BH. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in South Korea. *Helicobacter* 2007;12: 333-40.

28. Fox, J. G. 2002. The non-*H. pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut* 50:273-283.
29. RGJ Stool J, Nuijten PJM, et al. UreA2B2: a second urease system in the gastric pathogen *Helicobacter felis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;50:273-9.
30. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, Blaser MJ, Graham DY, Vacher S, Perez-Perez GI, Yamaoka Y, Mégraud F, Otto K, Reichard U, Katzowitsch E, Wang X, Achtman M, Suerbaum S. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science*. 2003 Mar 7;299(5612):1582-5.
31. Antonescu CG, Marshall BJ: *Helicobacter pylori*: A potentially curable form of peptic ulcer disease. *Gastroenterology Journal Club* 1990;2:3-9.
32. Kusters, J. G., M. M. Gerrits, J. A. Van Strijp, and C. M. Vandenbroucke-Grauls. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun.* 1997;65:3672-3679.
33. Enroth, H., K. Wreiber, R. Rigo, D. Risberg, A. Uribe, and L. Engstrand. In vitro aging of *Helicobacter pylori*: changes in morphology, intracellular composition and surface properties. *Helicobacter* 1999;4:7-16.
34. Kusters JG1, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul;19(3):449-90.
35. Stingl, K., K. Altendorf, and E. P. Bakker. Acid survival of *Helicobacter pylori*: how does urease activity trigger cytoplasmic pH homeostasis? *Trends Microbiol.* 2002;10:70-74.
36. Murakami M, Yoo JK, Teramura S, Yamamoto K, Saita H, Matuo K, Asada T, Kita T. Generation of ammonia and mucosal lesion formation following hydrolysis of urea by urease in the rat stomach. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12 Suppl 1:S104-9.
37. LT Hu and HL Mobley. Purification and N-terminal analysis of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun.* 1990 Apr; 58(4): 992-998.
38. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA, Turner JR, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology.* 2009 Jan;136(1):236-46.
39. Turner JR. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol.* 2006 Dec;169(6):1901-9.
40. Hazell SL, Lee A, Brady L, et al: *Campylobacter pyloridis* and gastritis: Association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. 1986;153:658-663.
41. Wyatt JI, Rathbone BJ: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23(suppl 142):44-49.
42. Dent, J. C., and C. A. McNulty. 1988. Evaluation of a new selective medium for *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 7:555-558.
43. Skirrow, M. B. 1977. *Campylobacter enteritis*: a "new" disease. *Br. Med. J.* 2:9-11.

44. Testerman, T. L., D. J. McGee, and H. L. Mobley. 2001. *Helicobacter pylori* growth and urease detection in the chemically defined medium Ham's F-12 nutrient mixture. *J. Clin. Microbiol.* 39:3842-3850.
45. Kusters, J. G., M. M. Gerrits, J. A. Van Strijp, and C. M. Vandenbroucke-Grauls. 1997. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infect. Immun.* 65:3672-3679.
46. Westblom, T. U., E. Madan, and B.R. Midkiff. 1991. Egg yolk emulsion agar, a new medium for the cultivation of *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.* 29:819-821.
47. Baldwin DN, Shepherd B, Kraemer P, Hall MK, Sycuro LK, Pinto-Santini DM, Salama NR. Identification of *Helicobacter pylori* genes that contribute to stomach colonization. *Infect Immun.* 2007 Feb;75(2):1005-16.
48. Gerhard M, Lehn N, Neumayer N, et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood group antigen-binding adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12778-83.
49. Yamaguchi H, Osaki T, Kai M, et al. Immunoglobulin G1 antibody response to *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 is closely associated with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Diagn Lab Immun* 2001;8:1056-9.
50. Waidner B, Greiner S, Odenbreit S, et al. Essential role of ferritin Pfr in *Helicobacter pylori* iron metabolism and gastric colonization. *Infect Immun* 2002;70:3923-9.
51. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science.* 2000;287:1497-5000.
52. Kim SY, Lee YC, Kim HK, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* CagA transfection of gastric epithelial cells induces interleukin-8. *Cell Microbiol.* 2006;8:97-106.
53. Peek RM Jr1, Crabtree JE. *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol.* 2006 Jan;208(2):233-48.
54. Johannes G. Kusters, Arnoud H. M. van Vliet, and Ernst J. Kuipers. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 Jul; 19(3): 449-490.
55. Kato S, Sugiyama T, Kudo M, et al.: CagA antibodies in Japanese children with nodular gastritis or peptic ulcer disease. *J Clin Microbiol* 2000, 38:68-70.
56. Hatakeyama M (Sep 2004). "Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein". *Nat Rev Cancer. United States.* 4 (9): 688-94.
57. Baldwin DN, Shepherd B, Kraemer P, Hall MK, Sycuro LK, Pinto-Santini DM, Salama NR (February 2007). "Identification of *Helicobacter pylori* Genes That Contribute to Stomach Colonization". *Infect Immun.* 75 (2): 1005-16.
58. Broutet N, Marais A, Lamouliatte H, de Mascarel A, Samoyeau R, Salamon R, Mégraud F (April 2001). "cagA Status and Eradication Treatment Outcome of Anti-*Helicobacter pylori* Triple Therapies in Patients with Nonulcer Dyspepsia" (PDF). *J Clin Microbiol.* 39 (4): 1319-22.

59. Roberta Caruso, Francesco Pallone, and Giovanni Monteleone. *Emerging role of IL-23/IL-17 axis in H pylori-associated pathology. World J Gastroenterol.* 2007 Nov 14; 13(42): 5547–5551.
60. Watanabe T, Asano N, Fichtner-Feigl S, Gorelick PL, Tsuji Y, Matsumoto Y, Chiba T, Fuss IJ, Kitani A, Strober W. *NOD1 contributes to mouse host defense against Helicobacter pylori via induction of type I IFN and activation of the ISGF3 signaling pathway. J Clin Invest.* 2010 May;120(5):1645-62.
61. Fox JG, Wang TC. *Helicobacter pylori-not a good for all. N Engl J Med* 2001;345:829-32.
62. Salama NR, Gonzalez-Valencia G, Deatherage B, et al. *Genetic analyses of Helicobacter pylori strain population colonizing the stomach at different times postinfection. J Bacteriol* 2007;189:3834-45.
63. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, et al. *Gastroenteritis and transmission of Helicobacter pylori infection in Households. Emerg Infect Dis.* 2006;12:1701–8.
64. Wai-Keung Leung, Joseph J. Y. Sung, Thomas K. W. Ling, Kris L. K. Siu, Augustine F. B. Cheng. *Use of Chopsticks for Eating and Helicobacter pylori Infection. Digestive Diseases and Sciences* June 1999, Volume 44, Issue 6, pp 1173–1176.
65. E.C.E. Gebara, C. Pannuti, C.M.Faria, L. Chehter, M.P.A. Mayer, L.A.P.A. Lima. *Prevalence of Helicobacter pylori detected by polymerase chain reaction in the oral cavity of periodontitis patients. Oral Microbiology and Immunology.* Aug 2004; 19(4):277-80.
66. Fernandez-Tilapa G, Axinecuilteco-Hilera J, Giono-Cerezo S, Martinez-Carrillo DN, Illades-Aguilar B, Roman-Roman A. *vacA genotypes in oral cavity and Helicobacter pylori seropositivity among adults without dyspepsia. Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2011;16:e175-80.
67. Zou QH, Li RQ. *Helicobacter pylori in the oral cavity and gastric mucosa: a meta-analysis. J Oral Pathol Med* 2011;40:317-24.
68. Arwa Al Sayed, Pradeep S. Anand, Kavitha P. Kamath, Shankargouda Patil, R.S. Preethanath, Sukumaran Anil. *Oral Cavity as an Extragastric Reservoir of Helicobacter pylori. ISRN Gastroenterology* Feb 2014; 20:261369; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/261369>.
69. Mulchandani, Rupa; Nilsson, Hans-Olof LU ; Wadström, Torkel LU and Joshi, B. R. (2013) *In Journal of Pure and Applied Microbiology* 7(3). p.2429-2438.
70. S Tosun, E Kasýrga, P Ertan, S Aksu. *Evidence Against A Fecal-Oral Route Of Transmission For Helicobacter Pylori Infection In Children Living In Manisa Region Of Western Anatolia, Turkey. The Internet Journal of Gastroenterology.* 2002 Volume 2 Number 2.
71. Azevedo NF, Almeida C, Fernandes I, et al. *Survival of gastric and enterohepatic Helicobacter species in water: implications for transmission. Appl Environ Microbiol* 2008;74:1805-11.

