



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Петьо Георгиев Хаджиѝски

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”
Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина”
Научна специалност: „Педиатрия”

на тема

Характеристика на *Helicobacter pylori* инфекцията В детската възраст у нас

Научни ръководители:

*Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, д.м.н.
Доц. д-р Полина Иванова Митева-Шумналиева, д.м.*

София 2019 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПЕДИАТРИЯ

Д-р Петър Георгиев Хаджийски

Характеристика на *Helicobacter pylori* инфекцията
в детската възраст у нас

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт”
Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина”
Научна специалност: „Педиатрия”

Научни ръководители:

Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, д.м.н.
Доц. д-р Полина Иванова Митева-Шумналиева, д.м.
София 2019 г.

Дисертационният труд е написан на 158 стандартни машинописни страници и е онагледен с 12 таблици и 40 фигури.

Библиографската справка съдържа 410 литературни източника, от които 8 на кирилица и 402 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет към Катедрата по педиатрия, Медицински университет-София.

Дисертантът е асистент в Клиника по детска гастроентерология на Катедрата по педиатрия към Медицински университет-София и работи в същата клиника в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, София

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 28 март 2019 год. от 13.30 часа в аудиторията на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов“ №11, пред научно жури в състав:

Председател

– Проф. г-р Стефан Недев Стефанов, г.м.

Членове

– Проф. г-р Ваня Недкова Недкова-Коларова, г.м.

– Проф. г-р Лена Петрова Сечанова, г.м.

– Проф. г-р Тоньо Илиев Шмилев, г.м.

– Доц. г-р Миглена Димитрова Георгиева, г.м.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Наука“ на Медицинския факултет към Медицински университет-София, както и на интернет страницата на Медицинския университет-София.

Забележка: *Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.*

Съдържание

I. ВЪВЕДЕНИЕ	6
II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	7
1. Цел	7
2. Задачи	7
III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	8
3.1. Анамнеза и физикален преглед.....	8
3.1.1. Анамнеза	8
3.1.2. Физикален преглед	8
3.2. Изследвания.....	9
3.2.1. Клинико-лабораторни изследвания.....	9
3.2.2. Образни и инструментални методи.....	9
3.2.2.1. Апаратура	9
3.2.2.2. Ултразвукова апаратура	9
3.2.2.3. Ендоскопска апаратура	9
3.3. Прегонеративна подготовка и анестезия.....	10
3.4. Имуноензимен метод ELISA за доказване на анти- <i>H. pylori</i> IgG и CagA IgG	10
3.5. Микробиологично изследване за изолация и тестване на чувствителност на <i>H. pylori</i> щамове.....	10
3.5.1. Култивиране и изолация на щамове.....	10
3.5.2. Тестване на антибиотичната чувствителност на щамове	12
IV. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ.....	13
V. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ.....	14
5.1. Честота на <i>H. pylori</i> инфекцията при симптоматичните геца... 14	
5.2. Разпределение на пациентите според оплакванията	15
5.3. Разпределение на пациентите по пол и възраст	15
5.3.1. Възраст.....	17
5.3.2. Разпределение по пол	18
5.4. Разпределение на пациентите по местоживеее	19

5.5. Фамилна обремененост.....	20
5.6. Давност на коремната болка (в месеци).....	22
5.7. Гастроезофагеален рефлукс и <i>H. pylori</i>	23
5.8. Анемия.....	24
5.9. Отслабване на тегло и <i>H. pylori</i>	25
5.10. Дуоденална язва и <i>H. pylori</i>	26
5.11. Дуоденогастрален рефлукс и <i>H. pylori</i>	27
5.12. Автоимунни чревни заболявания – AIMD.....	28
5.12.1. Възпалителни чревни заболявания – IBD.....	28
5.12.2. Целиакия и <i>H. pylori</i>	29
5.12.3. Обща честотата на <i>H. pylori</i> при автоимунните чревни заболявания.....	29
5.13. Чернодробни заболявания и <i>H. pylori</i>	30
5.14. Рецидивираща коремна болка и <i>H. pylori</i>	31
5.15. Късо тънко черво.....	32
5.16. Серопревалиране на <i>H. pylori</i> IgG и CagA IgG.....	32
5.17. Първична антибиотична резистентност на <i>H. pylori</i> щамове от геца.....	36
5.18. Диагностичен подход при геца с <i>H. pylori</i> инфекция.....	41
VI. ИЗВОДИ.....	43
VII. СПРАВКА ЗА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	44
VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	47
IX. БЛАГОДАРНОСТИ.....	48

Използвани съкращения

БУТ	–	<i>Бърз уреазен тест</i>
ГЕРБ	–	<i>Гастроезофагиална рефлуксна болест</i>
ИПП	–	<i>Инхибитори на протонната помпа</i>
ИТП	–	<i>Идиопатичната тромбоцитопенична пурпура</i>
НПВС	–	<i>Нестероидни противовъзпалителни средства</i>
МАЛТ	–	<i>Лимфом на мукоза-асоцираната лимфна тъкан</i>
ФГДС	–	<i>Фиброгастродуоденоскопия</i>
ДГР	–	<i>Дуоденогастрален рефлукс</i>
ЛПЗ	–	<i>Липополизахарид</i>
LDL	–	<i>Липопротеини с ниска плътност</i>
HDL	–	<i>Липопротеини с висока плътност</i>
IBD	–	<i>Възпалително чревно заболяване</i>
БК	–	<i>Болест на Крон</i>
УК	–	<i>Улцерозен колит</i>
UBT	–	<i>Уреен дихателен тест</i>
ФАТ	–	<i>Фекален антигенен тест</i>
PCR	–	<i>Полимеразна верижна реакция</i>
HSP	–	<i>Шонлайн-Хенох пурпура</i>
cadA	–	<i>Ген за цитотоксин асоцииран ген А</i>
dupA	–	<i>Ген определящ дуоденална язва</i>
cadPAI	–	<i>Остров на патогенността</i>
ПЗП	–	<i>Прясно замразена плазма</i>
vacA	–	<i>Ген за вакуолизиращ цитотоксин</i>
NRH	–	<i>не-N. pylori</i>

I. Въведение

Helicobacter pylori е един от човешките патогенни бактерии с най-голямо разпространение в световен мащаб [Blecker, 1997]. Повече от половината от населението на света е инфектирано с *H. pylori*, като без лечение той персистира в стомашната лигавица до края на живота.

През 1982 г. Marshall и Warren, първо култивират, а после и идентифицират *H. pylori*, в резултат на което много бързо се натрупват данни за значимостта на този микроорганизъм. *H. pylori* са свързани с развитието на хроничния гастрит, пептичната язва, стомашния карцином и лимфома на мукоза-асоциираната лимфна тъкан (MALT), [Malaty et al., 2002]. Понастоящем СЗО приема *H. pylori* като канцероген от първа група, свързан с аденокарцинома на стомаха и не-Ходжкиновия лимфом [Personnet et al., 1994].

Клиничното представяне на *H. pylori* инфекцията при децата се различава съществено от тази при възрастните и както по отношение на честотата, така и по възрастовата изява, местоживеенето, симптоматиката, степента на усложненията: язвена болест и почти пълната липса на злокачествени заболявания, възрастовата особеност с диагностичните тестове, и както препоръчват Mutaz et al. [2018], с необходимостта да се обръща особено внимание на някои симптоми като отслабване на тегло и анемия, както и да се съобразява съответното терапевтично поведение и резистентност на щамовете. развитието на инфекцията и клиничния изход се определят от многобройните фактори на вирулентност, някои генотипни фактори на гостоприемника и социалноикономическия начин на живот.

Ерадикацията на *H. pylori* инфекцията може да прекъсне естествения ход на хроничната инфекция, да намали честотата и да намали риска от пептични язви [Wex et al., 2011]. В България *H. pylori* за първи път е изолиран от Томов и колектив през 1990 г. По тази тема публикации у нас има от Мечков и Таков [1991], Младенова и колектив [2000], Петров [2000], Митов и колектив [1998], Владимиров и колектив [1998] и Boyanova et al. (множество публикации).

В клиниката по детска гастроентерология на МУ-София, СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД се работи комплексно върху *H. pylori* инфекцията с помощта на инвазивни и неинвазивни методи.

II. Цели и задачи

1. Цел

Да се проучи ролята, разпространението и характеристиката на *H. pylori* инфекцията сред безсимптомни и симптоматични деца у нас.

2. Задачи

2.2.1. Да се проучи честотата на *H. pylori* инфекцията посредством обхващане на голям брой изследвани педиатрични пациенти у нас в различните групи на децата по пол, възраст, местоживеене и фамилна обремененост.

2.2.2. Да се установи съществува ли зависимост между *H. pylori* инфекцията и съпътстващи хронични заболявания или състояния.

2.2.3. Да се установят факторите повлияващи клиничната изява на *H. pylori* инфекцията при децата.

2.2.4. Да се проучи серологично честотата на *H. pylori* инфекцията и разпространението на по-вирулентните инфекции, които са свързани с вирулентните цитотоксин А (CagA) щамове в страната посредством специфични за *H. pylori* IgG и CagA IgG при безсимптомни деца.

2.2.5. Да се проучи профила на актуалната първична резистентност на *H. pylori* щамове от симптоматични деца и еволюцията на резистентността спрямо тази от минали десетилетия и да се потърси корелация с характеристиките на пациентите и така да се трасират насоки за терапия на инфекцията в детска възраст.

2.2.6. Да се определят най-важните прилики и специфични особености на *H. pylori* инфекцията в изследваните от нас педиатрични пациенти в сравнение с други проучвания в други страни и да се представят препоръки за избора на режим за ерадикация.

III. Материали и методи

Нашето ретроспективното проучване обхваща 656 деца, пациенти на Клиниката по детска гастроентерология за периода януари 2010–декември 2017 г. При всички пациенти по повод на коремна болка, гадене, повръщане, регургитации, отслабване на тегло, необяснима анемия, IBD, целиакия, хронични чревни заболявания е проведена ФГДС и е взет материал чрез биопсия (от корпуса и антрума на стомаха) за културелно доказване на *H. pylori*.

Изследвани са серологично с имуоензимен метод 165 безсимптомни деца на възраст 1–17 години без данни за гастроинтестинални оплаквания, които бяха хоспитализирани в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, София за други, несвързани заболявания. Изследването е насочено за доказване на серумни антитела IgG и CagA IgG специфични за *H. pylori*. Серумите са изследвани с ELISA метод в МУ-София, Катедра по Медицинска микробиология.

При 63 деца е изследвана първичната актуална антибиотична резистентност на *H. pylori* щамове за период от 10 години и е потърсена корелация с характеристиките на пациентите. Повечето (48 деца) от пациентите са от СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, София, останалите са от други два центъра в София и Варна.

3.1. Анамнеза и физикален преглед

3.1.1. Анамнеза

Анамнезата е щателно събрана и коректно попълнена в История на заболяването.

3.1.2. Физикален преглед

Включва цялостен преглед на общото състояние, температура, подкожна мастна тъкан, тургор и еластичност, склери, дихателна и сърдечно съдова система, корем-палпаторна болезненост и локализация, органомегалия, наличие на асцит, оперативни cicatricиси, съгласно правилата за добра медицинска практика, като се обръща особено внимание на симптомите от страна на храносмилателната система [Куманова, 1998].

3.2. Изследвания

3.2.1. Клинико-лабораторни изследвания

При всички пациенти са извършени изследвания в Клиничната лаборатория на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, хематологични, биохимични, уринен анализ и по показания специфични изследвания.

3.2.2. Образни и инструментални методика

3.2.2.1. Апаратура

3.2.2.2. Ултразвукова апаратура

На всички пациенти предварително е извършено ултразвуково изследване (УЗИ).

3.2.2.3. Ендоскопска апаратура

В ежедневната практика за извършване на диагностични и терапевтични процедури използваме ендоскопи и кули, предоставени от фирма Olympus. Апаратите са от серията AVIS TJF-160, 180. Те предоставят ендоскопски образ с висока резолюция за по-добър образ на гастроинтестиналната лигавица. Разполагаме с едноканален гастроскоп, както и детски гастроскоп. Апаратът стандартно е оборудван с работен канал с диаметър 2.8 и 4.2 мм.



Фиг. 1. Ендоскопски изглед на *H. pylori* позитивен антрален гастрит

3.3. Прегонеративна подготовка и анестезия

Пациентът и неговите родители провеждат задължително прегонеративна консултация с анестезиолог. Родителите подписват информирано съгласие преди извършване на манипулацията. Преди ендоскопската процедура детето трябва да е гладувало минимум 6 часа. При особено рискови пациенти с нарушения в хемостазата, риск от кървене и необходимост от извършване на инвазивни лечебни ендоскопски процедури, се прелива пряко замразена плазма (ПЗП) и евентуално Ер-маса. При анамнестични данни за алергия се извършва прегонеративна алергологична консултация и венозно приложение на кортикостероиди преди манипулацията.

