

СТ А Н О В И Щ Е

от Доц. д-р Младен Евтимов Овчаров, д.м.

Ръководител катедра „Неврология и неврохирургия“

Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен

Член на Научно жури, назначено със Заповед на Ректора на Медицински университет – Плевен №106 от 13.01.2025г. във връзка с процедура за защита на дисертационен труд на д-р Георги Цветанов Димитров, докторант в редовна форма на обучение в Докторска програма по Неврология към катедра „Неврология и неврохирургия“ при МУ-Плевен, отчислен с право на защита за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Неврология“, Професионално направление 7.1 Медицина, Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт.

Тема на дисертационния труд: „Клинична характеристика и оценка на някои рискови фактори при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в млада и средна възраст“

Научен ръководител: Проф. д-р Мая Пенкова Дановска-Младенова, д.м., Проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.

Всички документи и материали, предоставени на електронен носител, са изготвени в пълно съответствие с изискванията, заложи в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложение на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен. Редът и условията на процедурата за защита на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“ са спазени и съобразени с нормативните документи. Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

1. Биографични данни и кариерно развитие Д-р Георги Цветанов Димитров е роден на 9 февруари 1990 г. в гр. Враца. През 2015 г. се дипломира като магистър по Медицина в Медицински университет – Плевен (диплома №248046). Непосредствено след дипломирането си започва работа като ординатор в Клиника по Неврология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, ЕАД - Плевен. В периода 2017 г. – 2019 г. д-р Георги Димитров работи като лекар – ординатор на втори трудов договор в Спешно приемно отделение на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, ЕАД – Плевен. През 2020г. придобива специалност по „Нервни болести“ (диплома №094202). От 2018г. след успешно положен изпит д-р Димитров е назначен като асистент към катедра „Неврология и неврохирургия“, Факултет „Медицина“ (ФМ) при МУ-Плевен.

Д-р Димитров има 10-годишен трудов стаж в Клиника по Неврология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен. Със заповед №865/29.03.2019 г. на Ректора на МУ-Плевен д-р Димитров е зачислен като докторант в редовна форма на обучение в Докторска програма по Неврология към Катедра „Неврология и неврохирургия“ за период от 3 години. За срока на докторантурата той е положил успешно необходимите изпити и заложените в индивидуалния план на докторанта задачи. Отчислен е с право на защита със Заповед №787 на основание чл. 33(3) от ПРАС на МУ-Плевен и решение на Факултетен съвет на ФМ (Протокол №35/11.03.2024 г.).

Д-р Димитров повишава квалификацията си с участие в курсове по Клинична Електромиография, Национални и международни научни форуми по Неврология. Член е на Български лекарски съюз, Българско дружество по неврология и Българско дружество по клинична неврофизиология. Владее отлично писмено и говоримо английски език и притежава много добри компютърни умения, умее да работи в екип.

Д-р Димитров е автор на 3 статии в български периодични издания, свързани с темата на дисертационния труд.

2. Структура и съдържание на дисертационния труд

Представеният от д-р Димитров дисертационен труд е написан на 150 стандартни страници и е добре структуриран съгласно изискванията в следните раздели: Съдържание – 2 стр., Съкращения – 2 стр., Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 26 стр., Цел, задачи и методи – 9 стр., Собствени резултати – 44 стр., Обсъждане и изводи – 27 стр., Приноси – 2 стр., Книгопис – 23 стр. и Апендикс – 21 стр.

Книгописът съдържа общо 259 литературни източника, от които 247 са на латиница и 12 – на кирилица. Дисертацията е онагледена с 26 таблици и 46 фигури.

