

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Лъчезар Радославов Маринов, дм, педиатър-ревмокардиолог  
Катедра по Педиатрия и Медицинска генетика  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно: дисертационен труд с автор д-р Надя Илиева Коларова-Янева, редовен докторант към Катедра по Детски болести – МУ Плевен на тема:  
„ПЪРВИЧНА АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ОСНОВНИ КАРДИОВАСКУЛАРНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРОФИЛАКТИКА“  
за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ – по професионално направление Медицина, специалност Педиатрия, код 03.01.50

Научни ръководители: Проф. Маргарита Цонзарова, д.м.

Проф. Снежана Тишева, д.м.н

Със заповед № 145/27.01.2015 г. на Ректора на МУ, Плевен, издадена въз основа на решение на Академичния съвет на Медицински университет-Плевен (протокол №20/26.01.2015 г. съм избран за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Надя Илиева Коларова-Янева и да изготвя рецензия.

Не съм открил пропуски в приложената от д-р Надя Илиева Коларова-Янева документация. Спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академични длъжности в МУ - Плевен.

Отговорно заявявам, че нямам конфликт на интереси от участието ми в научното жури и общи научни трудове с докторанта.

**Кратки биографични данни:** д-р Надя Илиева Коларова-Янева е родена на 27.08.1985 год. в гр. Плевен. Завършила гимназия ДФСГ „Интелект” с преподаване на немски език. През 2010 год. завършва Медицински университет Плевен, магистър по медицина с отличие, диплома № 4243.

От 2011г. е редовен докторант към Катедрата по Педиатрия към Медицински университет Плевен. Участва в преподаването по Педиатрия на студенти по медицина.

Научната активност е представена с 14 публикации, 12 в български списания, 2 публикации в чужбина. Четири от публикациите са свързани с дисертационния труд. Участва в български и чуждестранни научни форуми.

**Значимост на темата:** Артериалната хипертония е епидемия, която засяга над един милиард души и е най-често срещаният рисков фактор за смърт в целия свят. Засяга всички страни и всички възрастови групи независимо от доходите и социалния статус. Тя е отговорна за 51% от смъртните случаи от мозъчно-съдова болест и 45% от смъртните случаи от исхемична болест на сърцето.

Данните за разпространение на АХ сред възрастното население на Европейския континент показват подчертана тенденция за значително нарастване и тя вече е между 30 и 45%. Хипертониците в България вече са над 1 750 000 и вероятно има още около 500 000, които все още не са диагностицирани или са с неясни клинични симптоми. Страната ни е водеща по смъртност от мозъчно – съдови и сърдечно - съдови заболявания.

Разпространението на АХ в младежка възраст е по-ниско в сравнение с тази при възрастните. В последните години обаче се забелязва една постоянна и обезпокояваща тенденция в световен мащаб за нарастване честотата на АХ сред млади възрастови контингенти, включително деца и юноши.

Не са много проучванията върху артериалната хипертония сред подрастващите у нас. Все повече доказателства има, че рисковете за АХ се коренят още в ранните детски години. Нещо повече, дори и пренатално.

Нарастващата честота на АХ сред подрастващите налага нов поглед върху патофизиологичните и генетичните рискове за ранно развитие на АХ.

Това ми дава основание да приветствам д-р Надя Илиева Коларова-Янева и нейните научни ръководители за избраната тема – актуална и навременна.

**Структура:** Дисертационният труд е написан на 154 страници, включващ книгописа и приложение 1 – „Анкетна карта на пациента“: въведение – 2 страници, въведение и литературен обзор – 42 стр.; цел и задачи – 2 стр; материал и методи – 9 стр.; резултати и обсъждане – 65 стр; изводи – 2 стр. и приноси 1 стр. Онагледен е със 17 фигури, 41 графики и 8 таблици, 1 приложение. Литературният обзор включва 354 източника – от тях 20 на кирилица. Над 50% от източниците са от последните десет години.

Дисертационният труд е добре структуриран и балансиран.

**Въведение и литературен обзор** – 42 страници (около 30% от общия обем).

В тази част е направен кратък исторически преглед на познанията за АХ, хронологично е проследено разпространението на АХ сред подрастващите у нас и по света.

Частта, в която са разгледани рисковите фактори за развитие на АХ в първия раздел е обърнато специално внимание на генетичните фактори.

Във втория раздел подробно са разгледани последователно различните фактори на околната среда: Перинаталното програмиране – с акцент върху негативния ефект от тютюнопушенето на майката по време на бременността; ролята на преждевременното раждане и ефекта от ниското тегло при раждане върху стойностите на АН и метаболитните нарушения в следващите години от живота.

Специално искам да обърна внимание върху частта, която разглежда влиянието на хранителния режим върху развитието на ПАХ. В литературата няма достатъчно данни за ролята на микро- и макроелементите върху артериалното налягане при деца.