3.4. Имуноензимен метод ELISA за доказване на анти-*H. pylori* IgG и CagA IgG

В нашето проучване за доказване антитела специфични за *H. pylori* IgG и CagA IgG сме използвали ензимо свързан имуносорбентен тест – ELISA на фирмата Euroimmun, Medizinische Laborordiagnostika AG (Germany) включително за специфични за *H. pylori* IgG и специфични за CagA IgG. За децата е взето информирано съгласие, подписано от техните родители.

Всяка една проба се тества двукратно и се взема средния резултат. Пробите с гранични релативни стойности (≥ 16 до < 22 RU/mL) са тествани повторно и е взета средната стойност. Стойности > 20 RU/mL са положителни.

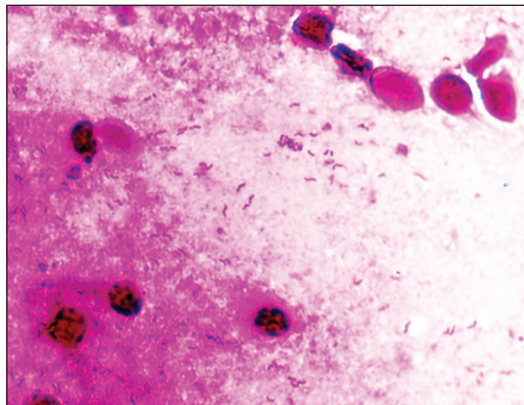
3.5. Микробиологично изследване за изолация и тестване на чувствителност на *Helicobacter pylori* щамовете

3.5.1. Култивиране и изолация на щамовете

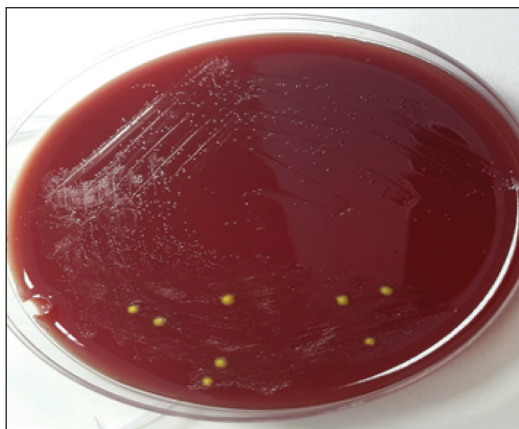
Пробите, взети в транспортната среда на Stuart (Oxoid, UK), са използвани за директен микроскопски препарат с оцветяване с карболфуксин, както и за бърз уреазен тест с 10% урея и за културелен метод за изолация на щамовете.

Част от хомогенизираната стомашна биопсична проба се поставя в лабораторно приготвен агар с 10% урея (бърз уреазен тест).

Културелният метод е правен с два вида среди: неселективна среда с Columbia азарова база (Oxoid) и 5% дефибринирана овнешка кръв (НЦЗПБ), както и върху селективна среда с добавка на селективния суплемент на Dent за *H. pylori*: vancomycin 10 mg/L, trimethoprim 5 mg/L, cefsulodin 5 mg/L и amphotericin B 5 mg/L.



Фиг. 2. Директен микроскопски препарат на *H. pylori* в стомашна мукоза. Виждат се множество спирално извити бактерии



Фиг. 3. Малки прозрачни колонии на *H. pylori* на неселективна среда като примокултура (първоначална посявка)

Пробите се инкубират за 3–10 дни в термостат на 37°C в микроаерофилна атмосфера (с пликчета CampyGen, Oxoid). *H. pylori* щамовете се идентифицират с препарат оцветен по Грам, или с карболфуксин, липса на аеробен растеж и позитивните тестове за каталаза, оксигеназа и уреаза. Пробите се отчитат като *H. pylori* позитивни ако културата или 2 от трите диагностични тестове са позитивни.

3.5.2. Тестуване на антибиотичната чувствителност на щамовете

Чувствителността е тествана с метода на граничните стойности, като се използват двукратни серийни разреждания по методика, описана преди от проф. Боянова [Boyanova et al., 2008]. За целта се използва Mueller-Hinton агар (Oxoid, UK) с 5% дефибринирана овнешка кръв (НЦЗПБ) и следните агенти: metronidazole 4, 8 и 16, clarithromycin 0.25, 0.5, 1, 2 и 4, amoxicillin 0.12, 0.25, 0.5, 1 и 2, ciprofloxacin 1 и 10, и tetracycline 1 и 2 mg/L.

Суспензии с оптична плътност, съответна на оптичния стандарт 2-3 McFarland), се инокулират върху петрита с кръвен агар Mueller-Hinton (Oxoid), съдържащи по-горе изброените концентрации. Петритата се инкубират микроаерофилно на 37°C за 2 до 3 дни. Растежът на *H. pylori* на агара, съдържащ най-ниската антибиотична концентрация, е индикация за резистентност. Като контрола за жизнеспособността на щамовете се използва растеж върху неселективен Mueller-Hinton агар с кръв.

Чувствителността на част от щамовете е потвърдена и с E тест Суспензии на *H. pylori* (2-3 McFarland) в бульон Mueller-Hinton се инокулират на Mueller-Hinton агар (Oxoid) с 5% дефибринирана овнешка кръв. E test лентичките се поставят върху изсушените петриеви панички, а петритата се инкубират в микроаерофилни условия на 37°C за 48–72 ч.

Чувствителността се интерпретира според граничните стойности на EUCAST – Version 5.0, valid from 2015-01-01. Available www.eucast.org. Множествената резистентност се определя като резистентност към три или повече антибиотика от различни класове.

IV. Статистически анализ

Данните са въведени в EXCEL и изчетени и обработени със статистически пакет SPSS 20. Приложени са следните методи:

Дескриптивен анализ

Количествените променливи са представени чрез средната стойност, стандартната грешка на средната, 95% доверителен интервал на средната и стандартното отклонение.

▶ Честотните разпределения на количествените променливи са представени таблично и графично чрез хистограми.

▶ Честотните разпределения на качествените променливи са представени чрез крос таблици, чрез стълбови диаграми и кръгови графики.

Тестове за изследване на разпределения: Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тестове.

Тестове за проверка на хипотези за независимост /връзки/: χ^2 тест и Fisher Exact тест.

Тестове за сравняване на извадки: Mann-Whitney тест.

V. Резултати и обсъждане

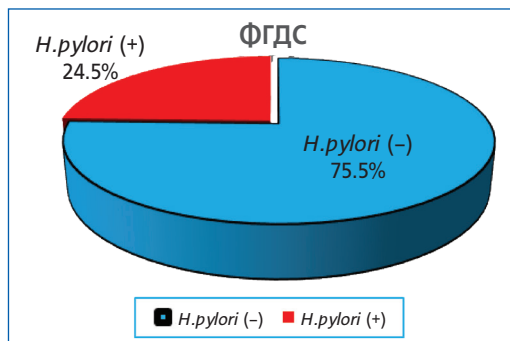
5.1. Честота на *H. pylori* инфекцията при симптоматичните деца

Разпространението на *H. pylori* инфекцията в детска възраст е извършено двустранно – серологично за безсимптомните деца без гастродуоденални заболявания, постъпили в болницата за несвързани с *H. pylori* заболявания и от друга страна с трите микробиологични методи- директен препарат, бърз уреазен тест и културелна изолация за симптоматичните деца със стомашни оплаквания и/или симптоматика.

В проучването са включени голям брой (656) деца хоспитализирани в периода 2010 до 2017 г. в Клиниката по детска гастроентерология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, София. Чрез ФГДС са взети материали за културелно изследване на *H. pylori* от децата със симптоми на коремна болка, загене, повръщане, регургитации, отслабване на тегло, необяснима анемия, IBD, целиакия и хронични чревни заболявания. При 24.5% (n=161 деца) културелно е изолиран *H. pylori*.

Общата честота на *H. pylori* инфекцията в нашето ретроспективно проучване е 24.5%.

Общата честота (24.5%) на инфекцията при деца със симптоматика у нас е 1.9 пъти по-висока от тази при педиатрични пациенти (13.0%) от САЩ [Raj et al., 2017] и съседната ни страна, Гърция [13.2% Roka et al., 2014], въпреки че е 1.9 пъти по-ниска от тази при колумбийските симптоматич-



Фиг. 4. *H. pylori* положителни и *H. pylori* отрицателни пациенти ФГДС – фиброгастроудогеноскопия

ни деца (47%), [Rosero Lasso et al., 2018] и тези (81.6%) в испанското проучване на Aguilera-Correa et al. [2017]. Това налага да се оптимизира все по-широко както диагностиката, така и терапията на инфекцията.

Особено важно е, че установеното актуално разпространение на инфекцията с *H. pylori* при изследваните от нас български педиатрични пациенти е 2.5 пъти по-ниско от това, което (61.7%) е намерено в предишно проучване, използвайки същите методи, през 1996–2006 г. [Boyanova et al., 2007].

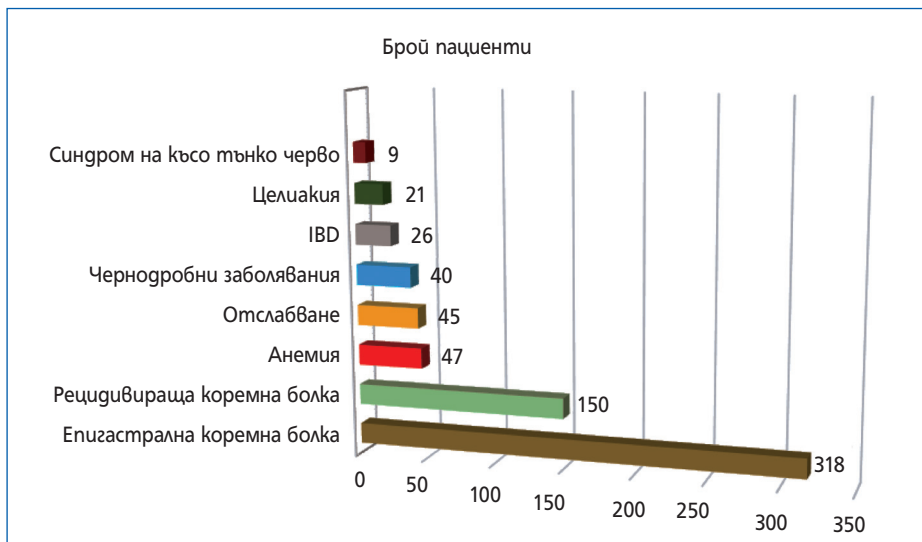
Резултатите показват, че у нас инфекцията в детска възраст намалява бързо в резултат на подобрените социално-битови условия, вкл. хигиенните фактори, условията на живот в дома, както и на вече широко прилаганата терапия на инфекцията и антибиотичната консумация в национален мащаб.

5.2. Разпределение на пациентите според оплакванията

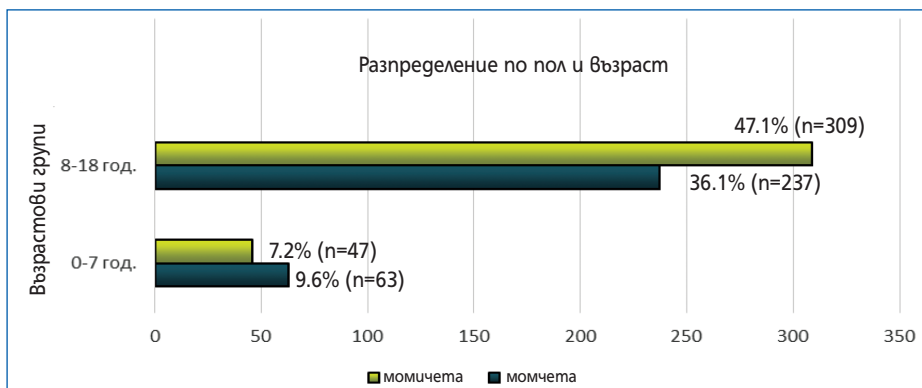
Според оплакванията пациентите са разпределени в шест групи. Най-голяма е групата на децата с епигастрална коремна болка и парене зад гръбната кост в 48.5% (n=318), следвана от пациентите с болка локализирана параумбиликално в 22.9% (n=150), деца с неизяснена анемия 7.2% (n=47), с отслабване на тегло 6.8% (n=45), деца с чернодробни заболявания 6.0% (n=40), с възпалителни чревни заболявания 4.0% (n=26), пациенти с доказана целиакия 3.2% (n=21), и такива с други чревни заболявания 9 деца (1.4 %).