72. Klein PD, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children: Gastrointestinal Physiology Working Group. *Lancet*. 1991;337: 1503–1506.
73. Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb MA, Ali SM, Ahi JD, Abid Z, Alvi A, Hussain MA, Ahmed N, Habibullah CM. Prevalence study to elucidate the transmission pathways of *Helicobacter pylori* at oral and gastroduodenal sites of a south Indian population. *Singapore Med J* 2006;47:291-296.
74. Begue RE, Gonzales JL, Correa-Gracian H, Tang SC. Dietary risk factors associated with the transmission of *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Oct;59(4):637-40.
75. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, Russell RG, Wasserman SS, Morris JG Jr. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J Infect Dis*. 1993 Jul;168(1):222-6.
76. Safaei HG, Rahimi E, Zandi A, Rashidipour A. *Helicobacter pylori* as a zoonotic infection: the detection of *H. pylori* antigens in the milk and faeces of cows. *J Res Med Sci*. 2011 Feb;16(2):184-7.
77. Hiroshi O, Hiroko H, Yoshikazu H, et al. Acute gastritis associated with invading *Helicobacter heilmannii* organisms from a previously homeless cat. *Clin Gastroenterol* 2008;42:216-7.
78. Dore MP, Malaty HM, Graham DY, Fanciulli G, Delitala G, Realdi G. Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area. *Clin Infect Dis*. 2002 Aug 1;35(3):240-5.
79. . L. Kolodzieyski, B. Kim, H. Park, H.S. Yoon, C.W. Lim. Prevalence of gastrospirillum-like organisms in pigs, cattle, and dogs: a comparison of diagnostic methods between species. *Veterinarni Medicina*, 53, 2008 (4): 193–202.
80. Quaglia NC, Dambrosio A, Normanno G, Parisi A, Patrono R, Ranieri G, Rella A, Celano GV. High occurrence of *Helicobacter pylori* in raw goat, sheep and cow milk inferred by *glmM* gene: a risk of food-borne infection? *Int J Food Microbiol*. 2008 May 10;124(1):43-7.
81. Momtaz H., Dabiri H., Souod N. and Gholami M. Study of *Helicobacter pylori* genotype status in cows, sheep, goats and human beings. *BMC Gastroenterol*. April 3 2014; 14:61.
82. Kivi M, Rodin S, Kupersmidt I, Lundin A, Tindberg Y, Granstrom M, Engstrand L. *Helicobacter pylori* genome variability in a framework of familial transmission. *BMC Microbiol* 2007;7:54.
83. Roma E., “Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece”. *Journal of Clinical Gastroenterology* 43.8 (2009): 711-715.
84. Fujimoto Y, Furusyo N, Toyoda K, Takeoka H, Sawayama Y, Hayashi J. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori* among the population of endemic areas in Japan. *Helicobacter* 2007;12:170-6.

85. Cervantes DT., et al. "Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood". *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 50.5 (2010): 481-485.
86. Muhsen K., et al. "Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H. pylori* infection in Israeli Arab children". *Helicobacter* 15.2 (2010): 108-113.
87. Koch A., et al. "Seroprevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Greenlanders". *Helicobacter* 10.5 (2005): 433-442.
88. Urita Y., et al. "Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town". *Journal of Paediatrics and Child Health* 49.5 (2013): 394-398.
89. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis* 2006;38(6-7):407-417.
90. Georgopoulos SD, Triantafyllou K, Fameli M, et al. Molecular analysis of B-cell clonality in *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1616-1620.
91. Georgopoulos SD, Mentis AF, Spiliadis CA, et al. *Helicobacter pylori* infection in spouses of patients with duodenal ulcers and comparison of ribosomal RNA gene patterns. *Gut* 1996;39:634-638.
92. Bytzer P, Dahlerup JF, Eriksen JR, Jarbøl DE, Rosenstock S, Wildt S (April 2011). "Diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection". *Dan Med Bull.* 58 (4): C4271.
93. Chang, A. H.; Parsonnet, J. (2010). "Role of Bacteria in Oncogenesis". *Clinical Microbiology Reviews.* 23 (4): 837–857. doi:10.1128/CMR.00012-10.
94. Butcher, Graham P. (2003). *Gastroenterology: Elsevier Health Sciences.* p. 25. ISBN 0-443-06215-3.
95. Granstrom, M., Y. Tindberg, and M. Blennow. 1997. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J. Clin. Microbiol.* 35:468-470.
96. Malaty, H. M., D. Y. Graham, W. A. Wattigney, S. R. Srinivasan, M. Osato, and G. S. Berenson. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12-year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin. Infect. Dis.* 1999;28:279-282.
97. Perez-Perez, G. I., R. B. Sack, R. Reid, M. Santosham, J. Croll, and M. J. Blaser. 2003. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J. Clin. Microbiol.* 41:2401-2407.
98. Kuipers, E. J., A. M. Uytterlinde, A. S. Pena, H. J. Hazenberg, E. Bloemena, J. Lindeman, E. C. Klinkenberg-Knol, and S. G. Meuwissen. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am. J. Gastroenterol.* 1995;90:1401-1406.
99. El-Omar, E. M., K. Oien, A. El-Nujumi, D. Gillen, A. Wirz, S. Dahill, C. Williams, J. E. S. Ardill, and K. E. L. McColl. *Helicobacter pylori* infection and chronic acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997;113:15-24.

