BIOSTUDENT, 2026, vol.9 (1), pp. 5-30

HELICOBACTER PYLORI INFECTION: PATHOGENESIS, EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS AND EMERGING THERAPEUTIC STRATEGIES

Oana Mădălina TUDUCE[*1], Gheorghița MENGHIU[1,2]
[1]Department of Biology, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, West University of Timisoara, Romania
[2]Institute for Advanced Environmental Research, West University of Timisoara, Romania
**Corresponding author e-mail: oana.tuduce04@e-uvt.ro*
Received 27 April 2026; accepted 30 July 2026

ABSTRACT
Helicobacter pylori is a Gram-negative, spiral-shaped bacterium that colonizes the human gastric mucosa and infects approximately half of the global population. Its persistence in the acidic gastric environment is enabled by multiple adaptive mechanisms, including urease production, flagella-mediated motility, and immune evasion strategies. This review summarizes the key structural and functional characteristics of H. pylori, emphasizing its major virulence factors such as CagA, VacA, lipopolysaccharides, and flagella, which contribute to colonization, chronic inflammation, and disease progression. The epidemiology of H. pylori infection varies significantly depending on geographic region, age, and socioeconomic status, with higher prevalence observed in developing countries. The mechanisms of transmission, including oral-oral and fecal-oral routes, as well as associated risk factors, are also discussed. Furthermore, this paper reviews current diagnostic approaches, including non-invasive and invasive methods, highlighting their clinical utility. Treatment strategies, including standard triple therapy and bismuth-based quadruple therapy, are evaluated in the context of increasing antimicrobial resistance. Emerging therapeutic approaches, such as probiotics, novel antimicrobial agents, and vaccine development are also explored. Understanding these aspects is essential for improving infection control, optimizing treatment outcomes, and reducing the global burden of H. pylori-associated diseases.
***KEYWORDS**: gastric diseases, virulence mechanisms, mucosal inflammation, bacterial colonization, eradication therapy*

Introducere

Infecția cu *Helicobacter pylori* reprezintă una dintre cele mai frecvente infecții bacteriene la nivel global, afectând aproximativ 50% din populația lumii. Prevalența acesteia variază semnificativ în funcție de regiune geografică, condiții socio-economice și nivelul de igienă, fiind mai ridicată în țările în curs de dezvoltare comparativ cu cele industrializate. În România, infecția cu *H.*

pylori rămâne o problemă importantă de sănătate publică, fiind asociată cu un risc crescut de patologii digestive.

Importanța medicală a acestei bacterii derivă din implicarea sa directă în dezvoltarea gastritei cronice, ulcerului gastric și duodenal, precum și a adenocarcinomului gastric și limfomului țesutului limfoid asociat mucoasei gastrice. Capacitatea *H. pylori* de a persista în mucoasa gastricăpentru perioade îndelungate, în ciuda răspunsului imun al gazdei, o transformă într-un agent patogen de interes major atât clinic, cât și epidemiologic.

Înțelegerea mecanismelor prin care această bacterie colonizează mucoasa gastrică, evadează sistemul imunitar și determină inflamație cronică este esențială pentru dezvoltarea unor strategii eficiente de diagnostic, tratament și prevenție.

Scopul acestei lucrări este de a realiza o analiză de tip review asupra caracteristicilor biologice ale *Helicobacter pylori*, a mecanismelor de patogeneză, a epidemiologiei, metodelor de diagnostic și strategiilor terapeutice actuale, cu accent pe problema rezistenței antimicrobiene și pe direcțiile viitoare de cercetare.

1 Caracteristici generale ale bacteriei *Helicobacter pylori*

Variabilitatea morfologică a bacteriei *Helicobacter pylori* este strâns corelată cu particularitățile sale structurale și funcționale, care îi conferă capacitatea de adaptare și persistență în mediul gastric. Astfel, înțelegerea caracteristicilor structurale ale bacteriei, inclusiv organizarea peretelui celular, compoziția membranei externe și mecanismele implicate în motiliate, este esențială pentru elucidarea strategiilor prin care *H. pylori* colonizează mucoasa gastrică și rezistă factorilor de stres. În acest context, analiza componentelor celulare oferă o perspectivă integrată asupra relației dintre structură și funcție în patogeneza acestei bacterii.

1.1 Clasificare taxonomică

Helicobacter pylori este o bacterie Gram-negativă, spiralată, microaerofilă, mobilă prin prezența flagelilor polari și capabilă să supraviețuiască în mediul acid al stomacului prin producerea enzimei urează, care hidrolizează ureea în amoniac și dioxid de carbon. Din punct de vedere taxonomic, *H. pylori* aparține domeniului *Bacteria*, încrengăturii *Proteobacteria*, clasei *Epsilonproteobacteria*, ordinului *Campylobacterales*, familiei *Helicobacteraceae*, genului *Helicobacter*, specia *H. pylori* (Peek & Blaser, 2002) (Suerbaum & Michetti, 2002). Această bacterie este implicată în patologia gastrică, fiind agent etiologic al gastritei cronice, ulcerului gastric și duodenal, precum și factor de risc pentru adenocarcinomul gastric și pentru limfomul asociat țesutului limfoid mucos (MALT – mucosa-associated lymphoid

tissue). Diagnosticul infecției cu *H. pylori* se realizează prin teste de urează, endoscopie cu biopsie, cultură bacteriană sau metode moleculare, fiecare având rol important în confirmarea infecției și în ghidarea tratamentului (Kusters, van Vliet, & Kuipers, 2006).

1.2 Morfologie și structură

Capacitatea *H. pylori* de a-și modifica morfologia reprezintă un mecanism adaptativ important la variațiile condițiilor de mediu și poate justifica diversitatea mare observată în cadrul populației bacteriene. Din punct de vedere clasic, formele morfologice ale *H. pylori* sunt clasificate în forme spiralate, viabile și cultivabile, implicate în colonizarea gazdei, respectiv forme coccoide viabile, dar necultivabile, care favorizează supraviețuirea bacteriei în condiții nefavorabile. Pe lângă acestea, literatura de specialitate menționează și existența unor forme bacilare și filamentoase ale *H. pylori* (Figura 1) (Krzyżek & Gościniak, 2018).

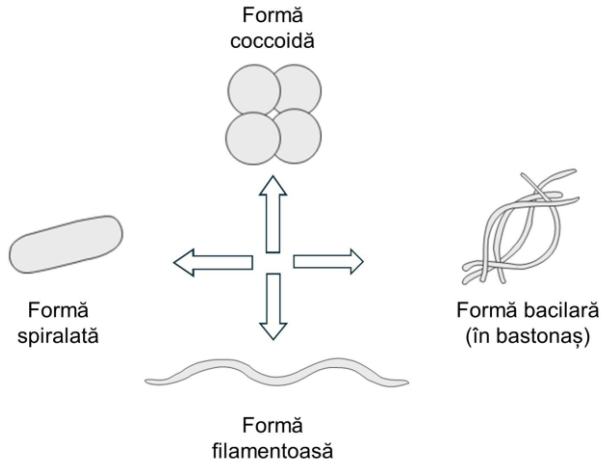


FIG. 1. Diversitatea morfologică a *H. pylori* și tranzițiile între formele bacteriene

Celulele aflate în starea viabilă, dar necultivabilă, nu pot fi considerate moarte, întrucât își păstrează integritatea membranei celulare și materialul genetic intact. Cu toate acestea, activitatea lor metabolică este semnificativ redusă, manifestând o absorbție limitată a nutrienților, un metabolism încetinit și un conținut celular diminuat de proteine și citoplasmă. Un fenomen frecvent asociat acestei stări este reducerea dimensiunilor celulare, care duce la apariția unor forme sferice miniaturizate, reprezentând o adaptare ce permite reducerea consumului energetic. Totodată, microorganismele aflate în această stare prezintă o rezistență mai mare la stresori fizici și chimici, precum și o toleranță crescută la anumite antibiotice, ca urmare a reducerii activității metabolice (Krzyżek & Gościniak, 2018).

Forma elicoidală a *H. pylori* este menținută de un peptidoglican cu structură particulară, diferit de cel al altor bacterii Gram-negative, caracterizat printr-o proporție crescută de muropeptide cu structuri distinctive și prin prezența unor proteine de legare a penicilinei (penicillin-binding proteins) specifice. Aceste caracteristici conferă peretelui celular atât rigiditatea și flexibilitatea necesare pentru motilitate și penetrarea stratului de mucus gastric. Membrana externă conține lipopolizaharide complexe, compuse din lipide A, nuclee oligozaharidice și lanțuri O antigen, ale căror structuri prezintă similarități cu antigenele Lewis, facilitând evitarea recunoașterii de către sistemul imunitar al gazdei. *H. pylori* este o bacterie mobilă datorită flagelilor polari prevăzuți cu teacă flagelară, fiecare fiind alcătuit dintr-un corp bazal, un cârlig și un filament proteic, esențiali pentru deplasarea prin mucusul gastric. În plus, peretele celular și membrana externă contribuie la protejarea bacteriei împotriva factorilor de stres, precum pH-ul acid și agenții antimicrobieni. Astfel, ansamblul acestor componente, peptidoglicanii, lipopolizaharidele, flagelii și proteinele de membrană specializate, asigură atât integritatea structurală, cât și capacitatea bacteriei de a coloniza eficient mucoasa gastrică și de a supraviețui în condiții extreme (O'Toole & Clyne, 2001).