3. Актуалност и значимост на темата на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд „Клинична характеристика и оценка на някои рискови фактори при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт в млада и средна възраст“ е високо значима и актуална и отразява съвременната необходимост от своевременно установяване на рисковите фактори (РФ) за исхемичен мозъчен инсулт (ИМИ) в млада възраст. ИМИ е значим здравен и социален проблем, както в световен мащаб, така и в България. Епидемиологичните данни от последните двадесет години отразяват тенденция за значително нарастване на честотата на ИМИ при пациенти на възраст между 18-55 години. В подкрепа е нарастващата честота на разпространение на модифицируемите РФ, свързани със здравословното състояние и начина на живот при

тези пациенти. България заема едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от ИМИ. Епидемиологичните данни показват, че над 40 хиляди българи получават ИМИ всяка година, а близо 3500 от тях са на възраст под 55 години, като мъжете са по-често засегнати от жените. Нарастващата честота на ИМИ при пациентите в млада и средна възраст е значим здравен и социално-икономически проблем, поради по-голямата продължителност на живот на тези пациенти с двигателни нарушения, епилепсия, депресия и болка. От друга страна ИМИ в млада възраст има непропорционално по-голяма икономическа тежест, отколкото при възрастните, тъй като засяга индивидите в тяхната активна трудоспособна възраст. Тези неблагоприятни епидемиологични тенденции подчертават необходимостта от задълбочено проучване и стриктен контрол на потенциалните РФ за ИМИ, което ще подпомогне създаването на ефективни интердисциплинарни превантивни стратегии насочени към ограничаване на неблагоприятните ефекти на РФ с цел намаляване на честотата и тежестта на ИМИ особено сред рисковите популации в млада и средна възраст.

Въведението показва актуалност на проблема, свързана с нарастващата честота на РФ при пациенти на възраст между 18-55 години.

4. Литературен обзор

От литературния обзор става ясно, че докторантът се е запознал детайлно с научния проблем и свързаните с него концепции описани в научно-изследователската литература през последните години. Д-р Димитров обобщава няколко основни точки:

1. Тревожната тенденция на нарастване на ИМИ при пациентите на възраст 18-55 години е непосредствено свързана с нарастващата честота на разпространение на модифицируеми РФ при тези пациенти;
2. Обект на дискусия остава въпросът доколко тези модифицируеми РФ допринасят за възникването на ИМИ. Този дебат е абсолютно актуален и се отнася, както за РФ свързани със здравословното състояние (АХ, ЗД, дислипидемия, ПМ), така и за РФ свързани със стила и начина на живот (тютюнопушене, алкохолна злоупотреба, ниска физическа активност, затлъстяване, кратък нощен сън и психо-социален стрес);
3. Събраните до момента епидемиологични данни демонстрират по-висока честота на ИМИ при мъжете в сравнение с жените. Тази констатация предполага формулиране на хипотезата, че мъжете с ИМИ в млада и средна възраст имат по-

висока честота на разпространение на някои модифицируеми РФ, в сравнение с жените. Неизяснен остава въпросът дали и доколко мъжкият пол е по-склонен към съчетание на определени модифицируеми РФ от здравословното състояние и начина на живот.

5. Цел и задачи

Целта на проучването е точно и ясно формулирана: да се проучи честотата на разпространение на някои модифицируеми РФ свързани със здравословното състояние и начина на живот при пациенти в млада и средна възраст с остър ИМИ, както и да се оценят клиничните характеристики и изхода на инсульта в изследваната кохорта. На целта са подчинени 6 прецизно и логично структурирани задачи на дисертационния труд, съобразно прегледа на актуални литературни данни.

6. Материали и методи

В прочуването са включени 240 пациенти – 120 пациенти с придружаващи съдови РФ и реализиран остър ИМИ (случаи) и 120 пациенти с придружаващи съдови РФ, но без реализиран ИМИ (контроли). За обработка на данните са използвани следните статистически методи: дескриптивна статистика, непараметрични тестове, параметрични тестове (Independent Sample t-test, ANOVA), регресионен анализ. Обработката на резултатите е извършена чрез софтуерните продукти IBM SPSS, версия 25.0 и MS – Excel 2019 г. и са представени в 26 таблици и 46 цветни фигури.

