

FREQUENCY OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION AND  
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN PATIENTS WITH ACUTE LIVER  
DECOMPENSATIONUČESTALOST *HELICOBACTER PYLORI* INFEKCIJE I  
ANTIBIOTSKA REZISTENCIJA KOD BOLESNIKA SA AKUTNIM  
DEKOMPENZACIJAMA JETREMilica Ristić<sup>1</sup>, Bojan Korica<sup>1</sup>, Vladimir Milivojević<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** ristic.milicca@gmail.com**Abstract**

**Introduction:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is a global healthcare challenge. In its course of infection, *Helicobacter pylori* infection leads to a systemic increase of post-inflammatory cytokines and can have extra gastric manifestations, affecting the worsening of metabolic and cardiovascular diseases and endangering normal liver function, especially when liver cirrhosis is present.

**Aim:** The aim of this study was to examine the frequency of *H. pylori* infection in patients with cirrhosis of the liver in stage AD or ACLF. The frequency of antibiotic resistance to clarithromycin and fluoroquinolones was also investigated.

**Material and methods:** A prospective study with 45 patients was conducted which included both sexes. Samples of gastric mucosa were taken from all patients included in the study during the upper endoscopy and were sent to the Institute of Microbiology of the Faculty of Medicine University of Belgrade. A molecular method, Polymerase chain reaction (PCR) was used to detect *H. pylori* and mutations responsible for resistance to clarithromycin and fluoroquinolones.

**Results:** The presence of *H. pylori* infection was registered in 15 decompensated patients (33.33%), while 30 (66.67%) were negative. In *H. pylori* positive patients, PCR detection of genotypes responsible for antibiotic resistance revealed clarithromycin resistance in 11 patients (73.33%), while fluoroquinolone resistance was detected in 7 patients (46.66%). In 6 patients (40.0%), an associated resistance to clarithromycin and fluoroquinolones was found.

**Conclusion:** The *H. pylori* infection in cirrhotic patients with acute decompensation or ACLF has no significant effect on the severity of the clinical condition, elevated laboratory parameters and survival. Resistance rates to fluoroquinolones and clarithromycin or both antibiotics are high in decompensated patients with cirrhosis. There is a need to increase awareness of the rational use of antibiotics based on further investigations.

**Keywords:**

*Helicobacter pylori*,  
acute on chronic  
liver failure,  
acute  
decompensation,  
antibiotic resistance

## Sažetak

**Uvod:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcija predstavlja globalni zdravstveni izazov. U svom toku infekcija dovodi do sistemskog porasta proinflatornih citokina i može da ima ekstragastrične manifestacije, utičući na pogoršanje metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti i ugrožavajući normalnu funkciju jetre, posebno kada je prisutna ciroza.

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitivanje učestalosti *H. pylori* infekcije kod bolesnika sa cirozom jetre u stadijumu akutne dekompenzacije (AD) ili akutizacije hroničnih bolesti jetre (engl. *Acute on chronic liver failure* - ACLF). Ispitivana je i učestalost antibiotske rezistencije na klaritromicin i fluorohinolone kod bolesnika pozitivnih na *H. pylori*.

**Materijal i metode:** U našem istraživanju je sprovedena prospektivna studija u koju je uključeno 45 bolesnika sa cirozom jetre, oba pola. Svim učesnicima studije su tokom izvođenja gornje endoskopije uzeti uzorci sluzokože želuca i poslani na Institut za mikrobiologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Za detekciju *H. pylori* i mutacija odgovornih za rezistenciju na klaritromicin i fluorohinolone korišćena je molekularna metoda polimerazne lančane reakcije (engl. *Polymerase chain reaction* - PCR).

**Rezultati:** Kod 15 dekompenzovanih bolesnika (33,33%) registrovano je prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije, dok je 30 (66,67%) bilo negativno. Kod bolesnika pozitivnih na *H. pylori* PCR detekcijom genotipova odgovornih za antibiotsku rezistenciju ustanovljena je rezistencija na klaritromicin kod 11 bolesnika (73,33%), a na fluorohinolone kod 7 bolesnika (46,66%). Kod 6 bolesnika (40,0%) postojala je udružena rezistencija na klaritromicin i fluorohinolone.

**Zaključak:** Infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* kod cirotičnih bolesnika sa akutnom dekompenzijom i/ili ACLF-om nema značajan uticaj na težinu kliničkog stanja, povišene parametre laboratorijskih analiza i preživljavanje. Stope rezistencije na fluorohinolone i klaritromicin ili na oba antibiotika kod ovih bolesnika su visoke. Potrebno je da se više jača svijest o racionalnijoj primjeni antibiotika na temelju istraživanja sa većim brojem bolesnika.

