

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „доктор“ по научна специалност „Кардиология“

Тема: **„Коморбидност, рисков профил и биомаркери при
хоспитализирани болни със сърдечна недостатъчност“**

Автор: Д-р Константин Михайлов Костов

Научен ръководител : Доц. д-р Сотир Марчев, д.м.н.

Рецензент: Професор Младен Григоров, д.м.н.

Актуалност на темата

Темата е актуална поради:

1. Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) се очертава като основен проблем не само на кардиологията, но и на вътрешната медицина (честотата на ХСН е от 2% за общата популация до 10-15% за хората след 70 годишна възраст).
2. Тя има изключително биологично (смъртност), медицинско (инвалидизация) и икономическо (разход) значение.
3. ХСН не е самостоятелно патогенетично заболяване. Тя е последица на артериална хипертония (АХ), исхемична болест на сърцето (ИБС) и/или на сърдечни пороци и т.н. Именно по тази причина коморбидността е от изключително важно значение.
4. Безсимптомната ХСН е прекурсор на изявената ХСН и е с висока смъртност.

5. Откриването на безсимптомни пациенти, при които вече е „заложена“ диастолната и систолната дисфункция е възможно с биомаркерите: натриуретичен пептид, интерлевкин-18 (IL-18).
6. Коморбидността влошава състоянието на болните с ХСН.

Авторът е много добре запознат с наличната литература по поставения проблем, това се вижда от направения подробен обзор, в който понякога излиза извън темата. Дисертационният труд обхваща 209 машинописни страници, онагледена със 72 таблици и 41 фигури и 1 приложение. Библиографията включва 243 източника, от които 15 на български автори.

Клиничният контингент обхваща 337 пациенти, 328 от които са проследени проспективно 24 месеца. Критерии за включване: са обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХЗСН) от II до IV функционален клас (ФК) по NYHA. Според ехографски оценената фракция на изтласкване (ФИ) на лявата камер (ЛК) пациентите на са разделени на подгрупи: със сърдечна недостатъчност със запазена ФИ (СНзФИ), с междинна ФИ (СНмФИ) и с намалена ФИ (СНнФИ), както и такива с диастолна дисфункция. Болните са разделени и на подгрупи съобразно коморбидния им статус. Критериите за изключване са много точни: известно автоимунно заболяване, колагенози, злокачествено заболяване, напреднало бъбречно заболяване (креатинин над 250 микромола/л или хемодиализно лечение), бактериален ендокардит, белодробна тромбемболия, отказ от подписване на информирано съгласие. При 9 от 337-те болни са регистрирани изключващи критерии, с което изследвания контингент се редуцира на 328 болни, като при 90 лица е

изследвана констелация от биомаркери (78 от изследваната група и 12 контроли). Към сърдечната коморбидност влизат: АХ, ИБС, клапни пороци, ритъмно-проводни нарушения, а към несърдечната: захарен диабет, безитас, хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), подагра, анемия, хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

Използваната методика включва: документален метод, клинична оценка, електрокардиография (ЕКГ), рентгеново изследване на сърце и бял дроб, ехокардиография, анкетна карта, лаборатория (вкл. съвременен метод за определяне на гломерулната филтрация), биомаркерите: натриуретичен пептид (NT-proBNP), интерлевкин-18, цистатин С.

Обсъждането на получените резултати е убедително. Тук авторът проявява много добро клинично мислене и влиза в убедителна дискусия. Много важни са таблиците за връзките между биомаркерите за СН и смъртността на 6-тия, 12-тия и 24-тия месец. Същото се отнася и за рехоспитализациите. В тези анализи (за рехоспитализациите) има елемент на оригиналност. При анализа на коморбидността важно значение има оценката на факторите свързани с леталитета, рехоспитализациите и др., като според степента на риска от смърт и рехоспитализации за ОХЗСН се обособяват 3 групи пациенти: с висок, междинен и нисък риск. Факторите свързани с повишен риск са: исхемична болест на сърцето; преживян миокарден инфаркт; захарен диабет тип 2 с давност над 5 години; подагра; предсърдно мъждене; ляв бедрен блок; AV блок I степен; повишен IL-18 ≥ 219 pg/mL; СНнФИ - ФИ<40% и усложнен клиничен ход на СН по време на

хоспитализацията - плеврален излив, перикарден излив, асцит),
анемия. С по-добра прогноза са пациентите с $\text{ФИ} \geq 50\%$, $\text{IL-18} < 219$
 pg/mL и с диастолна дисфункция.

Обобщението е аналитично и компетентно.

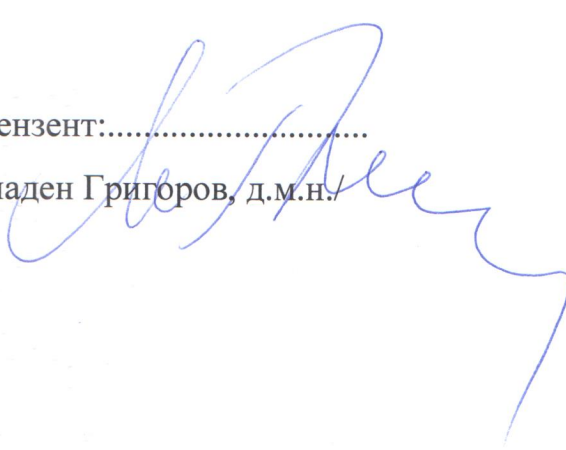
Съгласен съм със справката за приносите, както и с тяхната
основа – изводите, като особено значение имат: 1, 2, 4, 8, 10 и 11.
В тях има оригиналност, а най-голямата е, че това е първото
машабно изследване на коморбидността при ХСН у нас.

