

До
Председателя на научно жури,
определено със заповед № Р1636-76-24.1.2019
на Ректора на Медицински университет – София

На ваш протокол № 1
Приложено представям:

СТ А Н О В И Щ Е

От проф. д-р Тоньо Илиев Шмилев, дм, Катедра по педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

На дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор”
Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт” Шифър 7.1.

Професионално направление: „Медицина”

Докторска програма – педиатрия

Форма на докторантурата – самостоятелна подготовка

Автор: Д-р ПЕТЬО ГЕОРГИЕВ ХАДЖИЙСКИ

Катедра по педиатрия, МУ-София

База на обучение СБАЛДБ „проф. Иван Митев“, София

Тема: „Характеристика на *Helicobacter pylori* инфекцията в детската възраст у нас“

Научен ръководител: Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, дмн
Доц. д-р Полина Иванова Митева-Шумналиева, дм
МУ-София

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта.

Кратки биографични данни: д-р Хаджийски завършва медицина в Пловдив през 1993 год. Последователно работи като ординатор педиатър в 3-та и 1-ва градска болница в Пловдив; началник на ДО към МБАЛ „Свети Мина“ Пловдив. От 2014 год. е ординатор, а в последствие асистент по педиатрия към клиниката по детска гастроентерология, СБАЛДБ „Проф. Ив. Митев“, София. Има специалности по педиатрия (2003) и детска гастроентерология (2011). Специализирал е коремна ехография, вкл. с Доплер, горна и долна гастроинтестинална ендоскопия, чернодробна биопсия; курс по здравен мениджмън и компютърна грамотност. Владее и ползва руски и немски езици. Член е на наши и международни лекарски организации.

Познаване на проблема. Трудът на д-р П.Хаджийски е посветен на един общомедицински въпрос, актуален за ОПЛ, педиатри, детски гастроентеролози и микробиолози, и свързан с един от човешките патогенни бактерии с най-голямо разпространение в световен мащаб. Над половината население на света е инфектирано с *H. Pylori* (Нр), като без лечение този патоген персистира в стомашната лигавица до края на живота. Данните за значимостта на този микроорганизъм са натрупани много бързо. Той се свързва с развитие на редица стомашно-чревни заболявания и понастоящем се приема като канцероген от първа група, свързан с аденокарцинома на стомаха и не-Ходжкиновия лимфом.

При това, клиничното представяне на Нр инфекцията у децата се различава съществено по ред причини от тази при възрастните. Само ерадикацията на Нр може да

прекъсне естествения ход на хроничната инфекция, да намали честотата и риска от пептични язви и останалите заболявания.

В клиниката по детска гастроентерология на СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ ЕАД отдавна се работи комплексно върху Нр инфекцията, като се използват инвазивни и неинвазивни диагностични методи. Трудът на д-р Хаджийски до голяма степен се явява обобщение на тази дългогодишна дейност.

Дисертацията на д-р Хаджийски е написана на 158 стандартни машинописни страници, онагледена е с 12 таблици и 40 фигури. Библиографската справка съдържа 410 литературни източника, от които само 9 на кирилица и 401 на латиница.

Трудът е структуриран според класическия модел и включва: увод 2 стр., Литературен обзор – 43 стр.; Цел и задачи – 2 стр., Материали и методи – 11 стр.; Собствени резултати и обсъждане – 34 стр.; Изводи – 2 стр., Приноси – 4 стр.; Библиография – 40 стр.; Публикации и научни прояви свързани с дисертационния труд 2 стр. – общо 158 стр.

Във връзка с дисертационния труд са посочени 3 публикации (2 в сп. с IF) и 3 участия в научни форуми, които са достатъчни за допускане до защита според правилника на МУ-София.

Литературният обзор обхваща 43 стр. Той представлява подробен преглед на 410 заглавия, от които 72 % са от последните 10 години. В него са разгледани въпросите свързани с Нр – исторически данни, таксономия и описание на рода *Helicobacter*, морфология, физиология и метаболизъм на Нр, епидемиология (честота, рискови фактори и географско разпространение, начини на предаване на инфекцията, спонтанен клирънс на инфекцията и реинфекция); подробно са разгледани заболяванията предизвикани от него, вкл. и екстраинтестиналните прояви; диагностиката на инфекцията с Нр с инвазивни и неинвазивни методи; лечение.

Авторът изказва личното си мнение по въпросите, при което проличава неговото критично отношение към данните от литературата. Всичко това става възможно благодарения на богатия опит на клиницист, който д-р Хаджийски притежава, много доброто познаване спецификата на общата детска патология, и тази на гастроинтестиналния тракт, свързана с Нр.

Целта на дисертационния труд е формулирана от д-р Хаджийски точно и ясно. При това той си поставя 7 задачи, логично изведени от тази цел. Това до голяма степен предопределя доброто изпълнение на плануваното проучване.