5.3. Разпределение на пациентите по пол и възраст

Децата са разделени по пол и възраст. От общо изследвани 656 деца – 356 деца са от женски пол (54.2%) и 300 деца са момчета (45.8%). Средната възраст на изследваните деца е 11.71 год. Децата са разделени на 2 групи: 0–7 години и 8–18 години. Групата от 0–7 години съставлява 16.8% (n=110) от изследваните деца съответно 63 момчета (9.6%) и 47 момичета (7.2%), а от 8–18 години 83.2% (n=546) съответно 237 момчета (36.1%) и 309 момичета (47.1%).



Фиг. 5. Групи на изследваните симптоматични деца според оплакванията



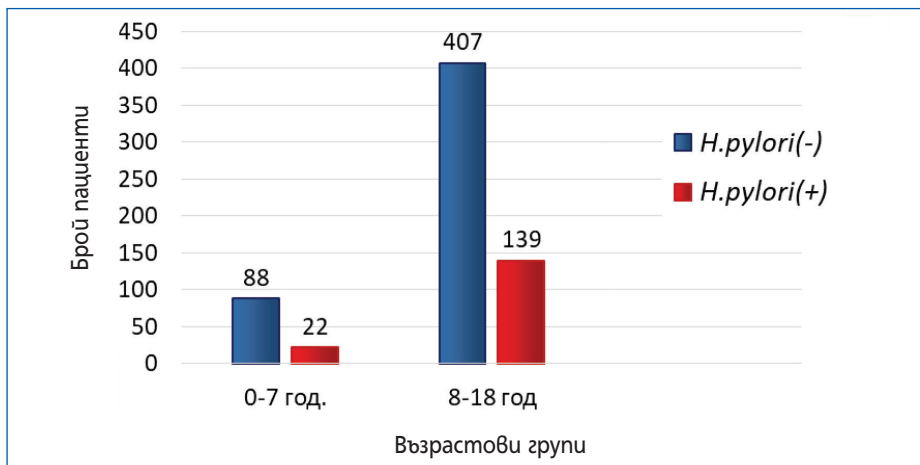
Фиг. 6. Разпределение на пациентите по възраст и пол

Най-голям е броят на изследваните момичета във възрастовата група на 14–18 години – 46.2% (n=164 момичета), а при момчетата – възрастта 11–14 години 35% (n=105 момчета). Най-малкият пациент, отрицателен за *H. pylori* е на 11 месеца, а положителен за *H. Pylori* – на 1г. 7м. Честотата на *H. pylori* положителните пациенти в нашето ретроспективно проучване е 24.5%.

5.3.1. Възраст

Според Као et al. [2016], *H. pylori* инфекцията е причинител на втората най-честа хронична бактериална инфекция сред хората, която представлява глобален проблем за общественото здраве, свързана с някои стомашно-чревни заболявания при децата [Ozbey et al., 2017]. Въпреки че, почти половината от населението в света е заразено, разпространението по възраст е значително различна в различните страни и региони. Сравнително малко се знае за възрастта на инфектиране, скоростта и начина на колонизация. До 10-годишна възраст повечето от децата в развиващите се страни са заразени с *H. pylori*. Според Bastos et al. [2013] в Белгия честотата на инфекцията у децата е 11% сред местното население и 60% сред децата родени от чужденци, в Португалия е инфектирано почти 66% от детското население. Yücel et al. [2009], съобщават за прогресивно намаляване честотата на *H. pylori* инфекцията в детската възраст в Турция от 78% през 1990 година до 30.9% през 2008 година.

Целта на нашето проучване е да се установи съществува ли връзка между *H. pylori* инфекцията възрастта и пола на изследваните деца. В световен мащаб се наблюдава всеобща тенденция за намаляване честотата на *H. pylori* инфекцията както в развитите страни, така и в развиващите се страни [Malaty et al., 1999]. На всички деца е направена ФГДС и е взет материал за микробиологично изследване в транспортна среда.



Фиг. 7. *H. pylori* позитивни пациенти според възрастовата група

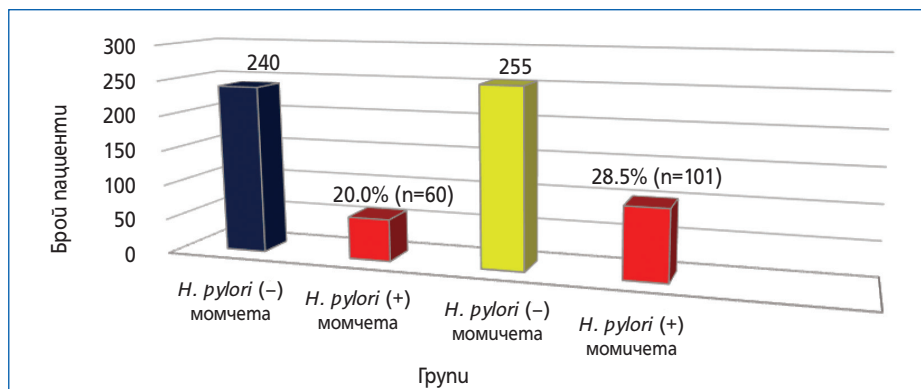
Изследваните деца са разделени в две възрастови групи: 0–7 години и 8–18 години. Средната възраст на изследваните деца е 11.71 год. В първата група са включени 110 деца (16.8%), а в групата 8–18 години са включени 546 (83.2%) от изследваните деца.

По литературни данни честотата на *H. pylori* като цяло нараства с възрастта, така напр. нейната честота според Ertem et al. [2003] е 18.2% при деца под 4 години, 41% на 4–6 години, 48.6% на 6–8 години, 50% на 8–10 години и 63% на 11–12 години възраст, а Vandergras et al. [2014] установяват, че разпространението на *H. pylori* е 18.2% при деца на възраст <6 години и 49.3% при позрастващи на възраст 12-17 години Yücel et al. [2009].

В нашето проучване няма статистически значима разлика между *H. pylori* (+) деца на възраст 0–7 години (20.0%, 22/110) и при възрастовата група 8–18 г.(25.5%, 139/546, $p=0,225$).

5.3.2 Разпределение по пол

Много проучвания разглеждат връзката между *H. pylori* инфекцията и пола не само при възрастните пациенти но и при децата, като в повечето от тях не се открива статистически значима връзка [Mana et al., 2013; Bastol et al., 2013; Ghasemi-Kebria et al., 2013]. Целта на нашето проучване е да установим съществува ли връзка между *H. pylori* инфекцията и пола при децата. Изследваните деца са разделени по пол: мъжки – 45.8% ($n=300$) и женски – 54.2% ($n=356$). Групата 0–7 години е представена от 9.6% ($n=63$) момчета и 7.2% (47) момичета. В групата 8–18 години се включват 36.1% [$n=237$] момчета и 47.1% (309) момичета.



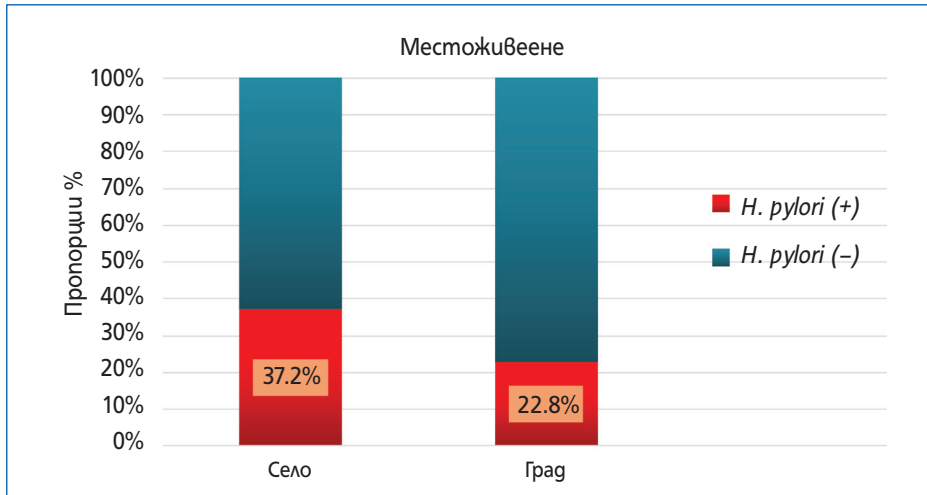
Фиг. 8. *H. pylori* позитивни и негативни деца според пола

В нашето проучване момчетата са по-често *H. pylori* (+) в 28.5% (101/356), отколкото момчетата (20.0%, 60/300, $p=0.010$).

В някои проучвания са намерени различия между половете в процентите на инфекция с *H. pylori* при деца и са показали преобладаване при момчетата, в 32 европейски проучвания такава разлика не е била забележима, показвайки odd ratio (OR) и 95% доверителен интервал (95% CI) от 0.95 (0.88, 1.03), [Ibrahim et al., 2017]. Обратно, разликата в пола е била висока в 9 проучвания от Африка с OR 1.27 (95% CI, 1.04, 1.54), [Ibrahim et al., 2017]. Обратно, разликата в пола е била висока в 9 проучвания от Африка с OR 1.27 (95% CI, 1.04, 1.54), [Ibrahim et al., 2017]. В настоящото проучване момчетата са 1.4-пъти по-често *H. pylori* позитивни в сравнение с момчетата, което е част от специфичните особености на инфекцията при нашите пациенти.

5.4. Разпределение на пациентите по местожиене

H. pylori е причинител на втората най-честа хронична бактериална инфекция сред хората [Као et al., 2016]. Честотата на *H. pylori* инфекцията е много различна в различните страни, региони и континенти по света. Според местожиенето изследваните пациенти са разделени в три групи: от София, от селски градове и от село. Изследваните деца живеещи в София са 44.4% ($n=291$), в селски градове са 43.8% ($n=288$) и на село са 11.8% ($n=78$): общо в градове живеят 88.2% ($n=579$) а в селата 11.8% ($n=78$) от изследваните деца. За преобладаването на инфекцията в селата спрямо градовете има различни данни според мястото на провеждане на проучването. Според някои автори по-често са инфектирани живеещите в селата, особено при липса на някои условия на битая като чешмяна вода, в селски проучвания разлика не се установява [Ostrowski et al., 2017]. В обзора на Eshraghian [2014] са определени като независими рискови фактори за инфекцията в проучването на източния Средиземноморски район местожиенето в селата и по-лошите санитарни и социалноикономически показатели. Нашите резултати показват, че честотата на *H. pylori* инфекцията е по-висока в селата където социално битовите условия на живот като цяло са по-лоши от тези в градовете.



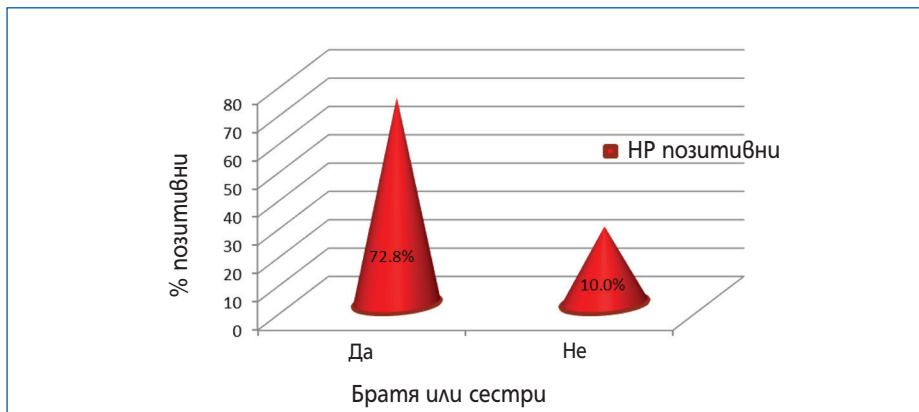
Фиг. 9. *H. pylori* положителни и *H. pylori* отрицателни пациенти според местоживеене

В нашето проучване децата, живеещи на село са по-често *H. pylori* (+) в 37.2 % (29/78), отколкото тези живеещи в градовете (22.8%, 132/578, $p=0.008$).