Заклучение: Дисертационният труд е постижение за нашата
страна. Той отговаря на всички изисквания за присъждане на
образователна и научна степен „доктор“ и призовавам научното
жури за положителен вот.

11.06.2021 г.

Рецензент:.....

/проф. Младен Григоров, д.м.н./



Review

*Dissertation for conferment the educational and scientific
degree doctor of the scientific specialty cardiology*

“COMORBIDITY, RISK PROFILE AND BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE”

KONSTANTIN MICHAILOV KOSTOV, MD

SUPERVISOR : ASSOC. PROF. SOTIR MARCHEV, MD, PhD, DSC

REVIEWER: MLADEN GRIGIROV, MD, PhD, DSC

Actuality of the theme

The theme is a question of present interest because of:

1. Chronic heart failure (CHF) comes up as a basic problem not only in cardiology but and in the field of internal medicine (the frequency of CHF is about 2% in total population, frequency increases with advancing age up to 10-15% in people over 70 years old).
2. The CHF is with extremely biological (mortality), medical (disability), and economical (expense) meaning.
3. Heart failure (HF) is a syndrome which is a consequence from other disease: arterial hypertension (AH), ischemic heart disease (IHD), heart valve abnormality, etc, that is why comorbidity is with exceptional important meaning.
4. Asymptomatic HF is told to be precursor of symptomatic HF and it is related to high mortality.

5. Discovery of asymptomatic patients with diastolic and systolic dysfunction is possible with biomarkers: natriuretic peptides, interleukin-18 (IL-18).
6. Comorbidity aggravates the condition of the patients with CHF.

The author is very familiar with scientific literature concerning the topic of the problem, which is seen in the performed profound analysis in the survey, but sometimes the author goes out of the theme. The dissertation includes 209 pages, 72 graphs, 41 figures and 1 application. The bibliography comprises 243 publications, 15 of them are from Bulgarian authors.

The current study is a prospective one. The examined clinical contingent includes 337 patients hospitalized in Second clinic of cardiology in university hospital "D-r Georgi Stranski" Pleven for the period of 2016-2018. All patients are followed-up prospectively for 24 months. All participants were informed beforehand with the aims and methods of the study and they signed informed consent.

Based on the echocardiographic findings in CHF – according to echocardiographic assessment of the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV), the next groups of patients are defined: subjects with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF), heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) and patients with left ventricular diastolic dysfunction as well.

These patients' RF concomitant diseases and prognosis are object of researches. Study inclusion criteria: exacerbated chronic congestive heart failure (ECCHF) from II to IV F.C. NYHA. Author

analyzes HF progression and divides the patients on subgroups with HFrEF, HFmrEF and HFpEF as well with a diastolic dysfunction, according to the echocardiographic assessment of left ventricular EF and on subgroups according to patients' comorbidities.

Study exclusion criteria: known autoimmune disease, collagenoses, malignant disease, advanced renal disease (creatinine levels more than 250 $\mu\text{mol/l}$ and hemodialysis), bacterial endocarditis, pulmonary thromboembolism, informed consent refusal. Exclusion criteria were established in 9 from 337 patients, which reduced the examined contingent to 328. In 90 subjects was investigated a constellation from biomarkers (78 patients from the studied group and 12 controls).

The following methods were used: documentary, clinical, a questionnaire was developed for patients, instrumental - ECG, echocardiography, Chest X-ray, laboratory (including up to date method for estimation of Glomerular filtration rate - GFR) and immunological methods (measurement of human NT-proBNP, IL-18) and Cystatin C as well. All material and methods are presented in detail.

The discussion of the results is convincing. The author shows very good clinical point of view and starts conclusive discussion. The results about connections between biomarkers for HF and mortality at 6-th, 12th and at 24th month are very important. The author found the unfavorable effect of polymorbidity on HF long-term prognosis. The relative proportion of the survived patients until 12th and 24th month is significantly higher in patients without cardiac comorbidity.

The analyses of rehospitalizations are original. The increase in the number of cardiac comorbidities is associated with higher percentage rehospitalizations because of HF deterioration, while in non-cardiac comorbidity this tendency is not clearly expressed.

According to the risk of rehospitalizations and death patients with HF were differentiated into 3 groups: high risk group, intermediate risk group and low risk group for rehospitalizations and death.

The following factors associated with higher risk for rehospitalizations and death are: ischemic heart disease; previous myocardial infarction; type II diabetes mellitus with duration more than 5 years; gout; atrial fibrillation; left bundle branch block; AV block I degree; increased IL-18 ≥ 219 pg/ml; HFrEF – EF $< 40\%$ and complicated course of HF during the hospitalization (pleural effusion, pericardial effusion, ascites) -High risk group.

The Intermediate risk group includes patients with: HFmrEF; EF 40—49%; sinus bradycardia; COPD; anemia and patients with smaller number of cardiac comorbidities and with uncomplicated clinical course of HF during the time of hospitalization.

The Low risk group of patients have better prognosis and lower frequency of rehospitalizations for HF and this group of patients is with: smaller number of non-cardiac and cardiac comorbidities; sinus rhythm; without rhythm and conduction abnormalities; IL-18 < 219 pg/ml; HFpEF – EF $\geq 50\%$; diastolic left ventricular dysfunction. These patients are with favorable prognosis.

The summary is analytical and written with competence.

I agree with information about contributions and with the base for contributions – conclusions as well, in particular conclusions: 1, 2, 4, 8, 10 и 11. They are original, and the most important is that this is the first on large scale survey of comorbidity in patients with chronic HF in our country.

In conclusion: The dissertation is an achievement for our country. The dissertation is according to all requirements for conferment the educational and scientific degree doctor of the scientific and I appeal to all members of scientific jury for positive vote.

11.06.2021

Reviewer:.....

/Prof. Mladen Grigorov, MD, PhD, DSc/