

Рецензия

от

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, д. м. н.
Началник на Клиника по нервни болести,
Университетска Първа МБАЛ „Св. Йоан Кръстител“ – София
Медицински Университет – София
Медицински колеж „Йорданка Филаретова“

на дисертационен труд на тема:

„ПРЕДИКТИВНИ ФАКТОРИ ЗА СМЪРТЕН ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С
ИСКХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ В МЛАДА И СРЕДНА ВЪЗРАСТ“

за присъждане на образователно-научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Неврология“,

на д-р Паола Николай Куличева, докторант в редовна форма в докторска програма „Неврология“, зачислена със заповед № Р-109-479/ 04.11.2020 г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна с научен ръководител: доц. д-р Дарина Кирилова Георгиева - Христова, дм

С решение на Председателя на Научното жури и съгласно Заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-476/ 20.11.2025 г. съм определен за външен член на Научното жури, по силата на което представям настоящата рецензия.

Д-р Паола Николай Куличева е отчислена със Заповед № Р-109-476/20.11.2025 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на основание на доклад с вх. № 102-2857/07.11.2025 г. от проф. д-р Силва Петева Андонова-Атанасова- Ръководител катедра „Нервни болести и невронауки“ с решение по протокол № 49/ 10.11.2025 г. на Факултетен съвет и доклад с вх. №103-8040/19.11.2025 г. от проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.- Декан на факултет „Медицина“ в Медицински университет – Варна.

Рецензията е изготвена съгласно Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и

реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Обучение и кариерно развитие

Д-р Паола Николай Куличева придобива образователно-квалификационна степен „магистър“ по медицина през 2017 г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна.

През септември 2018 г. започва специализация по нервни болести във Втора клиника по нервни болести - Отделение за лечение на остри мозъчни инсулти (ОЛОМИ) и Отделението за интензивно лечение на неврологични болести (ОИЛНБ) на УМБАЛ „Св.Марина“ – Варна.

От 4 ноември 2020 г. е редовен докторант към Катедрата по нервни болести и невронауки на Медицински университет – Варна. През 2023 г. придобива специалност по нервни болести.

Преминала е обучение във ВСД по доплерова сонография (2023 г). Владее английски и френски език.

Член е на Българския лекарски съюз и Българското дружество по неврология.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд на д-р Паола Николай е разработен в обем от 174 страници и съдържа 46 фигури и 41 таблици.

Въведение – 1 стр., литературен обзор - 42 стр., цел и задачи - 1 стр., материал и методи – 2 стр, собствени резултати – 57 стр., дискусия – 24 стр., заключение – 2 стр., изводи – 1 стр., приноси – 2 стр., ограничения на изследването – 1 стр., използвана литература – 22 стр., публикации свързани с дисертационния труд – 1 стр., Онагледен е с 46 фигури и 41 таблици. Библиографията съдържа 253 източника, от които 6 на кирилица и 247 на латиница, като приблизително 30 процента от цитиранията са от последните 10 години.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра „Нервни

болести и невронауки“ при МУ – Варна с протокол № 9/04.11.2025 г. от Катедрен съвет.

Литературен обзор:

Обхваща общо осем основни раздела, които включват всички модифицируеми и немодифицируеми рискови фактори за мозъчен инфаркт, разгледани и представени в контекста на съвременните схващания.

Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проведе ретроспективно наблюдателно едноцентрово кохортно проучване при пациенти на възраст до 59 години с остър исхемичен мозъчен инсулт, насочено към идентифициране на независими предиктори за настъпване на летален изход чрез оценка на влиянието на рискови фактори, демографски показатели, клиничен статус при постъпване, лабораторни и невроизобразяващи находки, продължителността на хоспитализацията и проведеното лечение.

Задачи

1. Да се извърши ретроспективен кохортен анализ на пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт във възрастовата група между 18-59 години, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна за периода 2017–2022 г.

2. Да се опишат клиничните, демографските и образни характеристики на пациентите с исхемичен мозъчен инсулт на възраст до 59 години.