5.5. Фамилна обремененост

Предполага се, че заразените членове на семейството: майка, баща, братя и сестри играят основна роля в разпространението на *H. pylori* инфекцията. При едно проучване в Китай, Raj et al. [2017], присъствието на *H. pylori* позитивен член на семейството повишава риска за детето 1.29 пъти в сравнение с липсата на инфектирани в семейството. Според проучване на Weuertmann et al. [2009] за вътрефамилното предаване на инфекцията в детска възраст се съобщава за значително намаляване честотата на *H. pylori* инфекцията след излекуване на майчината инфекция. При популации с ниско разпространение на *H. pylori* инфекцията, майката вероятно играе основна роля в разпространението ѝ. Това се потвърждава и от нашите изследвания.

Изследван е семейният статус на 151 пациенти, броят на лицата живеещи в едно домакинство и наличието на братя и сестри на изследваните пациенти. При 72.8% ($n=110$) от децата при които е изолиран *H. pylori* имат един или повече братя или сестри и само 27.2% ($n=41$) са сами в семей-



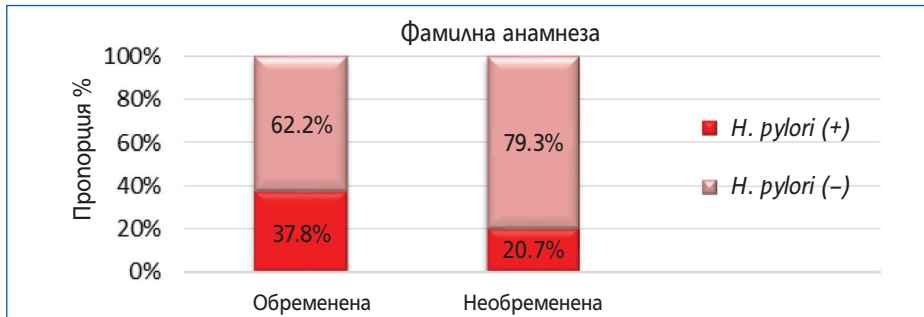
Фиг. 10. Пропорция на *H. pylori* позитивните пациенти според наличието на братя, или сестри

ството. Didelot et al. [2013] установява, че честота на инфекцията е по-голяма в семейства със съпътстващи стомашно чревни заболявания.

Ние установяваме, че **в семейства с наличие на един или повече братя и сестри честотата на *H.pylori* инфекцията (72.8%, 110/151) е по-голяма от тези които, са без наличие на братя и сестри (10.0%, 51/505, $p=0.0001$).**

Според Rothenbacher et al. [1999], рискът от заразяване на детето е приблизително осем пъти по-голям, ако майката е заразена с *H. pylori* и четири пъти по-голям, ако е заразен бащата. Относително по-малкият риск от заразяване при бащата се обяснява с по-малкия контакт с детето. Според Rowland et al. [2006] понеже съпрузите живеят в тесен семеен контакт то предаването на *H. pylori* инфекцията е също така вероятно. Концепцията за разширеното семейство в едно домакинство вероятно играе роля в предаването на *H. pylori* инфекцията.

Целта на нашето проучване е да установим съществува ли връзка между *H. pylori* инфекцията и фамилната анамнеза за стомашночревни заболявания. Изследвана е фамилната обремененост при 151 пациента. В 37.8% ($n=56$) имаме обременена фамилна анамнеза за гастроентерологични заболявания от страна на родителите: майка и баща – 71.4%, ($n=40$) и в 28.6% ($n=16$) от страна на братя, или сестри. Ние установихме, че децата с обременена фамилна анамнеза (родители, братя и сестри в семейството с оплаквания от страна на гастроинтестиналния тракт) имат по-голяма чес-



Фиг. 11. Пропорция на пациентите с, или без фамилна анамнеза

тома на *H. pylori* инфекцията (37.8%, 56/148) спрямо тези без обременена фамилна анамнеза (20.7%, 105/508, $p=0.0001$)

5.6. Давност на коремната болка (в месеци)

Според анамнестичните данни оплакванията от коремната болка датират от една седмица до няколко години, като средната продължителност е 14 месеца.

<i>H. pylori</i> =1	Средна стойност	Станд. грешка	95% гов. интервал	Станд. откл.
Давност (месеци)	14.4	1.0	12.4–16.5	12.7

Табл. 1. Разпределение според давността на оплакванията

Не съществува статистически значима разлика между разпределенията на Давност на заболяването при *H. pylori*=0 и при *H. pylori*=1, $p>0.05$.

5.7. Гастроезофагиален рефлукс и *H. pylori*

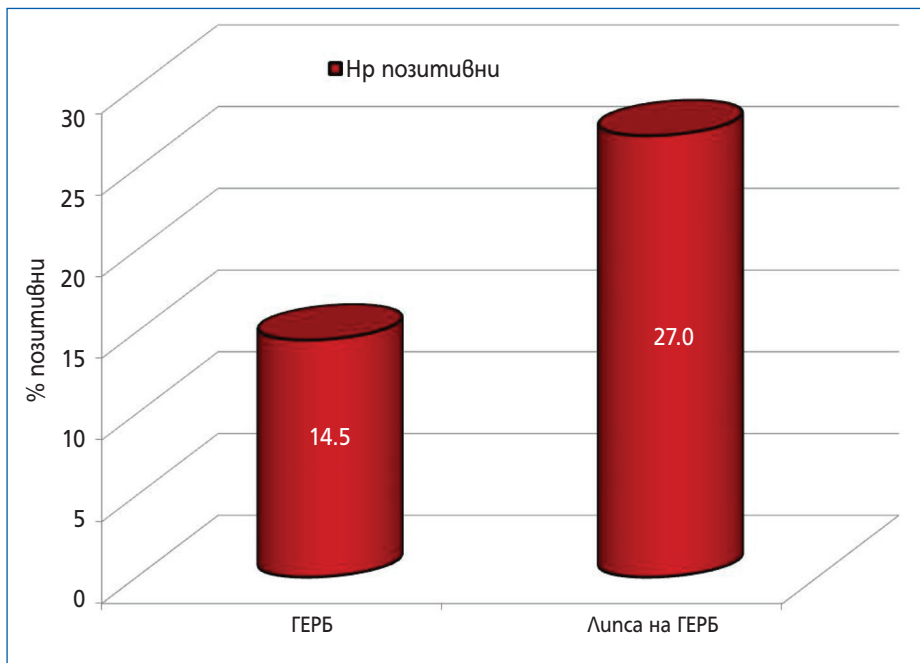
Според Becher et al. [2011] честотата на ГЕРБ в общата популация е приблизително 10-20%. Патогенетичната роля на *H. pylori* инфекцията и ГЕРБ не е напълно изяснена [de Vries et al., 2010]. Furuta et al. [2009] установяват, че при пациенти с ГЕРБ, честотата на *H. pylori* инфекцията е по-ниска, отколкото в общата популация, и най-вероятно той има обратна връзка с развитието на ГЕРБ. Това се подкрепя от факта, че в страни с висока честота на *H. pylori* инфекция ГЕРБ се среща по рядко [Hong et al., 2015].

У нас Воуанова [2007] установява следната закономерност, че с 20% е пониска честота на *H. pylori* инфекцията сред нелекувани пациенти с ГЕРБ и рефлукс езофагит, отколкото такива с пептични язви.

От изследваните 656 деца 131 са с ендоскопски данни за ГЕРБ. От тях 60.8% (n=80) са момчета и 39.2% (n=51) момичета. Средната възраст на изследваните пациенти е 10.77 години. Групата 0–7 г. съставлява 23% (n=30), а от 8–18 г. 77% (n=101). Момчетата са 61% (n=80), а момичетата – 39% (n=51).

Общо 11.5% (n=15) от децата с ГЕРБ живеят на село а 85.5% (n=116) в градовете. Ние установихме, че честотата на ГЕРБ е по-голяма при момчетата и сред децата живеещи в градовете. Установената от нас честота на *H. pylori* при пациентите с ГЕРБ е 14.5% (n=19).

Дали инфекцията с *H. pylori* е положително или обратно свързана с ГЕРБ при педиатрични пациенти, все още е противоречива тема [Eren et al., 2015; Liri et al., 2016; Kalach, 2017]. В нашето проучване почти половината от децата с язва на дванадесетопръстника са *H. pylori* позитивни срещу



Фиг. 12. *H. pylori* позитивни пациенти с или без ГЕРБ

само 14.5% от тези с ГЕРБ, които подкрепят разбирането за обратната връзка между инфекцията с *H. pylori* и ГЕРБ [Lupu et al. 2016; Malfertheiner et al., 2017].

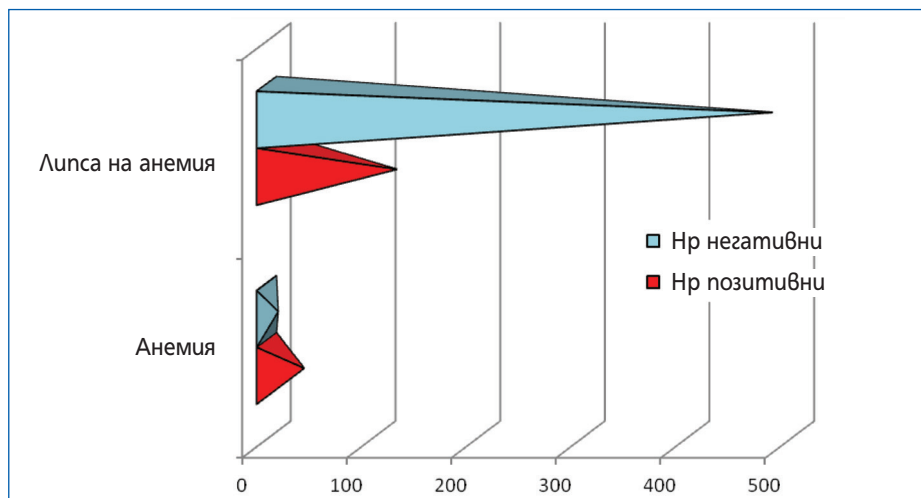
Ние установяваме, че децата с ГЕРБ са с по-ниска честота на *H. pylori* инфекцията (14.5%, 19/131) спрямо тези без ГЕРБ (27%, 142/525, $p=0.003$).

Важно е обаче, че ерадикацията на *H. pylori* не е причина за ГЕРБ и не изостря заболяването [Malfertheiner et al., 2017], поради което лечението на инфекцията не трябва да се избягва в тази група пациенти.

5.8 Анемия

Голямата честота на *H. pylori* инфекцията и анемията предполагат, че тези бактерии могат да участват в патогенезата на анемията. Възможните механизми включват както повишения прием на желязо от *H. pylori*, така и загубата на желязо през стомашно чревния тракт в резултат на *H. pylori* инфекция [Yokota et al., 2008]. Понижената абсорбция на желязо се дължи на повишеното рН на стомашния сок и преходната хипохлорхидрия в ранната фаза на инфекцията и атрофичните промени в стомаха по късно [Windle et al., 2007].

За първи път през 1991 г. **Blecker et al. изказват предположение за участието на *H. pylori* в метаболизма на желязото и участието му в патогенезата на желязонеоимъчната анемия при едно 15-годишно момиче с изразен**



Фиг. 13. *H. pylori* позитивни деца с, или без анемия

анемичен синдром съпътстван от *H. pylori* хроничен активен хеморагичен гастрит. След лечение на инфекцията се нормализират стойностите на хемоглобина и еритроцитите.

В нашето проучване, при 7.1% (n=47) от децата е установен анемичен синдром документиран чрез лабораторни изследвания (Hb, Er, MCV, MCH). Като 49% (n=23) от изследваните деца са от женски пол, а 51% (n=24) от мъжки пол. Средната възраст на пациентите е 11 години, като в тази група влиза и най-малкия изследван пациент в нашето проучване отрицателен за *H. pylori* – момиче на 10 мес. и съответно положителен – момченце на 1 г. 7 мес. Средната давност на анемичния синдром е 12.5 мес. Почти 70% от децата с анемия живеят в град, а 30% живеят на село.

