

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Виолета Михова Йотова, доктор, дн

Р-л на Катедрата по педиатрия, Факултет по медицина, Медицински университет – Варна

Началник на Първа детска к-ка с ДООЛ,

УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

научна специалност – педиатрия

отн. дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и докторска програма „Педиатрия“.

на д-р Теодора Росенова Карамфилова

лекар-педиатър и специалист по детска ендокринология и болести на обмяната
в Първа детска клиника с ДООЛ, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

на тема „Некласическа форма на вродена надбъбречна хиперплазия – мозайка от
познато и неизвестно“

докторска програма по педиатрия

Научен р-л: доц. д-р Соня Василева Галчева, дм, Катедра по педиатрия, МУ-Варна

На основание Заповед на Ректора на МУ-Варна № Р- 109-405/01.10.2025 год. и с решение на Научно жури (Протокол №1/03.10.2025 год.) съм определена да изготвя становище отн. дисертационния труд на д-р Теодора Росенова Карамфилова на тема „Некласическа форма на вродена надбъбречна хиперплазия – мозайка от познато и неизвестно“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност „Педиатрия“. Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Глава II, Раздел I от ППЗРАСРБ, както и на Правилника за приложението му в Медицински университет – Варна.

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали е в съответствие с горепосочените закон и правилници, и включва всички необходими документи.

2. Представяне на докторанта

Д-р Теодора Карамфилова е родена през 1992 г в гр. Кюстендил. Завършва с отличен успех ПМГ „Проф.Емануил Иванов“ в Кюстендил. През 2017 год. придобива магистърска степен по медицина от Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна и почти веднага започва работа като лекар в Спешно отделение – деца към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна. От 2018 год. е част от екипа на Детско отделение за интензивно лечение. През 2019 год.

след успешен конкурс е зачислена като редовен докторант към Катедрата по Педиатрия, МУ-Варна, с научен ръководител доц. Соня Галчева. От 2020 год. д-р Карамфилова е хонорован асистент към МУ-Варна (БЕО и АЕО). Специалност по педиатрия придобива през 2022 год., а през 2023 год. е зачислена като специализант по детска ендокринология и болести на обмяната. През 2026 год. ѝ предстои изпит за придобиване на тази специалност.

След дипломирането си д-р Теодора Карамфилова участва в общо 8 научни и научно-приложни проекти, като единият от тях печели в изключително компетитивната среда на Фонд „Наука“ към МУ-Варна. Тя вече е получавала научна награда и успешно е спечелила финансиране на част от докторантурата си от Фонд „Наука“ на МУ-Варна. Обръща голямо внимание на обучението си и научната си активност, като участва в Зимно училище на ESPE, Белград, 2023 год.; в конгреси и ежегодни научни срещи на Европейското дружество по детска ендокринология (ESPE), Международното дружество по детски и юношески диабет (ISPAD), Българското национално сдружение по детска ендокринология (BNSPE), Варненското дружество по детска ендокринология (VAPES), Българската педиатрична асоциация и др. Д-р Карамфилова е стипендиант от Национална програма „Млади учени и постдокторанти“ към Министерството на образованието и науката на Република България в няколко последователни години, както и стипендиант към Министерството на здравеопазването като специализант с рядка специалност от 2025 год. Нейната научна продукция до момента е предимно в областта на редките ендокринни заболявания и наброява 9 статии.

3. Актуалност на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи

Вродената надбъбречна хиперплазия (BNH) представлява палитра от хиперандрогенни нарушения с различна тежест. Докато някои от формите са много тежки и животът застрашаващ, други причиняват повече психологични нарушения и отклонения в качеството на живот. Именно към последните спада неklasическата вродена надбъбречна хиперплазия (HBNH). При нея проявите на хиперандрогенизъм са по-слабо изразени, но с наличен потенциал за предизвикване на хормонални и кожни прояви, отразяващи се на външния вид на засегнатите, но също така и на хормоналния им статус, пубертетното им развитие и крайния им ръст, най-често под формата на недостигане на генетично детерминирания краен ръст. Все още клиничното ѝ разпознаване при момичета и жени е трудно, както и разграничаването и от другата честа форма на хиперандрогенизъм при девойки и жени „Синдром на поликистозни яйчници (СЯПК)“. Спори се по най-удачното медикаментозно лечение и проследяване, а за дългосрочната съдба на тези девойки и жени не се знае почти нищо. Още по-неглижиран е мъжкият пол, като проявите и последствията от състоянието HBNH при момчета и мъже са почти изцяло неизвестни към момента. У нас до момента не е провеждано системно научно изследване на пациентки с HBNH, особено с фокус върху метаболитните прояви и дългосрочните последици. Доколкото ни е известно, проучване за психологичното добруване и качеството на живот сред девойки с хиперандрогенизъм не е извършвано у нас, а в световната литература почти липсват такива изследвания, специфично фокусирани върху HBNH.