3. Да се анализира връзката между придружаващите заболявания и шанса за летален изход в острия период на исхемичния инсулт при таргетните пациенти.

4. Да се оцени влиянието на клиничното състояние при постъпване (включително NIHSS, витални показатели и наличие на нарушения на съзнанието) върху шанса за летален изход при пациентите.

5. Да се изследва ролята на образните находки, включително локализация, хемисферно засягане, наличие на хиперденсна мозъчна артерия и

стойността по скалата ASPECTS, за прогнозиране на летален изход при пациентите.

6. Да се оцени значението на лабораторните показатели (включително възпалителни и метаболитни параметри) и броя на леглодните като потенциални прогностични фактори при пациентите.

7. Да се анализира зависимостта между етиологичните подтипове на исхемичен инсулт по TOAST класификацията и леталния изход при пациенти между 18-59 години.

8. Да се приложи многофакторен логистичен регресионен анализ за определяне на независимите рискови фактори, асоциирани с настъпване на смърт по време на хоспитализацията при обхванатите пациенти.

Материали и методи:

Клиничният материал в настоящото проучване обхваща общо 168 пациенти на възраст между 18 и 59 години, стратифицирани в две групи - целева група, състояща се от 67 пациенти, при които се отчита летален изход по време на хоспитализацията, и контролна група, включваща 101 пациенти, преживели инсульта, въз основа на следните включващи и изключващи критерии:

Включващи критерии: Пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ в УМБАЛ "Света Марина" ЕАД – Варна, през периода 2017-2022 г.; Пациенти на възраст между 18 и 59 годишна възраст към момента на хоспитализация; Наличие на клинично и образно верифициран остър исхемичен мозъчен инсулт;

Изключващи критерии: Пациенти на възраст под 18 години, както и над 59 години. Пациенти с диагноза интрапаренхимен мозъчен кръвоизлив или субарахноидален кръвоизлив.

Проучването е одобрено от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към МУ-Варна с решение № 133 от 22.06.2023 г.

Ретроспективен анализ на наличната медицинска документация на пациенти с исхемичен мозъчен инсулт.

Клиничните методи включват:

1. Клинична оценка на жизнените показатели при постъпване (систолично артериално налягане и сърдечна честота).
2. Определяне на рисковия профил на пациентите: Рисковите фактори са систематизирани, както следва:
 - Немодифицируеми: пол, възраст, предходен исхемичен мозъчен инсулт или транзиторна исхемична атака, предходен миокарден инфаркт.
 - Модифицируеми: хипертонична болест (ХБ), предсърдно мъждене (ПМ), исхемична болест на сърцето (ИБС), хронична левостранна сърдечна недостатъчност (ХЛСН), захарен диабет (ЗД), дислипидемия, обезитет, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, употреба на психоативни вещества (ПАВ)
 - По-рядко документирани модифицируеми рискови фактори: дясно-ляв шънт (Д-ЛШ), остър възпалителен процес, синдром на обструктивна сънна апнея (ОСА), дълбока венозна тромбоза (ДВТ), злокачествени заболявания.
3. Лабораторни изследвания: левкоцитен брой, серумен С-реактивен протеин, серумен натрий и серумна глюкоза.
4. Невроизобразяващи изследвания: Компютър-томографско (КТ) изследване на глава; Магнитно-резонансна томография (МРТ) на глава.
5. Оценъчни скали: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), скалата на Glasgow (GCS), Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS)

Статистически методи:

Анализ на показателите за асиметрия (skewness) и ексцес (kurtosis), тест на Ман-Уитни, χ^2 тест, т-тест на Фишер, коефициент на шанс (Odds Ratio, OR) с

95% доверителен интервал (CI), многофакторен логистичен анализ.