Ние установяваме, че децата при които е установена анемия са по-често *H. pylori* позитивни (76.6%, 36/47), отколкото тези без анемия (23.4%, 125/609, p=0.0001)

5.9. Отслабване на тегло и *H. pylori*

В проучването на Raj et al. [2017] в САЩ и на Shu et al. [2017] в Китай, отслабването на тегло не е значима индикация за ФГС при децата в САЩ, нито рисков фактор за инфекцията в Китай. Затова е важно като специ-

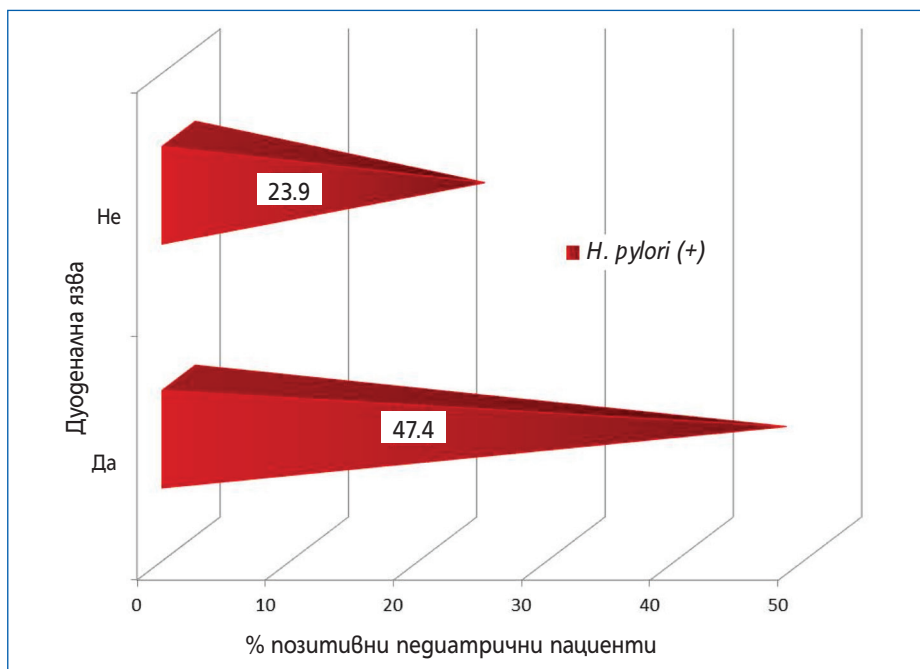


Фиг. 14. Връзка между *H. pylori* и отслабването на тегло при изследваните деца

фична характеристика на инфекцията при нашите пациенти, че *H. pylori* позитивният статус е свързан с отслабването на тегло. **Деца, които имат отслабване са по-често *H. pylori* положителни (82.2%, 37/45), отколкото тези без отслабване на тегло (22.3%, 124/611, $p=0.0001$).**

5.10. Дуоденална язва и *H. pylori*

Пациентите с ендоскопски доказана дуоденална язва са 32 деца. Дуоденалната язва е тясно асоциирана с *H. pylori* инфекцията. Почти половината (47.4%, 9/19) язвено болни пациенти са *H. pylori* положителни спрямо тези с неязвени заболявания (23.9%, 152/637, $p=0.019$). Настоящите резултати съответстват на препоръката на ESPGHAN и NASPGHAN за задължителна диагностика на *H. pylori* инфекцията при деца с дуоденална язва и при наличието терапиконтрол на успеха на ерадикацията [Jones et al., 2017].



Фиг. 15. Връзка между дуоденалната язва и *H. pylori* позитивния статус

Дуоденалната язва е тясно асоциирана с *H. pylori* инфекцията. От децата с дуоденална язва почти половината (47.4%, 9/19) са положителни за *H. pylori* спрямо тези с неязвени заболявания (23.9%, 152/637, $p=0.019$).

5.11. Дуоденогастрален рефлукс и *H. pylori*

H. pylori и дуоденогастралния рефлукс лежат в патогенезата на хроничния гастрит, дуоденалната язва и рак на стомаха. Естеството на тяхната взаимовръзка остава неясно. Инфекцията с *H. pylori* оказва значително по-малко влияние върху възпалението на стомашната лигавица отколкото рефлукса на жлъчно съдържимо. Има публикации в които се съобщава, че децата с дуоденален рефлукс по-рядко са заразени с *H. pylori*. Това вероятно се дължи на алкализирането на стомашното съдържимо поради което се затруднява колонизацията с *H. pylori*.

От изследваните 656 деца, на които е направена ФГС, в 17.5% ($n=115$) са установени ендоскопски данни за дуоденогастрален рефлукс. В нашето изследване се установява, че дуоденогастралния рефлукс се среща по-често при момчетата в 64.4% ($n=74$), а при момчетата честотата е 35.6% ($n=41$). Изследваните деца са разделени в две възрастови групи: 0–7 г. съставляваща, 7.8% ($n=9$) от изследваните деца и от 8–18 г., съответно включ-



Фиг. 16. Разпределение на педиатричните пациенти по наличие на дуоденогастрален рефлукс и *H. pylori*

ваща 92.2% (n=106) деца. 88.7% (n=102) живеят в градовете и 11.3% (n=13) живеят на село. Средната възраст на изследваните деца е 12.4 години.

Асоциацията между дуоденогастралния рефлукс и инфекцията с *H. pylori* е все още спорна и противоречива като Huang et al. [2018] намират обратна асоциация между *H. pylori* позитивния статус и жлъчния рефлукс гастрит (35.8%), докато Ma et al. [2008] не намират значителна връзка между тях при децата. В проучването на Silva et al. [2000], урсоеоксихолиевата киселина не повлиява инфекцията с *H. pylori* [Silva et al., 2000].

Ние установяваме, че децата, които имат дуоденогастрален рефлукс имат по-малка честота на *H. pylori* инфекцията (13%, 15/115), спрямо тези без дуоденогастрален рефлукс (27%, 146/541, p=0.0016).

В настоящото изследване се установява статистически значима 2.1-кратно по-ниска позитивност на *H. pylori* при деца с рефлукс на жлъчката в сравнение с деца без дуоденогастрален рефлукс. Жлъчният рефлукс е представен като жълто обезцветяване на лигавицата и е свързан с увреждане на лигавицата от жлъчни соли и киселини [Huang et al., 2018].

5.12. Автоимунни чревни заболявания – AIMD

Автоимунните чревни заболявания (AIMD), обхващащи IBD (болестта на Crohn и улцерозен колит) и целиакията са разглеждани от някои автори [Pascual et al., 2014] като цяло и в нашето проучване дават ценна информация за връзката с *H. pylori* инфекцията.

И двете т. нар. автоимунни чревни заболявания, т.е. възпалителните чревни заболявания (IBD) и целиакията са свързани с чревната нормална флора (микробиота), генетичната чувствителност на хазяина и факторите на околната среда, които променят вродения и адаптивен имунитет на гостоприемника и водят до хронични възпалителни болести [Pascual et al., 2014].

5.12.1. Възпалителни чревни заболявания – IBD

Съществуват литературни данни, които предполагат защитен ефект на *H. pylori* срещу развитието на автоимунни заболявания, касаещи способността на *H. pylori* да индуцира имунна толерантност и ограничи възпалението.

На практика *H. pylori* инфекцията може да бъде включена в патогенезата на възпалителните чревни заболявания чрез индуциране на промени в стомашната или чревна стена или чрез нарушен имуноен толеранс, които довеждат до абсорбция на антигенен материал и нарушен имунитет. В литературата съществуват противоречиви съобщения за връзката на *H. pylori* инфекцията с IBD. Нашата цел е да се определи връзката на *H. pylori* инфекцията с възпалителните чревни заболявания.

5.12.2. Целиакия и *H. pylori*

Връзката между *H. pylori* инфекцията и целиакията е спорна. Първоначално през 1992 г. Crabtree et al. съобщават, че между *H. pylori* инфекцията и целиакията не съществува статистически значима връзка, което е потвърдено от Lebwohl et al. [2013]. Тази хипотеза е подкрепена и от допълнителни проучвания направени от Luzzza et al. през 1999 г. [Luzzza et al., 1999] и Aydogdu et al. през 2008 г. [Aydogdu et al., 2008]. Въпреки това Diamanti et al. съобщават, че при пациенти с целиакия честотата на *H. pylori* инфекцията е по-ниска. Подобни резултати са намерени от Ciacci et al. от Италия (Ciacci et al., 2000) и [Rostami Nejad et al. 2009; 2011]. За разлика от тях Konturek et al. от Германия съобщават, че разпространението на *H. pylori* инфекцията е повишено при пациенти с целиакия и е свързано с по-ниско разпространение на *CagA*-позитивни *H. pylori* щамове [Konturek et al., 2000]. Въпреки многобройните проучвания не е напълно установена връзката между *H. pylori* и целиакията [Sebahat Basyigit et al., 2017]. Benjamin Lebwohl et al. [2013] открива по-ниска честота на инфекция с *H. pylori* при пациенти с целиакия. Въпреки това, в едно италианско проучване [Simondi et al., 2015], разпространението на *H. pylori* е сравнимо при пациенти с целиакия и при контролите.

5.12.3. Обща честотата на *H. pylori* при аутоимунните чревни заболявания

В нашето проучване са включени 47 деца с аутоимунни чревни заболявания, представени по-долу.

Установи се сигнификантна обратната връзка между гастродуоденалния причинителен агент на инфекциите, *H. pylori* и аутоимунните чревни заболявания (AIMD), включващи болестта на Crohn, улцерозен колит и целиакия при български педиатрични пациенти.

Група	Брой болни	Момичета	Момчета	0–7 г.	8–18 г.	Брой <i>H. pylori</i> позитивни	Момичета	Момчета	0–7 г.	8–18 г.
Болест на Crohn	16	4	12	1	15	2	1	1	0	2
Улцерозен колит	10	5	5	0	10	1	1	0	0	1
Целиакия	21	13	8	12	9	3	2	1	3	0
Общо AIMD*	47	22	25	13	34	6	4	2	3	3
Други пациенти	569	320	249	88	481	148	93	55	17	131
Общо	616	342	274	101	515	154	97	57	20	134

Табл. 2. Деца с аутоимунни чревни заболявания: IBD и целиакия

*AIMD-аутоимунни чревни заболявания. Изключени са децата с хронични чернодробни болести.

Група	Брой болни	Брой <i>H. pylori</i> позитивни	% <i>H. pylori</i> позитивни	P спрямо контролната група
Болест на Crohn	16	2	12.5	0.382
Улцерозен колит	10	1	10.0	0.465
Целиакия	21	3	14.3	0.311
Общо AIMD*	47	6	12.8	0.044
Други пациенти	569	148	26.0	NA*

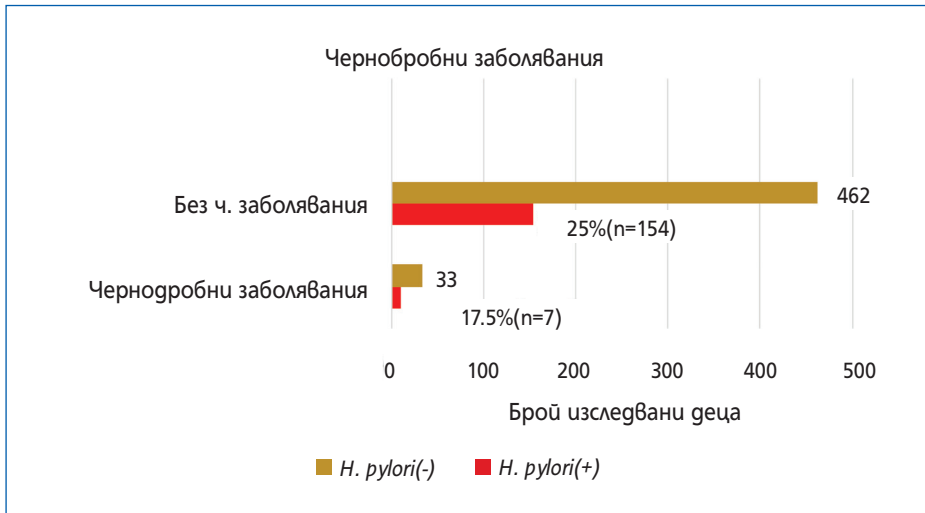
Табл. 3. Асоциация между *H. pylori* позитивния статус и аутоимунни чревни заболявания – AIMD

*AIMD- аутоимунни чревни заболявания. Изключени са децата с хронични чернодробни болести

Възможни са няколко механизма за изясняване на обратната връзка между AIMD и инфекцията с *H. pylori*, включително промени в Th1- и Th2-тип имунитет от *H. pylori* или особено от по-вирулентните *cagA* позитивни щамове, което води до модулиране на провъзпалителни имунни отговори, като и глобалната тенденция за подобрене на социално-битовото състояние на пациентите от по-ниско към по-високо [Paramechael et al., 2014, Rokkas et al., 2015].