Предлаганата за защита дисертация е пилотна за страната, а някои аспекти и за

международното научно пространство и поставя основа за бъдещото развитие в тази научна област. Тя не само е актуална, но и с научно-приложен потенциал за подобряване на познанията, диагностичната успеваемост и за подобряване на съдбата на тези пациентки.

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Карамфилова е представен на 182 стандартни страници и е онагледен 36 таблици, 11 фигури и 7 приложения, цялостно обективизиращи високите стандарти при осъществяване на научния труд. Библиографията съдържа 262 литературни източника, от които 3 на кирилица и 259 на латиница. Не се забелязват значими повторения. Източниците от последните 10 години са над 40%, което доказва актуалността на темата и съвременния поглед на дисертанта. Такава е и причината за много малкото източници на български език.

Литературният обзор е приятен за четене, ясен и целенасочен. Той показва добро владение на материята, внимателен подбор, свързан изцяло с избраната тематика и стремеж към правилна интерпретация на литературните източници. Докторантът е представил задълбочено и с подробен анализ развитието на познанието за заболяването, вкл. с генезата на хиперандрогенизма и известните му влияния върху телесния състав и сърдечно-съдовата система. Обърнато е внимание на всички фактори, допринасящи за здравните органични и психологични проблеми. Освен на вече добре известните метаболитни процеси, дисертантката обръща внимание на най-често изследваните адипокини лептин и адипонектин и отношението им към хиперандрогенизма при неklasическата вродена надбъбречна хиперплазия. Не е пропусната глюкокортикоидната терапия и нейните възможни, вкл. неблагоприятни ефекти.

Особено ценна част от Обзора са предпоставките за научното изследване, които показват задълбочения и отговорен подход от страна на д-р Карамфилова и нейния научен ръководител към избора на темата и обекта на проучването.

Целта е ясно формулирана, а задачите към нея са добре структурирани и достатъчно подробни, за да позволят правилното им изпълнение.

Най-важната част за успеха на един научен труд е **методологията** му. В представената работа целият процес на подбор на вида на научното изследване (случай-контрола), възраст на изследваните, включващи и изключващи критерии, брой участнички, методи и инструменти на изследването, статистическа обработка на резултатите са представени подробно, компетентно и убедително. Включени са девойки и млади жени до 30 год. възраст с доказана още през детството НВНХ според стандартните общоприети понастоящем критерии. По-голямата част от изследваните са на лечение, предимно с глюкокортикоиди. Спазени са всички етични изисквания за провеждане на научно изследване, като са представени и съответните документи като доказателство.

Резултатите са изложени последователно, добре онагледени и много полезни, вкл. от клинична гледна точка. За първи път у нас се генерират данни за степента на хиперандрогенизма при лекувани и нелекувани пациентки с НВНХ. Припомня се значението на Ferriman-Gallwey скората като надежден инструмент за диагностика и клинично мониториране на състоянието. От хормоналните фактори не само че се потвърждава значението на

известните андростендион и 17-OH-Progesterone като най-корелиращи със степента на клиничните симптоми, но и се подчертава липсата на съществено значение на DHEAS, все още поголовно изследван андроген с ниска степен на правилна интерпретация в клиничната практика.

Промените в кардиометаболитните маркери при пациентките не са неочаквани, по-скоро приносът е в откриването на налични разлики с незасегнатите контроли още на тази ранна възраст. С помощта на статистически методики е доказана връзка между някои адренални андрогени и стойностите на артериалното налягане, наднорменото тегло и изразеността на хирзутизма.

