

## СТ А Н О В И Щ Е

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен  
“Доктор” със заглавие:

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

Автор на дисертацията:  
**д-р Петьо Георгиев Хаджийски**

Докторска програма: „Педиатрия”  
Професионално направление 7.1. „Медицина” от област на Висше  
образование: 7 „Здравеопазване и спорт”

Форма на докторантурата: **самостоятелна подготовка** към Катедра по  
Педиатрия на Медицински факултет при МУ-София, с база за обучение  
СБАЛ по детски болести "Проф. д-р Иван Митев"

Научни ръководители: Проф. д-р Людмила Боянова Георгиева, д.м.н.  
Доц. д-р Полина Иванова Митева-Шумналиева, дм

Подготвил рецензията: Проф. д-р Лена Петрова Сечанова, дм.  
Професор в Катедра по Медицинска Микробиология, Медицински факултет  
при Медицински Университет-София.

Рецензирането на материалите по дисертацията в това становище се основава на  
заповед № РК 36-76/24.01.2019 г. на Ректора на Медицински Университет - София и  
изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и

заемане на академични длъжности в Медицински Университет-София (приет с Решение на Академичния съвет от 18.09.2018 г.), както и на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ).

#### **Общо представяне на докторанта**

Д-р Хаджийски има магистърска степен по специалността "Медицина", присъдена през 1993 г. от ВМИ „Иван Павлов“, гр. Пловдив. След завършване на висшето си образование е работил в Пловдив до 2014 г. като лекар-ординатор. Има призната специалност по "Детски болести" от 2003 г. От октомври 2015 г. и до момента е Асистент в Клиника по Детска Гастроентерология на СБАЛДБ "Проф. Иван Митев" ЕАД, и Катедра по педиатрия при Медицински Университет-София. По време на разработвания от д-р Хаджийски дисертационен труд съществуваше много тясно и ползотворно сътрудничество между Катедрата по Микробиология и Клиниката по Детска Гастроентерология по отношение на изследваните деца, диагностичните методи и схемите за терапия на деца с доказана *H. pylori* инфекция.

#### **Актуалност и значимост на разработвания проблем**

*Helicobacter pylori* е бавно растящ, микроаерофилен бактерий с голямо медицинско значение за обществото, тъй-като присъства в стомашните проби на около половината от населението по света. Без ерадикация на бактериите инфекцията персистира в стомашната мукоза и носи дълготрайни рискове за развитие на хронични и сериозни гастродуоденални заболявания, от които най-честите са гастрити и язви. Приети са от СЗО като бактерии с канцерогенно действие от I-ва група, тъй-като дълготрайно-персистиращата инфекция носи рискове за развитие на стомашен карцином и MALT лимфом (мукоза-асоцирана лимфна тъкан). *H. pylori* е идентифициран и при деца с хроничен активен гастрит. Клинично обаче, *H. pylori* инфекцията при деца съществено се различава от тази при възрастните.

В литературата има противоречиви данни по отношение патогенезата на *H. pylori* инфекцията, съществуват географски различия поради вариабилността на щамовете и много други нерешени въпроси относно влиянието на многобройните фактори на вирулентност при бактериите, взаимодействието им с други фактори от страна на гостоприемника и влиянието на околната среда за да се развие една хронична инфекция, която може да прерасне до гастродуоденално заболяване.

Всичко това прави темата особено актуална както за България така и по света, и мотивира многобройни научни изследвания насочени към характеристика и анализ на заболяванията свързани с *H. pylori* както при възрастни, също-така и сред децата.

Основно изследванията са насочени към определяне факторите на вирулентност свързани с бактериите и токсигенния им ефект, който упражняват у гостоприемника, както и мониториране на растящата антимикробната резистентност при причинителя. Крайната цел е да се постигне по-добър контрол над хеликобактерната инфекция и успешно етиологично-насочено лечение за ерадикация на бактериите свързани с гастродуоденални заболявания. Повечето от тези глобални проблеми свързани с *H. pylori* инфекцията при деца са проучени или дискутирани в представения дисертационен труд.

#### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е в обем 163 стр., структуриран съгласно изискванията, а именно: заглавие -1 стр.; съдържание -3 стр.; легенда на използваните съкращения - 1 стр.; увод - 2 стр., литературен обзор - 49 стр.; цел и задачи - 2 стр.; материали и методи - 13 стр.; резултати и обсъждане - 36 стр.; изводи - 2 стр.; справка за приносите - 4 стр.; реферирана литература; и списък с научни публикации и участия на дисертанта - 1 стр. Дисертацията е онагледена с 12 таблици и 40 фигури. Библиографията включва 410 литературни източника, от които 8 на кирилица и 402 на латиница.

**В увода** се описва съвременното състояние на проблема, историческите открития и клиничното значение на *H. pylori* инфекцията, която се асоциира с хронични и тежки форми на гастродуоденални заболявания. Подчертават се разликите, които са наблюдавани при деца и възрастни по отношение спектъра и епидемиологията на инфекциите свързани с *H. pylori*.

**Литературният обзор** представя научните постижения по темата на дисертационния труд до момента, много информативен, базиран на голям брой литературни източници, от които преобладават референциите от последното десетилетие (2008-2018г.). Обзорът е добре илюстриран с 11 фигури и 3 таблици. Обхваща данни за морфологията, физиологията и метаболизма на този сравнително нов бактериален вид (открит е през 1982 г.). В обзора най-подробно са разгледани проучените до сега и описани в литературата десетки фактори на вирулентност, които действат или посредством стимулиране на хронично възпаление, или пряко могат да доведат до

развитието на тежки язвени и дори злокачествени заболявания на стомаха при някои рискови групи пациенти. Представени са още данни за патогенетичните механизми и възникване на инфекцията, данни за епидемиологията и клиничния спектър на инфекциите свързани с причинителя, описани са и най-съвременните диагностични методи използвани понастоящем. В края на обзора се разглеждат и обобщават съвременните лечебни схеми прилагани в терапията на инфектирани с *H. pylori* деца.

Обзорът извежда до **Целта** на дисертационния труд, а именно: Да се проучи ролята, разпространението и характеристиката на *H. pylori* инфекцията сред симптоматични за гастроентерологично заболяване деца и при контролна група деца без клинична симптоматика. Задачите са ясно и точно формулирани и произтичат от поставената цел: Да се проучи честотата на *H. pylori* инфекцията сред различни групи деца; Да се потърсят рисковите фактори свързани със заболяването, особеностите на инфекцията и нейната връзка с други хронични гастроентерологични заболявания; Да се установи съществува ли зависимост между *H. pylori* инфекцията и други съпътстващи хронични заболявания и състояния; Да се установи серологично честотата на вирулентната инфекция сред безсимптомни деца, като се изследва IgG антияло-отговора към причинителя *H. pylori* и честотата на анти-CagA IgG антителата в серума; и да се определи резистентността на изолирани клинични щамове *H. pylori* към антимикробни препарати.

В раздела **Материали и Методи**, дисертантът представя клинични и епидемиологични данни за включените в проучването деца и описание на използваните методи за реализиране на поставените задачи. В проучването са включени голям брой пациенти - **656 деца**, хоспитализирани в периода 2010 до 2017 г., в Клиниката по детска гастроентерология на СБАЛДБ “Проф. Иван Митев“ ЕОД, София. Това е симптоматичната група при които е използван инвазивен метод - фиброгастродуоденоскопия, като е взет биопсичен материал за културелно изследване.

Допълнително е направено серологично изследване на друга група от 165 несимптоматични деца, при които са изследвани серуми за доказване на диагностичен титър на общите и специфични-вирулентни за *H. pylori* антитела. Използвани са най-съвременни методи за изолиране и идентификация на бактериалния вид, включително и молекулярно-генетична идентификация. Приложени са разнообразни и съвременни

методи за статистическа обработка и анализ на данните, адекватни на получените резултати, сравняваните категории или направените хипотези.

