

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Rezistența *Helicobacter pylori* la antibiotice; implicații în optimizarea managementului terapeutic al infecției la copii

Doctorand: **Roșu Oana-Maria**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Diaconescu Smaranda**

Helicobacter pylori (*H. pylori*) a fost clasificat drept agent carcinogen de tip 1 de OMS în 1994, fiind inclus pe lista de priorități pentru realizarea de noi antibiotice în 2017. Infecția, adesea dobândită în copilărie, poate produce complicații grave precum gastrită, ulcer peptic, cancer gastric sau limfom MALT. Ghidurile ESPGHAN/NASPGHAN actualizate în 2016 oferă recomandări de diagnostic și tratament al infecției, fiind necesar ca acesta din urmă să fie adaptat în funcție de rezistența bacteriană la antibiotice. În țara noastră, incidența infecției pediatrice cu *H. pylori* este necunoscută, iar cercetările privind rezistența antibioticelor sunt limitate, în special în regiunea de Nord-Est.

Obiective generale: În cadrul acestei lucrări de doctorat am urmărit: determinarea rezistenței bacteriene la antibiotice (având posibilitatea doar pentru claritromicină - CLR), testarea comparativă a eficienței diferitelor scheme terapeutice, identificarea profilului pacientului pediatric diagnosticat cu infecție cu *H. pylori* și cu risc de eșec terapeutic și identificarea modurilor de abordare a personalului medical privind managementul infecției pediatrice cu *H. pylori*.

Metodologia generală a constat în selecționarea pacienților cu vârste cuprinse între 6 și 17 ani (inclusiv) pentru includerea în studii, extragerea datelor anamnestice, clinice și paraclinice, inclusiv a investigațiilor endoscopice, histopatologice și PCR ale pacienților, controlul eradicării infecției precum și analiza statistică a rezultatelor obținute.

Studiul 1: Primul studiu realizat a fost de tip prospectiv, analitic și observațional și a inclus 185 de copii cu simptomatologie digestivă, dintre care 116 (62.7%) au fost diagnosticați cu *H. pylori* conform criteriilor ESPGHAN prin efectuarea endoscopiei digestive superioare și examinare histopatologică. Media vârstei a fost de 13.12 ± 3.27 ani, cu o predominanță a sexului feminin (68.10%). Cei mai mulți pacienți proveneau din mediul rural (62.7%), iar prevalența infecției a crescut odată cu vârsta, având valori mai mari la copiii cu vârsta peste 15 ani. În eșantionul examinat, 61.62% dintre pacienții infectați au fost alăptați mai puțin de 6 luni. Un procent de 47.4% dintre pacienții *H. pylori*-pozitivi consumau apă din surse necorespunzătoare, iar 58.4% locuiau în case supraaglomerate. Majoritatea copiilor (77.5%) au avut un istoric de 1-2 infecții respiratorii pe an. Consumul de antibiotice înainte de includerea în studiu a variat, majoritatea primind tratamente cu claritromicină și amoxicilină. Simptomele care au determinat prezentarea în clinică au inclus epigastralgiile (62.8%) și durerea abdominală recurentă (14.6%). La examinarea endoscopică, cele mai frecvente leziuni observate au fost cele hiperemice (37.8%) și nodulare antrale (20.5%). Am utilizat sistemul Sydney actualizat pentru clasificarea gastritei, determinând o corelație semnificativă între infecția cu *H. pylori* și gradul de inflamație gastrică ($p=0.002$). Adolescențele din România care locuiesc în zonele rurale prezintă risc ridicat de infecție cu *H. pylori*. Durerea epigastrică și nodularitatea antrală endoscopică a mucoasei gastrice au fost asociate cu infecția. Întrucât rezistența bacteriană este necunoscută în țara noastră, sunt necesare cercetări viitoare pentru a îmbunătăți rata de eradicare.

Studiul 2: Studiul a fost unul de tip prospectiv randomizat controlat care a inclus 149 de pacienți, dintre care 103 fete (69.12%) și 46 băieți (30.87%), cu o vârstă medie de 13.20 ± 3.30 ani. Cel mai frecvent simptom care a determinat efectuarea endoscopiei digestive superioare a fost durerea epigastrică (56.37%). Terapia de eradicare recomandată a inclus: inhibitori de pompă de protoni (IPP) + amoxicilină (AMX) + metronidazol (MTZ) timp de 14 zile (41.62%), IPP + AMX + CLR timp de 14 zile (32.88%), terapie secvențială cu IPP + AMX timp de 5 zile urmate de IPP + CLR + MTZ pentru alte 5 zile (25.50%). Complanța la tratament a fost mai mare în rândul fetelor (82.52%) comparativ cu băieții (78.26%). Eficacitatea tratamentului, controlată prin efectuarea antigenului fecal, a variat: 80.64% pentru IPP + AMX + MTZ, 55.11% pentru IPP + AMX

+ CLR și 63.15% pentru terapia secvențială. Efectele adverse au fost raportate de 35.57% dintre pacienți, cele mai frecvente fiind asocierea dintre greață și epigastralgie (17.9%). Au existat 28 de pacienți care au întrerupt tratamentul, 22 acuzând efecte adverse, iar alți 6 oprind din alte motive. Țara noastră este o zonă cu rezistență *H. pylori* necunoscută, astfel că este necesară adaptarea regimurilor terapeutice. Administrată ca tratament de primă linie, tripla terapie cu IPP + AMX + MTZ poate duce la o rată de eradicare mai mare.

