

СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Нели Стефанова Петрова, д.м.

Външен член на научно жури

Началник отделение „Обща и съдова неврология“, УМБАЛ „Канев“

РУ- „Ангел Кънчев“, гр. Русе

Относно: Представен за официална защита дисертационен труд за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, по научната специалност „Неврология“, от д-р Георги Цветанов Димитров, докторант редовна форма на обучение към Катедра „Неврология и неврохирургия“ на МУ-Плевен, съобразно Заповед №106 от 13.01.2025г. на Ректора на МУ-Плевен.

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

Научни ръководители: Проф. д-р Мая Пенкова Дановска, д.м./ Проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представения от кандидата комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл. 34 (Приложение №2) на ПРАС на МУ-Плевен от Процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ-Плевен.

Докторантът е приложил 3 пълнотекстови статии по темата на дисертационния труд, 2 от които са публикувани в български научни списания, реферирани и индексирани в световни бази данни списания (Journal of IMAB), и 1 – в реферирано българско списание с ISSN, фигуриращи в научни бази данни (Sciendo) и списък на НАЦИД (JBCR).

Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Георги Цветанов Димитров е родена 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 Димитров работи като лекар – ординатор на втори трудов договор в Спешно приемно отделение на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен. През 2020 г. придобива

специалност по „Нервни болести“ (диплома №094202). От 2018 г. д-р Димитров е асистент към катедра „Неврология и неврохирургия“ във 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.

2. Оценка на актуалността на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

- Епидемиологичните проучвания от последните двадесет години отчитат тенденция на тревожно нарастване на честотата на исхемичния мозъчен инсулт (ИМИ) при пациенти на възраст между 18-55 години. Предполага се, че тази негативна тенденция е пряко свързана с нарастващата честота на разпространение на модифицируемите рискови фактори (РФ), свързани със здравословното състояние и начина на живот на тези пациенти.
- Нарастващата честота на ИИ 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 и когнитивни нарушения, епилепсия, депресия и болка, които негативно повлияват ежедневната активност и функционалната им независимост.
- България заема едно от първите места в света по заболяемост и смъртност от ИМИ. Всяка година над 40 хиляди българи получават ИМИ, а близо 3500 от тях са на възраст под 55 години, като мъжете са по-често засегнати от жените.
- У нас все още остават нерешени следните проблеми: 1. Дефицит на информация относно честотата на разпространение на модифицируемите РФ за ИМИ при пациентите в млада и средна възраст; 2. Недостатъчно проучена е връзката между

отделните РФ и риска от ИИ при пациентите във възрастовия диапазон 18-59 години; 3. Недостатъчно проучени остават възрастовите и полови различия в разпространението на модифицируемите РФ за ИМИ в двете възрастови групи.

3. Структура и оценка на дисертационния труд

Представеният от д-р Димитров дисертационен труд е написан на 150 стандартни страници и е структуриран съгласно изискванията за тази научно-образователна степен: Основните включени раздели са :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.

4. Оценка на литературния обзор и познаване на проблема

Докторантът е запознат отлично със състоянието на научния проблем и свързаните с него концепции описани в научно-изследователската литература през последните години. В представения **литературен обзор** д-р Димитров обобщава, че:

- 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;
- 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);
- 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.

Заключението ми за обзора е, че е подробно, компетентно и целенасочено написан.

5. Оценка на целта и поставените задачи

Целите и задачите на дисертационния труд са много добре, конкретно и точно формулирани. Докторантът е поставил една основна цел - 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 инсулта в изследваната кохорта. За постигането на тези цел са определени 6 основни задачи.

6. Оценка на използваните материали и методи

В раздел Материал и методи адекватно подбраните клинични, лабораторни, инструментални и неврорадиологични методики са подробно представени. Относно контингента от 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) – те са достатъчно на брой, подбрани са при спазване на определените във връзка с дисертацията критерии и са изследвани стриктно според дизайна. Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез софтуерните продукти IBM SPSS, версия 25.0 и MS – Excel 2019 г.

