

KARAKTERISTIKE HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE U DJECE

NEVENKA JELIĆ*

Helicobacter pylori infekcija uzrokuje gastritis i peptički ulkus a povezana je i s razvojem karcinoma želuca. Oko 50% svjetskog stanovništva inficirano je s *H. pylori*, s najvećom prevalencijom u nerazvijenim zemljama. U većini slučajeva zaraza se zbiva tijekom djetinjstva, a glavni rizični faktori za njezino stjecanje su inficirani članovi unutar obitelji i loše socioekonomsko stanje. Vjeruje se da se zaraza prenosi od osobe na osobu, ali podrazumijeva li to oro-oralni, gastro-oralni ili feko-oralni način prijenosa još nije jasno. U neliječeneh zaraza je doživotna. Iako se klinički evidentna bolest većinom javlja desetljećima iza stjecanja infekcije, i djeca inficirana s *H. pylori* razvijaju kronični gastritis, rjeđe ulkusnu bolest, dok maligne bolesti želuca nisu obilježje dječje dobi. Na temelju danas dostupnih podataka čini se da je upravo infekcija u djece važan rizični faktor za kasniji razvoj karcinoma u odraslih. Glede *H. pylori* infekcije danas je najviše nesuglasica u vezi traženja infekcije, i liječenja, ako se ona nađe, u djece s recidivirajućim abdominalnim bolovima. Liječenje *H. pylori* infekcije provodi se inhibitorom protonske pumpe u kombinaciji s antibioticima tijekom 7 do 14 dana. Više lijekova, učestalo doziranje i dužina liječenja povezani su sa slabom suradljivošću, a sama eradikacijska terapija povezana je s porastom rezistencije na lijekove.

Deskriptori: HELICOBACTER INFEKCIJE-EPIDEMIOLOGIJA, DIJAGNOSTIKA, FARMAKOTERAPIJA, DIJETE

Uvod

H. pylori, gram-negativna mikroaerofilna spiralna bakterija opisana je 1983. godine, premda prvi izvještaji o toj bakteriji potječu još iz 19. stoljeća (1, 2). Ubrzo nakon njezina otkrića u odraslih osoba pokazalo se da nastanjuje i sluznicu želuca u djece uzrokujući kronični gastritis (3, 4). Tijekom života većina zaraženih je bez simptoma, a samo manji broj razvit će peptičku ulkusnu bolest (životni rizik oko 15%), a još manji broj oboljet će od raka želuca uključujući MALT limfom i adenokarcinom (životni rizik 0,1%) (5). Sve bolesti koje izaziva *H. pylori* odraz su kronične infekcije, a incidencija karcinoma želuca pokazuje visoku korelaciju s prevalencijom *H. pylori* upravo u djetinjstvu. Stoga se smatra da je jedan od glavnih rizičnih čimbenika u karcinogenezi dugotrajna

upala kao posljedica rane *H. pylori* infekcije (6, 7). Navedeni podaci upućuju na nužnost ozbiljnog pristupa djeci s ovom infekcijom.

EPIDEMIOLOGIJA

H. pylori uzročnik je zaraze u više od polovice svjetskog stanovništva (8). Prevalencija infekcije nije homogeno rasprostranjena diljem svijeta, ona varira ovisno o zemlji, etničkoj pripadnosti, kronološkoj dobi te socioekonomskim uvjetima (9). Kao i u većini infekcija probavnog sustava čovjek se s *H. pylori* zarazi tijekom djetinjstva. Zaraza je u odrasloj dobi vrlo rijetka, sa serokonverzijom nižom od 1% na godinu. U nerazvijenim zemljama gotovo 100% djece inficira se u prvih 5 godina života (10, 11). U razvijenim zemljama zaraza je puno rjeđa, pa se tako u Francuskoj u prvih 10 godina inficira samo oko 3,5% djece, a u Španjolskoj 10% (12, 13). U tim zemljama prevalencija raste sa starenjem: do 30. godine života inficirano je manje od 20% stanovništva, od 60. do 70. godine inficirano je 50-60%, da bi u sedmom desetljeću života prevalencija

dosegla razinu od 70% (14). Stoga se postavlja pitanje da li visoki standard samo odgađa infekciju ili je sprječava. Prema sadašnjim spoznajama događa se i jedno i drugo. I u najrazvijenijim zemljama infekcija se zbiva pretežno u djetinjstvu, u prosjeku nekoliko godina kasnije negoli u nerazvijenima. Veliki broj zaraženih odraslih posljedica je stečene infekcije u dječjoj dobi, u vrijeme dok su socioekonomske prilike bile bitno lošije u usporedbi sa sadašnjim stanjem. Stoga je za očekivati da će se učestalost infekcije smanjivati odrastanjem sadašnjih mladih generacija, tj. djece koja su rođena i rasla u boljim socioekonomskim uvjetima (15, 16).

