

## РЕЦЕНЗИЯ

Научен секретар

МУ - Плевен

Вх. № НС-119/08.06.2021г.

от Доц. Д-р Аспарух Георгиев Николов дм, Научно-изследователски институт,  
Медицински Университет- Плевен, Член на Научно жури, определено със заповед  
на Ректора на Медицински Университет-Плевен №1295/01.06.2021 на основание на  
Протокол №1 от 31.05.2021

За присъждане образователна и научна степен “доктор”, в област висше  
образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1  
„Медицина” и научна специалност „кардиология”

на Д-р Константин Михайлов Костов, докторант в докторска програма  
„Кардиология”, Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”, Факултет  
Медицина, Медицински Университет-Плевен

### Биографични данни

Д-р Константин Михайлов Костов е роден на 12.08.1986г. в гр. Плевен. От 2005 до 2008г. се обучава в Мичигански Държавен Университет, като през 2008г. придобива степен Бакалавър по „Човешка Физиология”. През 2014г. успешно завършва Медицина в Медицински Университет-Плевен. От 2014 г. до 2020 г. е Лекар във Втора клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”. От 2015г. е Асистент в Медицински Университет-Плевен, МФ, Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести”, Втора клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски”, Плевен като провежда англоезиково обучение. Д-р Костов придобива специалност по кардиология – през 2020 г. От 01.12.2020 г. е Лекар кардиолог в СБАЛК – Плевен, като от същата година е и Лекар кардиолог – Управител МЦ „МЕДКОНСУЛТ” ПЛЕВЕН. Научните интереси на Д-р Костов са в областта на артериалната хипертония, исхемичната болест на сърцето и сърдечната недостатъчност.

**Дисертационният труд** на Д-р Константин Михайлов Костов „Коморбидност, рисков профил и биомаркери при хоспитализирани болни със сърдечна недостатъчност” обхваща актуални и социално-значими здравословни проблеми на населението в България. Сърдечната недостатъчност (СН) е клиничен синдром с непрекъснато нарастваща социална значимост, поради големият брой пациенти, които засяга. Дисертацията изследва влиянието на коморбидностите, рисковите фактори и биомаркерите натриуретичен пептид, интерлевкин-18, цистатин С, както и взаимодействието между тях в хода и прогресията на СН. Специално внимание е отделено на оценката на бъбречното увреждане в хода на СН. Предвид важното значение на тези фактори в патогенезата и прогресията на СН се очертава нуждата в клиничната практика от предиктори за рехоспитализации и сърдечно съдова смърт при пациентите със СН. Поради това е необходимо проучване за изследване на тези взаимовръзки и настоящият дисертационен труд на Д-р Костов би допринесъл в този аспект.

### Структура на дисертационният труд

Настоящият труд в обем 209 страници са разпределени както следва: въведение-2 стр., обзор-51 стр., цел и задачи-1 стр., материал и методи-18 стр., собствени резултати-75 стр., обсъждане-32 стр., изводи-2 стр., приноси-2 стр., приложение 1- 12 стр., библиография-8 стр.. Научния труд е онагледен с 72 таблици и 41 фигури. Използвани са 243 литературни източника от които 15 на кирилица.



## Литературен обзор

Във въведението е представена актуалността на заболяването обект на дисертацията-сърдечната недостатъчност и значимостта на коморбидността, рисковите фактори, биомаркери за сърдечно и бъбречно увреждане, както и инфламаторните механизми в хода на ХСН.

Литературният обзор е съвременен, правилно структуриран и изчерпателен. Представени са работите на водещи колективи, очертани са противоречията, посочена е необходимостта от по-нататъшни разработки. Авторът засяга в детайли както ХСН включвайки голям брой популационни проучвания на сърдечната и несърдечна коморбидност при ХСН, така и зависимостта между полиморбидността на пациентите, високата смъртност, влошеното качество на живот, трайните морфологични промени, механизмите на прогресията на СН, ролята на проинфламаторните фактори в патогенезата и прогресията на СН. Представеният обзор показва много добро познаване на научната литература и умения за извличане на есенциална информация от тях. Обзорът завършва с изводи, които обосновават осъществяването на научното изследване.

