

До Председателя на Научно жури,
определено със Заповед
№ Р-109 -405/01.10.2025 г.
на Ректора на МУ-Варна

СТАНОВИЩЕ

от

**Доц. д-р Маргарита Алексиева Аршинкова, д.м.
Катедра по Педиатрия при Медицински университет – София
външен член на Научно жури**

**на дисертационен труд „ Некласическа форма на вродена надбъбречна
хиперплазия – мозайка от познато и неизвестно“ за присъждане на
образователната и научна степен „Доктор“ на
д-р Теодора Росенова Карамфилова**

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност „Педиатрия ”

Форма на докторантурата: редовна форма на обучение

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна

Научни ръководители: Доц. д-р Соня Василева Галчева, д.м.

Представеният комплект материали от д-р Теодора Росенова Карамфилова е в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността на МУ-Варна, със Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и с Регламент за придобиване на ОНС „Доктор“ .

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита от ръководителя на Катедра „Педиатрия“ на Медицински факултет –Варна въз основа решение на катедрен съвет с протокол № 46/29.09.2025 г., и решение на Факултетния съвет на Медицински факултет от проведено заседание и доклад с вх.№. 103-6377/ 30.09.2025 г..

Биографични данни за докторанта

Д-р Теодора Росенова Карамфилова е родена на 03.03.1992 г. в гр. Кюстендил, където завършва с отличен успех ПМГ „Проф. Емануил Иванов“. През 2017 г. се дипломира като магистър по Медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна. През 2019 г. печели конкурс за редовен докторант към Катедрата по Педиатрия при МУ-Варна, а от 2020 г. е хоноруван асистент. Активно участва в обучението на студенти, стажанти и специализанти на български и английски език.

Д-р Теодора Карамфилова придобива специалност по „Педиатрия през 2022 г. Тя 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“.

Неколкократно д-р Карамфилова е реципиент на стипендия от Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ към МОН на Р. България. През 2023 г. в Белград участва в Зимно училище по детска ендокринология организирано от Европейското дружество по детска ендокринология (ESPE), където представи своя научно-изследователски проект. Има и други участия в конференции и обучения в България и чужбина, главно в областта на детската ендокринология.

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.

Актуалност и значимост на темата

Вродената надбъбречна хиперплазия (ВНХ) обхваща група автозомно-рецесивни наследствени заболявания, при които е нарушен синтеза на стероидни хормони поради ензимен дефицит, клинично изявяващи се с дефицит на кортизол и/или алдостерон, както и свръхпроизводство на андрогени. В над 95% от случаите се установяват мутации в CYP21A2 гена, кодиращ ензима 21-хидроксилаза. Най-леката клинична форма е неklasическа ВНХ (НВНХ), при която има по-голяма остатъчна ензимна активност (30–50%), което обуславя нормални базални нива на кортизол и алдостерон, но с повишено производство на надбъбречни андрогени и стероидни прекурсори.

Тема на настоящата дисертация е неklasическата ВНХ, при която клиничната изява може да бъде 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 хирзутизма и нарушения фертилитет.

През последното десетилетие вниманието все повече се насочва към изследване на дългосрочните последици от наличието на хроничен хиперандрогенизъм при пациентките с НВНХ. Установява се възможна връзка между андрогенния излишък и развитието на метаболитния синдром, включително инсулинова резистентност (ИР), дислипидемия, артериална хипертония, централно затлъстяване и тип 2 захарен диабет. Акцентира се върху необходимостта от по-ранната диагноза на НВНХ и осъществяване на интервенции и терапии, които да профилактират изявата на дългосрочни усложнения – метаболитни, кардиологични и репродуктивни. Актуалността на темата се обуславя както от високата честота на заболяването, така и от трудното му разпознаване, което води до забавяне на мерките за ранна интервенция. Осигуряването на добро качеството на живот и психологична подкрепа също е важно за емоционалната стабилност на момичетата и жените с НВНХ и е обект на настоящата дисертация. Разбирането на патофизиологичните взаимовръзки между хиперандрогенизма, метаболитния риск, телесния състав и психо-емоционалното състояние на пациентките може да допринесе за развитието на по-успешни диагностични и терапевтични стратегии, с приложение в клиничната практика.

Структура на дисертационния труд

Представената за становище дисертация е структурирана съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Дисертационният труд е написан е написан на 182 стандартни страници и е онагледен с 36 таблици, 11 фигури. Библиографската справка съдържа 262 заглавия (3 на кирилица и 259 на латиница). Въведението на дисертацията е 3 страници, литературният обзор е 35 страници, хипотеза, цели и задачи - 3 стр., методика на научното проучване -13 стр., резултати – 57 страници, обсъждане – 25 страници, изводи – 3 страници, приноси – 1 страница, публикации във връзка с дисертационния труд – 1 страница, заключение – 2 страници.