Za stjecanje infekcije osim životne dobi značajnu ulogu ima i socioekonomsko stanje (prenapučenost, siromaštvo, onečišćena pitka voda, višečlane i siromašne obitelji koje žive u skučenom prostoru) (17, 18). Ovi faktori utječu na prijenos *H. pylori* što potvrđuju i velike razlike u prevalenciji zaraze između različitih grupa koje žive u istoj zemlji (19, 20). Infekcija je češća u djece koja krevet dijele s drugim članom obitelji, u sredi-

*Opća bolnica "Dr. Josip Benčević"
Odjel za dječje bolesti

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Nevenka Jelić, dr. med.
35000 Slavonski Brod, Vlatka Mačeka 49
E-mail: nevenkajel@yahoo.com

nama u kojima majka prožvače hranu koju daje djetetu ili dudu varalicu stavi prethodno sebi u usta (21, 22). Skorašnje studije podupiru značaj horizontalnog-intrafamilijarnog prijenosa infekcije s posebnim naglaskom na prijenos od majke na dijete te djeteta na dijete (23, 24). Na osnovi svih tih činjenica vjeruje se da se zaraza prenosi s osobe na osobu, ali podrazumijeva li to oro-oralni, gastro-oralni ili feko-oralni način prijenosa još nije jasno (8, 9).

Sljedeća važna epidemiološka karakteristika *H. pylori* infekcije je njezina potencijalna reverzibilnost. Ispitivanja su pokazala kako se seroprevalencija smanjuje između druge i pete godine, a zatim ponovo raste (25). Čini se da se djeca inficiraju, rješavaju infekcije, a zatim se jedan dio njih ponovo zarazi (20). Koji dio, i zašto, još nije jasno. I nakon uspješne eradikacije *H. pylori*, reinfekcija je češća u djece nego u odraslih, posebno u prvih pet godina života (26). Nakon pete godine reinfekcija nastaje samo u 2% djece na godinu, usprkos činjenici da dijete nastavlja živjeti u istom okruženju s visokom inficiranošću članova obitelji (27).

PATOFIZIOLOGIJA

Jednako kao i u odraslih, i u djece *H. pylori* nije oportunistička bakterija koja nastanjuje prethodno upaljenu sluznicu, već se radi o infekciji s posljedičnom pojavom histološki verificiranog gastritisa (3, 4, 12). Upalu želučane sluznice, koja je makroskopski-endoskopski vidljiva u samo 20% djece i ograničena je na antrum, mikroskopski karakterizira difuzni upalni infiltrat sastavljen pretežno od limfocita i plazma stanica, a s puno manje neutrofila u usporedbi s odraslim osobama (4, 12). U neke djece upaljena antralna sluznica ima specifičan izgled koji se opisuje kao nodularan ili zrnat (28, 29). Provođenjem terapije nalaz sluznice se normalizira, kako endoskopski tako i histološki, što upućuje na *H. pylori* kao primarni uzrok (30).

U odraslih osoba infekcija se može manifestirati kroničnim perzistentnim gastritisom, razvojem peptičkog ulkusa ili promjenama sluznice želuca, od atrofije preko metaplazije i displazije, koje u

konačnici vode nastanku karcinoma želuca. Kakav će biti ishod infekcije ovisi o raznolikosti virulentnih faktora bakterije, genskim čimbenicima domaćina te utjecaju okoliša (31).