### Ključne reči:

*Helicobacter pylori*,  
*acute on chronic liver failure*,  
akutna  
dekompenzacija  
jetre,  
rezistencija  
na antibiotike

## Uvod

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) je mikroaerofilni, gram-negativni spiralni bacil. Ova bakterija je široko rasprostranjena u svijetu. U visokorazvijenim zemljama učestalost infekcije je manja od 50% i češće se javlja u kasnijem životnom dobu, dok u nerazvijenim zemljama prokuženost populacije ide i do 90%, a infekcija započinje češće u dijetinjstvu (1). *H. pylori* je značajna za nastanak peptičkog ulkusa, hroničnog gastritisa, atrofije, metaplazije i displazije sluznice, limfoma udruženog sa mukoznim limfoidnim tkivom (MALT) i adenokarcinoma želuca. Prema navodima Svjetske zdravstvene organizacije, *H. pylori* je kancerogen prvog reda za nastanak karcinoma želuca (2). U liječenju infekcije koristi se trostruka terapija (dvojna antibiotska) uz inhibitor protonske pumpe (IPP) u trajanju od 10 - 14 dana u zemljama sa niskom stopom antibiotske rezistencije. U oblastima gdje je otpornost veća, kao što je Srbija, preporučuje se četvorstruka terapija, tri antibiotika i IPP plus probiotik u trajanju od 14 dana (3-5). *H. pylori* izaziva lokalni i sistemski porast proinflatornih citokina interleukina (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, interferona- $\beta$  i faktor tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Izazivajući sistemski porast proinflatornih citokina, *H. pylori* može da ima i ekstragastrične manifestacije, utičući na pogoršanje metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti i ugrožavajući normalnu funkciju jetre, posebno kada je prisutna ciroza (6). Prema različitim studijama, učestalost *H. pylori* infekcije kod bolesnika

sa cirozom kreće se od 34% do 72% (7-10).

Ciroza nastaje posle dužeg perioda inflamacije, kao rezultat zamijene zdravog parenhima jetre fibroznim tkivom i normalne arhitektonike tkiva regenerativnim nodulima (11). Prema CANONIC studiji, primarni razlozi nastanka ciroze su alkoholom uzrokovano oštećenje jetre, potom hepatitis C ili oboje. Akutna dekompenzacija (AD) je hitno stanje koje karakterišu razvoj portne hipertenzije, ascites, krvarenje iz variksa, spontani bakterijski peritonitis i hepatična encefalopatija. Nastaje u uslovima hronične sistemske inflamacije, što se pripisuje translokaciji proinflatornih molekula (molekulski obrasci patogena, engl. *Pathogen-associated molecular patterns* - PAMP) iz crijevnog lumena u sistemsku cirkulaciju i/ili postojanja molekulskih obrazaca oštećenja (engl. *Damage-associated molecular patterns* - DAMP) iz oboljele jetre ili drugih organa. Akutizacija hroničnih bolesti jetre (engl. *Acute on chronic liver failure* - ACLF) predstavlja naglo i po život opasno pogoršanje kliničkog stanja kod bolesnika sa cirozom jetre. Karakteriše se AD, otkazivanjem organa i visokim mortalitetom u toku 28 dana (32%). Rezultat je daljeg pogoršanja sistemske inflamacije u kontekstu precipitirajućih faktora, kako hepatičnih (uglavnom aktivni alkoholizam ili akutni alkoholni hepatitis), tako i ekstrahepatičnih (bakterijska infekcija i krvarenja). Prema Evropskom udruženju za studije jetre (engl. *The European Association for the Study of the Liver* - EASL), bolesnici sa aktuelnom dekompenzijom mogu se rasporediti u četiri grupe: 1 grupu bolesnika bez ACLF-a i 3 grupe bolesnika

sa pogoršanjem težine ACLF, zasnovane na broju i tipu organske disfunkcije (12, 13).

## Materijal i metode

U našem istraživanju je sprovedena prospektivna studija među bolesnicima sa cirozom jetre, koji su praćeni tokom 6 mjeseci. U istraživanju je učestvovalo 45 bolesnika sa cirozom jetre liječenih na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Prethodno je dijagnoza ciroze jetre postavljena na osnovu ultrazvučnog nalaza, funkcionalnih testova jetre (albumini, protrombinsko vrijeme i drugi laboratorijski parametri) i, po potrebi, biopsijom kod dvosmislenih slučajeva. Skorovi koji su uključeni u procijenu težine ciroze jetre i prisustva AD ili ACLF su *Child-Pugh* skor, model za krajnji stadijum bolesti jetre (engl. *Model for End-Stage Liver Disease - MELD*) i skala za hronično otkazivanje jetre (engl. *The Chronic Liver Failure-Consortium Organ Failure scale - CLIF-C*) (14, 15).