Приложени са следните методи: Дескриптивна статистика, непараметрични тестове, параметрични тестове (Independent Sample t-test, ANOVA), регресионен анализ.

7. Оценка на собствените резултати и обсъждането им

Разделът с резултатите и собствените проучвания е ядрото на дисертацията.

Авторът установява следното:

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 лакунарния ИМИ и инфаркта в задната мозъчна циркулация.

Резултатите са представени в 26 таблици и са добре визуализирани с 46 цветни фигури.

Извършен е задълбочен сравнителен анализ на собствените резултати с резултати представени от други български и чуждестранни автори.

8. Оценка на изводите

Авторът е формулирал 9 извода, които съответстват на получените резултати, обобщават основните им акценти и предимно потвърдителен характер.

9. Оценка на литературните източници

Библиографията съдържа общо 259 литературни източника, от които 247 са на латиница и 12 – на кирилица. Цитиранията са коректни, съобразени със задачите на дисертацията и показват доброто познаване на актуалните разработки, както на български, така и на чуждестранни автори.

10. Заключение

Дисертационният труд на д-р Георги Димитров е добре планирано проспективно проучване на подбран контингент пациенти с исхемичен мозъчен инсулт и с подробно анализиране на рисковите фактори, което завършва с доказани изводи с научно-приложен и научно-теоретичен характер. Освен че показва отлична литературна осведоменост, докторантът формулира ясно целта и задачите си, прилага съвременни диагностични и статистически методи, анализира получените резултати и въз основа на тях прави обосновани изводи.

В заключение д-р Димитров е съумял да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд. Изследването е много добре изпълнено.

Всичко това ми дава основание да дам своето **положително становище** и да препоръчам на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Георги Цветанов Димитров.

06.04.2025г.

Външен рецензент: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Доц. д-р Нели Стефанова Петрова, д.м.

S T A T E M E N T

by

Assoc. Prof. Dr. Nelly Stefanova Petrova, MD, PhD

External member of the scientific jury

**Head of the Department of General and Vascular Neurology, University Hospital
"Kanev"**

RU "Angel Kanchev", Ruse

Subject. The defense of dissertation work for awarding the educational and scientific degree "Doctor" by Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov, PhD student full-time at the Department of Neurology and Neurosurgery at Medical University - Pleven, in the field of Higher education 7. Healthcare and sports, professional direction 7.1. Medicine, Doctoral program "Neurology", according to the Order №106 of 13.01.2025 of the Rector of Medical University -Pleven.

The 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.

1. General presentation of the procedure and the PhD student

The set of materials submitted by the candidate on electronic media is in accordance with Article 34 (Annex 2) of the Academic Staff Development Regulations (ASDR) of MU-Pleven from the Procedure for awarding the PhD degree at MU-Pleven.

The PhD student has attached 3 full-text articles on the topic of the dissertation, 2 of which have been published in Bulgarian scientific journals, refereed and indexed in world databases of journals (Journal of IMAB), and 1 - in a refereed Bulgarian journal with ISSN, listed in scientific databases (Sciendo) and list of NACID (JBCR).

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 skills.

2. Evaluation of the relevance of the topic

The topic of the dissertation is topical both in theoretical and scientific-practical aspects. I have the following reasons for this statement:

- Epidemiological studies of the last twenty years have reported an alarming increasing trend in the incidence of ischemic stroke (IS) in patients aged 18-55 years. It has been suggested that this negative trend is directly related to the increasing prevalence of modifiable risk factors (RFs) associated with the health and lifestyle of these patients.
- The increasing incidence of ischemic stroke in young and middle-aged patients is a significant health and socioeconomic problem due to the greater life expectancy of these patients with motor and cognitive impairment, epilepsy, depression, and pain that negatively affect their daily activity and functional independence.
- Bulgaria ranks among the top countries in the world in terms of morbidity and mortality from IS. Every year, more than 40,000 Bulgarians are diagnosed with IS, and nearly 3,500 of them are under the age of 55, with men more often affected than women.