Dokazano je da se inficirane osobe međusobno razlikuju po gustoći i rasprostranjenosti upalnih infiltrata u lamini propriji želučane sluznice. Tako u nekih, kronična upala rezultira predominantno antralnim gastritisom s hiperciditetom i predispozicijom za peptičku ulkusnu bolest. U drugih infekcija rezultira korpus predominantnim atrofičnim gastritisom i predispozicijom za razvoj adenokarcinoma (9). Zbog dokazane povezanosti kronične infekcije i razvoja karcinoma želuca, *H. pylori* je svrstan u I. skupinu karcinogena (13). Na temelju danas dostupnih podataka čini se da je infekcija u djece važan rizični čimbenik za kasniji razvoj karcinoma u odraslih osoba (32-34). Incidencija karcinoma želuca pokazuje visoku korelaciju s prevalencijom *H. pylori* u djetinjstvu. Rano stjecanje infekcije i višegodišnje trajanje upale važni su u razvoju karcinoma želuca čime se može objasniti izostanak te bolesti u djece (35). Pokaže li se točnim da je infekcija u djetinjstvu, koja potom traje doživotno, rizični čimbenik koji može rezultirati razvojem malignih bolesti želuca, poput karcinoma i MALT limfoma, tada je djetinjstvo dob kada infekciju treba spriječiti ili dijagnosticirati i liječiti (32, 33, 36). Budući da nedostaju studije o učinkovitoj prevenciji malignoma nakon eradikacije *H. pylori* u djece, stavovi o provođenju probira i liječenju sve inficirane djece još nisu usuglašeni (37). Nažalost, do danas nije utvrđen niti jedan pokazatelj koji bi pomogao u prepoznavanju inficirane osobe kod koje će se kasnije razviti karcinom želuca (38).

KLINIČKE POSLJEDICE *H. PYLORI* INFEKCIJE

Pouzđano je utvrđeno da je *H. pylori* najčešći želučani patogen koji uzrokuje gastritis, peptičku ulkusnu bolest, adenokarcinom i MALT limfom u odraslih (9). Rezultati skorašnje prospektivne studije čvrsto podupiru povezanost *H. pylori* infekcije i karcinoma u odraslih (34). U više od 60% bolesnika s niskomalignim želučanim MALT limfomom eradikacija

H. pylori dovela je do povoljnog ishoda bolesti (39).

I u djece infekcija uzrokuje kronični gastritis i peptički ulkus (4, 28, 35, 40). Peptički ulkus javlja se u djece gotovo isključivo u dvanaesniku, a i na tom mjestu s vrlo malom incidencijom. U 90-100% slučajeva istodobno se nađe *H. pylori* u želučanoj sluznici te kao i u odraslih, bolest ne recidivira ako se bakterija iskorijeni (41, 42). Ulkus želuca vrlo je rijedak u dječjoj populaciji za razliku od odraslih. Usprkos tome, retrospektivne multicentrične studije potvrdile su povezanost infekcije i razvoja želučanog ulkusa u djece (35). Maligne bolesti povezane s *H. pylori* infekcijom u djece gotovo i ne postoje, do sada je opisano nekoliko MALT limfoma dok adenokarcinom nije opisan (43). Ipak, većina zaražene djece je bez simptoma i ne razviju komplikacije infekcije (44).

Što se tiče kroničnog gastritisa pozitivnog na *H. pylori* za sada nema pouzdanih podataka koji bi potvrdili da u djece uzrokuje bilo kakve simptome bolesti. U literaturi se najviše spominje povezanost s recidivirajućim abdominalnim bolovima, no ispitivanja su pokazala da:

- djeca s recidivirajućim abdominalnim bolovima nemaju veću učestalost infekcije u usporedbi sa zdravim vršnjacima;
- prema načinu manifestiranja bolova i tipu povraćanja nemoguće je razlikovati zaraženu od nezaražene djece;
- randomizirane prospektivne studije nisu potvrdile da eradikacija *H. pylori* češće dovodi do normalizacije kliničke slike od placeba, štoviše bolovi i povraćanje nestajali su samo u one djece koja su bolovala od ulkusne bolesti (40, 45-48).

S obzirom na to da nema podataka na temelju kojih se može povezati gastritis uzrokovan *H. pylori* i abdominalna bol, osim u prisutnosti duodenalnog ulkusa, u djece s recidivirajućim abdominalnim bolovima nije indicirana primjena neinvazivnih dijagnostičkih testova za dokazivanje infekcije. Neinvazivni testovi ne preporučuju se ni u slučajevima gdje simptomi upućuju na postojanje moguće

organske bolesti poput peptičkog ulkusa ili ezofagitisa jer je tada nužno učiniti endoskopiju gornjeg dijela probavnog sustava (44). Osim bolesti probavnog trakta, infekcija s *H. pylori* povezuje se i s razvojem različitih bolesti van probavnog trakta. Neke od njih su sideropenična anemija refrakтерна na terapiju željezom, autoimuna idiopatska trombocitopenična purpura, atopijske bolesti, zaostajanje u rastu itd. (49-52).