1.3 Factori de virulență

Factorii de virulență ai *H. pylori* reprezintă elemente esențiale care contribuie la colonizarea mucoasei gastrice, la evaziunea răspunsului imun al gazdei și la inducerea leziunilor tisulare. Acești factori includ enzime, structuri de suprafață și mecanisme de motilitate, fiecare având un rol specific în patogeneza infecției. În continuare, sunt prezentate principalele componente implicate în virulența *H. pylori.*

1.3.1 Urează

Helicobacter pylori produce urează într-o cantitate mai mare decât orice alt microorganism cunoscut, această enzimă reprezentând până la 8% din totalul proteinelor bacteriene. Prin activitatea sa, ureaza transformă ureea în amoniac și dioxid de carbon, substanțe ce contribuie la neutralizarea și tamponarea acidității gastrice. Studiile experimentale au arătat că mutanții lipsiți de urează nu reușesc să colonizeze modele animale, confirmând rolul esențial al enzimei în supraviețuirea bacteriei în mediul gastric. Clusterul genic responsabil de sinteza ureazei cuprinde șapte gene: *ure*A și *ure*B (ce codifică subunitățile structurale ale enzimei) și genele accesorii *ure*I, *ure*E, *ure*F, *ure*G, *ure*H. Subunitățile UreA și UreB se asamblează într-un heterodimer hexameric funcțional, a cărui activitate depinde de inserția ionilor de nichel (Ni^{2+}). Această inserție este asigurată de două complexe proteice, UreE/UreG și UreF/UreH. Reglarea activității ureazei se face la mai multe niveluri: expresia genelor

structurale, procesul de inserție a Ni^{2+} în apoenzimă și controlul accesului ureei la situsul activ (Sachs, Wen, & Scott, 2009).

1.3.2 CagA

Helicobacter pylori este împărțită în două subtipuri principale, în funcție de prezența genei *cag*A, care codifică proteina CagA: tulpini cagA-pozitive și cagA-negative. Gena *cag*A face parte dintr-un segment de aproximativ 40 kb de ADN genomic, denumit insula de patogenitate cag (*cag pathogenicity island*, cag PAI), ce cuprinde între 27 și 31 de gene. Se presupune că acest segment a fost introdus prin transfer orizontal de la un organism necunoscut (Takahashi-Kanemitsu, Knight, & Hatakeyama, 2020).

În cadrul cag PAI, aproximativ 20 de gene codifică componentele sistemului de secreție de tip IV (T4SS), o structură asemănătoare unei seringi, care permite injectarea proteinei CagA în citoplasma celulelor epiteliale gastrice. Până în prezent, CagA este considerată principala proteină efector secretată prin T4SS. La nivel global, tulpinile cagA-pozitive cauzează aproximativ 60% dintre infecțiile cu *H. pylori* la oameni (Takahashi-Kanemitsu et al., 2020).

Proteina CagA perturbă multiple căi de semnalizare asociate carcinogenezei și a fost puternic implicată în cancerul gastric asociat *H. pylori* în studii epidemiologice. Dovezile *in vivo* provin din studii pe șoareci transgenici care exprimă CagA ubiquitar, la care s-au observat hiperplazie gastrică și dezvoltarea spontană a adenocarcinoamelor la nivelul stomacului și intestinului subțire. Fosforilarea CagA la nivelul secvențelor specifice de aminoacizi de tip EPIYA (Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala) în celulele gazdei sugerează că semnalizarea celulară anormală indusă de forma fosforilată a proteinei contribuie la oncogenicitatea acesteia (Takahashi-Kanemitsu et al., 2020).

1.3.3 VacA

VacA, una dintre principalele toxine produse de *Helicobacter pylori*, are, în forma sa matură, o masă de 95 kDa și este eliberată inițial ca un complex cu activitate redusă, care poate fi activat la pH scăzut. Această proprietate reflectă adaptarea bacteriei la mediul gastric acid și modul prin care toxina acționează asupra celulelor gazdă. Odată activată, VacA se inserează în membranele lipidice, unde generează canale selective pentru anioni, perturbând homeostazia celulară. Interacțiunea sa cu membranele lipidice pare a fi un proces în două etape, sugerat de diferențele de pH la care are loc legarea de vezicule și, respectiv, inducerea eliberării de calceină.

Studiile structurale de spectroscopie FTIR au arătat că, deși structura secundară a toxinei rămâne stabilă indiferent de condiții, arhitectura terțiară este sensibilă la variațiile de pH în prezența membranelor lipidice, fenomen confirmat prin schimb izotopic H/D. Această flexibilitate structurală,

dependentă de mediu, subliniază rolul VacA ca factor de virulență esențial, capabil să se adapteze și să contribuie la persistența pe termen lung a *H. pylori* în stomac și la efectele sale patogene asupra gazdei (Pagliaccia et al., 2000).

Odată pătrunsă în celulele gazdă, toxina VacA determină o serie de modificări intracelulare, printre care și inducerea morții celulare. Mecanismele exacte prin care aceasta acționează nu sunt pe deplin elucidate, însă date recente sugerează implicarea unei căi dependente de conexina 43 (Cx43). Această proteină, cea mai frecventă izoformă de conexină, joacă un rol important în procesul de moarte celulară indus de VacA, chiar dacă nu interacționează direct cu toxina.

Tulpinile de *H. pylori* care nu prezintă genotipul *vac*A i1 au fost asociate doar cu forme ușoare de metaplazie. În schimb, la pacienții infectați cu tulpini *vac*A i1 s-a observat o corelație puternică cu metaplazie intestinală moderată sau severă, în timp ce tulpinile *vac*A i2 au fost rareori implicate, chiar și atunci când coexistau cu un fond genetic *vac*A s1 și *cag*A pozitiv. Mai mult, s-a demonstrat că genotipurile *vac*A s1 și i1 reprezintă markeri mai buni pentru tulpinile asociate cu cancer gastric și ulcer duodenal decât simpla prezență a genei *cag*A sau lungimea regiunii sale variabile 3'. Un studiu efectuat ulterior în Pakistan a arătat că majoritatea izolaților de *H. pylori* rezistenți la toate antibioticele aparțineau genotipului *vac*A s1a/m1a (Kusters et al., 2006).

1.3.4 Flageli

Deși numeroase bacterii patogene prezintă capacitate de motilitate, rolul exact al acesteia în contextul infecțiilor la gazdele animale rămâne insuficient elucidat. Motilitatea bacteriană este, în majoritatea cazurilor, mediată de flageli, structuri extracelulare complexe, a căror sinteză și funcționare implică un consum energetic considerabil. În acest context, este plauzibil ca bacteriile să beneficieze de un control strict al expresiei și activității flagelare, astfel încât producerea acestora să fie limitată la situațiile în care motilitatea este necesară, evitând deplasarea aleatorie.

Numeroase dovezi experimentale susțin importanța flagelilor în procesul de infecție bacteriană. Mutanții deficienți în formarea flagelilor ai speciilor *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli* și *Vibrio anguillarum* prezintă o virulență semnificativ redusă comparativ cu tulpinile de tip sălbatic în modelele animale, ceea ce demonstrează rolul esențial al flagelilor în patogenitatea acestor microorganisme (Ottemann & Lowenthal, 2002).

Flagelul bacterian este o structură complexă implicată în motilitate, fiind alcătuit din multiple subunități proteice. Din punct de vedere structural, fiecare flagel este format din corpul bazal, cârlig și filament. Analizele de microscopie

electronică ale flagelilor *H. pylori* au evidențiat prezența unei teci flagelare și a unui bulb terminal. Cu toate acestea, funcția tecii flagelare, care prezintă caracteristici similare unei membrane, rămâne insuficient elucidată, iar datele privind compoziția sa sunt limitate. Flagelii de la *H. pylori* sunt responsabili de mai multe tipuri de motilitate, incluzând motilitatea de înot în medii lichide, motilitatea de răspândire în agar moale (0,3% agar) și motilitatea de roire pe suprafața mediilor semisolide sau solide. Aceste forme de motilitate contribuie semnificativ la capacitatea de colonizare a bacteriei și pot influența procesele inflamatorii, precum și mecanismele de evitare a răspunsului imun al gazdei (Gu, 2017).

Structura filamentului flagelar este determinată de două tipuri de flagelină, FlaA și FlaB, cu distribuție diferențiată: FlaB, prezentă în cantitate redusă, este localizată la baza flagelului, în timp ce FlaA, componenta majoritară, se regăsește în porțiunile distale ale acestuia. Analiza mutanților deficienți în aceste componente a evidențiat rolul lor distinct în motilitate. Astfel, absența FlaB nu afectează semnificativ morfologia flagelilor, dar reduce capacitatea de deplasare la aproximativ 60% la tulpinile sălbatice. În schimb, lipsa FlaA conduce la formarea unor flageli incomplet dezvoltați, asociați cu o motilitate sever compromisă, iar eliminarea ambelor flageline determină pierderea completă a flagelilor și imobilitatea (Ottemann & Lowenthal, 2002).