Gornja endoskopija i uzimanje uzoraka tkiva za histopatološku i dijagnostiku polimeraznom lančanom reakcijom (PCR) urađena je kod svih bolesnika. Za procijenu variksa jednjaka korišćena je Pakeova (*Paquet*) klasifikacija (gradus I-IV) (16). Procijena gastritisa zasnovana je na kliničkom, endoskopskom i histopatološkom pregledu. U endoskopskoj procijeni primjenjeni su kriterijumi Sidnejske klasifikacije gastritisa (engl. *Sydney grading system*) (17). Kod svakog bolesnika je tokom gastroskopije uzeto 5 uzoraka iz tkiva želuca za histopatološki pregled, 2 iz korpusa, 2 iz antruma i 1 sa incisura angularis. Uzorci za patohistološki pregled su stavljeni u staklene bočice u 5 ml formalina, a pregled bioptata je rađen u Službi za patohistologiju UKCS. Biopati za PCR su potopljeni u 1 ml 0,9% natrijum-hlorida (NaCl) i čuvani na 4 °C do obrade.

Molekularna detekcija *H. pylori* i mutacija odgovornih za rezistenciju na klaritromicin i fluorohinolone rađena je na Institutu za mikrobiologiju i imunologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Izolacija bakterijske DNK iz bioptata sluznice želuca rađena je komercijalnim kitom *QIAmp DNA Mini* (*Qiagen*, Hilden, Njemačka), prema uputstvu proizvođača. Za detekciju prisustva *H. pylori* i ispitivanje najčešćih mutacija odgovornih za rezistenciju na klaritromicin i fluorohinolone korišćen je *GenoType HelicoDR kit* (*Hain Lifescience*, Njemačka).

Bolesnici kojima je molekularnom dijagnostikom

potvrđeno prisustvo *H. pylori* podvrgnuti su liječenju primjenom individualno dizajniranog protokola za eradikaciju, a na osnovu procijenjene osjetljivosti detektovanog soja molekularnim testom. Efekat liječenja, tj. uspješnosti eradikacionog protokola procijenjivan je ureaza izdisajnim testom.

Svi podaci su prikazani u vidu apsolutnih ili relativnih brojeva. Podaci prikazani u obliku apsolutnih brojeva su prikazani kao: aritmetička sredina  $\pm$  standardna devijacija. Normalnost raspodijele podataka je provjeravana računskim metodama (koeficijent varijacije, Kolmogorov-Smirnovljevim i Šapiro-Vilkovim statističkim testovima). Za statističku obradu podataka korišćeni su hi-kvadrant test za varijable sa parametarskom raspodjelom, Fišerov test i Man-Vitnijev test za podatke sa neparametarskom raspodjelom.

## Rezultati

U naše istraživanje uključeno je 45 bolesnika, 37 (82,22%) bolesnika bilo je muškog pola, dok je 8 (17,78%) bilo ženskog pola. Prosječna starost bolesnika bila je 56,17  $\pm$  14,22 godine, najmlađi bolesnik imao je 19 godina, dok je najstariji imao 80 godina. Ciroza jetre uzrokovana najčešće zloupotrebom alkohola (ciroza alkoholne etiologije) bila je prisutna kod 32 (69,57%) bolesnika, nedeterminisanu (kriptogenu) cirozu jetre imalo je 7 bolesnika (15,22%), primarnu bilijarnu cirozu 3 bolesnika (6,52%), virusnu 2 bolesnika (4,35%), dok je najređa etiološka dijagnoza ciroze jetre bila autoimuni hepatitis kod jednog bolesnika (2,17%) (**tabela 1**).

U našem istraživanju je, nakon učinjene endoskopije sa biopsijama, kod 15 bolesnika (33,33%) registrovano prisustvo *Helicobacter pylori* infekcije, dok je 30 bolesnika (66,67%) bilo *H. pylori* negativno. Uočena je niža učestalost *H. pylori* infekcije kod alkoholne u odnosu na virusnu etiologiju, pri čemu treba napomenuti da su podaci dobijeni Fišerovim testom na malom uzorku ( $p = 0,0063$ ) (**grafikon 1**).

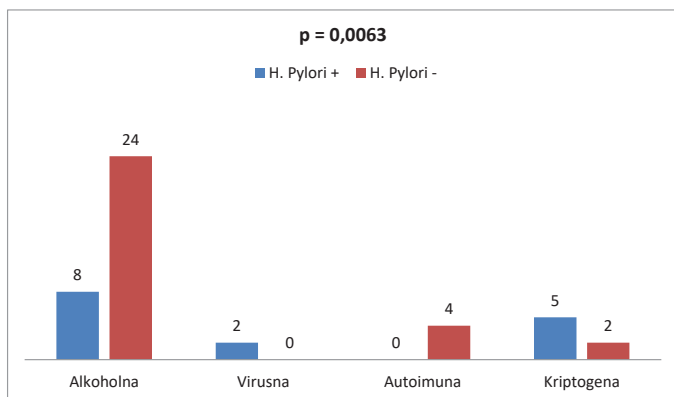
Prema EASL-CLIF klasifikaciji, a na osnovu CLIF-C ACLF skora, 18 bolesnika je bilo primljeno u stadijumu akutne dekompenzacije bez ACLF (40,9%), dok je ostalih 27 bolesnika imalo ACLF (59,1%) na prijemu. Akutizaciju hroničnih bolesti jetre prvog stepena imalo je 7 bolesnika (15,90%), ACLF drugog stepena imalo je 8 bolesnika (18,18%), dok je sa ACLF trećeg stepena primljeno 12

