

До председателя на научно жури:

Проф. д-р Виолета Йотова, дм, дмн,

УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна, Медицински факултет, МУ - Варна ,

Назначено със заповед № Р-109-405 на Ректора на МУ – Варна,

Въз основа на решение по протокол № 46/29.09.2025 год. на Катедрен съвет към Катедра по Педиатрия и доклад с вх. № 103-6377/30.09.2025 год. от Декана на МФ на МУ на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 26.10.2024 г.

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р РАДОСЛАВ ЙОСИФОВ ГЕОРГИЕВ, ДМ

Специалност Образна Диагностика, Катедра по Образна диагностика и интервенционална рентгенология, ръководител УС Магнитно-Резонансна Томография, Медицински Университет – Варна, Факултет Медицина, хабилитиран в Професионално направление 7.1. Медицина, Медицински Университет – Варна, определен за член на Научно жури.

Върху дисертационния труд:

„НЕКЛАСИЧЕСКА ФОРМА НА ВРОДЕНА НАДБЪБРЕЧНА ХИПЕРПЛАЗИЯ – МОЗАЙКА ОТ ПОЗНАТО И НЕИЗВЕСТНО“

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ професионално направление 7.1 Медицина, Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, докторска програма „Педиатрия“

Автор: д-р ТЕОДОРА РОСЕНОВА КАРАМФИЛОВА

Форма на докторантурата: редовна подготовка

Катедра: „Педиатрия“, Факултет „Медицина“ при МУ-Варна

Научен ръководител: Доц. д-р СОНЯ ГАЛЧЕВА, Катедра по Педиатрия, Факултет Медицина, МУ-Варна

1. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И ДОКТОРАНТА:

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника на МУ – гр. Варна за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ във Факултет Медицина при МУ гр. Варна и включва следните документи:

1. Дисертационен труд – оригинален Word и PDF - формат
2. Автореферат – оригинален Word и PDF - формат
3. Творческа автобиография в европейски формат.
4. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“ с приложение.
5. Копие на документ за придобита специалност.
6. Списък с публикации и научните трудове по темата.
7. Декларация за оригиналност.
8. Заповед за зачисляване в докторантура.
9. Заповед за отчисляване от докторантура с право на защита
10. Протокол от изпит - докторантски минимум по специалността
11. Информационни карти на Националния център за информация и документация (НАЦИД)
12. Декларация за авторско съгласие, съгласно ЗАПСП
13. Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита

Представените документи отговарят на изискванията на Медицински университет - Медицински факултет – гр. Варна.

2. БИОГРАФИЧНИ ДАННИ :

Д-р Теодора Росенова Карамфилова е родена на 03.03.1992 г. в гр. Кюстендил. Завършва с отличен успех ПМГ „Проф. Емануил Иванов“. През 2017 г. завършва Медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна. През 2022 г. придобива специалност по „Педиатрия“. През 2019 г. печели конкурс за редовен докторант към Катедрата по Педиатрия при МУ-Варна, с научен ръководител доц. д-р Соня Галчева, дм.

През годините участва в международни и национални обучителни курсове, в конгреси и симпозиуми в страната и чужбина.

От 2020 г. е хоноруван асистент към катедрата по педиатрия към МУ-Варна, като активно участва в обучението на студенти, стажанти и специализанти към катедрата – както на български, така и на английски език. Д-р Карамфилова работи като педиатър в детско отделение за интензивно лечение (ДОИЛ) към Първа ДК, УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД-Варна повече от 8 години. От 2023 г. е специализант по „Детска ендокринология и болести на обмяната“, като през 2026-та година ѝ предстои придобиване на втора специалност. Неколкократно д-р Карамфилова е реципиент на стипендия от Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ към МОН на Р. България.

Клиничните и научните интереси на докторантката са в областта на вродената надбъбречна хиперплазия - неklasическа форма. През 2023 г. в Белград участва в Зимно училище по детска ендокринология, организирано от Европейското дружество по детска ендокринология (ESPE), където представя своя научно-изследователски проект. Член е на няколко научни дружества и организации - Български Лекарски Съюз, Българска Педиатрична Асоциация, Българско Национално Сдружение по Детска Ендокринология, Варненско Дружество по Детска Ендокринология, Европейско Дружество по Детска Ендокринология.

3. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Д-р Теодора Карамфилова е представила дисертационен труд, съдържащ основни раздели според изискванията, а именно: Въведение; Литературен обзор; Предпоставки, цел и задачи; Дизайн, частници и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Заключение; Приноси; Собствени публикации; Приложения и Книгопис. Представени са и автореферат, както и цитираните по темата публикации. Дисертационният труд съдържа общо 182 страници, онагледени с 36 таблици и 11 фигури. Библиографията съдържа 262 литературни източника, от тях 3 на кирилица и 259 на латиница.

Публикационната активност и участието в научни форуми са достатъчни според изискванията на Правилника на МУ – гр. Варна за защита. Във връзка с дисертацията има две научни публикации, на които д-р Карамфилова е водещ автор и 4 научни съобщения, на които също е водещ автор – на годишните конгреси на ESPE.

Обобщено, структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на процедурните изисквания.

4. АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТИКАТА:

Съвременната теория за висцералния адипозитет, от една страна обусловен от излишъка на андрогени, като причина за неблагоприятна промяна в телесния състав на пациентките с вродена надбъбречна хиперплазия и повишен кардиометаболитен риск е водеща и напълно актуална.

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) включва хетерогенна група от автозомно-рецесивно унаследени ензимопатии, водещи до нарушения в синтеза на глюкокортикоиди и/или минералкортикоиди в надбъбречната кора. В над 95% от случаите има дефицит на ензима 21-хидроксилаза (21-ОН), ключов в процеса на стероидогенеза, чиято недостатъчност води до натрупване на междинни метаболити - прекурсори (напр. 17-хидроксипрогестерон (17-ОНР), с последваща повишена продукция на надбъбречни андрогени. Именно тези андрогени са причина за голямо разнообразие от клинични прояви – от тежката класическа форма в неонаталната възраст до по-леки неklasически варианти в по-късна възраст.

Неklasическата форма на ВНХ (НВНХ) е описана за първи път от *Decourt и съавт.* през 1957 г., с генетично-молекулярно дефиниране през 1984 г. от *White, New и Dupont*. Тя представлява моногенно автозомно-рецесивно състояние, дължащо се най-често на мутации в CYP21A2 гена, разположен в късото рамо на 6-та хромозома (6p21). При НВНХ активността на този ензим е частично запазена (до 20–70%), което обуславя полеката, респективно, по-късна изява на клиничната симптоматика. Тя включва: хиперандрогенизъм с начало в предпубертетна, пубертетна или зряла възраст и се характеризира с развитие на преждевременно пубархе, хирзутизъм, акне, менструални нарушения, ановулация, поликистозни яйчници, както и с нарушения в растежа и костното съзряване. При по-зрелите жени водещи клинични прояви са хирзутизмът и нарушеният фертилитет, често съпътствани от психологически дистрес.

Авторката ни насочва към проблема с навременното диагностициране и трудната диференциална диагноза при такива пациентки, поради слабата корелация на генотипа и фенотипа при тях. Затова говори за сложните предзвикателства пред това „познато“ заболяване, като сложна „мозайка от познато и непознато“. Актуалността на темата се обуславя както от високата честота на заболяването, така и от ниската му разпознаваемост, възможностите за ранна интервенция и подобрене на качеството на живот чрез интегриране на мултидисциплинарен подход в грижата за това „познато-непознато“ заболяване.

5. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ПРОУЧВАНЕ:

Този дисертационен труд представя задълбочен анализ на клиничния, лабораторния и метаболитен профил при девойки и млади жени с НВНХ. Обърнато е специално внимание върху влиянието на тези фактори върху психологическия статус и качеството на живот на пациентките.

Обхванатият брой пациенти – 68 девойки и млади жени със сходен възрастов и тегловен профил, разделени в две групи – пациентки с НВНХ и контролна група са достатъчни като брой. Подборът на контролна група е адекватен като възраст и антропометрични показатели. Важен момент е отчитането на рискови фактори и фамилност, ауксологичен анализ на участничките за по-детайлен анализ на генетичните фактори при това заболяване. Проведените изследвания за оценка на хиперандрогенизъм, хормонален профил, кардио-метаболитни показатели, параметри на глюкозна и липидна хомеостаза, маркери за възпалителна активност и телесен състав, както и приложените статистически методи напълно отговарят на целта и задачите и доказват тезата на дисертанта. Резултатите от научното проучване са достатъчно представителни и достоверни.

6. ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД :

Представеният дисертационен труд е с общ обем 182 стандартни машинописни страници, от които 36 страници са литературен обзор, а останалите са посветени на разглеждане на целта, задачите, методиките, резултатите, обсъждане, изводи, отговарящи на поставените цел и задачи, приноси, приложения и литературни източници.

Литературният обзор е задълбочен и добре структуриран, като са отчетени всички аспекти на основната тема. Отделните части в литературния обзор подготвят за избора на методи и анализ на дисертационния труд и улесняват обясненията на получените резултати и логичността на направените изводи.

Авторката посочва и предпоставките за избор на тема – представени убедително и логично – това са оскъдните проучвания в нашата и световна научна литература, търсещи връзка между хроничния хиперандрогенизъм и метаболитните, сърдечно-съдовите и психогенните последствия, както и високата честота на инфертилитета.

Целта на този дисертационен труд е ясно формулирана - да се оцени кардиометаболитния риск, телесен състав, психологическото възприятие и качеството на живот при пациентки, диагностицирани с неklasическа форма на вродена надбъбречна хиперплазия (НВНХ), като се изследва асоциацията им с наличния клиничен и/или биохимичен

хиперандрогенизъм и резултатите се съпоставят с тези на здрави контроли. Осемте задачи са в синхрон с поставената цел, те са опорните колони и определят „гръбнака“ на клиничното проучване. Направените изводи, основани на задълбочен статистически анализ, доказват целесъобразността на задачите и някои вече известни корелации, и показват отличното познаване на проблема от дисертанта.

7. ПРИНОСИ И ЗНАЧИМОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД :

Това е първото за България и едно от малкото проучвания в световен мащаб, което разглежда всеобхватно НВНХ при девойки и млади жени, като увеличава значимо познанието за това заболяване и го свързва с развитието на кардиометаболитни нарушения. Получените резултати от д-р Карамфилова показват по-висок кардиометаболитен риск, доказан с репрезентативни показатели и налагащ необходимостта от профилактика и лечение. Патогенезата за възникването му свързва с използваните като показатели нива на лептин и адипонектин и различията в телесния състав на пациентките с КВНХ спрямо здравите контроли. Друг важен момент – оценка на влошеното качество на живот и ниска психологическа самооценка на пациентките с КВНХ – всички тези резултати мотивират необходимостта от навременна диагноза, мултидисциплинарен подход и вторична профилактика на това не толкова рядко състояние в юношеска и млада възраст. В дисертационния труд се изследват множество показатели, някои от които сравнително нови за страната ни, като част от оценката на клиничния и лабораторен профил и телесната композиция на пациентките с НВНХ. Доказва се влиянието на хроничния андрогенен излишък в съчетание с наличния адипозитет върху хормоналния и метаболитен профил на пациентките и особеностите на телесния им състав, които са предпоставки за развитие на значими кардиометаболитни усложнения с възрастта.

Принос с практическо значение имат публикуваните в „Приложения“ – въпросници, анкети и тест за качество на живот, които могат да бъдат полезни в ежедневната клинична практика и в други болници.

Проведеното изследване подчертава нуждата от цялостна картина на популацията и в същото време персонализирана оценка, лечение и проследяване на пациентите с НВНХ, които да обхващат цялостното им физическо и психосоциално здраве с оглед да се осигури по-добро качество на живот и редуциране на съпътстващите рискове при засегнатите индивиди.

8. КРИТИЧНИ БЕЛЕЖКИ И ПРЕПОРЪКИ:

Нямам такива.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ- Варна.

Докторантът показва отлични теоретични знания и професионални умения по научната специалност детска ендокринология и болести на метаболизма, както и завидни качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид тези аргументи, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, постигнати резултати и приноси, и предлагам на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р Теодора Карамфилова.

18.10.2025 г.

Изготви

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

Гр. Варна

Проф. д-р Радослав Георгиев, дм