Comportamentul acestor mutanți în modele experimentale de colonizare la purcei este corelat strâns cu nivelul de motilitate observat. Tulpinile cu deficit de FlaA sau FlaB au fost capabile să colonizeze gazda doar tranzitoriu și la niveluri semnificativ reduse comparativ cu tulpina de tip sălbatic. Mutanții dubli, lipsiți complet de motilitate, au prezentat capacitate de infectare limitată la fazele foarte timpurii ale infecției. În ansamblu, aceste date indică faptul că motilitatea parțială este suficientă pentru inițierea colonizării, însă motilitatea completă, de tip sălbatic, este esențială pentru stabilirea și menținerea unei infecții eficiente (Ottemann & Lowenthal, 2002).

1.3.5 Lipopolizaharide

Lipopolizaharidele (LPS) sunt o familie de glicolipide fosforilate toxice, localizate în membrana externă a bacteriilor Gram-negative, inclusiv *Helicobacter pylori*. Acestea sunt alcătuite dintr-o componentă lipidică (denumită lipid A), un nucleu oligozaharidic și un lanț polizaharidic O specific. Comparativ cu lipopolizaharidele altor bacterii, lipopolizaharidele și lipidul A ale *H. pylori* induc o activitate imunologică redusă în diverse sisteme experimentale. Cu toate acestea, chiar și aceste niveluri scăzute de citokine și radicali toxici de oxigen induse de LPS pot contribui, alături de cele generate de proteinele bacteriene, la răspunsul inflamator asociat infecției cu *H. pylori*. Rămâne neclar dacă capacitatea LPS-urilor de la *H. pylori* de a stimula o

producție scăzută de activitate procoagulantă și de inhibitor al activatorului plasminogenului de tip 2 în celulele mononucleare umane are efecte limitate doar la inflamația locală sau dacă poate contribui și la manifestări patologice extragastrice. Oligozaharidul central al LPS-urilor de la *H. pylori*, împreună cu o proteină de suprafață numită adezină, de aproximativ 25 kDa, mediază legarea bacteriei de laminină, o glicoproteină a gazdei, interferând astfel cu interacțiunea normală dintre receptorii celulari gastrici și laminina din membrana bazală. Această interacțiune afectează integritatea mucoasei gastrice. De asemenea, zaharurile din nucleul LPS-urilor unor tulpini de *H. pylori*, în special cele asociate ulcerului gastric, au fost implicate în inducerea pepsinogenului, însă acest efect depinde de tulpina bacteriană. Un aspect deosebit de important este faptul că lanțurile O ale multor tulpini de *H. pylori* mimează antigenii Lewis. Deși cercetările s-au concentrat în principal asupra rolului acestor antigene în autoimunitatea asociată cu *H. pylori*, mecanism care nu a fost încă demonstrat concludent, devin evidente și alte consecințe patogenice ale mimetismului Lewis. Expresia antigenilor Lewis poate fi esențială pentru colonizarea și aderarea *H. pylori* la mucoasa gastrică și, prin facilitarea interacțiunii bacteriei cu epiteliul gastric, poate favoriza livrarea produșilor secretați și influența intensitatea răspunsului inflamator (Moran, 1999).

1.3.6 Capacitatea de colonizare a mucoasei gastrice

Deși este un microorganism neutrofil, care preferă medii cu pH neutru, *H. pylori* a dezvoltat mecanisme adaptative complexe care îi permit să supraviețuiască și să colonizeze mediul gastric extrem de acid (Sachs et al., 2009).

În acest microhabitat, *H. pylori* se menține ca o populație relativ omogenă și declanșează constant atât răspunsul imun celular, cât și pe cel umoral al gazdei. Moartea celulelor imune și epiteliale ca urmare a acestei reacții furnizează nutrienți suplimentari bacteriei, ceea ce îi permite să colonizeze stomacul pe întreaga durată de viață a gazdei. La începutul colonizării, *H. pylori* produce enzima urează, care reduce aciditatea locală și permite bacteriei să supraviețuiască și să pătrundă în mucusul gastric. Datorită flagelilor, ea este mobilă și poate adera la epiteliul gastric prin proteinele speciale de suprafață (adezine). Totuși, majoritatea bacteriilor rămân suspendate deasupra mucoasei, fără a fi atașate direct de celule.

În timpul creșterii, *H. pylori* eliberează vezicule din membrana externă, ce conțin componente precum lipopolizaharide și proteine membranare. S-a demonstrat că aceste vezicule pot transporta toxina VacA, fiind preluate de celulele gastrice, și pot contribui la apariția leziunilor cauzate de infecția cu *H. pylori* (Parker & Keenan, 2012).

Deoarece *H. pylori* este considerată în general o bacterie non-invazivă, se presupune că produșii săi secretați au un rol esențial în patogeneza infecției. În mediul gastric, bacteria eliberează constant vezicule din membrana externă, indiferent dacă se află sau nu în contact direct cu epiteliul gastric. Aceste vezicule pot induce un răspuns imun seric de tip IgG, care include anticorpi direcționați împotriva epitopilor Lewis de pe suprafața bacteriană. În situațiile în care gazda prezintă structuri de grup sanguin cu reactivitate încrucișată, acești anticorpi pot favoriza apariția mecanismelor autoimune implicate în patogeneza infecției cu *H. pylori* (Parker & Keenan, 2012).

Se consideră că eliberarea constitutivă a veziculelor din membrana externă contribuie la persistența bacteriei în stomacul uman, fie prin participarea la formarea și menținerea unui biofilm, fie prin acțiunea ca particule „capcană” ce protejează celulele bacteriene de agenți ostili, precum antibioticele. Observația transudării anticorpilor IgG în stomacul șoarecilor infectați sugerează o încercare a gazdei de a limita infecția prin excludere imună. Totuși, existența unor dovezi conform cărora *H. pylori* elimină împreună cu veziculele anticorpii fixați pe suprafața sa, susține ideea că acest mecanism de secreție constitutivă reprezintă o strategie de evitare a răspunsului imun al gazdei (Parker & Keenan, 2012). Interacțiunea dintre factorii de virulență ai *Helicobacter pylori* (urează, flageli, lipopolizaharide, VacA și CagA) și mucoasa gastrică, precum și rolul acestora în inițierea inflamației cronice și apariția complicațiilor clinice, sunt prezentate schematic în Fig. 2.

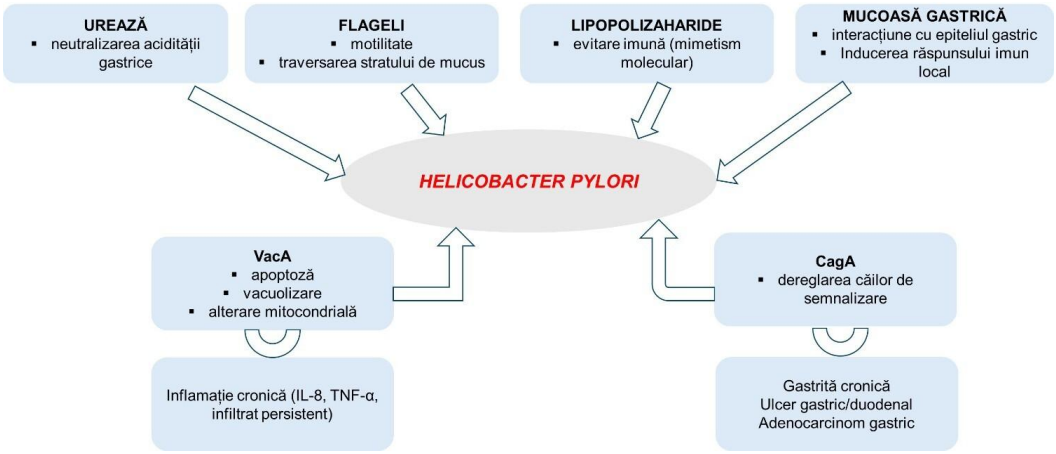


FIG. 2. Mecanismele patogenice ale *Helicobacter pylori*

2 Epidemiologie

Epidemiologia infecției cu *Helicobacter pylori* reprezintă un domeniu esențial pentru înțelegerea distribuției globale a acestei bacterii, a modului de transmitere si a factorilor care influențează persistența infecției în populație. Analiza epidemiologică permite identificarea grupurilor cu risc crescut și fundamentarea strategiilor de prevenție și control. În acest context, capitolul de față abordează principalele aspecte legate de prevalența infecției în funcție de vârstă și statut socio-economic, mecanismele de transmitere și factorii de risc implicați.

2.1 Rata infecției pe grupe de vârstă și nivel socio-economic

Bacteria *Helicobacter pylori*, descoperită de Marshall și Warren ca agent patogen capabil să infecteze epiteliul gastric, este considerată una dintre cele mai frecvente infecții la om, fiind prezentă la aproximativ jumătate din populația mondială. Spre deosebire de alte microorganisme și virusuri, incapabile să supraviețuiască în condițiile acide extreme ale stomacului (pH < 2), bacteria având capacitatea de a neutraliza aciditatea locală prin secreția enzimei urează, care transformă ureea în bicarbonat și amoniac (Takahashi-Kanemitsu et al., 2020).