7. Собствени резултати и изводи

Резултатите от дисертационния труд са представени последователно и са добре онагледени с фигури и таблици. В проучването докторантът прави подробен анализ на собствените резултати и умело ги сравнява с тези на други автори от световната литература. Въз основа на резултатите са добре формулирани следните изводи, които са логичен резултат от проведеното проучване:

1. Пациентите с остър ИМИ имат сигнификантно по-висока честота на разпространение на всички изследвани модифицируеми РФ в сравнение с пациентите без ИМИ;
2. Изследваните модифицируеми РФ свързани със здравословното състояние, стила и начина на живот значимо повишават риска от остър ИМИ;
3. При пациентите на средна възраст с остър ИМИ са установени значимо по-висок брой свързани със здравето модифицируеми РФ: АХ, ЗД, дислипидемия и повишен LDL холестерол в сравнение с младите пациенти.

Пациентите в млада възраст се отличават с по-висока честота на разпространение на модифицируеми РФ свързани със стила и начина на живот, като: настоящо тютюнопушене, психо-социален стрес и намален нощен сън;

4. Установени са свързани с пола разлики в разпространението на модифицируемите РФ, а именно: мъжете имат значимо по-висока честота на разпространение на: АХ, ЗД, настоящо тютюнопушене и алкохолна консумация в сравнение с жените, докато женският пол е по-често засегнат от наднормено телесно тегло, ниска физическа активност и намален нощен сън;
5. Установени са възрастови и полови разлики в разпространението на отделните подтипове на ИМИ – пациентите на средна възраст и пациентите от мъжки пол са по-често засегнати от атеросклероза на големите артерии и болест на малките съдове, докато младите пациенти и пациентите от женски пол имат по-висока честота на ИМИ с неопределена и друга определена етиология;
6. Видно от получените резултати тоталният инфаркт на предната мозъчна циркулация и по-високият среден брой точки по NIHSS скалата при постъпване в клиниката се оказват значими предиктори за неблагоприятен клиничен изход при изписването. Установено е, че тоталният инфаркт на предната мозъчна циркулация е значимо свързан с по-висок брой точки по NIHSS скалата в сравнение с лакуарния ИМИ и инфаркта в задната мозъчна циркулация.

8. Приноси

В края на дисертационния труд д-р Георги Димитров представя 5 приноса, които имат научна и практическа стойност. За първи път в България е проведено проучване тип случай-контрола за изследване силата на връзката между модифицируемите РФ и риска от ИМИ при пациенти в млада и средна възраст.

9. Литературни източници

Библиографията съдържа общо 259 литературни източника, от които 247 са на латиница и 12 – на кирилица. Повече от петдесет процента от използваните литературни източници са свързани с изследвания, които отразяват проблема през последните пет години.

10. Заключение

Настоящият дисертационен труд е посветен на изключително важен здравен и социален проблем. Резултатите, изводите и приносите от дисертацията са с научно-теоретична и приложна значимост и допринасят за по-доброто разбиране на връзката между модифицируемите РФ и ИМИ при пациенти в млада и средна възраст.

Предвид всичко гореизложено, давам позитивна оценка на дисертационния труд и предлагам убедено на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Неврология“, Професионално направление 7.1 Медицина, Област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, на д-р Георги Цветанов Димитров.

Дата: 14.04.2025 год.

Подпис: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Доц. д-р Младен Евтимов Овчаров, д.м./

S T A T E M E N T

by

Assoc. Prof. Dr. Mladen Evtimov Ovcharov, MD, PhD

Head of the Department of Neurology and Neurosurgery

Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Member of the Scientific Jury, appointed by the Order of the Rector of Medical University - Pleven №106 - 13.01.2025. in relation to a procedure for dissertation defense by Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov, PhD student full-time at the Department of Neurology and Neurosurgery at Medical University - Pleven, admitted to defense for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty Neurology, Professional Direction 7.1 Medicine, Field of Higher Education 7. Healthcare and sports.

Dissertation topic: 'Clinical characteristics and assessment of some risk factors in young and middle-aged ischemic stroke patients'.

Scientific supervisors: Prof. Dr. Maya Penkova Danovska-Mladenova, Ph.D./ Prof. Dr. Adelaida Lazarova Ruseva, Ph.D.

All documents and materials provided on electronic media have been prepared in full compliance with the requirements set forth in the Academic Staff Development Act in the Republic of Bulgaria (ASDA), the Regulations for the Implementation of the ASDA and the Regulations for the Development of the Academic Staff of MU-Pleven. The order and conditions of the procedure for defending of the dissertation for awarding the educational and scientific degree "Doctor" have been observed and complied with the regulatory documents. I declare that I have no conflict of interest with the candidate.