- The following problems still remain unresolved in our country: 1. Deficiency of information on the prevalence of modifiable RF for IS in young and middle-aged patients; 2. Insufficient research on the relationship between individual RFs and the risk of IS in patients in the age range 18-59 years; 3. Age and sex differences in the prevalence of modifiable RFs for IS in the two age groups remain understudied.

3. Structure

The dissertation presented by Dr. Dimitrov contains 150 standard pages and is structured according to the requirements for this scientific and educational degree: introduction - 2 pages, 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.

4. Evaluation of the literature review and knowledge of the problem

The PhD student is well acquainted with the state of the scientific problem and related concepts described in the research literature in recent years. In the presented literature review, Dr Dimitrov summarises that:

- 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;
- 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);
- 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.

The historical and contemporary data presented in the review and their interpretation show that Dr. Dimitrov is well informed about the issues he addresses in his dissertation. At the end of the review, he summarizes the data and draws conclusions that condition the goal set in the dissertation and the tasks by which it is to be achieved.

My conclusion about the review is that it is detailed, competent and purposefully written.

5. Evaluation of the aim and objectives

The aims and objectives of the thesis are very well, specifically and precisely formulated. The PhD student has set one main objective - to investigate the prevalence of some modifiable RFs related to health and lifestyle in young and middle-aged patients with acute IS, and to assess the clinical characteristics and stroke outcomes in the study cohort. To achieve these aims, 6 main objectives were defined.

6. Evaluation of materials and methods

In the Materials and methods section, the adequately selected clinical, laboratory, instrumental and neuroradiological methodologies are presented in detail. Concerning the contingent of 240 patients - 120 patients with concomitant vascular RF and realized acute IS (cases) and 120 patients with concomitant vascular RF but without realized IS (controls) - they were sufficiently numerous, were selected in compliance with the criteria defined in relation to the thesis and were studied strictly according to the design. Advanced statistical processing of the results was performed using IBM SPSS software, version 25.0 and MS - Excel 2019.

The following methods were applied: descriptive statistics, non-parametric tests, parametric tests (Independent Sample t-test, ANOVA), regression analysis.

7. Evaluation of results

The results section and the own studies are the core of the thesis.

The author finds the following:

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 NIHS 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 NIHS scale score at baseline compared with lacunar IS and infarction in the posterior cerebral circulation.

The results are presented in 26 tables and are well visualized with 46 color figures.

An in-depth comparative analysis of own results with results presented by other Bulgarian and foreign authors has been performed.

8. Evaluation of the conclusions

The author has formulated 9 conclusions that are consistent with the results obtained, summarize their main emphases and are mainly confirmatory in nature.

9. Evaluation of literature sources

The bibliography contains a total of 259 references, of which 247 are in Latin and 12 in Cyrillic. The citations are correct, in line with the dissertation's objectives and show a good knowledge of current developments, both of Bulgarian and foreign authors.

10. Conclusion

The dissertation work of Dr. Georgi Dimitrov is a well-planned prospective study of a selected contingent of patients with ischemic stroke and with a detailed analysis of risk factors, which ends with proven contributions of scientific and theoretical nature. In addition to demonstrating excellent literature awareness, the PhD student clearly formulates his aim and objectives, applies modern diagnostic and statistical methods, analyzes the results obtained and draws reasonable conclusions based on them.

In conclusion, Dr. Dimitrov has managed to produce in depth and comprehensive scientific work. The research is very well performed.

All this gives me a reason to give my **positive statement** and to recommend the members of the scientific jury to vote positively for the award of the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Georgi Tsvetanov Dimitrov.

06.04.2025 г.

Prepared by **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Assoc. Prof. Dr. Nelly Stefanova Petrova, MD, PhD