Материал. В ретроспективното проучване от автора са обхванати 656 деца, пациенти на Клиниката по детска гастроентерология за периода януари 2010 – декември 2017 г. При всички е била налице симптоматика станала повод за ФГДС и вземане на материал чрез биопсия, използван за културелно доказване на НР.

Серологично с имуноензимен метод са изследвани 165 деца на възраст 1-17 год. без гастроинтестинални оплаквания, хоспитализирани в СБАЛДБ “Проф. Иван Митев” ЕАД, за други, несвързани заболявания. Търсени са специфични антитела срещу НР.

При 63 деца е изследвана първичната актуална антибиотична резистентност на Нр щамове за период от 10 години, като повечето от тях също са пациенти на клиниката по детска гастроентерология.

Изполвани методи. При оценка състоянието на пациентите, поставяне на диагнозата и доказване на Нр инфекцията, с уточняване на първичната резистентност на доказаните причинители в материала на автора са използвани достатъчно методи, всички подбрани правилно и приложени последователно съобразно целите и задачите на проучването, от една страна, и вида и обема на получените данни от друга.

В хода на проучването е спазена Директивата за медицински изследвания с участие на хора, получени са информирани съгласия, а в случаите с изследване на деца е осигурено писмено съгласие и от двамата родители. Така са били спазени всички етични норми на добрата клинична практика.

Резултати и обсъждане. Резултатите от това ретроспективно проучване са систематизирани в отделни направления, които съдържат необходимите доказателства, свидетелстващи за изпълнението на задачите и даващи основания, след направеното обсъждане за изводи от тези резултати. Онагледени са с 12 таблици и 40 фигури.

Добросъвестното проучване на медицинската документация дава възможност за доказателств в следните насоки:

1. Определена е *общата честота на Нр инфекцията* при симптоматичните деца (24,5 %), която е 1,9 пъти по-висока от установената в някои страни (САЩ и Гърция), 2,5 пъти по-ниско от установената у нас честота в миналото (Боянова) и 1,9 пъти по-ниска от установената в Колумбия и Испания. Логичен е изводът, че въпреки постигнатото намаление на честотата на Нр инфекцията у нас, необходимо е да се оптимизира както диагностиката, така и терапията на Нр инфекцията.
2. За 6-те групи пациенти (определени според оплакванията станали повод за изследванията) е установено, че по-често Нр (+) са децата възрастовата група 8-18 год., в сравнение с групата под 8 год. (25,5 % срещу 20 %), без да се установява статистическа достоверност. По-висока е честота на Нр (+) сред момчетата (28,5%) в сравнение с момчетата (20 %), а това е част от специфичните особености на Нр инфекцията при изследваните пациенти.
3. Авторът установява, че децата живеещи на село са по-често Нр (+) – 37.2 %, в сравнение с живеещите в градовете (22.8 %, $p=0,008$). Както и за други автори, обяснението е в различните социалнобитови условия на живот.
4. Установено е също, че в семейства с един или повече братя и/или сестри, честотата на Нр инфекцията (72.8%) е по-голяма от децата които, са без братя и/или сестри (10.0%, $p=0.0001$). Децата с обременена фамилна анамнеза (родители, братя и сестри в семейството с оплаквания от страна на ГИТ) имат по-голяма честота на Нр инфекцията (37.8%) спрямо тези без обременена фамилна анамнеза (20.7%, $p=0.0001$), като тези данни са в унисон с цитираните в литературата данни.
5. Не е установена статистически значима разлика между разпределенията по давност на заболяването при $НР=0$ и при $НР=1$, $p>0,05$.
6. Потвърдени са литературните данни, че децата с ГЕРБ са с по-ниска честота на Нр инфекцията (14,5%) спрямо тези без ГЕРБ (27%, $p=0,003$). Патогенетичната роля на Нр инфекцията при ГЕРБ не е напълно изяснена, но авторът цитира литературни източници, които доказват, че най-вероятно е налице обратна връзка на НР с развитието на ГЕРБ.
7. Авторът установява че децата при които е установена анемия са по-често Нр позитивни (76.6%), за разлика от тези без анемия (23.4%, $p=0,0001$). Обсъдени са данните от литературата, обясняващи тази взаимна връзка.
8. Установена е връзка и между загубата на тегло при изследваните пациенти и Нр инфекцията. Децата със загуба на тегло са по-често Нр (+) (82.2%), в сравнение с тези без отслабване на тегло (22.3%, $p=0,0001$).
9. Доказана е връзката между НР инфекцията и дуоденалната язва – от децата с дуоденална язва почти половината (47.4%, 9/19) са положителни за Нр, в сравнение тези с неязвени заболявания (23.9%, $p=0.019$). Тези резултати съответстват на препоръката на ESPGHAN и NASPGHAN за задължителна диагностика на Нр при деца с дуоденална язва.