DIJAGNOSTIKA

H. pylori infekcija u djece, jednako kao i u odraslih, dijagnosticira se direktnim pretraživanjem sluznice želuca ili indirektno pomoću izdisajnog testa ureje i seroloških metoda. *Dijagnostika H. pylori temelji se na endoskopiji*. U uzorcima sluznice antruma želuca, dobivenim tijekom endoskopije, prisutnost *H. pylori* moguće je utvrditi brzim testom ureaze, kulturom ili patohistološkim pretraživanjem. Ovi testovi smatraju se zlatnim standardom u dijagnostici infekcije (38).

Izdisajni test ureje

U dječjoj dobi endoskopija je posebno traumatizirajuće iskustvo i u mnogim se zemljama iz tog razloga izvodi u općoj anesteziji. To endoskopske metode čini neprihvatljivim za kontrolu i provjeru učinkovitosti provedene terapije. U tu svrhu koristi se na prvom mjestu izdisajni test ureje. On se temelji na svojstvu *H. pylori* da stvara ureazu i cijepa ureju na amonijak i ugljični dioksid. Ako se C atom ureje označi (stabilni C^{13} izotop prikladniji je za dječju dob), a markirana ureja daje djetetu, nazočnost označenog CO_2 u izdahnutom zraku upućuje s 100%-om osjetljivošću i 97%-om specifičnošću na prisutnost *H. pylori* u sluznici želuca u djece (40). Test je detaljno provjeren u djece iznad 5 godina, no iskustva s mlađom djecom su nedovoljna pa izdisajni test ureje u tim dobnim skupinama zahtijeva daljnju procjenu (44). Test može biti lažno negativan kao posljedica skorašnjeg uzimanja antibiotika ili inhibitora protonske pumpe, pa se preporučuje neuzimanje antibiotika četiri, a inhibitora protonske pumpe dva tjedna prije testa (53, 54).

Serologija

Infekcija s *H. pylori* dovodi do porasta specifičnih IgG protutijela u serumu, kako u odraslih tako i u djece. Za stvaranje punog serološkog odgovora djeci treba do 60 dana, a nakon tretmana titar protutijela bitnije se smanjuje tek nakon 6 mjeseci. U dijagnostici *H. pylori* infekcije ova pretraga se ne preporučuje u djece, u prvome redu jer ne može razlučiti staru od svježe infekcije, jer daje lažno negativne rezultate, naročito u djece mlađe od 10 godina i jer cilj dijagnostike nije utvrditi prisutnost *H. pylori* već uzrok gastrointestinalnih tegoba (31).

Određivanje *H. pylori* antigena u stolici

Nova je metoda koja se tek odnedavno primjenjuje. Iako bi zbog svoje neinvazivnosti bila idealna za dječju dob, dosadašnja ispitivanja nisu jednoznačno potvrdila njezinu vrijednost. Pojedine studije pokazale su da se radi o pouzdanoj metodi, dok druge to ne potvrđuju (55-57). Noviji testovi s monoklonskim antitijelima su pouzdaniji, no u budućnosti potrebna je provjera tih nalaza u različitim kliničkim okolnostima prije nego što se preporučuje za rutinsku uporabu (58).

POSTUPNIK

Europsko udruženje za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu - ESPGAN i Sjeverno Američko udruženje za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu - NASPGHAN, 2000-te godine definirali su stavove u vezi infekcije s *H. pylori* (44, 59). Godinu dana kasnije i Hrvatsko društvo za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu ih je prilagodilo prilikama i uvjetima u našoj zemlji te donijelo svoje preporuke koje se odnose na slijedeća pitanja (60).

U koje djece tražiti i kojim metodama dijagnosticirati *H. pylori* infekciju?

Budući da je peptički ulkus jedini klinički manifestni korelat *H. pylori* infekcije u djece koji je nužno dijagnostički potvrditi endoskopijom, u dječjoj dobi nema razloga za dokazivanje infekcije *H. pylori* neinvazivnim metodama. Stoga se ne preporučuje traženje *H. pylori* u:

- asimptomatske djece čiji su srodnici inficirani ili boluju od ulkusne bolesti;
- djece koja žive u rizičnom okruženju - primjerice u domovima;
- u djece s recidivirajućim abdominalnim bolovima ili drugim nespecifičnim simptomima.