Собствени резултати:

Резултатите са групирани в 12 раздела. В първият раздел са отразени демографските характеристики на изследваните лица, както и немодифицируемите рискови фактори. От втори до четвърти раздел са отразени резултатите от модифицируемите и по-рядко документираните рискови фактори. В пети раздел са отразени резултатите от анализа на етиологичните подтипове според класификацията TOAST. В шести и седми раздел са представени резултатите, свързани с оценка на неврологичния дефицит оценен чрез NIHSS и оценка на съзнанието по скалата на Глазгоу. В раздел осем са описани резултатите от анализа на виталните параметри. В раздел девет са отразени резултатите от невроизобразяващите изследвания. В раздел десет са представени резултатите от лабораторните изследвания. В раздел единадесет са описани резултатите от допълнителните фактори (вид на проведеното лечение и продължителността на хоспитализацията). В раздел дванадесет са представени резултатите от многофакторен логистичен регресионен анализ, включващ предикторите за смъртен изход, демонстрирали статистическа значимост в предходните анализи, разделени в четири основни регресионни модела.

Изводи:

Основните изводи от дисертационния труд са:

1. Ниското систолно артериално налягане (≤ 120 mmHg), тежестта на неврологичния дефицит (NIHSS > 15 точки) и хроничната левостранна сърдечна недостатъчност са най-мощните и независими предиктори за смъртен изход.

2. Редица фактори, включително повишени нива на CRP, повишени стойности на левкоцити и сърдечна честота >100 /мин, демонстрират прогностична значимост в първоначалните етапи на анализа, но тяхното независимо влияние се опосредства или измества от по-мощните клинични предиктори, включени във финалния многофакторен модел.

3. Някои фактори показват прогностична стойност в отделни модели, но губят своята значимост след включването на по-силни предиктори. Такива са възрастта, острият възпалителен процес, високата сърдечна честота, повишените нива на CRP, левкоцитите и броят на придружаващите заболявания.

4. Фактори като предходни съдови събития, някои съпътстващи заболявания (исхемична болест на сърцето, захарен диабет, дислипидемия, дълбока венозна тромбоза, злокачествено новообразувание), ниското ниво на съзнание и продължителността на хоспитализацията губят своята статистическа значимост в мултивариантния анализ, което показва, че техният ефект е опосредстван.

5. Фактори като пол, артериална хипертония, предсърдно мъждене, обезитет, обструктивна сънна апнея, поведенчески рискови фактори, образни показатели (ASPECTS, хиперденсна средна мозъчна артерия, съдова локализация), както и нивото на серумния натрий не показват статистически значима връзка с вътреболничната смъртност в изследваната популация.

6. Комплексната оценка на риска при прием, която включва както остри, така и фонові показатели, е от ключово значение за ранното идентифициране на високорискови пациенти и за оптимизиране на терапевтичните стратегии.

Приноси:

С оригинален характер:

1. Специфичен анализ на млада и средна възрастова кохорта. Този труд включва подробен описателен и сравнителен анализ на демографските, клиничните и образните характеристики на пациентите между 18-59-годишна възраст. Анализът позволява по-точното идентифициране на фактори, специфични за тази група с потенциално значение за подобряване на прогнозата.

2. Идентифициране на независими прогностични фактори. Чрез използването на многофакторен логистичен регресионен анализ, са установени

независимите рискови фактори, асоциирани с настъпването на смъртен изход по време на хоспитализацията. Този статистически подход позволява разграничаването на променливите с пряко и самостоятелно влияние върху леталитета и служи като основа за по-нататъшни клинични изследвания.

3. Цялостен анализ на прогностични маркери. Проучването обединява и анализира влиянието на широк спектър от потенциални прогностични фактори, включително клинични показатели (като NIHSS и витални параметри), образни находки (локализация, ASPECTS), лабораторни параметри (възпалителни и метаболитни) и етиологични подтипове (TOAST класификация). Интегрираният анализ на тези променливи позволява по-задълбочено разбиране на взаимодействията между различните механизми, свързани с настъпването на летален изход.