5.13. Чернодробни заболявания и *H. pylori*

Изследвани са общо 40 деца с чернодробни заболявания, като 65% (n=26) са момичета а 35% (n=14) са момчета. В групата 0–7 г. са 20% (n=8), а от 8–18 г. са 80% (n=32) деца. Разпределението по диагнози е следното: с портална хипертония 62.5% (n=25), болест на Уилсън 12.5% (n=5), синдром на Nieman Pick type B 5% (n=2), аутоимунен хепатит 10% (n=4), прогресив-



Фиг. 17. Разпределение на педиатричните пациенти по наличие на чернодробни заболявания и *H. pylori*

на фамилна интрахепатална холестаза (PFIC)-типе 3 2.5% (n=1), наличие на трансплантиран черен дроб 5% (n=2), мускулна дистрофия тип Дюшен 2.5% (n=1). Положителни за *H. pylori* са 17.5% (n=7).

Ние установяваме, че честотата на *H. pylori* положителните деца е (17.5%, 7/40) спрямо тези без чернодробни заболявания (25%, 153/462, p=0.346).

5.14. Рецидивираща коремна болка и *H. pylori*

Изследвани са 141 деца с рецидивираща коремна болка. При нея *H. pylori* позитивните деца са по-малко (13.5%, 19/141), отколкото другите деца (27.5%, 142/515, p=0.001).

Известно е, че *H. pylori* инфекцията е най-често безсимптомна, вкл. при децата и нашите резултати показват липса на причинно-следствена връзка между инфекцията и рецидивиращата коремна болка, каквито резултати има и в други проучвания [Wagley et al., 2017; Kotilea et al., 2018]. Според нашите резултати, децата с рецидивираща коремна болка са два пъти по-рядко *H. pylori* позитивни, отколкото останалите.



Фиг. 18. Рецидивираща коремна болка и *H. pylori*

5.15. Късо тънко черво

В тази група са изследвани 9 деца. Не се открива статистически значима връзка между *H. pylori* позитивните пациенти (44%, 4/9) в сравнение с *H. pylori* негативните деца (32%, 157/490, $p=0,155$).

5.16. Серопревалиране на *H. pylori* IgG и CagA IgG

При серологичното изследване с ELISA на 165 безсимптомни деца на възраст от 1 до 17 г. без анамнеза за гастроинтестинални оплаквания, които са хоспитализирани в СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД, София, *H. pylori* IgG антитела се доказват в 24.2% ($n=40$), а CagA IgG са установени в 9.7% ($n=16$). Не са установени случаи на негативни за *H. pylori* IgG, но позитивни за CagA IgG деца. Обаче от група страна 40% of *H. pylori* IgG позитивните деца са CagA IgG положителни.

Във възрастовата група 4–18 г. честотата е малко, но не статически значимо по-висока (27.3%), отколкото в групата 1–3 години (13.5%, $p=0.08$). В нашето проучване установяваме, че няма статистически значима разлика между момчетата и момичетата (26.6% и 22.1%, респективно, $p=0.5$).

CagA IgG антитела са открити при 9.7% ($n=16$) от децата. Всички те са положителни също така и за *H. pylori* IgG антитела указващи *H. pylori* инфекцията. Честотата на CagA IgG серопозитивните пациенти положи-

телни за *H. pylori* е 40.0% (16/40 пациента) и няма статистически значима разлика между възрастовите групи 1–3 г. и 4–18 г. *H. pylori* IgG положителните момчета които са и СаdА IgG положителни са 47.6% а момчетата 31.6% и не съществува статистически значима разлика ($p=0.3$).

Честотата на *H. pylori* IgG при българските безсимптомни за гастроуогенални болести деца е малко по-ниска от тази намерена в други източноевропейски страни като напр. Сърбия (36.4%), Естония (56%) и Полша (32.1%), [Vorobjova et al., 2000; Dinić et al., 2007; Łaszewicz et al., 2014]. За съжаление, серопревалирането на инфекцията у нас при децата е по-високо от това в някои западни държави, напр. в Холандия е само 9% [den Hoed et al., 2011]. Серологичното разпространение на *H. pylori* IgG при безсимптоматични педиатрични пациенти в световен мащаб е по-висока в развиващите се страни и при пациенти с нисък социалноикономически статус. Честотата в Бразилия е 50%, в Иран 46.6%, в Нигерия 30.9%, докато в развитите западни страни честотата е по-ниска [Jafarzadeh et al., 2007; Cartágenes et al., 2009; den Hoed et al., 2012; Etukudo et al., 2012].

Много изследвания доказват, че честотата на *H. pylori* инфекцията постепенно намалява, като се наблюдава т.нар. „феномен на кохортите“ свързан с подобрените социално битови условия на живот, по-ниска степен на инфектиране в ранното детство и постепенно увеличаване на заболяемостта в по-голяма възраст [den Hoed et al., 2011; Wex et al., 2011; Yordanov et al., 2016]. Допълнителни фактори са все по-често практикуваната терапия за нейната ерадикация при симптоматичните пациенти, увеличената употреба на антибиотици, вкл. в национален мащаб и вероятно урбанизацията [Eusebi et al., 2014; Mentis et al., 2015].

Настоящото проучване доказва, че в България също се наблюдава този т.нар. „феномен на кохортите“, т.е. родените през по-новите десетилетия се заразяват по-рядко от *H. pylori* [Eusebi et al., 2014; Mentis et al., 2015]. В едно скорошно проучване проведено в Клиника по микробиология на МУ-София при 294 безсимптомни възрастни пациенти честотата на *H. pylori* IgG антитела е много висока 72.4%, но е значително по-ниска при по-младите пациенти на възраст 18–30 г. (53.3%), което показва значително намаляване разпространението на *H. pylori* инфекцията в по-младите възрастови групи. Съществува статистически значима разлика ($p<0.0001$) между серологичното разпространение на *H. pylori* IgG при децата 24.2% в сравнение с възрастните 72.4%. Според някои проучвания при кърмачетата честотата на *H. pylori* IgG е значително по-ниска. В Швеция само 1.2%

от децата на възраст до 6 мес. са серопозитивни и само 8% от американските деца на възраст 1–3 г. Наблюдават се пикове на сероконверсия след 3 годишна възраст, което предполага, че стомаха е най-податлив на *H. pylori* инфекцията именно в тази възраст [Malaty et al., 2002; Delport et al., 2007].

Настоящото проучване показва същата тенденция и в България, по-ниско разпространение на *H. pylori* IgG във възрастовата група 1–3 г. 13.5%, в сравнение с възрастовата група 4–18 г. 27.3% ($p=0.08$). В повечето проучвания не се открива значима разлика между момчета и момичета. В нашето проучване честотата на *H. pylori* IgG при момчетата и момичетата е сходна, съответно 26.6% спрямо 22.1%.

Известно е, че *cag* островът на патогенността (*cagPAI*) на *H. pylori* показва риска от по-тежки гастроуогенални заболявания (от пептични язви, MALT лимфом и стомашен карцином) на заразените с *cagPAI* позитивни щамове [Воянова, 2011а; Markovska et al., 2018].

В настоящата работа, честотата на *CagA* IgG положителните деца е 9.7% ($n=16$), което е 40% от всички *H. pylori* IgG серопозитивни деца, като и в двете възрастови групи 1–3 г. и 4–18 г. този процент е еднакъв, което е значително по-ниско ($p=0.014$) отколкото 66.7% от *CagA* IgG положителните при *H. pylori* IgG серопозитивни възрастни пациенти (142/213), установено в друго наше проучване.

Постоянна тенденция в глобален мащаб е намаляването честотата на *H. pylori* инфекцията както в развитите страни, така и в развиващите се страни, макар и с по-бавни темпове. Така напр. у нас серопревалирането

Пациенти	Брой изследвани деца		H. pylori IgG положителни		CagA IgG положителни		CagA IgG положителни между H. pylori IgG положителните
	Брой	%	Брой	%	Брой	%	%
Пол							
Момчета	79	47.9	21	26.6	10	12.7	47.6
Момичета	86	52.1	19	22.1	6	7.0	31.6
Възраст							
1-3 г.	37	22.4	5	13.5	2	5.4	40.0
4-18 г.	128	77.6	35	27.3	14	10.9	40.0
Общо	165	100	40	24.2	16	9.7	40.0

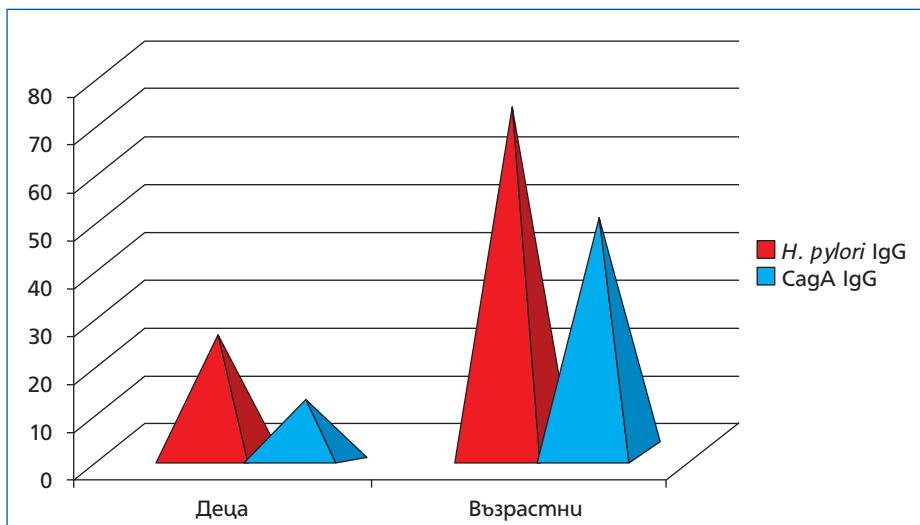
Табл. 3. Честота на *H. pylori* антителата и на *CagA* IgG антителата между 165 деца безсимптомни (без гастроуогенални заболявания) деца

на инфекцията при безсимптомни възрастни показва спадане с 10.2% (от 82.6% през 1993 г. до 72.4% през 2011 г.), [Yordanov et al., 2015].

Много проучвания в Европа доказват, че при *H. pylori* IgG положителни лица, CagA IgG серопревалирането намалява и при по-младите индивиди честотата на CagA IgG е по-ниска [Eusebi et al., 2014; Mentis et al., 2015]. В Холандия възрастните пациенти са 38% положителни за CagA IgG и този процент намалява сред детската популация до 14% [van Blankenstein et al., 2013]. За съжаление, много по-голяма част от серопозитивните безсимптомни деца у нас имат инфекция от по-вирулентните CagA позитивни щамове, което е потенциален риск за развитие на симптоматични гастрогенални заболявания в по-късна възраст.

У нас с това проучване се установява значително по-ниско разпространение на *H. pylori* IgG и CagA IgG сред детската популация, за разлика от възрастното население. Това съответства на подобреното социално-икономическо състояние на българския народ и е сигурно, че ще продължи да се подобрява с времето.

В обобщение, *H. pylori* инфекцията, която все още засяга всеки втори човек по света, е глобален проблем за общественото здраве, от особено голямо значение за децата, защото инфекцията най-често се придобива в



Фиг. 19. Серопревалиране на *H. pylori* инфекцията и на инфекцията от CagA позитивни *H. pylori* при безсимптомни деца и възрастни в нашата страна

детска възраст, свързана е с гастроинтестинални заболявания при децата и в повечето случаи е гождивотна, ако не е успешно ерадикирана. Честотата на инфекцията при децата варира широко от 13–14 до над 60% в различните държави според специфичните социално-икономически характеристики. В България, се наблюдава голяма разлика в серопревалирането при безсимптомните деца (24.2%) спрямо това при безсимптомните възрастни (72.4%). От друга страна не трябва да се игнорира фактът, че инфекцията от по-вирулентните SаgА щамове е 66.7% при *H. pylori* серопозитивните безсимптомни възрастни и 40% при серопозитивните деца. Въпреки глобалната тенденция за спадане на честотата на инфекцията, в резултат подобрените социално-битови условия на живот, все по-често практикуваната терапия за нейната ерадикация при симптоматичните пациенти, увеличената употреба на антибиотици и урбанизацията, тя остава един сериозен проблем в много държави, както и у нас.

5.17. Първична антибиотична резистентност на *H. pylori* щамове от деца

Ерадикацията на инфекцията с *H. pylori* осигурява излекуване на децата, но с времето става все по-затруднена поради нарастващата резистентност на причинителя към някои антибиотици [Megraud et al., 2013; Ghotaslou et al., 2015]. В Турция стандартните тройни режими, както и секвенциалната терапия са били неуспешни в около половината от изследваните деца [Kutluk et al., 2014].

Затова към днешна дата е изключително важно да се познава актуалното състояние на профилите на резистентност на бактериите в дадена държава, или област и все по-широко да се търси лабораторното определяне на чувствителността на щама [Megraud et al., 2013b; Jones et al., 2017].