### **Резултати и обсъждане**

Представените резултати следват реда и съответстват на поставените задачи. Прави впечатление установената висока честота на *H. pylori* инфекцията сред децата с гастродуоденални оплаквания в това проучване. При 161 от симптоматичните пациенти (24.5%) е изолиран културелно *H. pylori*. Посочени са кои са най-честите клинични симптоми съпътствани от инфекция с *H. pylori*, а именно: епигастрална коремна болка и парене зад гръдната кост (49%), параумбиликална болка (23%), деца с анемия (7%) и отслабване на тегло (7%) и др. оплаквания. Потърсена е зависимост при инфектираните деца според някои демографски и епидемиологични показатели, като: възраст, пол, местоживеене, фамилна обремененост с инфекцията, и давност на коремната болка, като едни от проявените основни симптоми при инфектираните деца. По-често инфекция с *H. pylori* е доказана при деца от възрастовата група 8-18 год., но разликите с честотата на инфекцията за по-малката възрастовата група (до 7 год.) не са статистически достоверни. Момичетата боледуват по-често, както и децата живеещи на село или тези с по-голям брой братя и сестри от домашното обкръжение. След това е изследвана честотата на инфектираните деца в зависимост от клиничната диагноза и някои други често съпътстващи клинични състояния. Честотата на *H. pylori* инфекцията е по-ниска при деца с гастроезофагиален рефлукс (ГЕРБ) в сравнение с цялата изследвана група деца. Децата при които е установена анемия са по-често *H. pylori* позитивни, отслабване на теглото е друг по-чест показател при инфектираните. Установено е, че **дуоденалната язва е тясно асоциирана с *H. pylori* инфекцията** в сравнение с групата на децата с други диагнози. Доказана е сигнификантна обратна връзка между децата инфектирани с *H. pylori* и автоимунните чревни заболявания (AIMD), включващи болестта на Crohn, улцерозен колит и целиакия при български педиатрични пациенти.

Определянето на анти-*H. pylori* IgG и анти-CagA IgG антителата сред деца без анамнеза за гастроинтестинални оплаквания на възраст до 17 г. е изследвано серологично с ензимно-свързан имуносорбентен метод (ELISA тест) и е следващия етап от разработката.

Според установените общи антитела, честотата на инфекцията с *H. pylori* сред безсимптомни деца е 24.2%. А серопревалиране на CagA IgG антитела, които потвърждават инфекция с по-вирулентния генотип *cag* от острова на патогенност (*cagPAI*) е намерен в 10% от изследваните серуми, като тези деца са били позитивни и за двата вида антитела едновременно. Честотата на серологично потвърдената инфекция с *H. pylori* е по-голяма при деца от възрастовата група 4-18 г., сравнена с групата на децата до 3 год. Също-така доказана е по-ниска и статистически значима разлика в серологичното разпространение на *H. pylori* IgG при децата (24.2%) всравнение с честотата намерена сред възрастни хора (72.4%), последната е изследвана у нас в друго проучване. Прави впечатление, че са получени почти еднакви проценти от културелното изследване за инфекция с *H. pylori* (24.5%) при симптоматични деца и серологично потвърдените инфектирани деца (24.2%) от контролната група на безсимптомните деца (без гастроинтестинални оплаквания). Получените данни най-малкото посочват, че у нас до една четвърт от децата под 18 год. са инфектирани по-някое време от живота си с бактериите и представляват една рискова група за евентуално развитие на гастроентерологични симптоми и заболявания в по-късна възраст. Получените резултати в това проучване са сравнени с тези публикувани в международната литература, като е отразена разликата между инфектираните български деца и тези от други географски региони по света. Проучванията на дисертанта потвърждават една глобална тенденция за спадане честотата на *H. pylori* инфекцията, в резултат на подобрените социално-битови условия на живот, все по-често провежданата терапия за ерадикация на инфектираните симптоматични пациенти, увеличената употреба на антибиотици и урбанизацията, които се посочват като най-честите причини.

В следващия раздел са представени данни за антибиотичната резистентност на 63 щама *H. pylori* изолирани първоначално от деца, т.е. преди провеждане на терапия за ерадикация на инфекцията. Правят впечатление високите нива на резистентност към най-често използваните за ерадикация на бактериите антибиотици, като clarithromycin (36%) и metronidazole (24%), дори levofloxacin е не активен антибиотик за 16% от инфектираните деца. Тревожен факт е наличието на двойна, тройна и множествена резистентност към изследваните пет антибиотика, което намалява опциите за терапевтична комбинация и ерадикацията на *H. pylori* инфекцията. Дискутирани са кои са най-честите фактори

свързани с високата резистентност като се посочва най-важният от тях, а именно селективният натиск който упражнява повишената консумация на определен антибиотик в обществото. Получените профили на резистентност сред българските щамове изолирани от деца наподобяват тези публикувани в литературата за други държави от Южна Европа. Тези данни подкрепят препоръките за провеждане на микробиологично изследване при симптоматичните педиатричните пациенти в нашата страна и тестване на изолатите за чувствителност към антибиотици.