**Tabela 1.** Karakteristike bolesnika sa cirozom jetre.

Etiologija ciroze	n	Žene/muškarci	Starost (mean, $\pm$ sd)	ACLF Gradus 1	ACLF Gradus 2	ACLF Gradus 3	Bez ACLF
Etilična	32	2/30	57,12 $\pm$ 11,48	6	6	9	11
Kriptogena	7	4/3	64,42 $\pm$ 12,05	1	1	2	3
PBC	3	1/2	40 $\pm$ 32,14	/	1	/	2
Virusna	2	0/2	47,5 $\pm$ 6,36	/	/	1	1
Autoimuna	1	1/0	41	/	/	/	1
Sve	45	8/37	56,17 $\pm$ 14,22	7	8	12	18

PBC - Primarna bilijarna ciroza; ACLF - akutizacija hroničnih bolesti jetre.

bolesnika (27,27%). Među pozitivnim na *H. pylori* bilo je 7 bolesnika sa ACLF-om (25,92%) i 8 bolesnika bez ACLF (42,10%). Testiranje koje je rađeno pomoću Hi-kvadrant testa ukazuje da nema statistički značajne razlike između ACLF i prisustva *H. pylori* infekcije ( $p = 0,4047$ ). Statistički značajna povezanost nije primjećena ni između stepena ACLF po CLIF-C ACLF skoru i *Helicobacter pylori* infekcije kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre ( $p = 0,325$ ).



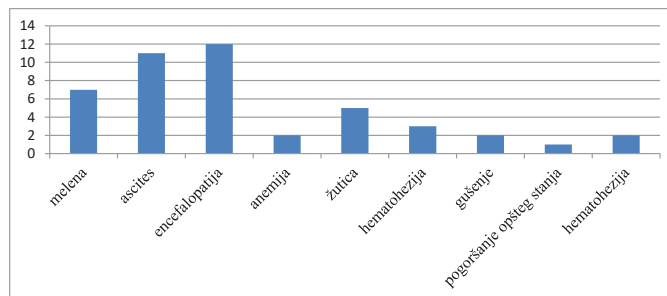
**Grafikon 1.** Učestalost *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije u odnosu na etiologiju ciroze kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre.

Bez obzira na etiologiju ciroze, prema *Child-Pugh* klasifikaciji 3 bolesnika je gradirano u klasu A (6,66%), 19 u klasu B (42,22%) i 23 u klasu C (51,11%). Među dekompenzovanim bolesnicima koji su pozitivni na *H. pylori*, prema *Child-Pugh* klasifikaciji 2 su gradirana u klasu A (13,33%), 5 u klasu B (33,33%) i 8 bolesnika u klasu C (53,33%). Nije uočena statistički značajna razlika između *Child-Pugh* klase i *H. pylori* infekcije kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre ( $p = 0,380$ ) (**tabela 2**).

**Tabela 2.** Prosječna vrijednost skorova kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre u odnosu na pozitivnost na *H. pylori*.

Skor	Kompletan uzorak (AS ± SD)	<i>H. pylori</i> negativna grupa (AS ± SD)	<i>H. pylori</i> pozitivna grupa (AS ± SD)	P-vrednost (poređenjem vrednosti HP+ i HP- grupe)
<i>Child-Pugh</i>	10,08 ± 2,50	10,10 ± 2,35	10,06 ± 2,86	$p = 1,000$
MELD	22,28 ± 8,98	22,70 ± 7,79	21,40 ± 11,31	$p = 0,36$
CLIF-C ACLF	53,46 ± 10,38	51,73 ± 9,88	56,93 ± 10,83	$p = 0,145$

Najčešće indikacije za prijem na odjeljenje Urgentne gastroenterologije prikazane su na **grafikonu 2**. Pri prijemu je 30 bolesnika (65,21%) imalo jasne kliničke simptome i znake hepatične encefalopatije, ascites je imalo 33 bolesnika (71,74%), a u toku liječenja su kod 18 bolesnika uočeni znaci akutne bubrežne insuficijencije (39,13%). Nije primjećena statistički značajna razlika između učestalosti hepatične encefalopatije i ascitesa u odnosu na prisustvo *H. pylori* infekcije kod dekompenzovanih bolesnika.



**Grafikon 2.** Najčešće indikacije za prijem na odjeljenje Urgentne gastroenterologije u šestomesečnoj studiji sprovedenoj među dekompenzovanim bolesnicima.