100. Ruiz, B., P. Correa, E. T. H. Fontham, and T. Ramakrishnan. Antral atrophy, *Helicobacter pylori* colonization, and gastric pH. *Am. J. Clin. Pathol.* 1996;105:96-101.
101. Verdú, E., D. Armstrong, R. Fraser, F. Viani, J.-P. Idström, C. Cederberg, and A. L. Blum. Effect of *H. pylori* status on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut* 1995;36:539-543.
102. Holtmann, G., C. Cain, and P. Malfertheiner. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology* 1999;117:11-16.
103. El-Omar, E. M., M. Carrington, W. H. Chow, K. E. McColl, J. H. Bream, H. A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C. C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, J. F. Fraumeni, Jr., and C. S. Rabkin. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
104. Suerbaum S, Michetti P (October 2002). "Helicobacter pylori infection". *N. Engl. J. Med.* 347 (15): 1175–86. doi:10.1056/NEJMra020542.
105. Ryan, Kenneth (2010). *Sherris Medical Microbiology*. McGraw-Hill. pp. 573, 576.
106. Talley, N. J., and R. H. Hunt. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997;113:S67-S77.
107. Delaney, B., A. Ford, D. Forman, P. Moayyedi, and M. Qume. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005:CD001961.
108. Kuipers, E. J., L. Lundell, E. C. Klinkenberg-Knol, N. Havu, H. P. Festen, B. Liedman, C. B. Lamers, J. B. Jansen, J. Dalenback, P. Snel, G. F. Nelis, and S. G. Meuwissen. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N. Engl. J. Med.* 1996;334:1018-1022.
109. Forman, D., F. Sitas, D. G. Newell, A. R. Stacey, J. Boreham, R. Peto, T. C. Campbell, J. Li, and J. Chen. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int. J. Cancer* 1990;46:608-611.
110. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.
111. Dumrese C, Slomianka L, Ziegler U, Choi SS, Kalia A, Fulurija A, Lu W, Berg DE, Benghezal M, Marshall B, Mittl PR (May 2009). "The secreted *Helicobacter* cysteine-rich protein A causes adherence of human monocytes and differentiation into a macrophage-like phenotype". 583 (10): 1637–43.
112. Vaira D, Holton J, Osborn J, D'Anna L et al. Endoscopy in dyspeptic pts: is gastric mucosal biopsy useful? *Am J Gastroenterol* 1990;85:701-4.
113. Price AB: The Sydney System: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:209-222.
114. Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P and the Participants in the International Work Shop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Classification and

grading of gastritis. The update Sydney System The Am J of Surg Pathol 1996;20(10):1161-1181.

115. David Y Graham. *History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014 May 14; 20(18): 5191–5204.*

116. Tytgat G.N.J: *HP and peptic ulcer disease. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl 220):10-18.*

117. Feinstein LB, Holman RC, Yorita Christensen KL, Steiner CA, Swerdlow DL. *Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease. United States, 1998-2005. Emerg Infect Dis 2010;16:1410-8.*

118. Kalach N, Bontems P, Koletzko S, Mourad-Baars P, Shcherbakov P, Celinska-Cedro D, et al. *Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010;22:1174-81.*

119. Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J, Liakou R, Constantopoulos A. *Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? Eur J Pediatr 2001;160:497-500.*

120. Tsuji S, Kawai N, Tsujii M, Kawano S, Hori M (July 2003). "Review article: inflammation-related promotion of gastrointestinal carcinogenesis--a perigenetic pathway". *Aliment. Pharmacol. Ther.* 18 (Suppl 1): 82–9.

121. Kim, W.; Moss, S.F. (December 2008). "The role of *H. pylori* in the development of stomach cancer". *Oncology Review.* 1 (Suppl 1): 165–168.

122. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 2001;345:784-9.*

123. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori virulence factors in gastric carcinogenesis. Cancer Lett. 2009 Sep 8;282(1):1-8.*

124. Wotherspoon AC. *Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. Br Med Bull 1998;54:79-85.*

125. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. *Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of Helicobacter pylori infection. Lancet 1995;345:1591-4.*

126. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. *Consequences of Helicobacter pylori infection in children. World J Gastroenterol 2010;16:5181-94.*

127. Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, Gold B, et al. *On Behalf of the H.pylori Working Groups of ESPGHAN and NASPGHAN. Evidence-based Guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;53:230-243.*

128. Cardenas M, Mulla Z, Ortiz M, Graham D. *Iron deficiency and Helicobacter pylori infection in the U.S.A. Am J Epidemiol 2006;163:127-134.*

129. Queiroz DM, Rocha AM, Melo FF, Rocha GA, Teixeira KN, Carvalho SD, Bittencourt PF, Castro LP, Crabtree JE. *Increased gastric IL-1 β concentration and*

iron deficiency parameters in *H. pylori* infected children. *PLoS One*. 2013;8(2):e57420.

130. Choe Y.H., Kim S.K. and Hong Y.C. 2000. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch. Dis. Child*. 82:136–140.

131. Seo J.K., Ko J.S. and Choi K.D. 2002. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a sero-epidemiologic study in Korea. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 17:754–757.

132. Baggett H.C., Parkinson A.J., Muth P.T., Gold B.D. and Gessner B.D. 2006. Endemic iron deficiency associated with *Helicobacter pylori* infection among school-aged children in Alaska. *Pediatrics*. 117:e396–e404.

133. Fraser AG, Scragg R, Schaaf D, Metcalf P, Grant CC. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency in teenage females in New Zealand. *N Z Med J*. 2010 Apr 30;123(1313):38-45.

134. Choi J.W. Does *Helicobacter pylori* infection relate to iron deficiency anaemia in prepubescent children under 12 years of age? *Acta Paediatr*. August 2003;92:970–972. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00633.x.

135. Haghi-Ashtiani M.T., Monajemzadeh M., Motamed F., Mahjoub F., Sharifan M., Shahsiah R. and Kashef N. 2008. Anemia in children with and without *Helicobacter pylori* infection. *Arch. Med. Res*. 39:536–540.

136. Santos IS, Boccio J, Davidsson L, Hernandez-Triana M, Huanca-Sardinas E, Janjetic M, Moya-Camarena SY, Paez-Valery MC, Ruiz-Alvarez V, Valencia ME, Valle NC, Vargas-Pinto G, Solano L, Thomas J. *Helicobacter pylori* is not associated with anaemia in Latin America: results from Argentina, Brazil, Bolivia, Cuba, Mexico and Venezuela. *Public Health Nutr*. 2009 Oct;12(10):1862-70.

137. Janjetic MA, Goldman CG, Balcarce NE, Rua EC, González AB, Fuda JA, Meseri EI, Torti HE, Barrado J, Zubillaga MB, López LB, Boccio JR. Iron, zinc, and copper nutritional status in children infected with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jul;51(1):85-9.

138. Araf L.N., Pereira C.A., Machado R.S., Raguza D. and Kawakami E. *Helicobacter pylori* and iron-deficiency anemia in adolescents in Brazil. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2010; 51:477–480.

139. Vendt N., Kool P., Teesalu K., Lillemäe K., Maaroos H.I. and Oona M. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr*. Sept 2011; 100:1239–1243.

140. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Childhood* 2003;88:178.

141. Choe Y.H., Lee J.E., Kim S.K. Effect of *helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr*. Feb 2000; 89:154–15.

142. Cardenas VM, Prieto-Jimenez CA, Mulla ZD, Rivera JO, Dominguez DC, Graham DY, Ortiz M. *Helicobacter pylori* eradication and change in markers of iron stores

among non-iron-deficient children in El Paso, Texas: an etiologic intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 Mar;52(3):326-32.

143. Kurekci A.E., Atay A.A., Sarici S.U., Yesilkaya E., Senses Z., Okutan V. and Ozcan O. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J. Trop. Pediatr.* 2005;51:166–169.

144. Mahalanabis D., Islam M.A., Shaikh S., Chakrabarty M., Kurpad A.V., Mukherjee S., Sen B., Khaled M.A., Vermund S.H. Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. *Br. J. Nutr.* 2005;94:969–975.