## Цел и задачи

Поставената от автора цел е точно определена: да се проучи рисковия профил и влиянието на коморбидността върху прогресията на сърдечната недостатъчност при хоспитализирани болни с обострена хронична застойна сърдечна недостатъчност (ОХСН) със запазена, междинна и намалена фракция на изтласкване на лява камера и оценка на три биомаркери: натриуретичен пептид, интерлевкин-18, като предиктори за рехоспитализации и сърдечно съдова смърт при пациенти със СН и цистатин С за прецизиране на бъбречното увреждане в хода на СН. За постигане на тази цел са поставени 4 задачи.

## Материал и методи

В проучването са включени 337 пациенти хоспитализирани във Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД за периода 2016 – 2018 г. Болните са проследени проспективно 24 месеца. Използвани са следните методи: документален, клиничен, разработена е анкетна карта за пациента, инструментални, лабораторни и имунологични методи и статистическа обработка със SPSS. Материалът и методите са представени подробно.

**Резултатите** от изследването са представени в седемнадесет раздела.

В първия раздел са представени резултатите от анализа на симптомите на болните, свързани с проявите на СН при хоспитализацията. С най-висок относителен дял от клиничните критерии за ОХЗСН е нощен задух, следван от задух при леки физически усилия; най-малко са случаите със задух при обичайни физически усилия. Във втория раздел е представен анализ на артериалното налягане при хоспитализацията. Преобладават болните със систолно артериално налягане (САН) 120-140 мм Нд, следвани от болните с повишено САН >140 мм Нд. С най-високотносителен дял според АН при хоспитализацията, са болните с АН 120-140 mmHg.



В третия раздел са анализирани съпътстващите заболявания, хода на заболяването, усложненията, рехоспитализациите и смъртността за 24 месечен период на проследяване. Авторът установява, че хоспитализираните пациенти със СН често са с повече от едно съпътстващо несърдечно заболяване, като преобладават болните с две съпътстващи заболявания, които са с най-висок относителен дял, следвани от тези с едно съпътстващо несърдечнозаболяване, висок е относителният дял и на болните с три коморбидни заболявания. Хоспитализираните болни със СН са полиморбидни и по отношение на сърдечната патология, като най-често са с повече от две съпътстващи сърдечни заболявания. С най-висок относителен дял са пациентите с три съпътстващи сърдечни заболявания, следвани от тези с две. Най-малко са болните с едно сърдечно заболяване и само 0,6% са без сърдечно заболяване.

В четвъртия раздел е представен анализ според функционалния клас на хоспитализираните болни. С най-висок относителен дял са пациентите с III ФК по NYHA, следвани от болните с II ФК и най-малко са случаите с IV клас.

В петия раздел е направен анализ според типа на аритмиите. Установено е, че пациентите с аритмии са 26,5% от извадката, като най-честата аритмия е е пристъпно предсърдно мъждене (ППМ), следвани от камерна екстрасистолия и непродължителна камерна тахикардия (КТ).

В шестия раздел са онагледени типа на детектираните проводните нарушения. Авторът намира, че пациентите с проводни нарушения са 23,8%, като най-голям брой болни са с десен бедрен блок (ДББ).

В седмия раздел е изследвано разпределението на левокамерната хипертрофия сред пациентите, като е намерено, че близо 72% от участниците в проучването имат ЛКХ.