În prezent, schema standard de tratament constă într-o combinație de inhibitori al pompei de protoni H^+/K^+-ATPază (de exemplu omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol) și două antibiotice (claritromicină și amoxicilină). Totuși, eficiența terapiei triple a scăzut, rata de succes fiind sub 80%, nivel considerat insuficient pentru o eradicare optimă. Printre cauzele principale ale acestui eșec se numără rezistența crescută la antibiotice, controlul incomplet al secreției acide prin inhibarea pompei de protoni și lipsa de aderență a pacienților la tratament (Sachs et al., 2009).

Prevalența infecției cu *H. pylori* este ridicată la nivel mondial și variază în funcție de locația geografică și statutul socioe-conomic. Astfel, în țările dezvoltate din Europa de Nord și America de Nord, prevalența *H. pylori* este de aproximativ 30%, în timp ce în anumite țări în curs de dezvoltare depășește 50%. Deși incidența infecțiilor cu *H. pylori* a scăzut treptat în ultimii ani, bolile asociate cu această bacterie rămân o problemă majoră de sănătate publică la nivel global. Prin urmare, prevenirea și tratarea infecțiilor cu *H. pylori* reprezintă o preocupare importantă în întreaga lume (Duan et al., 2023).

Un studiu epidemiologic efectuat în populația generală din provincia Hainan (China) a arătat o corelație semnificativă între prevalența infecției cu *Helicobacter pylori* și vârstă, demonstrând că rata infecției crește progresiv odată cu înaintarea în vârstă. Analiza a inclus 3632 de participanți cu vârste

cuprinse între 14 și 93 de ani și a evidențiat o prevalență globală de aproximativ 38,7%, dar cu o tendință clară de creștere în grupele de vârstă adulte și de vârstă a treia. Prevalența a crescut progresiv la adulții de vârstă mijlocie (45–64 de ani) și a atins un vârf la persoanele cu vârste peste 65 de ani, sugerând atât un efect cumulativ al expunerii la infecție de-a lungul vieții, cât și rolul factorilor socio-demografici și de igienă în dinamica infecției în diferite grupe de vârstă. Această asociere între vârstă și prevalența *H. pylori* subliniază importanța abordărilor preventive și de screening adaptate pe grupe de vârstă în sănătatea publică (Chen et al., 2023).

2.2 Moduri de transmitere a bacteriei *Helicobacter pylori*

Au apărut diferite scheme de tratament, precum terapia cvadruplă, terapia triplă și terapia secvențială. Eradicarea infecției cu *H. pylori* este dificilă și nu este întotdeauna reușită. Prin urmare, pentru a realiza o prevenție eficientă și țintită, este necesar mai întâi să înțelegem modul în care se transmite *H. pylori*. Până în anii 1990, au fost propuse mai multe căi de transmitere: oral–oral, fecal–oral și gastric–oral. Cu toate acestea, rutele exacte și cele mai frecvente de transmitere rămân controversate (Duan et al., 2023).

Transmiterea *Helicobacter pylori* are loc predominant pe cale interumană și presupune interacțiunea mai multor rute, a căror importanță variază în funcție de vârstă, starea de sănătate și condițiile de mediu. Calea fecal–orală reprezintă un mecanism probabil, mai ales în contexte cu igienă precară și acces limitat la apă potabilă. Bacteria a fost detectată în fecalele persoanelor infectate, în special la copiii mici cu infecție acută și la pacienții cu hipoclorhidrie, situații în care reducerea acidității gastrice facilitează supraviețuirea microorganismului. Totuși, izolarea bacteriei din materialele fecale rămâne dificilă din cauza degradării sale în intestin și a competiției cu flora bacteriană nativă. Metodele moderne neinvazive, precum determinarea antigenului în materialele fecale, prezintă sensibilitate și specificitate ridicate și sunt în prezent recunoscute drept instrumente majore în diagnosticul infecției; similitudinea genotipurilor bacteriene din stomac și fecale susține plauzibilitatea transmisiei fecal–orale. Un alt posibil rezervor al bacteriei este cavitatea orală. *H. pylori* a fost detectată în placă dentară, salivă și țesuturi ale mucoasei orale, probabil prin reflux gastroesofagian al conținutului gastric. Cu toate acestea, există controverse privind rolul gurii ca sediu permanent al bacteriei, deoarece ratele de detecție sunt reduse și nesemnificative între studii, iar corelația dintre prezența bacteriei în cavitatea orală și infecția gastrică este limitată. Aceste observații sugerează că transmiterea oral–orală este posibilă, în special în familie, prin contact apropiat, dar nu poate fi considerată o cale dominantă (Duan et al., 2023).

Transmiterea gastric–orală este întâlnită mai ales în contextul vărsăturilor, unde bacteriile pot fi diseminate prin secreții și aerosoli, în special la copiii cu infecție acută sau în boli gastrointestinale. Izolarea *H. pylori* viabil din vărsături și din aerul înconjurător în timpul emezisului susține această posibilitate, deși frecvența reală a mecanismului rămâne limitată la contexte clinice particulare și nu reprezintă principala cale de transmitere în populație (Duan et al., 2023).

2.3 Factori de risc

O aprofundare a cunoștințelor privind epidemiologia infecției, mecanismele de transmitere și factorii de risc asociați poate facilita dezvoltarea unor intervenții eficiente de sănătate publică orientate spre prevenirea și controlul acesteia, precum și optimizarea metodelor de diagnostic disponibile. Deși prevalența infecției este corelată în mod semnificativ cu factori determinanți socio-economici, o serie de factori de mediu, inclusiv sursa apei potabile și condițiile de igienă, alături de factori alimentari, pot contribui, de asemenea, la diseminarea infecției cu *Helicobacter pylori* (Fig. 3) (Kotilea, Bontems, & Touati, 2019).

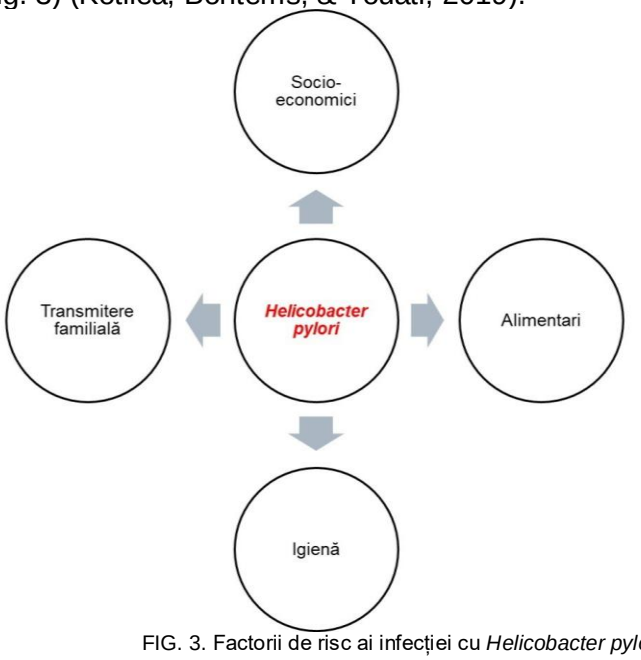


FIG. 3. Factorii de risc ai infecției cu *Helicobacter pylori*

Date sintetizate din 62 de țări arată că peste jumătate din populația globală rămâne infectată cu *Helicobacter pylori*, ceea ce corespunde unui număr estimat de aproximativ 4,4 miliarde de persoane în anul 2015, cu variații majore între regiuni și state. Prevalența cea mai ridicată este raportată în

Africa, America Latină și Caraibe, precum și în Asia, în timp ce cele mai scăzute niveluri se întâlnesc în America de Nord și Oceania. În timp ce țările occidentale puternic industrializate au înregistrat o scădere progresivă a infecției la începutul secolului XXI, prevalența s-a menținut la niveluri ridicate în statele aflate în curs de dezvoltare sau recent industrializate. Aceste diferențe reflectă, în principal, gradul de urbanizare, calitatea infrastructurii sanitare, accesul la apă potabilă și statutul socio-economic (Kotilea et al., 2019).

Statutul socio-economic joacă un rol central în răspândirea infecției. Nivelul de educație al părinților, venitul familial redus și locuirea în spații supraaglomerate cresc probabilitatea expunerii și transmiterii bacteriei. Familiile cu resurse materiale limitate au, de obicei, acces redus la apă curentă, canalizare și educație sanitară, ceea ce favorizează contactul repetat cu surse de contaminare. Transmiterea intrafamilială este principalul mecanism de infectare la copii. Studiile arată că riscul de infecție crește semnificativ atunci când unul sau ambii părinți sunt purtători ai bacteriei. Transmiterea poate avea loc prin contact apropiat, utilizarea în comun a obiectelor de igienă personală, consumul din aceleași vase, sau igienă orală insuficientă. De asemenea, numeroase cercetări au evidențiat transmiterea între frați, în special de la cei mai mari către cei mai mici, fenomen explicat prin contact frecvent și expunere continuă în mediul domestic. Supraaglomerarea locuinței, partajarea patului și lipsa spațiului personal contribuie suplimentar la răspândirea bacteriei. Microbiota gastrointestinală are un rol important în echilibrul imun și în protecția împotriva colonizării bacteriene. În cazul infecției cu *H. pylori*, s-a demonstrat că aceasta poate modifica structura microbiotei gastrice și intestinale, reducând diversitatea bacteriană. O microbiotă săracă în diversitate poate face organismul mai vulnerabil la colonizare și la evoluția inflamațiilor cronice (Kotilea et al., 2019).