145. Xia W., Zhang X., Wang J., Sun C. and Wu L. Survey of anaemia and *Helicobacter pylori* infection in adolescent girls in Suihua, China and enhancement of iron intervention effects by *H. pylori* eradication. *Br. J. Nutr.* 2012;108:357–362.

146. Duque X., Moran S., Mera R., Medina M., Martinez H., Mendoza M.E., Torres J. and Correa P. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* and iron supplementation on the iron status of children with iron deficiency. *Arch. Med. Res.* 2010 Jan;41(1):38–45.

147. Gessner B.D., Baggett H.C., Muth P.T., Dunaway E., Gold B.D., Feng Z. and Parkinson A.J. A controlled, household-randomized, open-label trial of the effect that treatment of *Helicobacter pylori* infection has on iron deficiency in children in rural Alaska. *J. Infect. Dis.* 2006 Feb 15;193(4):537–46.

148. Fagan R.P., Dunaway C.E., Bruden D.L., Parkinson A.J. and Gessner B.D. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J. Infect. Dis.* 2009 Mar 1;199(5):652–60.

149. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, Poon MC. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *Am. J. Hematol.* 2005 Feb;78(2):142–150.

150. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007 Aug;60(2):237–46.

151. Arnold DM, Bernotas A, Nazi I, Stasi R, Kuwana M, Liu Y, Kelton JG, Crowther MA. Platelet count response to *H. pylori* treatment in patients with immune thrombocytopenic purpura with and without *H. pylori* infection: a systematic review. *Haematologica.* 2009 June;94(6):850–6.

152. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N, Provan D, Newland A, Amadori S, Bussel JB. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood.* 2009 Feb 5; 113(6):1231-40.

153. Goodman KJ, Correa P, Mera R, Yopez MC, Cerón C, Campo C, Guerrero N, Sierra MS, Bravo LE. Effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity of school-age Andean children. *Epidemiology.* 2011 Jan; 22(1):118-26.

154. Mera RM, Bravo LE, Goodman KJ, Yopez MC, Correa P. Long-term effects of clearing *Helicobacter pylori* on growth in school-age children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012 Mar; 31(3):263-6.
155. Yang YJ, Sheu BS, Yang HB, Lu CC, Chuang CC. Eradication of *Helicobacter pylori* increases childhood growth and serum acylated ghrelin levels. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 7;18(21):2674-81.
156. Chimonas MA, Baggett HC, Parkinson AJ, Muth PT, Dunaway E, Gessner BD. Asymptomatic *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency are not associated with decreased growth among Alaska Native children aged 7-11 years. *Helicobacter* 2006 Jun;11(3):159-67.
157. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch. Dis. Child.* 2005;90:1025-8.
158. Waltraud Eder, M.D., Markus J. Ege, M.D., M.P.H., and Erika von Mutius, M.D. The Asthma Epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355:2226-2235.
159. Seiskari T, Kondrashova A, Viskari H, et al. Allergic sensitization and microbial load-a comparison between Finland and Russian Karelia. *Clin Exp Immunol* 2007;148:47-52.
160. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;167:821-7.
161. Herbarth O, Bauer M, Fritz GJ, Herbarth P, Rolle-Kampczyk U, Krumbiegel P, Richter M, Richter T. *Helicobacter pylori* colonization and eczema. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:638-40.
162. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, Leighton P, Rumore G, Quesenberry C, Buffler P. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's esophagus: A community-based study. *Gut* 2008, 57, 727-733.
163. Mion F, Dargent J. Gastro-oesophageal reflux disease and obesity: Pathogenesis and response to treatment. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2014, 28, 611-622.
164. Francois F, Roper J, Joseph N, Pei Z, Chhada A, Shak JR, de Perez, AZ, Perez-Perez GI, Blaser MJ. The effect of *H. pylori* eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol.* 2011, 11, 37.
165. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, Loo V, Beech R, Best L, Joseph L. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am. J. Gastroenterol.* 2000, 95, 914-920.
166. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, Metko V, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014, 12, 239-245.
167. Carelli AP, Patrício FR, Kawakami E. Carditis is related to *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic children and adolescents. *Dig Liver Dis* 2007;39:117-21.

168. Abdollahi A, Morteza A, Khalilzadeh O, Zandieh A, Asgarshirazi M. The role of *Helicobacter pylori* infection in gastro-oesophageal reflux in Iranian children. *Ann Trop Paediatr* 2011;31:53-7.
169. Elitsur Y, Durst P, Lawrence Z, Rewalt M. Does *Helicobacter pylori* protect children from reflux disease? *J Clin Gastroenterol* 2008;42:215-6.
170. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012, 61, 646–664.
171. Ataseven H, Demir M, Gen R. Effect of sequential treatment as a first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication in patients with diabetes mellitus. *South Med J* 2010;103:988-92.
172. Ojetti V, Pellicano R, Fagoonee S, Migneco A, Berrutti M, Gasbarrini A. *Helicobacter pylori* infection and diabetes. *Minerva Med* 2010;101:115-9.
173. Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nemati M, Tahmasbi M, Ahmadi P. Serum concentrations of *Helicobacter pylori* IgG and the virulence factor CagA in patients with ischaemic heart disease. *East Mediterr Health J* 2010;16:1039-44.
174. Huang B, Chen Y, Xie Q, Lin G, Wu Y, Feng Y, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* strains enhanced coronary atherosclerosis by increasing serum OxLDL and HsCRP in patients with coronary heart disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:109-14.
175. Kountouras J, Polyzos SA, Deretzi G, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med* 2011;22:e146-e147.
176. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. *Helicobacter pylori* infection and the risk for coronary artery disease. *Saudi Med J* 2004;25:679-680.
177. Kountouras J, Mylopoulos N, Boura P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and glaucoma. *Ophthalmology* 2001;108:599-604.
178. Rahbani-Nobar MB, Javadzadeh A, Ghojzadeh L, Rafeey M, Ghorbanhaghjo A. The effect of *Helicobacter pylori* treatment on remission of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Mol Vis* 2010;17:99-103.
179. Kountouras J, Boziki M, Gavalas E, et al. Five-year survival after *Helicobacter pylori* eradication in Alzheimer disease patients. *Cogn Behav Neurol* 2010;23:199-204.
180. Chang YP, Chiu GF, Kuo FC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* is associated with the progression of dementia: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract* 2013:175729.
181. Schulz C, Schütte K, Malfertheiner P. Does *H. pylori* eradication therapy benefit patients with hepatic encephalopathy?: systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:491-499.
182. Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: Is there a link? *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 6374–6385.

183. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010, 16, 1077–1084.
184. Parente F, Molteni P, Bollani S, Maconi G, Vago L, Duca PG, Rembacken B, Axon AT, Bianchi Porro G. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and related upper gastrointestinal lesions in patients with inflammatory bowel diseases. A cross-sectional study with matching. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997, 32, 1140–1146.
185. Lebowitz B, Blaser MJ, Ludvigsson JF, Green PH, Rundle A, Sonnenberg A, Genta RM. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. *Am. J. Epidemiol.* 2013, 178, 1721–1730.
186. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2014, 9, e95367.
187. Cook KW, Crooks J, Hussain K, O'Brien K, Braitch M, Kareen H, Constantinescu CS, Robinson K, Gran B. *Helicobacter pylori* infection reduces disease severity in an experimental model of multiple sclerosis. *Front. Microbiol.* 2015, 6, 52.
188. Shiotani A, Kamada T, Kumamoto M, Nakae Y, Nakamura Y, Kakudo K, Haruma K. Nodular Gastritis in Japanese young adults: endoscopic and histological observations. *J Gastroenterol* 2007;42:610-5.
189. Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM.
190. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-1181.
191. Fallone CA, Loo VG, Lough J, Barkun AN. Hematoxylin and eosin staining of gastric tissue for the detection of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 1997 Mar;2(1):32-5.
192. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, Bianchi T, Monteiro C. *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. *Am J Gastroenterol.* 1993 May;88(5):650-5.
193. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K. Endoscopic identification of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Dig Endosc* 2010;22:90-4.
194. Sgouras DN, Panayotopoulou EG, Papadakis K, Martinez-Gonzalez B, Roumbani A, Panayiotou J, vanVliet-Constantinidou C, Mentis AF, Roma-Giannikou E. CagA and VacA polymorphisms do not correlate with severity of histopathological lesions in *Helicobacter pylori*-infected Greek children, *J Clin Microbiol* 2009;47(8):2426-34.
195. Van Keeken N, van Hattum E, de Boer WA. Validation of a new, commercially available dry rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies. *Neth J Med.* 2006 Oct;64(9):329-33.
196. Kullavanijaya P, Thong-Ngam D, Hanvivatvong O, Nunthapisud P, Tangkijvanich P, Suwanagool P. Analysis of eight different methods for the detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004 Dec;19(12):1392-6.

197. Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, Koletzko S. *Helicobacter pylori* diagnostic tests in children: review of the literature from 1999 to 2009. *Eur J Pediatr* 2010;169(1):15-25.
198. Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:280-322.
199. Leszczynska K, Namiot A, Namiot Z, Leszczynska JK, Jakoniuk P, Chilewicz M, et al. Patient factors affecting culture of *Helicobacter pylori* isolated from gastric mucosal specimens. *Adv Med Sci* 2010;55:161-6.
200. Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, et al: Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-1131.
201. Tankovic J, Chaumette-Planckaert MT, Deforges L, Launay N, Le Glaunec JM, Soussy CJ, Delchier JC. Routine use of real-time PCR for detection of *Helicobacter pylori* and of clarithromycin resistance mutations. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:792-5.
202. Nocon M, Kuhlmann A, Leodolter A, Roll S, Vauth C, Willich SN, et al. Efficacy and costeffectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests. *GMS Health Technol Assess* 2009;5.
203. Labenz J, Borsch G. Klinik und diagnostic der *Helicobacter pylori* infection. *Dtsch Med Wschr* 1994;119:633-6.
204. Megraud F, on behalf of the European Paediatric Task force on *Helicobacter Pylori*. Comparison of non-invasive tests to detect *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: results of a multicenter European study. *J Pediatr* 2005;146:198-203.
205. Valiyaveetil A, Hamide A, Bobby Z, et al. Effect of anti-*Helicobacter pylori* therapy on outcome of iron-deficiency anaemia: A randomized, controlled study. *Ind J Gastroenterol* 2005;24:155-157.
206. Makristathis A, Pasching E, Schütze K, Wimmer M, Rotter ML, Hirschl AM. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by PCR and antigen enzyme immunoassay. *J Clin Microbiol*. 1998 Sep;36(9):2772-4.
207. Agha-Amiri K, Peitz U, Mainz D, Kahi S, Leodolter A, Malfertheiner P. A novel immunoassay based on monoclonal antibodies for the detection of *Helicobacter pylori* antigens in human stool. *Z Gastroenterol* 2001;39:555-60.
208. Weingarten V, Russmann H, Koletzko S, Weingarten J, Hochter W, Sackmann M. Sensitivity of a novel stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* in adult outpatients before and after eradication therapy. *J Clin Microbiol* 2004;42:1319-21.
209. Francis Mégraud and Philippe Lehours. *Helicobacter pylori* Detection and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Apr; 20(2): 280–322.
210. Van Leerdam ME, van der Ende, ten Kate FJW, et al. Lack of accuracy of the non-invasive *Helicobacter pylori* stool antigen test in patients with gastroduodenal ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:798-801.

211. Vecsei A, Innerhofer A, Binder C, Gizci H, Hammer K, Bruckdorfer A, et al. Stool polymerase chain reaction for *Helicobacter pylori* detection and clarithromycin susceptibility testing in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:309-12.
212. Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights into the failure of the Immune response and perspectives on Vaccine studies. *Gastroenterology* 2007;133:288-308.
213. Tiryaki Z, Yilmaz-Ciftoglu D, Kasirga E. Diagnostic value of stool antigen and antibody tests for *Helicobacter pylori* infection in Turkish children with upper gastrointestinal complaints before and after eradication. *Turk J Pediatr* 2010;52:505-11.
214. Lizza F, Imeneo M, Marasco A, Crotta S, Ierardi E, Usai P, et al. Evaluation of a commercial serological kit for detection of salivary immunoglobulin G to *Helicobacter pylori*: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:1117-20.
215. Megraud F. *Helicobacter pylori* and antibiotic resistance. *Gut* 2007;56:1502.
216. Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-357.
217. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, et al. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a thirdline empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2009;104:21-25.
218. Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, et al. Optimum duration of regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD008337.
219. Emara MH, Mohamed SY, Abdel-Aziz HR. *Lactobacillus reuteri* in management of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients: a double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2014;7:4-13.
220. Rong Zhu, Kan Chen, Yuan-Yuan Zheng, et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014;20:18013-18021.
221. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2012;61:646-664.
222. Papastergiou V, Karatapanis S, Georgopoulos SD. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: past, present and future. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014;5(4):392-399.
223. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomized trial. *Lancet* 2013;381:205-213.
224. Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C. Global eradication rates for *H. pylori* infection: systematic review and meta-analysis of sequential therapy. *BMJ* 2013;347:f4587.

225. Zhou L, Zhang J, Chen M, et al. A comparative study of sequential therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:535-541.
226. Yoon H, Lee DH, Kim N, et al. Meta-analysis: is sequential therapy superior to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in Asian adults: *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:1801-1809.
227. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Nonbismuth quadruple "concomitant" therapy versus standard triple therapy, both of the duration of 10 days, for first-line *H.pylori* eradication: a randomized trial. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:228-232.
228. Heo J, Jeon SW, Jung JT, et al. A randomised clinical trial of 10-day concomitant therapy and standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liv Dis* 2014;46:980-984.
229. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, et al. Optimized triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:581-589.
230. McNicholl AG, Nyssen OP, Gisbert JP. Sequential and Concomitant treatments in *H. pylori* eradication: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146(Suppl1):S-393.
231. Molina-Infante J, Gisbert JP. Optimizing clarithromycin-containing therapy for *Helicobacter pylori* in the era of antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:10338-10347.
232. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Mentis A. Is there a nonbismuth quadruple therapy that can reliably overcome bacterial resistance? *Gastroenterology* 2013;145:1496-1497.
233. Georgopoulos S, Papastergiou V, Xirouchakis E, et al. Evaluation of a four-drug, three-antibiotic, nonbismuth-containing "concomitant" therapy as first-line *Helicobacter pylori* eradication regimen in Greece. *Helicobacter* 2012;17:49-53.
234. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Martinez-Gonzalez B, et al. Clinical evaluation of a ten-day regimen with esomeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for the eradication of *Helicobacter pylori* in a high clarithromycin resistance area. *Helicobacter* 2013;18:459-467.
235. Georgopoulos SD, Xirouchakis E, Zampeli E, et al. A randomized study comparing 10 days concomitant and sequential treatments for the eradication of *Helicobacter pylori*, in a high clarithromycin resistance area. *Gastroenterology* 2014;146:(Suppl1):S-397.
236. Georgopoulos SD. "Concomitant" or "sequential" eradication of *H. pylori*: Which regimen comes first? *Annals of Gastroenterology* 2014;27:280-281.
237. Molina-Infante J, Romano M, Fernandez-Bermejo M, et al. Optimized non-bismuth quadruple therapies cure most patients with *Helicobacter pylori* infection in populations with high rates of antibiotic resistance. *Gastroenterology* 2013;145:121-128.