Pri učinjenoj endoskopiji kod 15 bolesnika je uočeno postojanje variksa jednjaka (33,33%), kod 12 bolesnika (26,66%) nisu uočeni variksi jednjaka/forniksa želuca, kod 18 bolesnika (40,0%) uvid u endoskopski nalaz nije pružao adekvatnu informaciju o prisustvu variksa u trenutku pregleda zbog različitih okolnosti (najčešće krvarenja). Uočeni variksi jednjaka su kod 2 bolesnika (13,33%) gradirani kao variksi 1. stepena, kod 7 bolesnika (46,67%) kao variksi 2. stepena, dok su kod 8 bolesnika (53,33%) gradirani kao variksi 3. stepena. Nije uočena statistički značajna razlika između učestalosti endoskopskog nalaza variksa jednjaka kod bolesnika sa dekompenzacijom ciroze jetre i postojanja *H. pylori* infekcije ( $p = 0,448$ ). Takođe nema značajne povezanosti između stepena variksa jednjaka i prisustva *H. pylori* infekcije ( $p = 0,605$ ). Najčešći komorbiditeti prikazani su u **tabeli 3**. Vrijednosti laboratorijskih analiza kod bolesnika pozitivnih na *H. pylori* u odnosu na *H. pylori* negativne ne idu u prilog statističkoj povezanosti (**tabela 4**).

**Tabela 3.** Najčešći komorbiditeti kod bolesnika sa dekompenzovanom bolešću jetre uključenih u studiju.

Komorbiditeti	n	%
Dijabetes melitus	6	13,04%
Hronična bubrežna bolest	2	4,54%
Demencija	1	2,27%
Depresija	1	2,27%
Epilepsija	1	2,27%
Psorijaza	1	2,27%
Divertikuloza	1	2,27%
Kardiomiopatija	1	2,27%
Talasemija	1	2,27%

Prethodna eradikacija infekcije *H. pylori* kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre prikazana je u **tabeli 5**. Kod *H. pylori* pozitivnih bolesnika PCR detekcijom genotipova odgovornih za antibiotsku rezistenciju detektovana je rezistencija na klaritromicin kod 11 pozitivnih bolesnika (73,33%), dok je na fluorohinolone rezistencija detektovana kod 7 pozitivnih bolesnika (46,66%). Kod 6 bolesnika (40,0%) postojala je udružena rezistencija na klaritromicin i fluorohinolone. Na osnovu rezultata PCR testa primjenom odgovarajućeg protokola liječenja postiže se uspješna eradikacija kod 13 od 15 bolesnika (86,67%).

Preživljavanje, bez obzira na etiologiju ciroze,

**Tabela 4.** Parametri varijabli kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre u odnosu na pozitivnost na *Helicobacter pylori*.

Laboratorijski parametar	Kompletan uzorak (AS ± SD)	<i>H. pylori</i> negativna grupa (AS ± SD)	<i>H. pylori</i> pozitivna grupa (AS ± SD)	P vrednost (poređenjem vrijednosti HP+ i HP- grupe)
Hemoglobin	93,41 ± 21,81	92,41 ± 22,09	95,46 ± 21,82	p = 0,953
Leukociti	10,44 ± 6,68	10,56 ± 7,13	10,20 ± 5,87	p = 1,000
Trombociti	113,02 ± 86,40	112,0 ± 98,94	115,13 ± 54,89	p = 0,355
CRP	56,33 ± 63,52	61,77 ± 69,80	45,08 ± 48,23	p = 0,708
INR	1,86 ± 0,68	1,86 ± 0,64	1,86 ± 0,79	p = 0,673
D-dimer	8,58 ± 8,21	9,11 ± 8,13	7,41 ± 8,56	p = 0,489
Glukoza	6,64 ± 2,35	6,67 ± 2,47	6,59 ± 2,16	p = 0,779
Bilirubin	114,34 ± 156,31	129,11 ± 162,49	83,82 ± 143,11	p = 0,562
Urea	22,17 ± 51,22	24,68 ± 61,44	17,0 ± 17,38	p = 0,833
Kreatinin	166,23 ± 134,74	144,50 ± 94,91	211,13 ± 189,34	p = 0,392
Albumini	31,0 ± 6,60			p = 0,879
AST	132,78 ± 166,47	140,19 ± 180,30	117,46 ± 137,99	p = 0,788
ALT	59,10 ± 93,19	67,38 ± 110,32	42,0 ± 37,01	p = 0,582
ALP		138,56 ± 90,50	90,50 ± 251,97	p = 0,489
GGT	146,34 ± 189,16	152,41 ± 217,29	133,80 ± 116,56	p = 0,77
LDH	743,42 ± 646,55	776,93 ± 705,06	669,21 ± 509,01	p = 0,837
Na+	136,78 ± 5,49	136,67 ± 6,44	137,0 ± 2,82	p = 0,647
K+	4,23 ± 1,16	4,28 ± 1,22	4,15 ± 1,07	p = 0,672
Ca++	2,10 ± 0,21	2,11 ± 0,24	2,09 ± 0,13	p = 0,944

CRP - C reaktivni protein, INR - međunarodni normalizovani odnos, AST - aspartat aminotrasferaza, ALT - alanin aminotrasferaza, ALP - alkalna fosfataza, GGT - gama glutamil transferaza, LDH - laktat dehidrogenaza.

iznosilo je 79,55%, dok je 9 (20,45%) bolesnika preminulo u navedenom periodu praćenja. Među preminulim bolesnicima 3 su bila pozitivna na *H. pylori*, pri čemu nije uočena statistički značajna razlika između učestalosti smrtnog ishoda kod bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre i prisustva *H. pylori* infekcije (p = 1,000).