1. Biographical data and career development

Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov was born on 9 February 1990 in Vratsa. In 2015 he graduated as Master of Medicine at Medical University - Pleven (diploma №248046). After his graduation he started working as a resident at the Clinic of Neurology of the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. In the period 2017 - 2019, Dr. Dimitrov worked as a doctor - resident on a second contract in the Emergency Department of the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. He acquired specialty in Neurology in 2020 (diploma №094202). Since 2018 Dr. Dimitrov is an assistant professor at the Department of Neurology and Neurosurgery at the Faculty of Medicine at MU-Pleven.

Dr. Dimitrov has 10 years of work experience at the Clinic of Neurology at the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven. By order №865/29.03.2019 of the Rector of MU-Pleven Dr. Dimitrov was enrolled as a full-time PhD student in the Doctoral Program in Neurology at the Department of Neurology and Neurosurgery for a period of 3 years. For the duration of the PhD he has successfully passed the necessary exams and the tasks set in the individual plan of the PhD student. He has the right to defense this dissertation by Order No. 787 on the basis of Article 33(3) of the ASDR of MU-Pleven and the decision of the Faculty Council of FM (Protocol No. 35/11.03.2024).

Dr. Dimitrov improves his qualification by participating in courses on Clinical Electromyography, National and International Scientific Forums on Neurology. He is a member of the Bulgarian Medical Association, Bulgarian Society of Neurology and Bulgarian Society of Clinical Neurophysiology. He has excellent written and spoken English and very good computer and teamwork skills.

Dr. Dimitrov is the author of 3 articles in Bulgarian periodicals related to the topic of the dissertation.

2. Structure and content of the dissertation

The dissertation presented by Dr Dimitrov is written in 150 standard pages and is well structured according to the requirements in the following sections: Literature Review - 26 pages, Aim, Objectives and Methods - 9 pages, Own Results - 44 pages, Discussion and Conclusions - 27 pages, Contributions - 2 pages, Bibliography - 23 pages and Appendix - 21 pages.

The bibliography contains a total of 259 references, of which 247 are in Latin and 12 in Cyrillic. The dissertation is illustrated with 26 tables and 46 figures.

3. Relevance and significance of the dissertation topic

The topic of the dissertation “Clinical characteristics and assessment of some risk factors in patients with ischemic stroke in young and middle age” is highly significant and topical and represents the current need for timely identification of risk factors (RF) for ischemic stroke (IS) in young age. IS is a significant health and social problem both worldwide and in Bulgaria.

Epidemiological data from the last twenty years reflect a trend of a significant increase in the incidence of IS in patients aged 18-55 years. This is supported by the increasing prevalence of modifiable RF associated with health and lifestyle in these patients. Bulgaria

ranks among the top countries in the world in the incidence and mortality of IS. Epidemiological data show that more than 40 thousand Bulgarians have IS every year, and nearly 3500 of them are under 55 years of age, with men more often affected than women. The increasing incidence of IS in young and middle-aged patients is a significant health and socio-economic problem due to the longer life expectancy of these patients with movement disorders, epilepsy, depression and pain. On the other hand, IS at a young age has a disproportionately greater economic burden than in the elderly because it affects individuals in their active working years. These adverse epidemiologic trends emphasize the need for in-depth investigation and strict control of potential RFs for IS, which will support the development of effective interdisciplinary preventive strategies aimed at limiting the adverse effects of RFs to reduce the incidence and severity of ischemic stroke particularly among at-risk populations in young and middle age.

The introduction shows the relevance of the problem related to the increasing incidence of RF in patients aged 18-55 years.