Високо оценявам предложеният клиничен и диагностичен подход за поведение при деца с *H. pylori* инфекция, базиран на типа на заболяването, установените по-чести клинично-значими оплаквания и присъствие на някои клинично-лабораторни отклонения. Практическа насоченост имат и предложените схеми за ерадикация на бактериите в зависимост от резистентния им профил.

Предложените **11 извода** са логично и правилно формулирани, следват данните от получените резултати и отговарят на поставената цел и задачи в дисертационния труд. Считам, че последните два извода относно резистентността на *H. pylori* към антимикуробни средства могат да се обединят и представят общо, тъй-като дискутират един и същ проблем.

#### **Оценка на приносите на дисертационния труд**

В дисертацията са посочени приносите на разработката, разделени в три категории: приноси с оригинален, потвърдителен и научно-приложен характер с които съм съгласна. Считам, че по-важните от тях могат да бъдат формулирани по следния начин:

1. За първи път у нас е определен профилът, клиничните особености и зависимости на доказана *H. pylori* инфекция в детска възраст.

2. Статистически е потвърдена връзката между инфекцията с бактериите и дуоденалната язва, както и значението на фамилната обремененост, някои демографски показатели и връзката между инфектираните деца и социално-икономическия им статус.

3. Потвърдена е глобалната тенденция за спадане честотата на *H. pylori* инфекцията, което се дължи на подобрените социално-битови условия на живот, оптимизиране на микробиологичното изследване и определяне на антимикуробна чувствителност на причинителя, и необходимостта от оптимизиране на терапевтичните схеми за ерадикация.

4. Посочени са рисковите фактори свързани с *H. pylori* инфекцията в детска възраст и много важния терапевтичен подход за диагностика на инфекцията, етиологично насочена терапия и контрол след провеждане на лечението поради широкото разпространение на антибиотична резистентност при причинителя.

5. Клинично-приложен характер имат посочените гастроентерологични и други хронични заболявания, които не се асоциират с *H. pylori* инфекция сред децата, като: рецидивираща коремна болка, дуоденогастрален рефлукс, ГЕРБ и автоимунните чревни заболявания. При други състояния, като късо тънко черво и чернодробни заболявания инфекцията е по-малко вероятна, но е подчертана необходимостта от микробиологично изследване в диференциално-диагностичен план.

6. Установено е нарастване на резистентността на *H. pylori* към антибиотиците, особено силно изразено към clarithromycin, което съответства на увеличената му употреба у нас и е направена препоръка за проследяване на антибиотичната резистентност с цел оптимизиране на терапевтичните режими.

#### **Наукометрични показатели на дисертацията**

Дисертационният труд на д-р Хаджийски отговаря на изискванията на МУ-София относно качествените и количествени критерии за докторантура в медико-клиничната област и участие в конкурс за придобиване на научна степен “доктор”. Списъкът с публикации във връзка с дисертацията е оформен според изискванията на Медицински факултет, МУ-София. Резултатите от труда са публикувани в **3 статии**, като в една от тях дисертантът е първи автор. Две от статиите са публикувани в списанието на БАН, което има признат ISI импакт фактор, а третата е в българско национално научно издание (Педиатрия), реферирано и индексирано в световните бази данни за научна информация (Scopus). Дисертантът е представил и 3 научни участия в национални научни форуми.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд е планиран, подготвен и изпълнен на високо научно-методично и клинично-диагностично ниво, като е много добре оформен и онагледен.



Колекцията е внушителна, изследвани са повече от 800 деца-пациенти, използвани са най-съвременни методи за диагностика на *H. pylori* инфекцията сред деца с различни гастродуоденални и ентоерологични симптоми и заболявания, изследвана е контролна безсимптомна група деца, и са получени ценни клиничко-епидемиологични резултати, които обогатяват познанието за хеликобактерната инфекция сред децата в България. Представеният труд съдържа теоритични и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в Българската наука и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагането му в МУ-София.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за предложения дисертационен труд и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователна и научна степен "Доктор" на д-р Хаджийски в докторска програма по Педиатрия.

София  
25.02.2018 г.

Изготвил рецензията:  
Проф. д-р Лена Сечанова, дм