Други важни резултати са данните за антропометричните параметри на изследваните, телесния състав и костната плътност. Въпреки високото ниво на андрогени, съществена част от участниците демонстрират склонност към затлъстяване, вкл. абдоминално. Открити са зависимости между метаболитни и сърдечно-съдови рискови маркери (CRP, SHBG, HOMA-IR и др.) и хормоналните показатели. Обективизирано е очакваното по-ниско съдържание на мастна тъкан, но с по-ниски стойности за костна минерална плътност. Последната находка не може да се осветли в рамките на настоящото изследване, но предоставя посоки за бъдещи изследвания. Има сложно взаимодействие между компонентите на ТС и хормоналните показатели: положителна корелация между мастната тъкан (MT) и 17-OH-Progesterone; отрицателна корелация между MT и безмастната MT със SHBG, както и на MT с кортизол.

Психологичната оценка показва влошено психично здраве спрямо контролите. От значение е хиперандрогенизмът (хирзутизмът), който корелира негативно с по-ниско качество на живот при пациентките с НВНХ.

В **обсъждането** последователно се разглеждат собствените резултати в съпоставка с добре познатите на дисертантката съвременни научни изследвания, като отново подчертаваме, че няма съществени повторения с книгописа на обзора. Освен че фактите се излагат обективно и без излишно придаване на свръхтежест от страна на авторката, те са интерпретирани по възможно най-обективния за момента според степента на научното познание начин. Дисертантката борави умело с литературните данни и своите собствени резултати и успява да намери тяхно научно обяснение. Не само се получава допълнителна информация за НВНХ, но и се проследяват новите посоки на научни дирения, което е много полезно за четящите.

При формулирането на **изводите** е спазена точно последователността на задачите, като са посчени общо 21 извода към 8-те задачи. Те представят точно и обективно получените резултати. Би могло да се обобщят допълнително, като така дисертантката би демонстрирала допълнително възможности за синтез на научните резултати. Независимо от това, приемаме изводите като достоверни.

Д-р Карамфилова представя 7 **приноси** на дисертационния си труд, без да ги разделя на такива с оригинален и такива с потвърдителен характер. Поради оскъдните литературни познания за НВНХ, особено в юношеска възраст, всички получени резултати са научен принос. Особено ценни са данните за психологичното състояние и качеството на живот при пациентките. Дисертацията завършва с аналитично и интересно заключение, което

представлява своеобразен план за бъдещи изследвания. Като приложения са представени всички по-значими научни инструменти на изследването, което е особено ценно, защото разрешава реплициране на резултатите в бъдеще, съответно тяхното валидиране.

Към дисертацията са представени 2 статии в реферирани списания у нас и 4 научни съобщения в чужбина. Според Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна статиите и научните участия покриват напълно изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

Обобщено, резултатите от дисертационния труд на д-р Теодора Карамфилова са съвременни, научно обосновани и значими за международното научно пространство и за нашата наука и клинична практика. Те представляват научен принос, в който особено се открояват данните за психичното състояние и качество на живот на пациентките с НВНХ, сърдечно-съдовите и метаболитните рискови фактори, корелацията им с хормоналните и антропометричните параметри, и не на последно място – доказаната безопасност на дългосрочното лечение с глюкокортикоиди. Препоръката за извеждане на алгоритми за диференциална диагноза, лечение и проследяване на тези пациенти е много навременна и необходима.

Нямам критични бележки към работата, но горещо призовавам дисертантката да публикува най-значимите ѝ резултати и в международното научно пространство. Освен това използвам случая да насоча вниманието ѝ към още по-малко изяснената в научно и клинично отношение група на засегнатите от НВНХ индивиди от мъжки пол, която също се нуждае от по-систематизиран подход в близко бъдеще.

Заклучение

В заключение, убедена съм, че дисертационният труд на д-р Теодора Карамфилова е изключително навременен и значим поглед върху клиничните особености, риска и проблемите на девойките с НВНХ. Работата е добре обмислена, структурирана, с ясно формулирани и изпълнени задачи. Изводите от нея са точни и логични, а приносите са формулирани много задълбочено. Дисертацията представлява отлична основа за по-нататъшното проучване и усъвършенстване на грижите за тази група пациенти, вкл. и на тези от мъжки пол. Научната работа е изпълнена прецизно и съвременно, с присъщите за дисертантката и научния ѝ ръководител интелигентност, решителност и отговорност.

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 в Медицински университет - Варна.

Всичко това ми дава основание убедено да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да присъдят на д-р Теодора Росенова карамфилова образователната и научна степен „доктор“.

21.10.2025 год.

По

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