## Diskusija

Kako infekcija *H. pylori* predstavlja globalni zdravstveni izazov, sve je veći broj studija usmjerenih na ispitivanje uticaja *H. pylori* na bolesnike sa hroničnom insuficijencijom jetre. Pored lezija na želucu, bakterija može da izazove višeorganska oštećenja, uključujući uticaj na jetru, posebno u stadijumu fibroze. Uticaj *H. pylori* na metabolizam ugljenih hidrata, sinteza visokoenergetskih molekula i sistemski porast koncentracije proinflamatornih citokina mogu biti razlog za sistemske efekte bakterije (18). Prema različitim studijama, učestalost *H. pylori* infekcije kod

bolesnika sa cirozom kreće se od 34% do 64,5% (7-10). U studiji Pogorzelske (*Pogorzelska*) i saradnika prisustvo *H. pylori* infekcije uočeno je kod 46,9% bolesnika sa hroničnom slabošću jetre, pri čemu je značajno veća incidencija pozitivnih na *H. pylori* bila među bolesnicima sa postinflamatornom (virusnom) cirozom u odnosu na etiličnu cirozu jetre (6). U Njemačkoj studiji Kiršnera (*Kirchner*) i saradnika, koji su koristili i serološki ELISA test i brzi ureaza test za potvrdu infekcije na *H. pylori*, bilo je 69% pozitivnih bolesnika sa cirozom jetre. U ovoj studiji nije primjećen uticaj uzroka ciroze jetre na prevalenciju *H. pylori* infekcije (19). U našoj studiji učestalost *H. pylori* infekcije kod dekompenzovanih bolesnika sa cirozom jetre iznosila je 33,33% što je u skladu sa podacima iz literature. Najčešći etiološki faktor ciroze bio je alkohol, ali je u ovoj grupi bolesnika primjećena značajno manja učestalost *H. pylori* infekcije. Važno je napomenuti da je većina bolesnika u ovoj grupi muškog pola. Veliki procenat etilične ciroze može se objasniti formiranjem loših životnih navika.

**Tabela 5.** Prethodna eradikacija *H. pylori* infekcije u odnosu na njeno trenutno prisustvo ili odsustvo kod dekompenzovanih bolesnika.

Pozitivnost	n	Bez prethodne eradikacije	Prethodno liječeni		
			Jednom	Dva puta	Tri puta
<i>H. pylori</i> +	15 (33,33%)	6 (40,0%)	1 (6,67%)	5 (33,33%)	3 (20,0%)
<i>H. pylori</i> -	30 (66,67%)	20 (68,96%)	7 (24,13%)	2 (6,89%)	/

Velika metaanaliza, koja je procijenjivala učestalost *H. pylori* infekcije kod bolesnika sa cirozom, nije pokazala veću učestalost infekcije u ovoj grupi u odnosu na grupu bez ciroze. Pri tome je značajno napomenuti da je većina bolesnika, uključenih u ovu analizu, imala cirozu uzrokovanu alkoholom (20). Studija koju su sproveli Cai (*Tsai*) i saradnici, koji su pratili eradikaciju *H. pylori* kod bolesnika sa hroničnom bolešću jetre, pokazuje da je konzumacija alkohola značajan klinički faktor koji utiče na stopu eradikacije *H. pylori* (21). Varijabilnost u prevalenciji *H. pylori* infekcije može se objasniti metodološkim razlikama među studijama i različitom učestalošću specifičnom za populaciju, pri čemu treba naglasiti da značajan faktor predstavlja standard života. U prilog tome govori učestalost *H. pylori* koja u opštoj populaciji iznosi manje od 50% u razvijenim zemljama, dok u zemljama u razvoju prevalencija ove infekcije ide i do 90% (1).

Studija sprovedena na Tajvanu navodi da infekcija *H. pylori* kod bolesnika sa cirozom jetre može biti obrnuto povezana u odnosu na ozbiljnost ciroze. Prema *Child-Pugh* klasifikaciji, 51,5% bolesnika gradirano je u klasu A, u klasu B 30,5%, dok je u klasi C bilo 20% bolesnika sa cirozom jetre koji su imali *H. pylori* infekciju (22). U našoj studiji je 53,33% bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre, pozitivnih na *H. pylori*, gradirano u klasu C prema *Child-Pugh* klasifikaciji. Naša studija, ipak, nije potvrdila statistički značajnu povezanost ( $p = 0,380$ ). Objašnjenje bi moglo da leži u ograničenosti studije manjim brojem ispitanika. Procenat bolesnika sa cirozom jetre gradiranih u klasu C, koji su pozitivni na *H. pylori*, značajno je veći u odnosu na cirotične bolesnike čiji je nalaz na *H. pylori* bio negativan. Značajno je napomenuti da je najveći broj pozitivnih bolesnika koji su gradirani u klasu C prema *Child-Pugh* klasifikaciji u studiji koju su izveli Huang (*Huang*) i saradnici imao cirozu povezanu sa virusom hepatitisa B (HBV) (23).