H. pylori infekciju preporučuje se tražiti u djece čiji simptomi upućuju na organsku bolest gornjeg probavnog sustava, a koji diferencijalno dijagnostički uključuju i ulkusnu bolest. U te djece, ako su simptomi dovoljno ozbiljni da opravdavaju uporabu invazivne dijagnostike, valja učiniti endoskopiju gornjeg probavnog sustava. U sve endoskopirane djece preporuča se u biopstatima sluznice želuca tražiti *H. pylori*. Dokazivanje *H. pylori* u sluznici želuca je, prema tome, metoda izbora za dijagnosticiranje infekcije u djece.

Kako liječiti dokazanu infekciju i kako nadzirati rezultat terapije?

U sve djece, u čijim se biopstatima sluznice želuca uzetim tijekom endoskopije dokaže *H. pylori* infekcija, treba provesti eradikacijsku terapiju, bez obzira na rezultat endoskopskog pregleda, tj. neovisno o tome je li ulkusna bolest potvrđena ili nije. Uspjeh terapije valja kontrolirati u sve djece u koje je provedeno liječenje. Budući da je ureja izdisajni test zasad jedina metoda kojom se u djece iznad 4. godine života može s dovoljno visokom osjetljivošću i specifičnošću utvrditi uspješnost eradikacije, preporučuje se njezina primjena 4-6 tjedana nakon prestanka uzimanja lijekova uključujući i blokatore protonske pumpe ili blokatore H_2 receptora.

Kojim lijekovima i na koji način provesti terapiju?

Terapija *H. pylori* infekcije smatra se uspješnom ukoliko se eradikacija postiže u više od 80% liječenih bolesnika (27). U djece, jednako kao i u odraslih, preporuča se "trostruka" terapija, tj. primjena kombinacije triju lijekova. Riječ je o jednom od inhibitora protonske pumpe (omeprazol, ili pantoprazol, ili

lanzoprazol) i dva antimikrobna lijeka. U obzir dolaze dva od sljedećih antibiotika: amoksisilin, metronidazol, jedan makrolidni antibiotik (azitromicin ili klaritromicin). Blokator protonske pumpe i dva antibiotika primjenjuju se istodobno, tijekom 7-14 dana, u dvije doze. Iznimka je azitromicin koji se daje tijekom 5 dana u jednoj dozi. Katkad se u manje djece, zbog male dopuštene doze, inhibitor protonske pumpe mora primijeniti u jednoj-jutarnjoj dozi. Ukoliko je eradikacija *H. pylori* bila neuspješna, što dokazuje pozitivni ureja izdisajni test primijenjen najmanje 4-5 tjedana nakon završene terapije, tada se preporuča dvo-tjedna četverostruka terapija jednom od ovih dviju kombinacija:

- blokator protonske pumpe + metronidazol + amoksisilin + bizmut;
- amoksisilin + metronidazol + ranitidin-bizmut.

Uz suradljivost bolesnika, rezistencija na antibiotike glavni je čimbenik o kojem ovisi ishod liječenja *H. pylori* infekcije (61). Rezistencija može biti primarna (antibiotik je neučinkovit na bakteriju prije pokušaja liječenja), i sekundarno ili stečena koja se razvije tijekom liječenja određenim antibiotikom i to češće ako se daje sam, bez kombinacije s drugim antibiotikom. Postotak primarne rezistencije u Europi je za klaritromicin 12-20%, za metronidazol 15-43%, dok se na amoksisilin rijetko javlja (62).