Затова е проучена актуалната първична резистентност на *H. pylori* щамове от деца изследвани в период от 10 години и е потвърдена корелация с характеристиките на пациентите.

При изследваните 63 щама *H. pylori* от нелекувани деца е открита резистентност към всички проучени антибиотици с изключение на tetracycline. Честотите на резистентност според граничните стойности на EUCAST и според преди използваните стойности са съответно:

- ▶ clarithromycin 36.5% и 36.5%,
- ▶ metronidazole 23.8% и 23.8%,
- ▶ levofloxacin 15.9% и 15.9%,
- ▶ amoxicillin 7.9% и 1.6%, и
- ▶ rifampin 7.1%.

Двойна, тройна и четворна резистентност е намерена според граничните стойности на EUCAST в съотв. 25.4%, 3.2% и 2.4%, а според преди използваните стойности в съотв. 25.4%, 3.2% и 0%. Честотите на резистентност са представени по-долу.

За определяне на честотите на резистентност на *H. pylori* се използват различни гранични стойности, така напр. резистентността към amoxicillin преди граничните стойности на EUCAST [2015] е определяна като минимална потискаща концентрация (МПК) на агента >0.5 mg/L, а според EUCAST е вече 4 пъти по-ниска (>0.125 mg/L). Тези различия до известна степен затрудняват резултатите с други проучвания по света.

Граничните стойности на EUCAST са: >8 mg/L metronidazole, >0.5 mg/L clarithromycin, >0.125 mg/L amoxicillin, >1 mg/L tetracycline, >1 mg/L levofloxacin и >1 mg/L rifampin [EUCAST, 2015].

Прегишните стойности (PBP) са: >8 mg/L metronidazole, ≥ 1 mg/L clarithromycin, >0.5 mg/L amoxicillin, >4 mg/L tetracycline и >1 mg/L ciprofloxacin [Boyanova et al., 2008; CLSI, 2010].

Въпреки това, различията в граничните стойности в настоящето проучване засягат само честотите на резистентност към amoxicillin, но което е много важно, само със граничните стойности на EUCAST е открита една много тревожна четворна резистентност към amoxicillin, clarithromycin, levofloxacin и rifampin в един от щамовете, което представлява голямо затруднение в избора на терапевтичното поведение.

Първичната резистентност на *H. pylori* е тази на щамове от пациенти нелекувани дотогава за ерадикация на инфекцията. *H. pylori* притежава вродена резистентност (която е постоянна и при всички щамове) към гликопептиди като vancomycin, към налидиксовата киселина, полимиксините, сулфонамидите и trimethoprim, поради което някои от тези антибиотици в различни комбинации се включват в селективните хранителни за изолиране на тези бактерии [Megraud and Lehours, 2007].

Наличието, или възникването на антибиотична резистентност на *H. pylori* към антибиотици подходящи за терапия на инфекцията е най-съ-

Антибиотик	№ геца	№ резистентни EUCAST	% резистентни EUCAST	№ резистентни РВР**	% резистентни РВР**
Amoxicillin	63	5	7.9	1	1.6
Metronidazole	63	15	23.8	15	23.8
Clarithromycin	63	23	36.5	23	36.5
Tetracycline	63	0	0	0	0
Levofloxacin	63	10	15.9	11	15.9
Rifampin	42	3	7.1	NA	NA
Двойна резистентност	63*	16*	25.4*	16	25.4
Metronidazole+ clarithromycin	63	8	12.7	9	14.3
Clarithromycin+ levofloxacin	63	5	7.9	5	7.9
Metronidazole+ levofloxacin	63	2	3.2	2	3.2
Clarithromycin+ rifampin	42	1	2.4	NA	NA
Тройна резистентност	63*	2*	3.2*	2*	3.2*
Amoxicillin+ metronidazole+ clarithromycin	63	2	3.2	1	1.6
Clarithromycin+ levofloxacin + rifampin	42	0	0	1	2.4
Четворна резистентност Амоксицилин+ кларитромицин+ левофлоксацин+ рифампин	42	1	2.4	0	0

Табл. 4. Антибиотична резистентност на *H. pylori* с граничните стойности на EUCAST и предишните използвани стойности

*за чувствителност към Rifampin са тествувани 42 цама

#NA-няма данни

ществената причина за неуспех на терапията за ерадикация [Boyanova, 2011d; Mégraud et al., 2013b].

По-високи са честотите на първична резистентност към clarithromycin и флуорохинолони в развитите държави, докато първичната резистентност към metronidazole, amoxicillin и tetracycline е обичайно по-честа в някои развиващи се държави главно поради националната консумация на дадения агент в съответната страна [Boyanova, 2011d; Mégraud et al., 2013b].

Важен фактор за повишаване резистентността на *H. pylori* е увеличението на националната консумация на съответния антибиотик във времето и такава зависимост е установена за европейските държави в изследването на Mégraud et al. [2013b], както и в нашата страна (данните са представени по-долу). В някои проучвания е намерена връзка между честотите на първична резистентност на *H. pylori* и възрастта на пациента, пола, заболяването и коморбидността; предишната употреба на ан-

тибиотици; някои фактори на вирулентността на щама и други фактори [Boyanova, 2011d]. Фактори за терапевтичния неуспех са също така лошото сътрудничество на пациента, дозировката/продължителността на терапията, човешкия генетичен полиморфизъм на ензими, метаболизиращи антибиотиците, ниската стабилност на антимикробното средство (в кисела среда) и антибактериалните концентрации в гастралната мукоза, високата колонизация на стомашната лигавица от *H. pylori* и др.

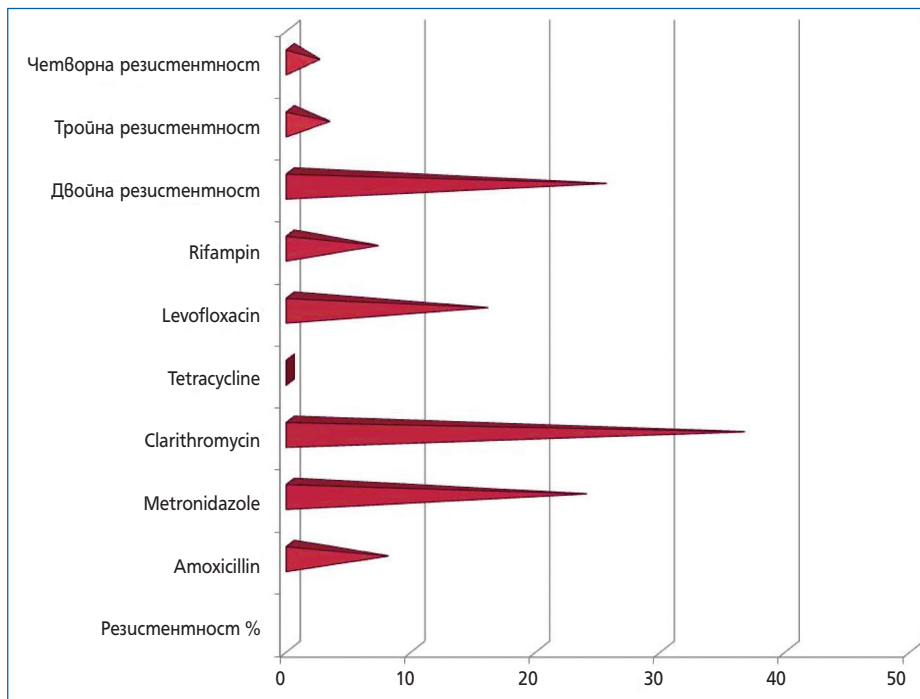
У нас, националната консумация на макролиди, линкозамиди и стрептограмини (J01F) се увеличава от 0.35 дефинирани дневни дози (DID) на 1000 жители на ден през 2007 г. близо 10 пъти до 3.35 през 2013 г.), [ESAC-Net]. Това може да се свърже с нарастването на clarithromycin резистентността на *H. pylori* у нас от 10.4% през 1996–1999 г. до 35.6% през 2008–2018 г., което е едно тревожно 3.4-кратно повишение и може да продължи да нараства. Подобно увеличение на националната консумация на макролидите и clarithromycin резистентността на *H. pylori* е съобщено в Литва [Dargiene et al, 2018].

Отчетливо се забелязва, че резистентността към metronidazole е по-висока в повечето развиващи се страни, напр. 71% при общата резистентност при децата в Иран [Yousefi-Avarvand et al., 2018], вероятно поради честата му употреба напр. за паразитни болести, а резистентността към clarithromycin е по-висока в развитите страни, вероятно поради цената на антибиотика и честата му употреба за инфекции на горните дихателни пътища, особено при децата.

У нас, резистентността на *H. pylori* към metronidazole показва едно поплавно, но също налично нарастване при децата от 15.6% за 2000–2004 г. до 23.8% през 2008–2018 г., общо 1.5 пъти за 18 годишния период спрямо 3.4-кратното нарастване на резистентността към clarithromycin за период от 22 г. [Боянова и съавт., 2011].

Резистентността към levofloxacin също показва тенденция за нарастване при *H. pylori* в някои държави и групи пациенти, като предимно при възрастни пациенти може да достигне много високи стойности. Така напр. при възрастни пациенти в Северозападна Турция достига почти 30% (29.5%) през 2012–2013 г., а в проучване на ветерани в САЩ надминава 30% [Caliskan et al., 2015; Shiota et al., 2015].

В нашето проучване levofloxacin резистентността е 15.9%, което е много по-висок процент от този при полските деца (1.9%) в едно проучване [Biernat et al., 2014]. Затова е важно да се познават националните про-



Фиг. 20. Честоти на резистентността на *H. pylori* при изследваните деца

фили на резистентност на *H. pylori*, което е път към оптимизирането на терапевтичните схеми за ерадикация на инфекцията в съответната държава, или географска област.

Резистентността към levofloxacin и ciprofloxacin може също така да се свърже с увеличената консумация на хинолони (в групата J01M) от 0.03 DID през 1999 г. до 2.52 DID през 2013 г. и обратно, тъй като консумацията на тетрациклини (J01A) показва постепенно спадане (1.7 пъти от 1994–1999 г. до 2007 г.), както и поради това, че този антибиотик не се препоръчва за деца на възраст под 8 г., няма резистентност към tetracycline при децата в настоящето проучване [ESAC-Net; Boyanova, 2011d].

Множествената резистентност представлява резистентност на причинителя на инфекцията към три или повече антибиотици, но, което е важно, от различни класове. Такава множествена резистентност е нетипична за *H. pylori*, но в последното десетилетие се съобщава в различни проучвания в някои държави и както първичната резистентност към по-

вечето антибиотици, варира широко. Така напр. в Португалия, е съобщена двойна резистентност към clarithromycin + metronidazole в общо 6% от децата и първична двойна резистентност към clarithromycin + ciprofloxacin в 2% от изследваните педиатрични пациенти [Loro et al., 2018]. В проучване на бразилски деца и юноши е намерена тройна резистентност към 14%) към amoxicillin + clarithromycin + metronidazole в 14% [Ogata et al., 2013]. Наличието на двойна или множествена резистентност може да направи избора на терапевтична комбинация и в следствие ерадикацията на хроничната и широко разпространена *H. pylori* инфекция много трудно и несигурно.

В Европа има много различия в честотите на резистентност. Mégraud et al. [2013b] отчитат една значително по-висока резистентност на *H. pylori* към clarithromycin и levofloxacin в западна и южна Европа спрямо северните европейски държави. При анализ на резултатите от нашето проучване, профилите на резистентност на щамовете от българските деца наподобяват тези на държави в Южна Европа, обаче една тревожна находка е наличието на тройна и четворна резистентност в общо около 5% от щамовете от симптоматичните деца у нас. По-стриктното спазване на антибиотичната политика вероятно ще предотврати, или поне ще намали нарастването на множество резистентните щамове, които са трудно преодолима бариера пред ерадикацията на инфекцията.

Един важен извод от резултатите е, че се налага все повече и все по-широко предварителното изпращане на пробите от педиатричните пациенти в нашата страна за микробиологично изследване и последващо тестване на изолатите за чувствителност към антибиотици, особено към clarithromycin преди включването на този антибиотик в режими за ерадикация, още повече ако са тройни режими.

5.18. Диагностичен подход при деца с *H.pylori* инфекция

► Основната цел при деца с гастроинтестинални оплаквания е да се установи причината довела до тях, а не само да се търси присъствието или отсъствието на *H. pylori* инфекцията.