Литературният обзор е обширен и разкрива задълбочено познаване на темата и добра информираност на докторанта за направените до настоящия момент проучвания, свързани с епидемиологията, патофизиологията и диагностиката на неklasическата форма на ВНХ. Детайлно е изяснена корелацията генотип – фенотип при пациентките, връзката между генетичния дефект и очакваните нива на базален и стимулиран 17ОНР, а също и асоциацията с нивата на тестостерон и андростендион. С оглед на нарастващото значение на персонализираната медицина, генетичното типизиране придобива все по-важна роля в диагностиката, прогнозирането и проследяването на пациентки с НВНХ. В обзора са описани подробно метаболитните и репродуктивни проблеми, които се извяват често при това заболяване.

Цел на настоящия научен труд е да се оцени кардиометаболитния риск, телесния 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 като резултатите се съпоставят с тези на здрави контроли.

Дизайн на проучването и методи:

Клиничното проучване е проведено по протокол за научно изследване тип „случай-контрол“, в него са включени общо 68 девойки и жени на възраст от 10 до 27 години, диагностицирани с НВНХ и съответстващи им по пол и възраст 34 здрави контроли за период от 3 години (между 2019 г. и 2022 г.). Проучването е осъществено основно на територията на Първа детска клиника, ДООЛ и някои други прилежащи клинични и изследователски структури на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД – гр. Варна.

Извършени са съвременни клинични, лабораторни, образни и денситометрични изследвания, а резултатите от тях са обработени с подходящи за целта и задачите статистически методи. Във връзка с по-високия метаболитен риск при тези пациентки, са изследвани и адипокините -лептин и адипонектин, въпреки че литературните данни за тяхната роля при НВНХ са противоречиви.

За обработка на данните е използван специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 25.0 (Chicago, IL, USA). Нивото на статистическа значимост е възприето като стойности $p \leq 0,05$.

Избраните методи на изследване позволяват постигане на статистически достоверни резултати в отговор на поставените в дисертационния труд цел и задачи, както и последващо формулиране на научни изводи.

Резултати и обсъждане

Резултатите в дисертационния труд са представени точно и ясно и са много добре онагледени с фигури и таблици.

Доказва се, че серумните концентрации на андростендион и 17ОНР са предиктивните хормонални маркери, които имат сигнификантно значение за развитието на хирзутизъм, акне, косопад и менструални нарушения при обследваните участници, независимо от възрастта, стадия на пубертетно развитие и груповата им принадлежност.

Установява се, че концентрацията на лептин показва сигнификантна права зависимост от обиколката на талията (ОТ) $p=0,048$), докато адипонектинът показва най-силна зависимост от стадия на пубертетно развитие, следвани от нивата на DHEA-S, HOMA-IR и тестостерона ($p<0,05$).

Доказва се, че девойките и млади жени с НВНХ демонстрират по-нисък скор за всички изследвани домейни за качество на живот в сравнение с неандрогенните участници в изследването, като тези разлики са сигнификантни по отношение на физическото и психическо здраве ($p<0,001$).

Обсъждането е логично продължение на представените резултати. В него докторанта съпоставя получените собствени резултати с данни от литературните източници, като умело анализира, сравнява и интерпретира научната информация.

В обсъжданията се демонстрира зрялост, отлично владение на методологията и способност за задълбочено и обективно интерпретиране на научните резултати.

Формулираните изводи, съответстват на поставените задачи и са следствие на формулираната цел, но в известна степен са повторение на представените резултати.

Приносите са 7, произтичащи от получените резултати и направените изводи.

Един от най-важните приноси е, че това е първото българско проучване за страната и едно от малкото проучвания в световен мащаб, което разглежда всеобхватно НВНХ при девойки и млади жени, като за първи път в него са оценени показателите за качество на

живот при тях. Освен това в него за първи път се анализира телесния състав при девойки и млади жени с НВНХ и се разглежда асоциацията му с показателите на кардиометаболитен риск и клиничен/лабораторен хиперандрогенизъм, което го прави значимо и в световен мащаб.

Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Резултатите от дисертационния труд са отразени в 2 статии, на които д-р Теодора Карамфилова е първи автор. Докторантът има участия в 4 научни международни форума във връзка с дисертацията. Представените публикации и участия покриват необходимите изисквания на МУ-Варна.

Оформлението на дисертационната работа е прегледно, термините са използвани коректно, текстът е структуриран логически правилно, фигурите и таблиците са прецизно обяснени.

Дисертационният труд и приносите са дело на докторанта, работата отразена в дисертационния труд е извършена лично от д-р Теодора Карамфилова .

Заклучение

Дисертационният труд съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и вътрешните критерии на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторанта притежава задълбочени теоретични знания и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка за проведеното проучване и представения за рецензиране дисертационен труд, като предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „Педиатрия“ на д-р Теодора Росенова Карамфилова.

20.10.2025 г.

Гр. София

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

Доц. д-р Маргарита Аршинкова, д.м.