238. Sardarian H, Fankeri H, Hosseini V, et al. Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013;18:129-134.
239. Zullo A, Scaccianoce G, De Francesco V, et al. Concomitant, sequential and hybrid therapy for *H.pylori* eradication: a pilot study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:647-650.
240. De Francesco V, Hassan C, Ridola L, Giorgio F, Ierardi E, Zullo A. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study. *J Med Microbiol* 2014;63:748-752.
241. Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al. Efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015; doi:10.1111/hel.12180.
242. Federico A, Nardone G, Gravina AG, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2012;143:55-61.
243. Peedikayil MC, Alsohaibani FI, Alkhenizan AH. Levofloxacin-based first-line therapy versus standard first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication: meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2014;9:e85620.
244. Xiao SP, Gu M, Zhang GX. Is levofloxacin-based triple therapy an alternative for first-line eradication of *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2014;49:528-538.
245. Romano M, Cuomo A, Gravina AG, et al. Empirican levofloxacin-containing versus clarithromycin-containing sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomised trial. *Gut* 2010;59:1465-1470.
246. Qian J, Ye F, Zhang J, Yang YM, et al. Levofloxacin-containing triple and sequential therapy or standard sequential therapy as the first line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in China. *Helicobacter* 2012;17:478-485.
247. Liao J, Zheng Q, Liang X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14-day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy. *Helicobacter* 2013;18:373-377.
248. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
249. Calhan T, Kahraman R, Sahin A, et al. Efficacy of two levofloxacin-containing second-line therapies for *Helicobacter pylori*: a pilot study. *Helicobacter* 2013;18:378-383.
250. Selgrad M, Meissle J, Bomschein J, et al. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in central Germany and its relationship with the number of eradication therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:1257-1260.
251. Rao GA, Mann JR, Shoaibi A, et al. Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med* 2014;12:121-127.

252. Gisbert JP, Romano M, Molina-Infante J, et al. Two-week, high-dose proton pump inhibitor, moxifloxacin triple *Helicobacter pylori* therapy after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Dig Liver Dis* 2015;47:108-113.
253. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, noninferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:905-913.
254. Liang X, Xu X, Zheng Q, et al. Efficacy of bismuth-containing quadruple therapies for clarithromycin-, metronidazole-, and fluoroquinolone-resistant *Helicobacter pylori* infections in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:802-807.
255. Liu KS, Hung IF, Seto WK, et al. Ten day sequential versus 10 day modified bismuth quadruple therapy as empirical first line and second line treatment for *Helicobacter pylori* in Chinese patients: an open label, randomised, crossover trial. *Gut* 2014;63:1410-1415.
256. Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R. Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:171-177.
257. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, et al. Third-line rescue therapy with bismuth-containing quadruple regimen after failure of two treatments (with clarithromycin and levofloxacin) for *H.pylori* infection. *Dig Dis Sci* 2014;59:383-389.
258. Venerito M, Krieger T, Ecker T, Leandro G, Malfertheiner P. Meta-analysis of bismuth quadruple therapy versus clarithromycin triple therapy for empiric primary treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion* 2013;88:33-45.
259. Yang J-C, Lin C-J, Wang H-L, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.10.036.
260. Gisbert JP, Perez-Aisa, Bermejo F, et al. Second-line therapy with levofloxacin after failure of treatment to eradicate *helicobacter pylori* infection: time trends in a Spanish Multicenter Study of 1000 patients. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:130-135.
261. Tay CY, Windsor HM, Thirriot F, et al. *Helicobacter pylori* eradication in Western Australia using novel quadruple therapy combinations. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:1076-1083.
262. Gisbert JP, Molina-Infante J, Marin AC, et al. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after failure of non-bismuth quadruple "sequential" or "concomitant" treatment to eradicate *H.pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:652-656.
263. Gisbert JP, Calvet X. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:209-221.
264. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:941-947.

265. Fiorini G, Vakil N, Zullo A, et al. Culture-based selection therapy for patients who did not respond to previous treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:507-510.
266. Cammarota G, Ianiro G, Bibbo S, et al. Culture-guided treatment approach for *Helicobacter pylori* infection: review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014;20:5205-5211.
267. Sugimoto M, Furuta T. Efficacy of tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy based on antibiotic susceptibility and CYP2C19 genotype. *World J Gastroenterol* 2014;20:6400-6411.
268. Smith SM, O'Morain C, McNamara D. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* in times of increasing antibiotic resistance. *World J Gastroenterol* 2014;20:9912-9921.
269. Ertem D. *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of Pediatric Sciences* 2011;3(4):e102.
270. Arenz T, Antos D, Russmann H, et al. Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:180-4.
271. Ben Mansour K, Buruoa C, Zribi M, Masmoudi A, Karoui S, Kallel L, et al. Primary resistance to clarithromycin, metronidazole and amoxicillin of *Helicobacter pylori* isolated from Tunisian patients with peptic ulcers and gastritis: a prospective multicentre study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2010;9:22.
272. Agudo S, Pérez-Pérez G, Alarcón T, López-Brea M. High prevalence of Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* strains and risk factors associated with resistance in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol* 2010;48:3703-7.
273. Vécsei A, Kipet A, Innerhofer A, Graf U, Binder C, Gizci H, et al. Time trends of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in children living in Vienna, Austria. *Helicobacter* 2010;15:214-20.
274. Boyanova L, Nikolov R, Gergova G, Evstatiev I, Lazarova E, Kamburov V, et al. Two-decade trends in primary *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Bulgaria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;67:319-26.
275. Schwarzer A, Urruzuno P, Iwanczak B, Martinez-Gomez MZ, Kalach N, Roma-Giannikou E, Liptay S, Bontem P, Buderus S, Wenzl TG, Koletzko S and the ESPGHAN Working Group on *Helicobacter pylori* infection. New effective treatment Regimen for Children infected with a double-resistant *Helicobacter pylori* strain. *JPGN* 2011;52:424-428.
276. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 4:409-411.
277. O'Connor A, Taneike I, Nami A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Ireland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1123-1127.
278. Wenming W, Yunsheng Y, Gang S. Recent insights into antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 3: 68-73.