Membrii aceleiași familii împărtășesc, de regulă, profiluri microbiologice similare, ceea ce poate facilita transmiterea bacteriei la nivel familial. Acest fenomen este explicat prin alimentație comună, expunere la aceleași medii și obiceiuri igienice similare. În privința alăptării, studiile oferă rezultate variate. Unele cercetări indică faptul că laptele matern poate oferi un efect protector temporar datorită prezenței anticorpilor IgA, care pot inhiba fixarea bacteriei pe mucoasa gastrică. Alte studii, însă, nu au identificat diferențe semnificative între copiii alăptați și cei hrăniți artificial. Impactul protector pare să depindă de durata alăptării, igiena mediului și riscul familial de expunere. Mediul în care copiii trăiesc este strâns legat de riscul de infectare. În multe regiuni, prevalența infecției este mai ridicată în mediul rural, unde infrastructura sanitară este adesea deficitară, iar accesul la apă sigură și servicii medicale este limitat. Contactul frecvent cu animale domestice și condițiile de locuire

modeste contribuie la expunerea repetată la surse potențiale de contaminare. Totuși, în unele zone urbane supraaglomerate, riscul se menține ridicat, în special în cartierele cu nivel socio-economic scăzut. Acest lucru demonstrează că nu mediul geografic în sine este determinant, ci condițiile de trai și infrastructura sanitară. Apa contaminată reprezintă un factor major de risc. Studiile au demonstrat prezența *H. pylori* în apa provenită din fântâni, rețele nesigure sau surse nefiltrate. Bacteria poate supraviețui fie în formă activă, fie în stare viabilă dar necultivabilă, ceea ce îngreunează depistarea sa și crește impactul epidemiologic (Kotilea et al., 2019).

Alimentele reprezintă un alt potențial vehicul de transmitere. Produsele lactate nepasteurizate, laptele crud, carnea provenită de la animale infectate și legumele crude spălate cu apă contaminată pot conține bacterii sau fragmente ADN bacterian. Contaminarea alimentară este adesea rezultatul unor practici igienice deficitare în procesul de manipulare, depozitare și transport al alimentelor. Populațiile vulnerabile, în special cele din zone rurale sau periferice, sunt mai frecvent expuse acestui risc. În ceea ce privește stilul de viață, cercetările asupra fumatului și consumului de alcool oferă rezultate neconcludente. În unele populații, fumatul pare asociat cu un risc crescut de infecție, posibil prin afectarea mucoasei gastrice. Alte studii sugerează un efect invers sau neutru, ceea ce indică faptul că influența acestor factori poate depinde de contextul cultural și alimentar (Kotilea et al., 2019).

Un risc particular de infectare este prezent în rândul personalului medical, în special al celor care lucrează în secții cu contact direct și prelungit cu pacienții, cum ar fi endoscopia digestivă. Manipularea instrumentarului medical, contactul cu secreții biologice și expunerea repetată cresc probabilitatea transmiterii bacteriene. Asistenții medicali și personalul din unitățile clinice prezintă o rată mai ridicată de seroconversie comparativ cu personalul administrativ. Acest aspect subliniază importanța respectării protocoalelor stricte de igienă și utilizării echipamentului de protecție (Kotilea et al., 2019).

3 Patogeneză

Patogeneza infecției cu *Helicobacter pylori* implică o succesiune complexă de mecanisme prin care bacteria reușește să colonizeze mucoasa gastrică, să evite răspunsul imun al gazdei și să inducă inflamație cronică persistentă. Aceste procese stau la baza apariției leziunilor tisulare și a complicațiilor clinice asociate. În continuare sunt prezentate etapele principale ale colonizării, interacțiunii cu sistemul imunitar și consecințele patologice ale infecției.

3.1 Colonizarea mucoasei gastrice

Helicobacter pylori este o bacterie Gram-negativă spiralată, capabilă să colonizeze mucoasa gastrică, un mediu protector care împiedică contactul acidului gastric cu epiteliul și limitează accesul altor agenți patogeni. Colonizarea eficientă depinde de abilitatea bacteriei de a traversa stratul de mucus, realizată prin flagelii polari, care permit mișcarea activă prin mediul vâscos și dens. Structura spiralată a bacteriei reduce rezistența la frecare în mucus, facilitând penetrarea către stratul epitelial. În apropierea celulelor epiteliale, mucusul are o consistență mai redusă și un pH ușor mai alcalin, ceea ce oferă un mediu propice pentru stabilirea colonizării. Fără această motilitate, bacteriile nu ar putea ajunge la suprafața epitelială, compromițând inițierea infecției. În plus, flagelii și structura bacteriană contribuie la formarea microcolonii care sporesc persistenta bacteriei în mediul gastric, pregătind terenul pentru inflamația cronică și alterarea funcției mucoasei gastrice (Kusters et al., 2006).

După ce traversează mucusul și ajunge aproape de epiteliu, *H. pylori* trebuie să facă față mediului extrem acid al stomacului, cu un pH de 1–2. Bacteria produce urează, o enzimă esențială care hidrolizează ureea în amoniac și dioxid de carbon. Amoniacul rezultat creează un micro-mediu local alcalin, protejând bacteria de acidul gastric și favorizând supraviețuirea și multiplicarea acesteia. Această capacitate de a neutraliza acidul nu numai că permite colonizarea inițială, dar contribuie și la menținerea bacteriei pe termen lung, facilitând interacțiunea cu epiteliul gastric. În plus, *H. pylori* utilizează adezine și proteine de membrană, care îi permit atașarea directă la celulele epiteliale, protejând-o de mecanismele de curățare fiziologică și contribuind la inițierea inflamației cronice. Combinarea motilității, neutralizării acidului și atașării la epiteliu reprezintă mecanisme cheie ale adaptării bacteriei la mediul gastric ostil și stau la baza patogenității acesteia, pregătind terenul pentru afecțiuni precum gastrita cronică, ulcerul gastric și, în cazuri prelungite, neoplazia gastrică (Fig. 4) (Kusters et al., 2006).

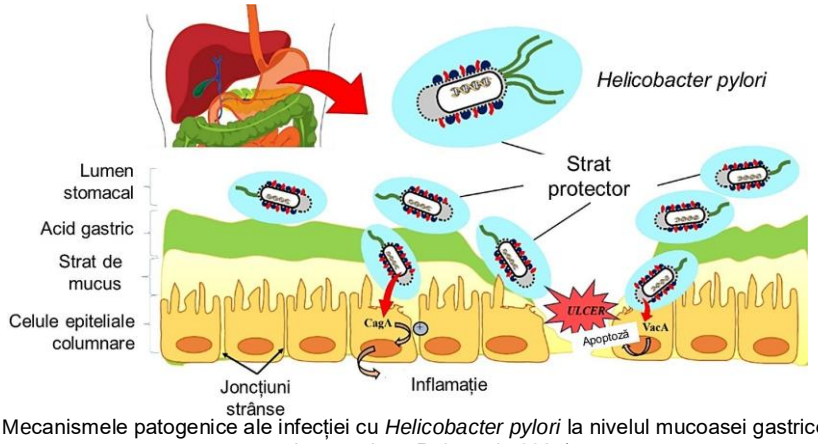


FIG. 4. Mecanismele patogenice ale infecției cu *Helicobacter pylori* la nivelul mucoasei gastrice (schemă adaptată după Pal et. al., 2025)

3.2 Interacțiunea cu sistemul imunitar

Infecția cu *H. pylori* determină un răspuns imun complex, începând cu inflamația acută, caracterizată prin infiltrarea neutrofilelor în mucoasa gastrică, și continuând cu inflamația cronică, ce implică limfocite și plasmocite. Celulele epiteliale și macrofagele recunosc bacteriile prin receptori specifici, ceea ce declanșează secreția de citokine proinflamatorii, cum ar fi IL-8 și TNF-α. Aceste citokine recrutează celule imune suplimentare la locul infecției și intensifică inflamația locală. Inflamația cronică persistentă determină modificări histologice, precum infiltrarea limfocitelor în epiteliu, atrofia mucoasei și metaplazia intestinală, care cresc riscul de complicații gastrice ulterioare, inclusiv ulcer și cancer (Tsai & Hsu, 2010).

H. pylori are mecanisme sofisticate de evitare a răspunsului imun, inclusiv modificarea suprafeței antigenice, inhibarea funcției limfocitelor T și reducerea eficienței fagocitozei de către macrofage. Aceste strategii permit bacteriei să persiste luni sau chiar ani de zile în mucoasa gastrică, menținând inflamația cronică și predispunând la leziuni progresive ale epiteliului. Această persistență explică de ce infecția este adesea asimptomatică pentru perioade îndelungate, dar în același timp reprezintă baza patogenetică pentru dezvoltarea gastritei cronice, ulcerului și chiar a neoplaziilor gastrice (Tsai & Hsu, 2010).