4. Literature review

From the literature review it is seen that the PhD student is well acquainted with the state of the scientific problem and related concepts described in the research literature in recent years. Dr. Dimitrov summarizes several main points:

1. The alarming trend of increasing IS in patients aged 18-55 years is directly related to the increasing prevalence of modifiable RF in these patients;
2. The extent to which these modifiable risk factors contribute to the occurrence of ischemic stroke remains a subject of debate. This debate is absolutely relevant and applies to both health-related RFs (AH, DM, dyslipidaemia, AF) and lifestyle-related RFs (smoking, alcohol abuse, low physical activity, obesity, short night sleep and psychosocial stress);
3. The epidemiological data collected to date demonstrate a higher incidence of IS in men compared with women. This finding suggests the formulation of the hypothesis that men with IS in young and middle age have a higher prevalence of certain modifiable RFs compared with women. Whether and to what extent the male sex is more prone to a combination of certain modifiable RFs by health status and lifestyle remains unresolved.

5. The Aim and Objectives

The aim of this study is precise and clearly stated: to investigate the prevalence of some modifiable RFs related to health and lifestyle in young and middle-aged patients with acute ischemic stroke, and to assess the clinical characteristics and outcome of stroke in the study cohort. The aim is fulfilled by 6 precisely and logically structured dissertation tasks, according to the review of current literature data.

6. Materials and Methods

The study included 240 patients - 120 patients with concomitant vascular RF and realized acute ischemic stroke (cases) and 120 patients with concomitant vascular RF but without realized ischemic stroke (controls). The following statistical methods were used to process the data: descriptive statistics, non-parametric tests, parametric tests (Independent Sample t-test, ANOVA), regression analysis. The results were processed using IBM SPSS software, version 25.0 and MS - Excel 2019 and presented in 26 tables and 46 colored figures.

7. Own results and Conclusions

The results of the dissertation are presented coherently and are well illustrated with figures and tables. In the study, the PhD student provides a detailed analysis of his own results and skillfully compares them with those of other authors in the world literature. Based on the results, the following conclusions are well formulated and are a logical outcome of the study:

1. Patients with acute IS have a significantly higher prevalence of all modifiable RF studied compared to patients without IS.
2. The studied modifiable RFs associated with health status, style and lifestyle significantly increased the risk of acute IS.
3. A significantly higher number of health-related modifiable RFs such as AH, DM, dyslipidemia, and elevated LDL-cholesterol were found in middle-aged patients with acute IS compared with younger patients. Young-aged patients had a higher prevalence of modifiable RFs related to lifestyle and lifestyle factors, such as current smoking, psychosocial stress, and reduced nighttime sleep.
4. Gender-related differences in the prevalence of modifiable RFs were found, namely: men had a significantly higher prevalence of AH, DM, current smoking and alcohol consumption compared to women, while the female gender was more often affected by overweight, low physical activity and reduced night-time sleep.
5. Age and sex differences in the prevalence of different subtypes of IS have been found: middle-aged and male patients are more commonly affected by large artery

atherosclerosis and small vessel disease, while young and female patients have a higher prevalence of IS of undetermined and other defined aetiology.

6. Consistent with the results, total anterior cerebral infarction and higher mean NIHSS scale score at admission appeared to be significant predictors of adverse clinical outcome at discharge. Total infarction of the anterior cerebral circulation was found to be significantly associated with a higher NIHSS scale score at baseline compared with lacunar IS and infarction in the posterior cerebral circulation.

8. Contributions

At the end of the dissertation, Dr. Georgi Dimitrov presents 5 contributions that have scientific and practical value. For the first time in Bulgaria, a case-control study was conducted to investigate the strength of the association between modifiable RF and the risk of IS in young and middle-aged patients.

9. References

The bibliography contains 259 references, of which 247 are in Latin and 12 in Cyrillic. More than fifty percent of the references used are related to studies that have covered the issue in the last five years.

10. Conclusion

The present dissertation is devoted to an extremely important health and social problem. The results, conclusions and contributions of this dissertation are of scientific-theoretical and applied significance and contribute to a better understanding of the relationship between modifiable RF and IS in young and middle-aged patients.

Considering all the above, I give an upbeat assessment of the dissertation work and I propose to the members of the scientific jury to vote positively for awarding the educational and scientific degree “Doctor” in the scientific specialty “Neurology”, Professional Direction 7.1 Medicine, Field of higher education 7. Health care and sport, to Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov.

Date: 14. 04. 2025

Signature: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Assoc. prof. Mladen Ovcharov, MD, PhD/