С потвърдителен характер:

1. Утвърждаване на хронична левостранна сърдечна недостатъчност (ХЛСН) като независим предиктор за настъпване на летален изход вследствие на исхемичен мозъчен инсулт. Анализът установява, че ХЛСН е един от най-съществените независими прогностични фактори за смъртен изход, което подчертава значението на сърдечния статус за изхода от острия инсулт.

2. Потвърждаване на NIHSS като основен предиктор за смъртен изход вследствие на исхемичен мозъчен инсулт. Установена е значима зависимост между тежестта на неврологичния дефицит при постъпване, измерена чрез скалата NIHSS, и настъпването на смъртен изход. Този резултат потвърждава прогностичната стойност на NIHSS и при пациенти в млада и средна възраст.

3. Прогностична стойност на хемодинамичните показатели. Пониженото систолно артериално налягане (≤ 120 mmHg) и тахикардията ($\geq 100/\text{min}$) са установени като самостоятелни и независими предиктори за летален изход.

4. Прогностична стойност на лабораторните маркери. Повишените стойности на С-реактивния протеин (CRP) и левкоцитите се свързват с по-висок шанс за смъртен изход. Тези леснодостъпни показатели имат практическо

значение за ранна оценка на риска и стратификация на пациентите.

Ограничения на изследването:

1. Малък размер на извадката. Ограничената численост на изследваната кохорта, особено в подгрупите с по-редки рискови фактори като употреба на психоактивни вещества, злоупотреба с алкохол, обструктивна сънна апнея, дясно-ляв шънт и злокачествени заболявания, може да е повлияла върху статистическата мощ на анализа. Това вероятно е причината за липсата на статистически значима връзка между тези фактори и смъртността, въпреки че в по-големи проучвания те са доказано прогностично значими.
2. Ретроспективен дизайн. Като ретроспективно проучване, анализът разчита на наличната медицинска документация. Възможно е непълно документиране или липсваща информация за някои променливи да е повлияло на резултатите или да е ограничило задълбочения анализ на определени фактори.
3. Ограничен географски обхват. Данните са събрани от едно-единствено лечебно заведение, което ограничава възможността за генерализиране на резултатите за по-широка популация в национален или международен мащаб.
4. Фокус върху вътреболничната смъртност. Проучването разглежда само смъртността, настъпила по време на болничния престой, което не предоставя цялостна картина на дългосрочния изход. Фактори, които не са значими за ранна смъртност, могат да имат съществено влияние върху дългосрочната преживяемост и функционалното възстановяване на пациентите.

Публикации:

Две пълнотекстови научни публикации, пряко свързани с дисертационния труд в периодични научни издания от периода 2021-2025 г.

Автореферат:

Авторефератът е представен на 63 страници, съдържа 31 фигури и 26 таблици и представява добро отразяване на дисертационния труд.

Забележки

Твърде ограничен брой цитирания на български проучвания и публикации по темата, което не е прецедент сред докторантите от МУ – Варна.

Липса на участия в български конгреси и конференции.

Свидетелството за специалност не е подписано от д-р Паола Николай, което практически го прави невалидно.

V. Заключение:

Кандидатът по настоящия конкурс за присъждане на образователно-научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и научна специалност „Неврология“ е д-р Паола Николай Куличева - докторант в редовна форма в докторска програма „Неврология“, зачислена със заповед № Р-109-479/ 04.11.2020 г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна с научен ръководител доц. д-р Дарина Кирилова Георгиева - Христова, дм.

Представеният за рецензиране дисертационен труд представлява ретроспективно проучване на авторката, което се характеризира с оригиналност и изчерпателност. Изведените резултати са с приносен характер за практическата неврология.

Въз основа на изложеното убедено смятам, че цялостната клинична, и изследователска дейност на д-р Паола Николай Куличева, отговарят на необходимите изисквания на ЗРАСРБ и на Правилника за развитието на академичния състав в Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна и препоръчвам на почитаемите членове на Научното жури да ѝ присъдят образователната и научна степен „Доктор“.

03. 01. 2026г.
Гр. София

Проф. д-р Димитър Богданов Масларов, дмн

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