Hepatična encefalopatija je česta manifestacija dekompenzovane ciroze jetre i manifestuje se širokim spektrom neuropsihijatrijskih simptoma. Smatra se da je amonijak najrelevantnija supstanca u nastanku hepatične encefalopatije. Jedan od najznačajnijih faktora virulencije *H. pylori* je produkcija ureaze, enzima koji u želudačnom soku prevodi ureu u amonijak i ugljen-dioksid. Veća količina amonijaka proizvedena u sluznici želuca može dovesti i do porasta koncentracije amonijaka u krvi kod cirotičnih pacijenata (18). Stoga je s pravom sproveden veliki broj studija kako bi se ispitao uticaj *H. pylori* infekcije na razvoj hepatične encefalopatije kod dekompenzovanih pacijenata. Kod cirotičnih bolesnika pozitivnih na *H. pylori*, posebno sa inflamatornom etiologijom ciroze jetre, značajno je češća pojava hepatične encefalopatije (24). Istraživanje koje su sproveli Šulc (*Schulz*) i saradnici pri ispitivanju uticaja *H. pylori* na pojavu minimalne hepatične encefalopatije nije pronađena značajna veza. Među pozitivnim bolesnicima sa cirozom jetre na *H. pylori* samo 33% je imalo nivo amonijaka iznad referentnih vrijednosti (25). U našoj studiji, u kojoj je izvršena procijena hepatične encefalopatije na osnovu učestalosti pojave hepatične encefalopatije

kod pozitivnih dekompenzovanih bolesnika u odnosu na negativne na *H. pylori*, takođe nije uočena statistički značajna povezanost.

Laboratorijski parametri u našoj studiji, koji su uključivali markere anemije, inflamacije i koagulacije, hepatogram, bilirubin, ureu, kreatinin, albumine i elektrolite, ukazuju da *H. pylori* ne utiče značajno na njihove vrijednosti kod dekompenzovanih bolesnika sa cirozom jetre. Suprotno našoj studiji, značajniji porast u laboratorijskim analizama uočen je u studiji sprovedenoj u Kini (23).

Nekontrolisana upotreba antibiotika u humanoj i veterinarskoj medicini, kao i sve češća upotreba antibiotika u proizvodnji hrane, dovela je do problema sa rezistencijom na antibiotike koji danas imamo (26). Učestalost rezistencije kod *H. pylori* infekcije, bez obzira na prisustvo ili odsustvo ciroze jetre, na klaritromicin iznosi 1,7% - 23,4% u Evropi, 10,6% - 25% u Sjevernoj Americi, u Kini 13,9% - 52,6%, dok je rezistencija na fluorohinolone oko 20% u Evropi, 10% u Sjevernoj Americi i 12,6% - 54,8% u Kini (3-5, 27-29). Značajna razlika u prevalenciji rezistencije na antibiotike može biti posledica uticaja geografskih karakteristika, faktora virulencije *H. pylori* ili nekih karakteristika domaćina (starost, mjesto rođenja) (3-5).

Među dekompenzovanim bolesnicima pozitivnim na *H. pylori* u našoj studiji uočena je poprilično visoka rezistencija na klaritromicin (73,33%), na fluorohinolone je bila nešto niža (46,66%), dok je rezistencija na oba antibiotika bila prisutna kod 40% bolesnika.

---

## Zaključak

---

Infekcija *H. pylori* kod cirotičnih bolesnika sa akutnom dekompenzijom ili ACLF nema značajan uticaj na težinu kliničkog stanja, povišene parametre laboratorijskih analiza i preživljavanje. Stope rezistencije na fluorohinolone i klaritromicin ili na oba antibiotika visoke su kod dekompenzovanih bolesnika sa cirozom jetre. Potrebno je da se više jača svijest o racionalnijoj primjeni antibiotika na temelju istraživanja sa većim brojem bolesnika.

---

## Literatura

---

1. Arandžević I, Banko A, Ćirković I, Čolović-Čalovski I, Gajić I, Kekić D, et al. Helicobacter. In: Savić B, Mitrović S, Jovanović T, editors. Medicinska mikrobiologija. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, CIBID; 2019. p.277-80.
2. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbinteanu-Braticevici C. Helicobacter pylori infection: old and new. J Med Life. 2017; 10(2):112-17.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017; 66(1):6-30.
4. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on Helicobacter pylori management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021; 70(1):40-54.
5. Goderska K, Pena SA, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. Appl Microbiol Biotechnol. 2018; 102(1):1-7.
6. Pogorzelska J, Łapińska M, Kalinowska A, Łapiński TW, Flisiak R. Helicobacter pylori infection among patients with liver cirrhosis.