3.3 Patologii asociate

Infecția prelungită cu *Helicobacter pylori* determină apariția gastritei cronice, caracterizată printr-o inflamație persistentă care afectează profund epiteliul și glandele gastrice. La nivel histologic, mucoasa prezintă infiltrarea intensă a limfocitelor T și B, plasmocitelor și neutrofilelor, ceea ce duce la leziuni celulare, atrofie glandulară și alterarea arhitecturii mucoasei. Inflamația

cronică stimulează producția de citokine proinflamatorii (IL-8, TNF-α) și chemokine, care recrutează celule imune suplimentare, amplificând răspunsul inflamator. Pe termen lung, aceste modificări favorizează apariția metaplaziei intestinale, o transformare adaptativă a epiteliului gastric, care, deși protejează celulele de efectele acidului, crește susceptibilitatea la transformări maligne. Din punct de vedere clinic, gastrita cronică poate fi asimptomatică mult timp, dar în formele simptomatice determină dispepsie, dureri epigastrice, senzație de sațietate precoce și greață, afectând digestia și calitatea vieții pacientului (Ruggiero, 2010).

Persistența *Helicobacter pylori* și inflamația cronică determină un dezechilibru între factorii agresivi ai stomacului și mecanismele de protecție ale mucoasei. Acidul clorhidric și pepsina acționează asupra epiteliului compromis, iar mucusul și bicarbonatul secretate local sunt insuficiente pentru a proteja stratul epitelial. Factorii de virulență ai bacteriei, în special CagA și VacA, contribuie la distrugerea celulelor epiteliale prin inducerea apoptozei și perturbarea joncțiunilor strânse, ceea ce reduce integritatea barierei a mucoasei (Fig. 4). La nivel histologic, ulcerul este caracterizat prin distrugerea epiteliului gastric și duodenal, necroză locală și infiltrat inflamator mixt (neutrofile, limfocite, plasmocite). Inflamația prelungită și citotoxinele bacteriene afectează microcirculația mucoasei, scăzând fluxul sanguin și capacitatea de reparare a țesutului. Aceasta explică de ce ulcerele cronice pot fi lente în vindecare și sunt predispuse la recurență. Ulcerele recurente și nediagnosticate cresc riscul de transformare malignă, mai ales în contextul inflamației cronice și metaplaziei asociate (Kusters et al., 2006).

Infecția cronică cu *H. pylori* este considerată un factor de risc major pentru adenocarcinomul gastric, tipul de cancer gastric cel mai frecvent. Inflamația persistentă determină atrofia glandulară și metaplazia intestinală, creând un mediu propice transformării maligne. Factorii bacterieni, în special CagA, intervin în semnalizarea intracelulară, perturbând ciclul celular normal, stimulând proliferarea excesivă și inhibând apoptoza. Alte mecanisme implică stresul oxidativ și producția de radicali liberi, care generează daune la nivelul ADN-ului epitelial. Procesul de carcinogeneză este progresiv, necesitând de obicei decenii de infecție cronică și poate rămâne asimptomatic până în stadii avansate, ceea ce face depistarea precoce dificilă și justifică monitorizarea pacienților cu gastrită cronică și metaplazie intestinală (Ruggiero, 2010).

H. pylori este implicat direct în dezvoltarea limfomului gastric tip MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Antigenii bacterieni stimulează proliferarea limfocitelor B în mucoasa gastrică, iar inflamația cronică menținută pe termen lung crește riscul transformării maligne. Acest tip de limfom este unic prin faptul că depinde de infecție: eradicarea *H. pylori* prin tratament cu

antibiotice poate duce la regresia completă a limfomului în numeroase cazuri. Patogenia implică stimularea continuă a celulelor B prin citokine și semnalizare antigen-specifică, ceea ce determină acumularea de mutații și transformarea malignă. Clinicienii recomandă testarea și eradicarea *H. pylori* în cazul pacienților cu limfom MALT pentru a maximiza șansele de remisie și a preveni progresia bolii (Floch, Mégraud, & Lehours, 2017).

4 Diagnostic

Diagnosticul infecției cu *Helicobacter pylori* reprezintă o etapă esențială în managementul clinic al pacienților, având rol atât în confirmarea prezenței bacteriei, cât și în evaluarea eficienței terapiei de eradicare. Alegerea metodei de diagnostic depinde de contextul clinic, vârsta pacientului, disponibilitatea tehnicilor și prezența eventualelor complicații. În practică, metodele de diagnostic sunt clasificate în două categorii principale: metode non-invazive, utilizate frecvent pentru screening și monitorizare, și metode invazive, care implică examinarea directă a mucoasei gastrice și sunt indicate în situații clinice specifice.

4.1 Metode non-invazive

Metodele non-invazive nu necesită endoscopie sau prelevarea de biopsii, fiind rapide, sigure și cu risc minim pentru pacient, fiind astfel recomandate pentru screening și monitorizarea terapiei. Testul respirator cu uree marcată (C13 sau C14) este unul dintre cele mai utilizate; *H. pylori* produce urează, care hidrolizează ureea în amoniac și dioxid de carbon, iar pacientului i se administrează uree marcată cu carbon izotopic. În cazul prezenței bacteriei, dioxidul de carbon marcat este detectabil în aerul expirat. Acest test are sensibilitate și specificitate ridicate (>95%) și permite evaluarea eficienței tratamentului de eradicare. Testele serologice identifică anticorpi specifici împotriva *H. pylori* în sânge, fiind utile pentru screening, dar fără a diferenția între infecția activă și cea trecută, deoarece anticorpii pot persista luni de zile după eradicare. În plus, testul antigenului din fecale detectează prezența antigenului bacterian în scaun și este valoros atât pentru diagnosticul inițial, cât și pentru monitorizarea succesului terapiei, fiind deosebit de util la copii sau la pacienți pentru care endoscopia este dificilă (Malfertheiner et al., 2017).

4.2 Metode invazive

Metodele invazive implică prelevarea directă a biopsiilor din mucoasa gastrică, de obicei prin endoscopie, și oferă informații detaliate despre inflamația mucoasei și prezența bacteriei. Histologia permite identificarea bacteriei prin colorări speciale, precum Giemsa sau Warthin-Starry, și evaluarea gradului de inflamație, atrofie sau metaplazie, oferind un diagnostic

precis și detaliat al leziunilor epiteliale. Testul rapid pentru urează presupune plasarea biopsiilor pe un mediu care conține uree și un indicator de pH; prezența *H. pylori* duce la hidrolizarea ureei și schimbarea culorii mediului, oferind un rezultat rapid și fiabil. Cultura bacteriană și testele de sensibilitate permit izolarea *H. pylori* și determinarea sensibilității la antibiotice, fiind esențiale în cazurile de infecție rezistentă sau recurentă. Metodele invazive sunt recomandate în special atunci când există suspiciunea de complicații, precum ulcer sau neoplasm, la pacienții cu simptome alarmante, sau pentru evaluarea eficienței tratamentului în cazuri rezistente, oferind atât diagnostic bacteriologic, cât și informații histopatologice valoroase (Malfertheiner et al., 2017).

5 Tratament și rezistență antimicrobiană

Tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* se bazează, în mod tradițional, pe administrarea combinată a unui inhibitor de pompă de protoni (IPP) împreună cu două antibiotice. Terapia triplă standard include, de obicei, un IPP asociat cu claritromicină și amoxicilină sau metronidazol, pe o durată de 10–14 zile, și a reprezentat mult timp schema terapeutică de primă linie în numeroase regiuni. Totuși, eficacitatea acesteia a scăzut progresiv din cauza creșterii rezistenței bacteriene la claritromicină și metronidazol, fenomen care a condus la reducerea ratelor de eradicare sub nivelurile recomandate clinic (Darraj, 2025).

Pe fondul acestui fenomen, terapia cvadruplă, în special cea bazată pe bismut a căpătat importanță ca alternativă de primă linie. Regimurile cvadruple includ un IPP, bismut și două antibiotice (de exemplu tetraciclină și metronidazol) și sunt proiectate să depășească rezistența la antibioticele uzuale ce afectează terapia triplă. Meta-analize și studii comparative au demonstrat că regimurile cvadruple pot genera rate de eradicare superioare față de terapia triplă standard, în special în populații cu rate ridicate de rezistență, susținând recomandările actualizate de a prefera terapii cu eficiență clinică peste 90 % la prima încercare. În plus, analize mai vechi evidențiază că rezistența la claritromicină are un impact negativ major asupra succesului terapiei triple și că regimurile cvadruple pot menține rate înalte de eradicare în prezența unor astfel de rezistențe (Fischbach & Evans, 2007).

Terapia cvadruplă cu bismut oprește dezvoltarea bacteriei *Helicobacter pylori* prin acțiuni complementare care afectează simultan procese biologice esențiale ale microorganismului. În primul rând, combinația de antibiotice (de exemplu, tetraciclină și metronidazol) acționează direct asupra bacteriei: tetraciclina inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin blocarea funcției ribozomale, ceea ce împiedică multiplicarea bacteriană, iar metronidazol, după

reducerea sa intrabacteriană, produce leziuni ale ADN-ului, ceea ce blochează replicarea genetică și duce la moartea celulei bacteriene (Goderska, Agudo Pena, & Alarcon, 2018). Deși mecanismele bismutului nu sunt complet înțelese, acesta exercită un efect local direct asupra *H. pylori*, incluzând potențialul de a perturba funcțiile membranelor bacteriene și de a inhiba anumite enzime bacteriene (cum ar fi ureaza), ceea ce afectează viabilitatea bacteriei și crește susceptibilitatea acesteia la antibiotic (Sun et al., 2023). În plus, includerea unui inhibitor de pompă de protoni crește pH-ul gastric, ceea ce stabilizează agenții antimicrobieni și activează bacteriile într-o fază metabolică mai sensibilă la antibiotice, contribuind astfel la eficacitatea generală a tratamentului (H. J. Ma & Wang, 2013).