279. Gao W, Cheng H, Hu F, et al. The evolution of *Helicobacter pylori* resistance over 10 years in Beijing, China. *Helicobacter* 2010; 15: 460-466.
280. Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:59-70.
281. Niv Y. *H. pylori* recurrence after successful eradication. *World J Gastroenterol* 2008;14:1477-1478.
282. Niv Y, Hazazi R. *Helicobacter pylori* recurrence in developed and developing countries: metaanalysis of 13C-urea breath test follow-up after eradication. *Helicobacter* 2008;13:56-61.
283. Ahmad MM, Ahmed DS, Rowshon AH, et al. Long-term re-infection rate after *Helicobacter pylori* eradication in Bangladeshi adults. *Digestion* 2007;75:173-6.
284. Ryu KH, Yi SY, Na YJ, Baik SJ, Yoon SJ, Jung HS, Song HJ. Reinfection rate and endoscopic changes after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 14;16(2):251-5.
285. Farrell S, Milliken I, Doherty G, Murphy J, Wootton S, McCallion W. Total family unit *Helicobacter pylori* eradication and pediatric re-infection rates. *Helicobacter* 2004;9:285-288.
286. Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:a010074.
287. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, Cani PD, Degnan FH, Foster J, Gibson G, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1306:1-17.
288. Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Ilow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:759-766.
289. Foligné B, Daniel C, Pot B. Probiotics from research to market: the possibilities, risks and challenges. *Curr Opin Microbiol*. 2013;16:284-292.
290. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:468-481.
291. Wilhelm SM, Johnson JL, Kale-Pradhan PB. Treating bugs with bugs: the role of probiotics as adjunctive therapy for *Helicobacter pylori*. *Ann Pharmacother*. 2011;45:960-966.
292. Patel A, Shah N, Prajapati JB. Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection--a brief review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47:429-437.
293. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound

preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:25–32.

294. Li S, Huang XL, Sui JZ, Chen SY, Xie YT, Deng Y, Wang J, Xie L, Li TJ, He Y, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173:153–161.

295. Del Giudice G, Malfertheiner P, Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 1037-1049.

296. Ljungh A, Wadström T. Lactic acid bacteria as probiotics. *Curr Issues Intest Microbiol* 2006; 7: 73-89.

297. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamaillard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardid D, Desreumaux P. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37.

298. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2097-2101.

299. Sgouras D, Maragkoudakis P, Petraki K, Martinez-Gonzalez B, Eriotou E, Michopoulos S, Kalantzopoulos G, Tsakalidou E, Mentis A. In vitro and in vivo inhibition of *Helicobacter pylori* by *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 518-526.

300. Chen X, Liu XM, Tian F, Zhang Q, Zhang HP, Zhang H, Chen W. Antagonistic activities of lactobacilli against *Helicobacter pylori* growth and infection in human gastric epithelial cells. *J Food Sci* 2012; 77: M9-14.

301. Hsieh PS, Tsai YC, Chen YC, Teh SF, Ou CM, King VA. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 2012; 17: 466-477.

302. Kuo CH, Wang SS, Lu CY, Hu HM, Kuo FC, Weng BC, Wu CC, Liu CJ, Tsai PY, Lee TC, Chen LW, Cheng KH, Chang LL, Wu DC. Long-Term Use of Probiotic-Containing Yogurts Is a Safe Way to Prevent *Helicobacter pylori*: Based on a Mongolian Gerbil's Model. *Biochem Res Int* 2013; 2013: 594561.

303. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 460-469.

304. De Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E et al. *Helicobacter pylori* eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:951-6.

305. Suerbaum S, Achtman M. *Helicobacter pylori*: recombination, population structure and human migrations. *Int J Med Microbiol* 2004;294:133-139.

306. Jie Yan, Ya-Fei Mao, Zhe-Xin Shao. Frequencies of the expression of main protein antigens from *Helicobacter pylori* isolates and production of specific serum antibodies in infected patients. *World J Gastroenterol*. 2005 Jan 21; 11(3): 421–425.

307. Lepper PM, Möricke A, Vogt K, Bode G, Trautmann M. Comparison of different criteria for interpretation of immunoglobulin G immunoblotting results for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2004 May;11(3):569-76.
308. Muller, A. & Solnick, J. V. Inflammation, immunity, and vaccine development for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 16 (Suppl. 1), 26–32 (2011).
309. Czinn, S. J. & Blanchard, T. Vaccinating against *Helicobacter pylori* infection. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol* 8, 133–140 (2011).
310. Li Y, Ning Y, Wang Y, Peng D, Jiang Y, Zhang L, et al. Mimotopes selected with a neutralizing antibody against urease B from *Helicobacter pylori* induce enzyme inhibitory antibodies in mice upon vaccination. *BMC Biotechnol* 2010;10:84.
311. 272 Morihara F, Hifumi E, Yamada M, Nishizono A, Uda T. Therapeutic effects of molecularly designed antigen UREB 138 for mice infected with *helicobacter pylori*. *Biotechnol Bioeng* 2008;100:634-43.
312. Flach CF, Svensson N, Blomquist M, Ekman A, Raghavan S, Holmgren J. A truncated form of HpaA is a promising antigen for use in a vaccine against *Helicobacter pylori*. *Vaccine* 2011;29:1235-41.
313. Wang L, Liu XF, Yun S, Yuan XP, Mao XH, Wu C, et al. Protection against *Helicobacter pylori* infection by a trivalent fusion vaccine based on a fragment of urease B-UreB414. *J Microbiol* 2010;48:223-8.
314. Mary E. Wilson, MD reviewing Zeng M et al. *Helicobacter pylori* Vaccine Effective in Chinese Children. *Lancet* 2015 Jun 30.
315. Malfertheiner, P. et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology* 135, 787–795 (2008).
316. Czinn SJ, Blanchard T. Vaccinating against *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar;8(3):133-40.
317. Blecher K, Nasir A, Friedman A. The growing role of nanotechnology in combating infectious disease, *Virulence* 2011; 2:395–401.
318. Arora S, Gupta S, Narang RK, Budhiraja RD. Amoxicillin loaded chitosan-alginate polyelectrolyte complex nanoparticles as mucopenetrating delivery system for *H.pylori*. *Sci Pharm* 2011; 79:673–694.
319. Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, et al. Antibacterial properties of nanoparticles, *Trends Biotechnol* 2012; 30: 499–511.
320. Jung A, Kwon Y. “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *J Control Release* 2011; 156: 128–145.
321. Pelgrift RY, Friedman AJ. Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65: 1803–1815.
322. Hassani S., Pellequer Y., Lamprecht A., Selective adhesion of nanoparticles to inflamed tissue in gastric ulcers, *Pharm.Res.*2009; 26:1149–1154.