LITERATURA

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic Gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
2. Bizzozzero B. Über die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Arch Mikr Anat* 1893; 23: 82-152.
3. Czinn SJ, Dahms BB, Jacobs GH et al. *Campylobacter* like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J Pediatr* 1986; 109: 80-3.
4. Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 1987; 316: 1557-61.
5. Fennerty MB. Is the only good *H. pylori* a dead *H. pylori*? *Gastroenterology* 1996; 111: 1773-4.
6. Burstein M, Monge E, Leon Baura R et al. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13: 154-6.
7. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; 55: 562-5.
8. Sherman PM. Appropriate strategies for testing and treating *Helicobacter pylori* in children: when and how? *Am J Med.* 2004; 117: 30-5.
9. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1175-86.
10. Rowland M, Drumm B. Clinical significance of *Helicobacter* infection in children. *Br Med Bull* 1998; 54: 95-103.
11. Bourke B, Jones N, Sherman PM. *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1-13.
12. Bujanover Y, Reif S, Yahav J. *Helicobacter pylori* and peptic disease in pediatric patient. *Ped Clin North Am* 1996; 43: 213-34.
13. International agency for Research on Cancer. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. Monographs on evolution of carcinogenic risks to humans, V61. Lyon: IARC 1994; 177-240.
14. Misiewicz GJJ, Harris A. Epidemiology. In: Clinician's manual on *Helicobacter pylori*, BykGulden (ed), Science Press, London, 1995; 3-4.
15. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van KG, Vanderbroucke GC. *Helicobacter pylori* and the first cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-2.
16. Seo JK, Ko JS, Choi KD. Serum ferritin and *Helicobacter pylori* infection in children: a seroepidemiologic study in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 754-7.
17. Malcolm CA, MacKay WG, Shepherd A, Weaver LT. *Helicobacter pylori* in children is strongly associated with poverty. *Scott Med J* 2004; 49: 136-8.
18. Nurgalieva ZZ, Malaty HM, Graham DY et al. *Helicobacter pylori* infection in Kazakhstan, effect of water source and household hygiene. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 67: 201-6.
19. Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G. *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 1998; 101: 634-7.
20. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1663-8.
21. Clemens J, Albert MJ, Rao M, Huda MS et al. Socodemographic, hygienic and nutritional correlates of *Helicobacter pylori* infection of young Bangladeshi children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1113-8.
22. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, Shield MD, McCallion WA. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 149-52.
23. Goodman KJ, Correa P. Transmission of *Helicobacter pylori* among siblings. *Lancet* 2000; 355: 358-62.
24. Kivi M, Tindberg Y, Sorberg M et al. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5604-8.
25. Klein PD, Gilman RH, Leon-Barua et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2196-200.
26. Drumm B. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. Proceedings on European *Helicobacter pylori* study group workshop "Focus on primary HP infection". Estoril 1997; 8.
27. Rowland M, Kumar D, Daly L et al. Low rates of *Helicobacter pylori* reinfection in children. *Gastroenterology* 1999; 117: 336-41.
28. Hassal E, Dimmick JE. Unique features of *Helicobacter pylori* in children. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 417-23.
29. Bahu MGS, da Silveira TR, Maguilnick I, Ulbrich-Kulezinsky J. Endoscopic nodular gastritis, an endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 217-22.
30. Oderda G, Dell'Ollio D, Morra I, Ansaldi N. *Campylobacter pylori* gastritis: long term results of treatment with amoxicillin. *Arch Dis Child* 1989; 64: 326-9.
31. Jones NL, Sherman P, Fallone CA et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents - An evidence-based evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 399-408.
32. Oderda G, Vaira D, Holton J. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1994; 47: 286.
33. Hazell SL, Mitchell HM, Hu PJ et al. Gastric cancer: Is childhood acquisition of *Helicobacter pylori* the key? *Ir J Med Sci* 1992; 161: 22.
34. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
35. Kato S, Nishino Y, Ozawa K et al. The preva-