Не е проучен ефектът на микронутриентите ( Zn, Cu, Cr), комбинирани с адекватна диета и физически натоварвания като възможност за редуциране на антихипертензивната терапия в детска възраст. Такива изследвания са провеждани предимно при възрастни.

Това идва да покаже, че това е все още недобре проучена област в педиатричната практика, която с представянето на този труд открехва вратата за нови познания.

Докторантът обобщава опита на различни автори за допълнителни рискове за развитие на ПАХ свързани с храненето на децата до 1 годишна възраст – естествено или със заместители на майчината кърма, влиянието на хранителния режим в юношеството – прием на високоенергийни храни, кофеин съдържащи и енергийни напитки, повишеният прием на готварска сол. Отделено е специално внимание на наднорменото тегло, затлъстяването и метаболитните нарушения като едни от сериозните РФ за развитие на ПАХ, неблагоприятният ефект на активното и пасивно тютюнопушене по време на бременността върху сърдечната функция, съдовия ендотел, симпатиковата нервна система, липидната обмяна, атерогенезата и АН.

От литературния обзор на дисертационния труд е видно умението на дисертанта да борави с литературните източници, да обобщава и прави задълбочен анализ на резултатите представени в тях. Личи доброто познаване на материята от д-р Коларова-Янева, което ѝ дава основание да предложи разработването на този труд и изведе основната цел и произтичащите от нея задачи.

**Целта** е добре формулирана, ясна и конкретна.

**Задачите** са 5, ясно и конкретно дефинирани, в логична последователност, поставят акцента на работата и изпълнението на поставената цел.

**Материал и методи:** Проучването е проведено след спазване на съответните изискванията – получено разрешение от Етичната комисия на МУ-Плевен и Разрешение на Началника на Регионалния експекторат по образование – Плевен. В проучването участват 1657 деца на възраст от 10 до 17 години, което представлява репрезентативна извадка за детското население на Плевен. Контролната група е от 25 здрави деца от същата възрастова група и сходен социален статус.

Нормалните и абнормни стойности на АН са определени според критериите и препоръките за поведение при деца и юноши с високо артериално налягане на Европейските препоръки за поведение при деца и юноши с повишено АН на ESH / ESC.

Използвани са съвременни клинични, лабораторни, инструментални, социологични и статистични методи, които дават основания за достатъчна достоверност на получените резултати.

**Резултати и Обсъждане:** Представените резултати следват от изпълнението на поставените от целта на дисертационния труд задачи.

Първичната артериалната хипертония в детска възраст нараства с ускорени темпове. Научният интерес към тази патология нараства поради значителната ѝ честота, преобладаване на първичните форми и наличието на перспективи за ефективна, ранна профилактика. Установената честота на АХ в Плевенски регион кореспондира с тази установена от други автори при български деца и юноши. Тя е съотнесима и с тази установена от други изследователи за европейските подрастващи. Прави впечатление по-високата честота установена сред мъжкия пол и значимо по-високите средни стойности на АН при момчетата. Впечатляват установените резултатите за по-висока честота на АХ втора степен спрямо тези с АХ първа степен и сравнително ниският процент на децата с НВАН /прехипертония/. Това вероятно идва да подсказва, че децата – хипертоници са с по-голяма давност на заболяването, което предопределя и по-високите стойности на АН, които са установени при скрининговото изследване.

Значимо по-високи са честота на фамиленост с АХ сред хипертониците, което потвърждава голямата роля на генетичния фактор и честотата на фамиленост със затлъстяване при децата с АХ, което влияе върху тежестта на хипертонията и обяснява по-високата честота на АХ втора степен.

Негативното влияние на пушенето по време на бременността (ППБ) от майките води до значимо по-висок процент на раждане на деца с ниско тегло. ППБ е рисков фактор за ранната поява и тежестта на ССЗ. Децата с АХ в изследвания контингент на майки-пушачки са със значимо по-висока честота на АХ втора степен.

За разлика от други автори, дисертантът не установява значима корелационна зависимост между ниското тегло при раждане, тежестта на хипертонията, наднормената телесна маса и нарушенията в липидния профил през юношеството.

Влияние на хранителния режим и намалените нива на микроелементите цинк, мед и хром - установява се корелационна зависимост между хипертониците и контролите. Пониженото ниво на цинк е значимо по-ниско при юношите с АХ и затлъстяване. Намалената концентрация на мед при хипертониците и контролите, както и при тези с наднормено тегло и затлъстяване не показва значимост, докато ниското серумно ниво на хрома е в корелационна зависимост с АХ, наднорменото тегло и затлъстяване.

Резултатите показват, че непълноценното хранене през първата година от живота, може да бъде допълнителен риск за появата на ПАХ при подрастващи. Кърмените деца имат по-ниски стойности на артериално налягане в юношеството, в сравнение с изкуствено хранените.