Studiul 3: a fost un studiu prospectiv bazat pe cercetare fundamentală. Cercetarea a inclus 84 de pacienți cu infecție cu *H. pylori*, iar determinarea rezistenței tulpinilor la CLR s-a efectuat prin Real-Time PCR. În ceea ce privește copiii din lotul studiat, 35 (41.6%) aveau tulpini *H. pylori* rezistente la CLR, iar 49 (58.4%) prezentau tulpini sensibile. La nivelul tulpinilor rezistente au fost identificate mutațiile A2142G/A2143G. Majoritatea pacienților (97.1%) cu tulpini rezistente aveau antecedente de tratament cu CLR, ceea ce a fost semnificativ statistic ($p=0.046$). Pacienții cu tulpini sensibile au prezentat mai frecvent dureri epigastrice, în timp ce pacienții cu tulpini rezistente au avut dureri abdominale recurente, diferențele fiind semnificative statistic ($p=0.048$). Evaluarea gastritei conform sistemului Sydney a arătat o densitate bacteriană mai mare în cazul gastritei ușoare sau moderate ($p=0.045$), fără a evidenția atrofie sau metaplazie intestinală. Am decelat o corelație semnificativă între tulpinile mutagene ale *H. pylori* și istoricul de terapie cu antibiotice, iar prezența tulpinilor wild-type s-a corelat semnificativ cu simptomatologia clinică și aspectul endoscopic. Rezultatele sugerează că istoricul de antibioterapie influențează rezistența *H. pylori* și caracteristicile clinice ale pacienților.

Studiul 4: de tip transversal bazat pe chestionare, cu scopul de a identifica modurile de abordare și cunoștințele personalului medical în ceea ce privește indicațiile pentru testarea și eradicarea infecției pediatrice cu *H. pylori*. Studiul a inclus 174 răspunsuri oferite de către medici din unități medicale variate (cabinete private, unități sanitare de stat sau centre de medicină primară). Dintre acestea, 110 răspunsuri au provenit de la medici de familie, 49 de la pediatri, 2 de la gastroenterologi, 6 de la gastroenterologi pediatri și 7 de la specialiști de alte specialități cu supraspecializare pediatrică. Dintre participanții la studiu, 40 aveau o experiență clinică mai mică de 5 ani, 26 între 5 și 10 ani, iar 108 aveau o experiență de peste 10 ani. Majoritatea medicilor (130) au gestionat cazuri de infecție pediatrică cu *H. pylori*. Cei mai mulți respondenți au indicat că sursele de transmitere a infecției sunt apa și alimentele contaminate, iar peste 95% au recomandat testarea pentru *H. pylori* în prezența simptomelor digestive sugestive. Metoda preferată de diagnosticare a fost efectuarea antigenului fecal, urmat de endoscopie digestivă superioară. Pentru terapia de eradicare, cea mai recomandată schemă de către 79.2% dintre respondenți a fost tripla terapie cu IPP, AMX și CLR. În cazul eșecului terapiei, medicii ar recomanda consultul de gastroenterologie pediatrică și schimbarea regimului de tratament. Cele mai frecvente cauze de eșec incriminate au fost lipsa de complianță la tratament și rezistența la antimicrobiene, iar printre posibilele consecințe ale infecției persistente au fost enumerate în special menținerea simptomatologiei și gastrita atrofică. Rezultatele sugerează că în rândul personalului medical interviuat variabilitatea de practică este ridicată iar aplicarea ghidurilor internaționale este încă deficitară.

Rezultatele cercetării evidențiază o prevalență ridicată a infecției cu *H. pylori*, contrar tendinței descrescătoare observate la nivel global. România, una dintre țările cu cea mai mare incidență a sărăciei din mediul rural dintre țările europene, are factori de risc particulari precum domiciliul în zonele rurale, condiții sanitare necorespunzătoare în școli și acasă și supraaglomerarea locuințelor, alături de utilizarea nejudicioasă a antibioticelor inclusiv în populația pediatrică. Endoscopia digestivă superioară se dovedește a fi o metodă valoroasă pentru diagnostic, având sensibilitate și specificitate crescute, fiind susținută de evaluarea histologică, care rămâne utilă în populația pediatrică. Este imperativă implementarea unor strategii de diseminare a ghidurilor actuale de diagnosticare și eradicare a infecției cu *H. pylori*, mai ales în contextul rezistenței necunoscute la CLR în România. Abordarea multidisciplinară este esențială având în vedere impactul pe termen lung asupra sănătății pacienților.