10. Установено е също, че при децата с дуоденогастрален рефлукс има по-малка честота на Нр инфекция (13%), спрямо тези без дуоденогастрален рефлукс (27%, $p=0,0016$), като разликата е статистически значима.
11. Установена е обратна връзка между гастродуоденалния причинителен агент на инфекциите, Нр и автоимунните чревни заболявания, включващи болестта на Crohn, улцерозен колит и целиакия при български педиатрични пациенти. Обсъждат се механизмите на тази обратна връзка.
12. При хронични чернодробни заболявания е установено, че честотата на Нр положителните деца е по-ниска (17.5%) спрямо тези без чернодробни заболявания (25%, $p=0,346$).
13. При рецидивираща коремна борка Нр позитивните деца също са по-малко (13.5%) отколкото другите деца (27.5%, $p=0.001$). При сидрома на късото тънко черво не е открита статистически значима връзка между Нр позитивните пациенти (44%, 4/9) в сравнение с Нр негативните (32%, $p=0,155$).
14. Интерес будят още проучванията на автора върху серопревалирането на Нр IgG и CagA IgG антителата, сравненията с данните на чужди автори и обясненията на констатираните различия.
15. Обстойно е проучена първична антибиотична резистентност на Нр щамове при 63 деца. Потърсена е корелация с характеристиките на пациентите. Получените данни, сравнени с цитираните в литературата дават възможност за интересни разсъждения и заключения.
16. Разделът завършва с очертаване на ясен диагностичен подход при деца с Нр инфекция. Това всъщност е обобщение, направено след изложените резултати от собственото проучване и обсъждането им на база на данните от литературата. То очертава индикациите и подходът при изследванията в насока НР инфекцията, а също и терапевтичния подход, който е удачно днес да бъде следван при нашите условия.

Заклучение. Извършените клинични, параклинични и образни изследвания на децата с НР инфекция, както и статистическата обработка на получените резултати позволяват изработването на модел (алгоритъм) за поведение при пациентите в различните периоди от еволюцията на заболяването. Специфичните подходи към болестта в нейните изяви са обект на обсъждане в контекста на редица публикации, посочващи необходимостта от комплексни правила при диагностиката и медикаментозното лечение.

Изводите (12 на брой) са подробно описани и логически свързани с изпълнението на поставените задачи и получените резултати. Те до известна степен са очаквани като обобщение на изложеното в литературни обзор на труда.

Приносите, които авторът изтъква са с оригинален, потвърдителен и научно-приложен характер, но сред тях бих отбелязал най-важното – става въпрос за първото у нас задълбочено и обстойно проучване на ролята, разпространението и характеристиката на НР инфекцията в детска възраст у нас. Не е казано, но важен принос е предложението за ясен диагностично-терапевтичен подход при деца с Нр инфекция, неправилно наречен от автора само диагностичен подход.

Забележки:

- На някои фигури и таблици надписът не е съвсем ясно формулиран – примери табл. 1 и фиг. 10.
- В някои раздели (пример „5.8.Анемия“) има известно объркване на изложението. Най-напред се прави обзор на литературата, след това се излагат изследванията на

автора и после сравнение отново с данните от литературата. Считаю, че по-правилно би било да се изложат собствените резултати и след това да се направи обсъждането и сравнението с литературните данни. Не е необходимо отново да се прави литературен обзор.

Авторефератът съдържа всички основни данни и послания на дисертацията и е добре онагледен.

Оценка на професионалните и лични качества на докторанта. От дисертационния труд с който се запознах и от многобройните ми лични контакти с д-р Хаджийски, намирам, че той притежава необходимите теоритични знания, практически умения, методични и аналитични възможности, които е придобил при дългогодишния си опит и в хода на разработката на дисертационния труд. Д-р Хаджайски показва добри възможности с личното си участие в решаването на поставените цел и задачи, умения за работа с литературни източници, добро познаване на клиничните случаи и методите на изследване които използва. Той показва добри възможности и при оформянето на научни публикации и съобщения. Има необходимата компютърна грамотност, умее да работи в екип, а всичко това е необходимо при успешното разработване на един дисертационен труд.

Заклучение. Дисертационният труд на д-р Хаджийски е плод на добросъвестно извършени дългогодишни научни проучвания в една сравнително нова област. Използвани са трудоемки наложили се в ежедневната практиката методики. Приносите на дисертацията дават възможност да се „разшири хоризонта” на нашите познания за съвременния модел на презентация и оценка на НР инфекцията в детска възраст. Това всъщност е и най-големия принос на дисертационния труд. Мога само да препоръчам по-широко популяризиране на постигнатите резултати чрез оформяне на монография, която да направи достойние направеното на по-широк кръг читатели. Би било добре да се намерят ентусиасти, които да внесат яснота по повдигнатите въпроси.

Представеният дисертационен труд отговаря в наукометрично отношение на изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и на изискванията на Правилника за развитието на академичния състав в Медицински университет – София за образователната и научна степен „Доктор”.

Всичко казано до тук ми дават основание да препоръчам на уважаваните членове на НЖ да присъдят на д-р Петьо Хаджийски ОНС „Доктор”.

18.02.2019 г.
гр. Пловдив

Изготвил:
проф. д-р Тоньо Шмилев, дм