Unul dintre principalele obstacole în eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* este creșterea rezistenței bacteriene la antibiotice, în special la claritromicină și metronidazol, care sunt componente cheie ale terapiilor convenționale. Ratele de rezistență la claritromicină în diferite regiuni ale lumii pot depăși semnificativ 30 %, ceea ce reduce eficacitatea terapiilor triple standard și crește riscul de eșec al tratamentului empiric, deoarece aceste regimuri nu mai asigură rate satisfăcătoare de eradicare în fața tulpinilor rezistente. Această realitate a impus o reevaluare a strategiilor de tratament și subliniază necesitatea personalizării terapiei în funcție de profilul de rezistență local sau individual, deoarece terapiile care nu sunt adaptate la rezistența locală au rezultate suboptime. În plus, problemele de complianță a pacienților, variabilitatea respunsului la inhibitori de pompă de protoni și prezența bacteriei în microambientul mucusului gastric sau chiar intracelular agravează dificultățile terapeutice, ceea ce face ca strategiile tradiționale să fie mai puțin eficiente fără ajustări specifice pentru fiecare regiune sau individ (Liu et al., 2024).

5.1 Alternative și terapii emergente

Probioticele, cum sunt speciile *Lactobacillus* și *Bifidobacterium*, au fost studiate extensiv ca adjuvante în tratamentul *H. pylori*. Ele acționează prin mai multe mecanisme: produc bacteriocine și acizi organici care inhibă creșterea bacteriană, ocupă situsurile de atașare pe mucoasa gastrică, reduc formarea biofilmului bacterian și modulează răspunsul imun al gazdei, scăzând secreția de citokine proinflamatorii. Studii clinice au demonstrat că administrarea probioticelor în paralel cu terapia standard poate crește rata de eradicare cu până la 10–15 %, și reduce semnificativ incidența diareei, grețurilor și a altor efecte gastrointestinale adverse. Eficacitatea depinde de tulpina utilizată, dozaj și durata tratamentului, fiind mai mare atunci când probioticele sunt administrate timp de 2–4 săptămâni și includ tulpini multiple sau combinate (A. Elbehiry & Abalkhail, 2024).

Dezvoltarea de vaccinuri împotriva *Helicobacter pylori* reprezintă o strategie promițătoare cu potențial preventiv și terapeutic pe termen lung, menită să reducă dependența de antibiotice și să limiteze apariția rezistenței. Vaccinurile candidate se concentrează pe antigene bacteriene specifice, precum VacA și CagA, și urmăresc stimularea imunității mucosale prin producerea de anticorpi IgA și IgG, care împiedică atașarea bacteriei la celulele gastrice și limitează colonizarea inițială. Vaccinurile sunt concepute pentru a induce atât răspunsuri umorale, prin generarea de anticorpi specifici care neutralizează toxinele și împiedică aderarea bacteriană, cât și răspunsuri celulare, prin activarea limfocitelor T CD4+ și CD8+, care contribuie la eliminarea bacteriei și la modularea inflamației gastrice asociate infecției cronice. În studiile preclinice, vaccinurile au demonstrat scăderea semnificativă a încărcăturii bacteriene în mucoasa gastrică și reducerea leziunilor tisulare, fiind utilizate adjuvanți imunologici (de exemplu, proteine recombinante, nanoparticule sau liposomi) care sporesc răspunsul imun și stabilizează antigenul. Rezultatele indică inducerea unui răspuns imun durabil și specific, cu producerea de citokine proinflamatorii moderate care contribuie la eliminarea bacteriei fără a provoca leziuni tisulare majore (A. Elbehiry & Abalkhail, 2024).

Noile strategii antimicrobiene urmăresc depășirea rezistenței bacteriene și optimizarea terapiei împotriva *H. pylori*. Acestea includ antibiotice alternative, cum ar fi rifabutin sau combinații cu inhibitori puternici de pompă de protoni (vonoprazan), care au demonstrat eficiență chiar și în tulpini rezistente la claritromicină și metronidazol. Alte abordări emergente includ metode ne-antibiotice, cum ar fi fototerapia fotodinamică, care generează specii reactive de oxigen pentru eliminarea bacteriilor, sau utilizarea fagilor bacterieni, care pot ținti *H. pylori* fără a afecta flora intestinală benefică. De asemenea, se studiază inhibitori de biofilm și de quorum sensing, care împiedică persistenta bacteriană și facilitează eradicarea în combinație cu terapiile standard. Aceste strategii pot fi integrate cu probiotice și tratamente tradiționale pentru a crește rata de succes și a limita apariția rezistenței antimicrobiene (A. Elbehiry & Abalkhail, 2024).

5.2 Prevenție

Prevenția infecției cu *Helicobacter pylori* începe cu măsuri riguroase de igienă personală și alimentară, deoarece transmiterea bacteriei se realizează predominant pe calea oral-orală și fecal-orală. Spălarea frecventă a mâinilor cu apă și săpun, în special după folosirea toaletei și înainte de masă, a fost asociată cu un risc mai scăzut de infecție la copii, probabil prin reducerea transmiterii bacteriene din mediul familial și comunitar (Nguyen Le et al., 2024). De asemenea, consumul de apă sigură și gătirea corespunzătoare a

alimentelor reduc expunerea la surse potențial contaminate, deoarece *H. pylori* poate persista în surse de apă contaminate și poate contamina fructele și legumele irigate cu apă infectată, astfel încât alimentarea cu apă potabilă sigură și gătitul adecvat contribuie la reducerea riscului de infecție (Ayman Elbehiry et al., 2024).

Screeningul epidemiologic permite detectarea precoce a infecției cu *Helicobacter pylori* înainte de apariția complicațiilor clinice, cum ar fi ulcerul gastric sau cancerul gastric. Testarea de rutină este recomandată în special în populațiile cu prevalență ridicată și în grupurile cu factori de risc crescuți, precum familiile în care membrii sunt deja infectați. Studiile au arătat că transmiterea intra-familială reprezintă un mod semnificativ de răspândire a bacteriei, iar abordările de tip screening bazat pe familie pot fi eficiente în reducerea prevalenței și prevenirea complicațiilor pe termen lung. Aceleași date evidențiază că statutul socio-economic și condițiile de trai influențează riscul de infecție, ceea ce poate ghida strategii mai bine direcționate pentru screening și intervenție preventivă (J. l. Ma et al., 1998).

Educația sanitară joacă un rol esențial în prevenția infecției cu *Helicobacter pylori*, prin creșterea gradului de conștientizare a populației privind igiena personală, transmiterea bacteriei și importanța aderării la tratament. Intervențiile educaționale la nivel comunitar și familial au demonstrat că pacienții care primesc informații clare și suport pentru respectarea regimului terapeutic prezintă rate mai mari de eradicare a infecției și o reducere a transmiterii în familie. Studiile arată că toate campaniile de educație pentru sănătate pot influența comportamentele individuale și pot contribui la prevenția pe termen lung a complicațiilor asociate infecției (Zha et al., 2022).

Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* reprezintă unul dintre cei mai importanți factori pentru **prevenția cancerului gastric**, o boală cu mortalitate ridicată la nivel global. Infecția cronică determină inflamație persistentă a mucoasei gastrice, ceea ce poate duce la **atrofie gastrică, metaplazie intestinală și displazie**, etape recunoscute ca precanceroase. Studiile clinice și meta-analizele arată că tratamentul antibiotic adecvat nu doar că elimină bacteriile active, dar și reduce semnificativ riscul de progresie către adenocarcinom gastric. Importanța tratamentului este mai pronunțată în populațiile cu risc crescut, cum ar fi indivizii cu antecedente familiale de cancer gastric sau cei din zonele cu prevalență ridicată a infecției. Prin reducerea încărcăturii bacteriene, terapia corect administrată **scade inflamația cronică**, normalizează mediul gastric și limitează transformările celulare maligne. În plus, tratamentul eficient contribuie la prevenirea recurenței infecției și poate reduce necesitatea intervențiilor chirurgicale pentru complicații ulcerative sau canceroase. Astfel, strategiile de eradicare a *H. pylori* trebuie considerate un

instrument esențial de sănătate publică, cu impact semnificativ asupra reducerii incidenței și mortalității asociate cancerului gastric, iar implementarea programelor de testare și tratament în populațiile cu risc poate avea beneficii pe termen lung (Zimak, Shang, & Zhao, 2019).