► Препоръчваме изследване за *H. pylori* да се извършва при деца със пептична язва. Ако се установи наличие на *H. pylori* инфекция, трябва да се приложи лечение, след което да се потвърди ерадикацията на причинителя.

▶ Според сигнификантно значимите зависимости, които се установяват, препоръчваме изследване за *H. pylori* при деца с необяснима желязодефицитна анемия, отслабване на тегло, обременена фамилна анамнеза, а според литературни данни и при хронична имунна тромбоцитопенична пурпура и нисък ръст.

▶ Ако *H. pylori* инфекцията е случайна находка по време на ендоскопията, започването на лечението може да се обмисли след дискусия с пациента и неговите родители.

▶ Според сигнификантно значимите зависимости, които се установяват, при функционална коремна болка и подозиране на органична причина и без наличие на алармени симптоми е необходима ФГДС, а не неинвазивно изследване за *H. pylori*.

▶ Първоначалната диагноза на инфекцията с *H. pylori* трябва да се основава на положителната хистология и/или положителния бърз уреазен тест, или на културелното изолиране на *H. pylori* от стомашни биопсии.

▶ За диагностициране на *H. pylori* инфекцията по време на ФГДС се препоръчват най-малко шест стомашни биопсии: 2 от антрума, 2 от корпуса за хистология и 2 за културелно изследване.

▶ Контролни изследвания за ерадикация на *H. pylori* да се правят най-малко 2 седмици след спиране на терапията с инхибитор на протонната помпа (ИПП) и 4 седмици след спиране на антибиотичното лечение.

▶ Препоръчителната цел на лечението е излекуване в 90% на *H. pylori* инфекцията, за да се избегнат по-нататъшни антибиотични курсове и изследвания.

▶ Ако щамът е чувствителен към clarithromycin и metronidazole, тройната терапия с ИПП, clarithromycin и амоксицилин в продължение на 14 дни е предпочитаният избор, понеже не предизвиква резистентност към metronidazole. При неуспех се комбинира ИПП, амоксицилин и metronidazole за 14 дни.

▶ Секвенциалната терапия включва комбинация от ИПП и амоксицилин за 5 дни и ИПП, clarithromycin и metronidazole за още 5 дни. Негостатък на тази терапия е използването на три различни антибиотици с потенциален риск от развитие на двойна резистентност към clarithromycin и metronidazole.

▶ При неуспех за ерадикацията на *H. pylori* терапията трябва да бъде индивидуализирана, като се има предвид антибиотичната чувствител-

ност, възрастта на детето, предишната употреба на съответните антибиотици и наличните антимикробни средства.

▶ Поради това препоръчителните антибиотични режими трябва да се основават на антибиотичната чувствителност и резистентност във всяка страна.

▶ Ако това не е възможно тройната терапия с clarithromycin не трябва да се използва като терапия от първа линия ако няма данни за чувствителността поради високата честота на резистентност към clarithromycin в световен мащаб.

VI. Изводи

1. Честотата на *H. pylori* IgG антитела при безсимптомните деца (24.2%) е сходна на тази при *H. pylori* позитивните симптоматични деца (24.5%) поради наличието на силна хетерогенност на групите при изследваните симптоматични деца, при които са наблюдавани множество фактори свързани негативно с инфекцията. Така напр. 44.7% (293/656) от пациентите имат придружаващи заболявания като ГЕРБ (131 деца), дуоденогастрален рефлукс (115) и автоимунни чревни заболявания (47 деца с болест на Crohn, улцерозен колит и целиакия), при които инфекцията е много по-ниска по честота отколкото при другите пациенти.

2. Не съществува статистически значима разлика както във възрастта, така и в давността на заразяването с *H. pylori* при симптоматичните деца.

3. Съществува позитивна връзка между инфекцията и симптоматичните деца от женски пол, както и тези живеещи в селата, от многолюдни семейства и фамилно обременени с гастроентерологични заболявания.

4. Дуоденалната язва е тясно асоциирана позитивно с *H. pylori* инфекцията.

5. *H. pylori* инфекцията е по-честа при децата с анемия и отслабване на телло.

6. Съществува негативна (обратно пропорционална) асоциация между някои съпътстващи заболявания и честотата на *H. pylori* инфекцията в детска възраст у нас. Важно е, че тази инфекция е значително по-рядка при деца с ГЕРБ, дуоденогастрален рефлукс и автоимунните чревни заболявания

(AIMD), включващи болестта на Crohn, улцерозен колит и целиакия.

7. Не съществува статистически значима връзка между *H. pylori* инфекцията, чернодробните заболявания и синдрома на късото тънко черво.

8. Рецидивиращата коремна болка не може да бъде свързана с *H. pylori* инфекцията.

9. Установената общата честота (24.5%) на инфекцията при деца със симптоматика у нас показва междинно положение в глобален мащаб, като е 1.9 пъти по-висока от тази в САЩ и Гърция и 1.9 пъти по-ниска от тази в Колумбия и Испания. Това сочи, че както диагностиката, така и терапията на инфекцията в нашата страна трябва навсякъде да се разширяват и оптимизират. ELISA проучването на безсимптомните деца показва по-ниско серопревалиране на инфекцията отколкото в държи източноевропейски страни като Сърбия, Естония и Полша, но по-високо отколкото в някои от западните държави.

10. Установено е нарастване на резистентността на *H. pylori* към антибиотиците, особено силно изразено към clarithromycin, както и наличието на двойна, тройна, а вече и четворна антибиотична резистентност.

11. Намерена е резистентност на *H. pylori* между 20 и 40% за metronidazole, clarithromycin и двойна резистентност, както и наличие на тройна и четворна резистентност в 5.6% от щамовете. Еволюцията на резистентността на *H. pylori* следва да бъде периодично проследявана с цел оптимизиране на терапевтичните режими.

VII. Справка за приносите на дисертационния труд

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България са определени профилът и особеностите на *H. pylori* инфекцията в детска възраст у нас.

2. За първи път у нас са намерени са сигнификантни зависимости относно все още нерешените, спорни и противоречиви в глобален мащаб асоциации на *H. pylori* инфекцията с дуоденогастралния рефлукс, отслабването на тегло и аутоимунните чревни заболявания.

3. Установена е една необичайна за европейска държава четворна резис-

ментност при нелекувани деца, което прави тази понякога трудна за лечение инфекция още по-голямо предизвикателство. Този резултат може да мотивира препоръките за по-строго спазване на антибиотичната политика в страната.

Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърдена е сигнификантната позитивна връзка между инфекцията с *H. pylori* и дуоденалната язва и негативната връзка на инфекцията с ГЕРБ.

2. Потвърдена е асоциацията на *H. pylori* инфекцията с 1.8 по-голяма честота при родители и близки в семейството с оплаквания от страна на гастроинтестиналния тракт спрямо останалите случаи. Това доказва първостепенната роля на вътресемейното заразяване при тази инфекция.

3. Децата живеещи на село имат по-висока пропорция на инфектираност от тези, живеещи в София, или в градовете като цяло. Диагностиката и терапията в тази група деца трябва да бъде по-често извършвана.

4. Потвърдена е глобалната тенденция за намаляване на инфекцията при по-младите поколения, при децата спрямо възрастните съобразно ефекта на кохортите. Необходими са периодични проучвания през около десет години за потвърждаване на тази положителна тенденция.

5. Доказано е постоянното увеличение на резистентността на *H. pylori* към clarithromycin и връзката на тази резистентност с националната консумация на антибиотици. Това налага все по-настойчивото търсене на нови режими и оптимизиране на сега използваните схеми за ерадикация на инфекцията.

Приноси с научно-приложен характер

1. Намерената тенденция за спадане честотата на *H. pylori* инфекцията трябва да бъде продължена и засилена посредством: подобряване на социално-битовите условия на живот, оптимизиране на терапевтичните режими и по-честото микробиологично тестване на антибиотичната резистентност на причинителя.

2. Доказано е ранното придобиване на инфекцията, като най-малкият *H. pylori* позитивен пациент е само на възраст 1 г. 7 м. Серологичното изследване на безсимптомните деца сочи ранното заразяване у нас, като 13.5% от децата на възраст от 1 до 3 г. са серопозитивни за инфекцията. От друга страна е намерено нарастване на пропорцията инфектирани деца с увеличаване на възрастта съгласно на „феномена на кохортите“.

Тези резултати налагат особено внимание за избягване на заразяването в най-ранна детска възраст, стриктни хигиенни мерки, ограничаване на тесния контакт между инфектираните родители и децата и избягване на замърсяването на общо използвани предмети.

3. Като рискови фактори специфични у нас за *H. pylori* инфекцията в детска възраст са определени дуоденалната язва, наличието на анемия, отслабването на тегло, женският пол, местоживеенето в селата, в големи семейства и фамилната анамнеза за членове на семейството със стомашни заболявания. При деца с данни за такива рискови фактори е много важна диагностиката на инфекцията и задължително контрола на успеха на терапията.

4. Като противоположни за *H. pylori* инфекцията в детска възраст у нас са доказани рецидивиращата коремна болка, наличието на дуоденогастрален рефлукс, ГЕРБ и аутоимунните чревни заболявания.

5. Несвързани (без статистическа връзка с честотата на инфекцията) са давността на коремната болка в месеци, наличието на късо тънко черво и чернодробните съпътстващи заболявания. При тези заболявания инфекцията е по-малко вероятна, без това да минимизира необходимостта от диагностиката защото са от значение акуратните диагноза и диференциална диагноза.

6. За тестване чувствителността на *H. pylori* е добре да се използват граничните стойности на EUCAST, вместо класическите, използвани преди тях, защото помагат по-добре за разкриването на множествената, включително четворна резистентност на причинителя.

7. Установеното нарастване на резистентността на *H. pylori* към антибиотиците, особено силно изразено към clarithromycin, както и наличието на двойна, тройна, а вече и четворна антибиотична резистентност, налагат следната препоръка:

– Да се познават и периодично да се актуализират данните за профила на резистентност в дадения регион или държава и да се използва по-често културелният метод и резултатите от тестването на антибиотичната чувствителност преди избора на режими за ерадикация не само от втора и трета линия, но и за първоначална терапия.

VIII. Публикации и участия в научни форуми във връзка с дисертационния труд

Публикации в реферирани списания

1. Boyanova L, Koumanova R, **Hadzhiyski P**, Gergova G, Markovska R, Yordanov D, Mitov I. *Helicobacter pylori* infection in Bulgarian pediatric patients. C R Acad Bulg Sci. 2018; **71**(7): 971-977. (IF₂₀₁₇ **0,270**)
2. Yordanov D, Boyanova L, Markovska R, **Hadzhiyski P**, Gergova G, Mitov I. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* IgG and CagA IgG in Bulgarian children. C R Acad Bulg Sci. 2018; **71**(8): 1124-1129. (IF₂₀₁₇ **0,270**)
3. **Хаджийски П**, Боянова Л, Митева-Шумналиева П. Честота, рискови фактори и географско разпространение на *Helicobacter pylori* инфекцията. Педиатрия, 2019, (под печат).

Доклади на национални форуми

1. **Хаджийски П**, Лечение на гастроинтестиналните заболявания причинени от *Helicobacter pylori*, Нови възможности в терапията на детските болести, Хисар, 12.05.-14.05.2017 г.
2. **Хаджийски П**, Байчева М, Шентова Р, Кофинова Д, Янева П, Епидемиология и клинична характеристика на *Helicobacter pylori* инфекцията в детска възраст Седма национална конференция по „Спешна педиатрия“, гр. Хисар, х-л Август, 20-22 октомври 2017 г. (постер).
3. Йорданов Д, Боянова Л, Марковска Р, **Хаджийски П**, Гергова Г, Митов И. Серопревалиране на *Helicobacter pylori* IgG и CagA IgG при децата в България. XV национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, София, Парк хотел Москва, 17–19 май 2017 г. (постер).

IX. Благодарности

Благодаря на научните си ръководители: проф. Боянова за това, че повярва в моето начинание, за нейната безрезервна и постоянна подкрепа и съдействие, и на доц. Митева за ценните съвети и помощ.

Благодаря на целия екип от Клиниката по детска гастроентерология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“-ЕАД за съдействието при реализирането на моя труд.

Благодаря на персонала от Лабораторията по анаеробни и микроаерофилни бактерии на Катедра „Медицинска микробиология“ при МУ-София за съдействието и сърдечността.

Благодаря на д-р Даниел Йорданов и доц. Румяна Марковска за приятелството и подкрепата.

Благодаря на всички пациенти и техните родители.

И не на последно място благодаря на моето семейство: дъщеря, син и специално на моята съпруга, която във всяко едно мое начинание е до мен и ме подкрепя безрезервно.