323. Norris DA, Puri N, Sinko PJ. The effect of physical barriers and properties on the oral absorption of particulates, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 34 (1998) 135–154.
324. Luo D, Guo J, Wang F, et al. Preparation and evaluation of anti-*Helicobacter pylori* efficacy of chitosan nanoparticles in vitro and in vivo. *J. Biomater. Sci.* 2009; 20: 1587–1596.
325. Obonyo M, Zhang L, Thamphiwatana S, Pornpattananangkul D, Fu V, Zhang L. Antibacterial activities of liposomal linolenic acids against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Mol Pharm* 2012; 9: 2677–2685.
326. Jain P, Jain S, Prasad KN, Jain SK, Vyas SP. Polyelectrolyte coated multilayered liposomes (nanocapsules) for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Mol Pharm* 2009; 6: 563–603.
327. Singh DY, Prasad NK. Double liposomes mediated dual drug targeting for treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Pharmazie* 2011; 66: 268–273.
328. Akiyama Y, Nagahara N, Kashihara T, Hirai S, Toguchi H. In vitro and in vivo evaluation of mucoadhesive microspheres prepared for the gastrointestinal tract using polyglycerol esters of fatty acids and a poly(acrylic acid) derivative. *Pharm Res* 1995; 12:397–405.
329. Fontana G, Licciardi M, Mansueto S, Schillaci D, Giammona G, Amoxicillin-loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles: influence of PEG coating on the particle size, drug release rate and phagocytic uptake, *Biomaterials* 2001; 22:2857–2865.
330. Thamphiwatana S, Fu V, Zhu J, Lu D, Gao W, Zhang L. Nanoparticle-stabilized liposomes for pH-responsive gastric drug delivery. *Langmuir* 2013; 9:12228–12233.
331. Ramteke S, Jain NK. Clarithromycin- and omeprazole-containing gliadin nanoparticles for the treatment of *Helicobacter pylori*. *J Drug Target* 2008; 16: 65–72.
332. Goncalves IC, Magalhaes A, Fernandes M, Rodrigues IV, Reis CA, Martins MC. Bacterial-binding chitosan microspheres for gastric infection treatment and prevention. *Acta Biomater* 2013; 9:9370–9378.
333. Pasechnikov V, Chukov S, Fedorov E, Kikuste I, Leja M. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 14;20(38):13842-13862.
334. Fiedorek SC et al. “Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children”. *Pediatrics* 88.3 (1991): 578-582.
335. Mc Callion WA et al. “*Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions”. *Gut* 39.1 (1996): 18-21.
336. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2014 Sep;19 Suppl 1:1-5.
337. Czekwianianc E. et al. “Prevalence of *Helicobacter pylori* in children dependently on age and living conditions”. *Journal of Physiology and Pharmacology* 47.1 (1996): 203-207.

338. Rowland M., et al. "Age-specific incidence of *Helicobacter pylori*". *Gastroenterology* 130.1 (2006): 65-72.
339. Tindberg Y., et al. "*Helicobacter pylori* infection in Swedish school children. lack of evidence of child-to-child transmission outside the family". *Gastroenterology* 121.2 (2001): 310-316.
340. Ashorn M., et al. "Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in infancy". *Achieves of Diseases in Childhood and Fetal Neonatal Edition* 74.2 (1996): F141-142.
341. Magalhaes Queiroz DM and Luzza F. "Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection". *Helicobacter Suppl* 1 (2006): 1-5..
342. Delport W and van der Merwe SW. "The transmission of *Helicobacter pylori*: the effects of analysis method and study population on inference". *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 21.2 (2007): 215-236..
343. Ertem D and Pehlivanoglu E. "*Helicobacter pylori* may influence height in children independent of socioeconomic factors". *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 35.2 (2002): 232-233..
344. Marc Nocon., et al. "Efficacy and cost-effectiveness of the 13C-urea breath test as the primary diagnostic investigation for the detection of *Helicobacter pylori* infection compared to invasive and non-invasive diagnostic tests". *GMS Health Technol Assess* 5 (2009): Doc14..
345. Chang MC., et al. "Quantitative correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with 13C-urea breath test (13C-UBT) by the updated Sydney grading system of gastritis". *Hepato-gastroenterology* 49.44 (2002): 576-579..
346. Ideal Modern Asclepieion Park, School of Medicine, Athens; 2008; <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=232>.
347. Alarcón T et al. "*Helicobacter pylori* in pediatrics". *Helicobacter Suppl* 1 (2013): 52-57..
348. Iwańczak B and Francavailla R. "*Helicobacter pylori* infection in pediatrics". *Helicobacter Suppl* 1 (2014): 46-51..
349. Axon AT. "Review article: is *Helicobacter pylori* transmitted by the gastro-oral route?" *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 9 (1995): 585-588..
350. Dowsett SA., et al. "*Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America: serostatus and oral and fingernail carriage". *Journal of Clinical Microbiology* 37.8 (1999): 2456-2460..
351. Rodrigues RV, Corvelo TC, Ferrer MT. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children of different socioeconomic levels in Porto Velho, State of Rondonia. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40:550-4..
352. Koffi KS. et al. "Is the mother a risk factor for transmission of *Helicobacter pylori* infection in children between the ages of 6 months and 5 years in Côte d'Ivoire". *Med Trop (Mars)* 70.4 (2010): 359-363.

353. Konno M., et al. "Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families". *Pediatric Infectious Disease Journal* 27.11 (2008): 999-1003.
354. Linda Morris Brown. "Helicobacter pylori: Epidemiology and Routes of Transmission". *Epidemiologic Reviews* 22.2 (2000): 283-297.
355. Jalalzadeh M., et al. "Association of *Helicobacter pylori* infection and serum albumin in patients on hemodialysis". *Iranian Journal of Kidney Diseases* 4.4(2010): 312-316.
356. Raymond J., et al. "Using macro-arrays to study routes of infection of *Helicobacter pylori* in three families". *PLoS One* 3.5 (2008): 2259.
357. Zhang Y and Li JX. "Investigation of current infection with *Helicobacter pylori* in children with gastrointestinal symptoms. Department of Pediatrics, Maternity and Children's Health Hospital, Dongguan, Guangdong, China". *Zhongguo dang dai er ke za zhi* 14.9 (2012): 675-677.
358. Harris PR., et al. "Helicobacter pylori-associated hypochlorhydria in children, and development of iron deficiency". *Journal of Clinical Pathology* 66.4 (2013): 343-347.
359. Gao XZ, Qiao XL, Song WC, Wang XF, Liu F. Standard triple, bismuth pectin quadruple and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication. *World J Gastroenterol* 2010;16:4357-62.
360. Dixon MF (February 2000). "Patterns of inflammation linked to ulcer disease". *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 14 (1): 27-40.
361. Schubert ML, Peura DA (June 2008). "Control of gastric acid secretion in health and disease". *Gastroenterology*. 134 (7): 1842-60.
362. Fagan R.P., Dunaway C.E., Bruden D.L., Parkinson A.J. and Gessner B.D. Controlled, household-randomized, open-label trial of the effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on iron deficiency among children in rural Alaska: results at 40 months. *J. Infect. Dis.* 2009 Mar 1;199(5):652-60.
363. Mera RM, Bravo LE, Goodman KJ, Yopez MC, Correa P. Long-term effects of clearing *Helicobacter pylori* on growth in school-age children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012 Mar; 31(3):263-6.
364. Sarowska J, Choroszy-Król I, Regulska-Ilow B, Frej-Mądrzak M, Jama-Kmiecik A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med*. 2013;22:759-766.
365. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, Cani PD, Degnan FH, Foster J, Gibson G, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1306:1-17.
366. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46:468-481.

368. Papamichael K. and Mantzaris GJ. Pathogenesis of *Helicobacter Pylori* Infection: Colonization, Virulence Factors of the Bacterium and Immune and Non-immune Host Response. *HOSPITAL CHRONICLES* 2012, 7(1): 32–37.
369. Posselt G., Backert S. and Wessler S. The functional interplay of *Helicobacter pylori* factors with gastric epithelial cells induces a multi-step process in pathogenesis. *Cell Commun Signal*. 2013 Oct 7; 11:77.
370. Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EM, Zeitune JM. Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol*. 2014 Mar 27;7:9-17.
371. Oluwasola AO. Genetic determinants and clinico-pathological outcomes of *helicobacter pylori* infection. *Ann Ib Postgrad Med*. 2014 Jun;12(1):22-30.
372. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J. Clin. Invest*. 2004 Feb; 113(3):321-33.