Небалансираното храненето на юношите води до значимо по-висока честота на наднормено тегло и затлъстяване вследствие повишения калориен внос. Юношите хранещи се с въглехидратни и ултрапреработени храни, превалят в групата с ПАХ, което е и РФ за по-високата ѝ честота.

Значително по-висок е приемът на кофеинсъдържащи напитки от хипертониците, което подкрепя тезата, че това е независим рисков фактор за АХ.

Интересен е резултатът по отношение приема на готварска сол - дисертантът не установява корелационна зависимост между приема на готварска сол и тежестта на хипертонията, което противоречи на данните от множеството проведени проучвания. Вероятно сол чувствителните индивиди в това проучване са били по-слабо представени.

По отношение на телесното тегло авторът установява положителна корелационна зависимост между тежестта на АХ и телесната маса. Установената от дисертанта висока честота на наднормено тегло и затлъстяване - 64% от изследваните деца с ПАХ, както и високата наследствена обремененост за затлъстяване е тревожен факт. Определящи рискове при тези деца са нарушеният циркаден ритъм на АН, което е предпоставка за по-ранни и по-изразени сърдечно-съдови промени, по-висока честота на метаболитен синдром.

Нарастващата честота на тютюнопушенето сред тинейджърите го определя като един от основните кардиоваскуларни рискови фактори. Сред изследваната група хипертоници, пушачите съставляват много висок дял – 45,33% . Наблюдава се намаляване на стартовата възраст за тютюнопушене – 13 години. Средната стойност на САН и ДАН са достоверно по-високи от тези при юношите-непушачи с АХ.

За първи път у нас се определят тиоцианати в кръвен серум на юноши с ПАХ и контролна група от здрави деца-непушачи, което обективизира тютюнопушенето в двете групи. Тютюнопушенето е по - интензивно сред юношите с АХ и нормално телесно тегло спрямо хипертониците с наднормено тегло или затлъстяване. Тези разлики са значими и показват, че един от основните РФ за АХ сред децата с нормално тегло е тютюнопушенето. Подобни са резултатите и при юношите изложени на пасивно пушене. Допълнителен риск от активното и пасивно ТН е негативното въздействие върху липидния профил.

Намалената физическа активност, съчетана с други кардиоваскуларни рискови фактори увеличават риска от сърдечно-съдови и метаболитни заболявания. Резултатите показват наличието на корелационна зависимост между прекараното дневно време в хиподинамия с тежестта на хипертонията сред изследваната група.

Типът личностно поведение на децата също е отговорен за появата на АХ в по-ранна възраст. 93,3% от хипертониците съобщават за наличие на хроничен стрес и определят себе си като амбициозни, авторитарни, емоционално лабилни.

Следващият раздел е посветена на клиничните, функционални и биохимични промени при децата с първична артериална хипертония. Най-честият симптом – при над 60% от хипертониците е главоболието, като при една трета от тях се откриват признаците на симпатикусови и парасимпатикусови прояви.

Резултатите от използваните “апаратни методи“ показват интересни данни. Данните от ЕКГ сочат висок процент на ЛКО – 10,5%, които са еднакви с тези от ЕхоКГ изследване. В литературата мнозинството от авторите подчертават, че при млади хипертоници и юноши много по-чувствителен метод за доказване на ЛК дисфункция е ЕхоКГ – ранни промени в диастолната ЛК функция и повишена левокамерна мускулна маса.

Установените от автора метаболитни нарушения са подобни на доказаните в редица проучвания от наши и чуждестранни автори.

**Изводи:** 9 на брой са ясно и точно формулирани, логични, следват данните от резултатите и статистическият анализ, отговарят на поставените цел и задачи.

На база на получените резултати д-р Коларова-Янева е предложила „Алгоритъм на поведение при деца с първична артериална хипертония“ и „Профилактична програма за намаляване появата на ПАХ при фамилно обременени за сърдечносъдови и метаболитни заболявания деца“.

Дисертантът се е съобразил с някои от забележките, които бях направил в предварителната рецензия. Въпреки някои допуснати неточности, които смятам че са от техническо естество, в никакъв случай не се накърнява чудесното впечатление от този труд.

**Заключение.** Дисертационният труд на д-р Надя Илиева Коларова – Янева третира един изключително актуален мултидисциплинарен медицински и социален проблем. Поставената цел е постигната, задачите са изпълнени. Изводите са достатъчно точни и изчерпателни, ясно формулирани. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Дисертационният труд, и авторефератът отговаря на изискванията на „Закона за развитие на академичния състав в Република България“ и правилника за приложението му. Представените публикации и научни съобщения са достатъчни.

Убедено препоръчвам на уважаемото Научно жури да гласува положително и присъди образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Надя Илиева Коларова – Янева.

29. 03. 2015 г.

Доц. д-р Лъчезар Маринов, дм

Варна