- lence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease. *J Gastroenterol* 2004; 39: 734-8.
36. Nedrud JG, Czinn SJ. *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 1997; 13: 71-8.
37. Imrie C, Drumm B. Pathophysiology, Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of *Helicobacter pylori* Disease. *Inter S Paediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 8: 10-5.
38. Drumm B, Day AS, Gold B et al. *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 626-31.
39. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosich B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-7.
40. Macarthur C, Saunders N, Feldman W. *Helicobacter pylori*, gastroduodenal disease, and recurrent abdominal pain. *JAMA* 1995; 273: 729-34.
41. Goggin N, Rowland M, Imrie C et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural history of duodenal ulcer disease. *Arch Dis Child* 1998; 79: 502-5.
42. Kato S, Abukawa D, Furuyama N, Iinuma K. *Helicobacter pylori* infection rates in children after eradication therapy. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 543-6.
43. Blecker U, McKeithan TW, Hart J, Kirschner BS. Resolution of *Helicobacter pylori*-associated gastric lymphoproliferative disease in a child. *Gastroenterology* 1995; 109: 973-7.
44. Drumm B, Koletzko S, Oderda G. *Helicobacter pylori* infection in children: A consensus statement. European Paediatric Task Force on *Helicobacter pylori*. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 207-13.
45. Blecker U, Hauser B, Lanciers S, Keymolen K, Vandeplas Y. Symptomatology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1156-8.
46. O'Donohue JM, Sullivan PB, Scott R et al. Recurrent abdominal pain in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 1996; 85: 961-4.
47. Wyllie R. HP in childhood. *Clin Paediatr* 1996; 9: 463-5.
48. Ashorn M, Rago T, Kokkonen J, Ruuska T, Rautelin H, Karikoski R. Symptomatic response to *Helicobacter pylori* eradication in children with recurrent abdominal pain: Double blind randomized placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 646-50.
49. Russo-Mancuso G, Branciforte F, Licciardello M, La Spina M. Iron deficiency anemia as the only sign of infection with *Helicobacter pylori*: a report of 9 pediatric cases. *Int J Hematol* 2003; 78: 429-31.
50. Franchihi M, Veneri D. *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update (review). *Helicobacter* 2004; 9: 342-6.
51. Uter W, Stock C, Pfahlberg A et al. Association between infections and signs and symptoms of atopic hypersensitivity: results of a cross-sectional survey among first-year university students in Germany and Spain. *Allergy* 2003; 58: 580-4.
52. Bravo LE, Mera R, Reina JC et al. Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: a prospective cohort study. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 614-9.
53. Graham DY, Opekun AR, Hammond F et al. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005-9.
54. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-50.
55. Oderda G, Rapa A, Ronchi B et al. Detection of *Helicobacter pylori* stool specimen by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicentre Italian study. *BMJ* 2000; 320: 347-8.
56. Roggero P, Bonfiglio A, Luzzani S et al. *Helicobacter pylori* stool antigen test: a method to confirm eradication in children. *J Paediatr* 2002; 140: 775-7.
57. Jadrešin O, Kolaček S, Percl M, Tambić A. Detection of *Helicobacter pylori* (HP) antigen in stool: A new diagnostic tool ideal for children? (abstract) *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 559.
58. Kato S, Sherman PM. What is New Related to *Helicobacter pylori* Infection in Children and Teenagers? *Arch Paediatr Adolesc Med* 2005; 159: 415-21.
59. Gold BD, Colletti RB, Abbott M et al. Medical Position Statement of the North American Society for Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: Recommendations for diagnosis and treatment. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 490-7.
60. Kolaček S, Čohar B, Dujšin M i sur. Preporuke Hrvatskog društva za dječju gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu: Algoritam dijagnostičkih postupaka i terapijskog pristupa infekciji *Helicobacterom pylori* u djece. *Paediatr Croat* 2001; 45: 147-9.
61. Dupont C, Kalach N, Raymond J. *Helicobacter pylori* and anti-microbial susceptibility in children. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 311-3.
62. Megraud F. H. *pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.

Summary

CHARACTERISTICS OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN CHILDREN

N. Jelić

Helicobacter pylori infection causes gastritis and peptic ulcer and is associated with the development of gastric cancer. Approximately 50% of the world population is infected with H. pylori, with the highest prevalence rates in developing countries. In the vast majority of individuals, infection is acquired during childhood with those of low socioeconomic means and having infected family member being at highest risk for early childhood acquisition. It is believed that H. pylori infection spreads via person-to-person transmission, but does that include oro-oral, gastro-oral or feco-oral way of transmission remains unclear. If untreated, H. pylori infection is lifelong. Although clinical disease typically occurs decades after initial infection acquisition, children infected with H. pylori may develop chronic gastritis, less likely ulcer disease, while gastric malignancies are not common in childhood. Based on up to date references, it seems that H. pylori infection during childhood is important risk factor for later development of cancer in adults. Controversy persists regarding testing for and treating H. pylori, if found, in the large number of children who present with recurrent abdominal pain. H. pylori infection can be eradicated by antimicrobial therapy plus a proton pump inhibitor during 7 to 14 days. Multiple drugs, frequent dosage, and length of treatment often contribute to poor patient compliance, and antibiotic eradication therapy is associated with increasing drug resistance.

Descriptors: HELICOBACTER INFECTIONS-EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, DRUG THERAPY, CHILD