6 Limitări și direcții viitoare de cercetare

În ciuda progreselor semnificative în înțelegerea *H. pylori*, există încă limitări importante și lacune de cercetare care trebuie abordate pentru a optimiza prevenția și tratamentul. Una dintre limitele majore este lipsa unor politici uniforme de screening la nivel global, ceea ce face dificilă implementarea programelor de depistare precoce în populația generală, în special în țările cu resurse limitate sau cu incidență variabilă a infecției. De asemenea, în ciuda dovezilor privind beneficiile tratamentului pentru prevenirea cancerului gastric, există încă nevoi de studii longitudinale bine concepute, cu populații diverse, pentru a determina intervalele optime de screening, valoarea cost-eficiență a programelor de eradicare și impactul pe termen lung asupra mortalității specifice (Wu, Tang, Tang, Wu, & Xu, 2025). Educația sanitară rămâne o provocare, deoarece nivelul de informare al populației și al personalului medical despre importanța diagnosticului și aderenței la tratament variază semnificativ, afectând negativ succesul programelor preventive (Zha et al., 2022). În viitor, cercetările ar trebui să se concentreze nu numai pe optimizarea strategiilor de eradicare și screening, dar și pe dezvoltarea unor abordări personalizate, bazate pe factori genetici, epidemiologici și de risc individual, și pe integrarea tehnologiilor digitale și inteligenței artificiale în ghidarea deciziilor terapeutice și preventive.

Concluzii

Infecția cu *Helicobacter pylori* reprezintă o problemă majoră de sănatate publică la nivel global, datorită prevalenței ridicate și a asocierii sale cu afecțiuni digestive severe, inclusiv cancer gastric. Capacitatea bacteriei de a coloniza mucoasa gastrică și de a persista în condiții extreme de pH este rezultatul unui ansamblu complex de factori de virulență și mecanisme de adaptare.

Evoluția infecției este influențată de factori epidemiologici socio-economici, ceea ce determină variații semnificative în distribuția și severitatea bolii. În ciuda progreselor în diagnostic și tratament, creșterea rezistenței antimicrobiene reprezintă un obstacol major în eradicarea eficientă a bacteriei. În acest context, terapiile clasice sunt înlocuite treptat de regimuri mai eficiente, precum terapia cvadruplă, iar strategiile emergente, inclusiv utilizarea probioticelor, dezvoltarea de vaccinuri și terapiile inovatoare oferă perspective promițătoare pentru viitor.

În concluzie, o abordare integrată, care combină diagnostice precoce, tratament adaptat și măsuri eficiente de prevenție, este esențială pentru reducerea impactului global al infecției cu *Helicobacter pylori* și pentru prevenirea complicațiilor pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Chen, R.-x., Zhang, D.-y., Zhang, X., Chen, S., Huang, S., Chen, C., . . . Bai, F. (2023). A survey on Helicobacter pylori infection rate in Hainan Province and analysis of related risk factors. *BMC Gastroenterology, 23*(1), 338. doi: 10.1186/s12876-023-02973-3
- Darraj, M. (2025). Effectiveness of Classic Triple Therapy Compared with Alternative Regimens for Eradicating H. pylori: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas), 61*(10). doi: 10.3390/medicina61101745
- Duan, M., Li, Y., Liu, J., Zhang, W., Dong, Y., Han, Z., . . . Zuo, X. (2023). Transmission routes and patterns of helicobacter pylori. *28*(1), e12945. doi: 10.1111/hel.12945
- Elbehiry, A., & Abalkhail, A. (2024). Helicobacter pylori: Routes of Infection, Antimicrobial Resistance, and Alternative Therapies as a Means to Develop Infection Control. *12*(12). doi: 10.3390/diseases12120311
- Elbehiry, A., Abalkhail, A., Anajirih, N., Alkhamisi, F., Aldamegh, M., Alramzi, A., . . . Alqahtani, M. (2024). Helicobacter pylori: Routes of Infection, Antimicrobial Resistance, and Alternative Therapies as a Means to Develop Infection Control. *Diseases, 12*(12), 311.
- Fischbach, L., & Evans, E. L. (2007). Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther, 26*(3), 343-357. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03386.x
- Floch, P., Mégraud, F., & Lehours, P. (2017). Helicobacter pylori Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins (Basel), 9*(4). doi: 10.3390/toxins9040132
- Goderska, K., Agudo Pena, S., & Alarcon, T. (2018). Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology, 102*(1), 1-7. doi: 10.1007/s00253-017-8535-7
- Gu, H. (2017). Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori. *Current Microbiology, 74*(7), 863-869. doi: 10.1007/s00284-017-1256-4
- Kotilea, K., Bontems, P., & Touati, E. (2019). Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of Helicobacter pylori Infection. *Adv Exp Med Biol, 1149*, 17-33. doi: 10.1007/5584_2019_357
- Krzyżek, P., & Gościniak, G. (2018). Morphology of Helicobacter pylori as a result of peptidoglycan and cytoskeleton rearrangements. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny, 13*(3), 182-195. doi: 10.5114/pg.2018.78284
- Kusters, J. G., van Vliet, A. H., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev, 19*(3), 449-490. doi: 10.1128/cmr.00054-05
- Liu, M., Gao, H., Miao, J., Zhang, Z., Zheng, L., Li, F., . . . Sun, J. (2024). Helicobacter pylori infection in humans and phytotherapy, probiotics, and emerging therapeutic interventions: a review. *Frontiers in Microbiology, 14*, 1330029. doi: 10.3389/fmicb.2023.1330029
- Ma, H. J., & Wang, J. L. (2013). Quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori. *World J Gastroenterol, 19*(6), 931-935. doi: 10.3748/wjg.v19.i6.931
- Ma, J.-l., You, W.-c., Gail, M. H., Zhang, L., Blot, W. J., Chang, Y.-s., . . . Fraumeni, J. F., Jr. (1998). Helicobacter pylori infection and mode of transmission in a population at high risk of

stomach cancer. *International Journal of Epidemiology, 27*(4), 570-573. doi: 10.1093/ije/27.4.570

- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., . . . El-Omar, E. M. (2017). Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut, 66*(1), 6-30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Moran, A. P. (1999). Helicobacter pylori lipopolysaccharide-mediated gastric and extragastric pathology. *J Physiol Pharmacol, 50*(5), 787-805.
- Nguyen Le, C. A., Duong, K. L., Bui, D. M., Le, K. D., Dang, K. L., Nguyen, T. K., . . . Dao, T. L. (2024). Risk factors for Helicobacter pylori infection in children with gastrointestinal symptoms in Vietnam. *IJID Regions, 12*, 100426. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2024.100426
- Ottemann, K. M., & Lowenthal, A. C. (2002). Helicobacter pylori uses motility for initial colonization and to attain robust infection. *Infect Immun, 70*(4), 1984-1990. doi: 10.1128/iai.70.4.1984-1990.2002
- Pagliaccia, C., Wang, X.-M., Tardy, F., Telford, J. L., Ruysschaert, J.-M., & Cabiaux, V. (2000).
- Structure and interaction of VacA of Helicobacter pylori with a lipid membrane. *European Journal of Biochemistry, 267*(1), 104-109. doi: https://doi.org/10.1046/j.1432-1327.2000.00970.x
- Pal, S., Laskar, J.A., Bhowmick, B. *et al. Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: pathogenesis, gastric microbiome, and innovative therapies. *Bull Natl Res Cent* **49**, 50 (2025). https://doi.org/10.1186/s42269-025-01346-y
- Parker, H., & Keenan, J. I. (2012). Composition and function of Helicobacter pylori outer membrane vesicles. *Microbes and Infection, 14*(1), 9-16. doi: https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.08.007
- Peek, R. M., & Blaser, M. J. (2002). Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nature Reviews Cancer, 2*(1), 28-37. doi: 10.1038/nrc703
- Ruggiero, P. (2010). Helicobacter pylori and inflammation. *Curr Pharm Des, 16*(38), 4225-4236. doi: 10.2174/138161210794519075
- Sachs, G., Wen, Y., & Scott, D. R. (2009). Gastric infection by Helicobacter pylori. *Curr Gastroenterol Rep, 11*(6), 455-461. doi: 10.1007/s11894-009-0070-y
- Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med, 347*(15), 1175-1186. doi: 10.1056/NEJMra020542
- Sun, Q., Yuan, C., Zhou, S., Lu, J., Zeng, M., Cai, X., & Song, H. (2023). Helicobacter pylori infection: a dynamic process from diagnosis to treatment. *Front Cell Infect Microbiol, 13*, 1257817. doi: 10.3389/fcimb.2023.1257817
- Takahashi-Kanemitsu, A., Knight, C. T., & Hatakeyama, M. (2020). Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cell Mol Immunol, 17*(1), 50-63. doi: 10.1038/s41423-019-0339-5
- Tsai, H. F., & Hsu, P. N. (2010). Interplay between Helicobacter pylori and immune cells in immune pathogenesis of gastric inflammation and mucosal pathology. *Cell Mol Immunol, 7*(4), 255-259. doi: 10.1038/cmi.2010.2
- Wu, Z., Tang, Y., Tang, M., Wu, Z., & Xu, Y. (2025). The relationship between the eradication of Helicobacter pylori and the occurrence of stomach cancer: an updated meta-analysis and systemic review. *BMC Gastroenterology, 25*(1), 278. doi: 10.1186/s12876-025-03886-z

- Zha, J., Li, Y. Y., Qu, J. Y., Yang, X. X., Han, Z. X., & Zuo, X. (2022). Effects of enhanced education for patients with the Helicobacter pylori infection: A systematic review and meta-analysis. *27*(2), e12880. doi: 10.1111/hel.12880
- Zimak, J., Shang, Y., & Zhao, W. (2019). mRNA rescues neonatal acidemia while mice report no aftereffects. *EBioMedicine, 46*, 23-24. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.064