- Eur J Gastroenterol Hepatol. 2017; 29(10):1161-5.
7. Okushin K, Tsutsumi T, Ikeuchi K, Kado A, Enooku K, Fujinaga H, et al. Helicobacter pylori infection and liver diseases: Epidemiology and insights into pathogenesis. World J Gastroenterol. 2018; 24(32):3617-25.
  8. Wei L, Ding HG. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in cirrhotic patients: An updated meta-analysis. World J Clin Cases. 2021; 9(24):7073-84.
  9. Traoré O, Diarra AS, Kassogué O, Abu T, Touré S, Maïga A, et al. Gastrointestinal lesions in upper gastrointestinal endoscopy associated with positive Helicobacter pylori histology in cirrhotic patients at Sikasso Hospital: prevalence study. Pan Afr Med J. 2020; 37(1):123.
  10. Zhao B, Sheng Q-J, Qin Y, Wang X-L, Zhao H, Zhao N. Correlations of Helicobacter pylori with liver function, inflammatory factors and serum levels of FoxP3 and RORyt in patients with hepatitis B cirrhosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021; 25(1):459-65.
  11. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. Lancet. 2021; 398(10308):1359-76.
  12. Crismale JF, Friedman SL. Acute Liver Injury and Decompensated Cirrhosis. Med Clin North Am. 2020; 104(4):647-62.
  13. Zaccherini G, Weiss E, Moreau R. Acute-on-chronic liver failure: Definitions, pathophysiology and principles of treatment. JHEP Rep. 2020; 3(1):100176.
  14. Puentes JC, Rocha H, Nicolau S, Ferrão G. Effectiveness of the MELD/Na Score and the Child-Pugh Score for the Identification of Palliative Care Needs in Patients with Cirrhosis of the Liver. Indian J Palliat Care. 2018; 24(4):526-8.
  15. Ni K, Li C, Qian Y, Sun X, Zhan Y, Zeng T, et al. MELD Score Reflects the Mood, Sleep, and Daily Living Ability in Liver Transplantation Candidates: A Descriptive Study. Ann Transplant. 2020; 25:926857.
  16. Philips CA, Sahney A. Oesophageal and gastric varices: historical aspects, classification and grading: everything in one place. Gastroenterol Rep (Oxf). 2016; 4(3):186-95.
  17. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Eposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy. 2019; 51(4):365-88.
  18. Rabelo-Gonçalves EM, Roesler BM, Zeitune JM. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection: possible role of bacterium in liver and pancreas diseases. World J Hepatol. 2015; 7(30):2968-79.
  19. Kirchner GI, Beil W, Bleck JS, Manns MP, Wagner S. Prevalence of Helicobacter pylori and occurrence of gastroduodenal lesions in patients with liver cirrhosis. Int J Clin Exp Med. 2011; 4(1):26-31.
  20. Feng H, Zhou X, Zhang G. Association between cirrhosis and Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014; 26(12):1309-19.
  21. Tsai CE, Liang CM, Lee CH, Kuo YH, Wu KL, Chiu YC, et al. First-line Helicobacter pylori eradication among patients with chronic liver diseases in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci. 2016; 32(8):397-402.
  22. Chang SS, Hu HY. Helicobacter pylori: Effect of coexisting diseases and update on treatment regimens. World J Gastrointest Pharmacol Ther. 2015; 6(4):127-36.
  23. Huang J, Cui J. Evaluation of Helicobacter pylori Infection in Patients with Chronic Hepatic Disease. Chin Med J (Engl). 2017; 130(2):149-54.
  24. Kountouras J, Deretzi G, Zavos C, Katsinelos P. Helicobacter pylori infection and liver cirrhosis: possible association with hepatic encephalopathy and/or post-hepatic encephalopathy cognitive impairment in patients with portal hypertension. Ann Gastroenterol. 2014; 27(3):285.
  25. Schulz C, Schütte K, Reisener N, Voss J, Malferttheiner P. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. Gastrointest Liver Dis. 2016; 25(2):191-5.
  26. Suzuki S, Esaki M, Kusano C, Ikehara H, Gotoda T. Development of Helicobacter pylori treatment: How do we manage antimicrobial resistance? World J Gastroenterol. 2019; 25(16):1907-12.
  27. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. Front Cell Infect Microbiol. 2017; 7:168.
  28. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions. Ann Gastroenterol. 2018; 155(5):1372-82.
  29. Liu DS, Wang YH, Zhu ZH, Zhang SH, Zhu X, Wan JH, et al. Characteristics of Helicobacter pylori antibiotic resistance: data from four different populations. Antimicrob Resist Infect Control. 2019; 8:192.