В осмия раздел е проучена връзката между левокамерната фракция на изтласкване и функционалният клас на СН. Обособени са 4 категории пациенти: със запазена ФИ  $\geq 50\%$ ; със запазена ФИ  $\geq 50\%$  + диастолна дисфункция; с междинна ФИ 40 – 49% и с намалена ФИ  $< 40\%$ . Авторът установява, че с най-висок относителен дял са болните със запазена ФИ  $\geq 50\%$ , следвани от болните с диастолна дисфункция и най-малко са случаите с намалена ФИ  $< 40\%$ .

В деветия раздел е представен анализът от изследваните три биомаркера NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C при 78 от болните. Авторът установява, че:

- Cystatin C корелира сигнификантно и изразено по сила с показателите креатинин и eGFR Creatinin; с креатинина корелацията е правопрпорционална, а с eGFR Creatinin – разнопосочна.
- Болните с eGFR Cystatin C между 60 и 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> са със сигнификантно по-висок процент на нормален креатинин.
- При 89,7% от изследваните пациенти Cystatin C е повишен.
- По отношение на eGFR Cystatin C (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) с най-голям относителен дял са пациентите със стойности в интервала 30-60, следвани от тези с 60-90 и най-малко са случаите с eGFR над 90.
- Съществува статистически достоверна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, Cystatin C и eGFR Cystatin C. Корелацията на eGFR Cystatin C с разглежданите маркери е обратнопропорционална, изразена по сила с NT-pro BNP и много силна с Cystatin C.

В десетия раздел са анализирани рехоспитализациите и смъртността на изследвания контингент. Общият брой на рехоспитализациите е 97, от които 63,9% са поради влошаване на СН, 36,1% поради други причини. Общият брой на починалите е 45 или 13,7% от изследваната извадка, от тях починалите мъже са 62,2%, а жените – 37,8%. Значително по-голям е дялът на починалите по СС причини – 88,9% спрямо починалите по други причини – 11,1%.



В единадесетия раздел е показана зависимостта между коморбидност, рехоспитализации и смъртност при СН. Авторът намира, че увеличаването на броя на сърдечните коморбидности е свързано с по-висок процент рехоспитализации поради влошаване на СН, докато при несърдечната коморбидност тази тенденция не е ясно изразена. Установена е сигнификантна зависимост между смъртността от СН на 12-ти месец с давността на ЗД, подагра и ИБС. Намерена е статистически достоверна зависимост на смъртността от СН до 24-ти месец със сърдечния коморбидитет ПМ преди хоспитализацията - починалите пациенти са със сигнификантно по-висок процент от преживелите в този срок на проследяване.

В дванадесетия раздел е осъществен анализ на зависимостта междуклинични признаци и рехоспитализации и смъртност при СН. Сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия. Открита е сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 3-ти месец и вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия като рехоспитализираните имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ, намалена ФИ < 40% и са без данни за левокамерна хипертофия. Намерена е сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН с други усложнения (плеврален излив), вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК (намалена ФИ < 40%), докато нерехоспитализираните са със статистически достоверно по-голям процент на пациенти без усложнения и синусова брадикардия. Сигнификантна зависимост между смъртността от СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с ФИ на ЛК и с вида на проводните нарушения; починалите в рамките на този период имат значимо по-висок относителен дял на ЛББ и А-V блок I ст. и намалена ФИ < 40%, докато преживелите са със статистически достоверно по-голям процент запазена ФИ  $\geq 50\%$  и диастолна дисфункция.

В тринадесетия раздел е направен сравнителен анализ на коморбидност, рехоспитализации и смъртност при мъже и жени.

В раздели 14, 15 и 16 е осъществен сравнителен анализ на двата пола по несърдечна коморбидност при болните със СН със запазена ФИ, анализ на зависимостта между изследваните биомаркери и рехоспитализации и смъртност при СН, както и преживяемостта. Установена е сигнификантна зависимост между количествените стойности на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C и рехоспитализациите за СН. Серумните нива на IL-18 при болни с ОХЗСН са повишени, като се установява сигнификантна зависимост между количествените стойности на IL-18 и честотата на рехоспитализациите за СН до шестия месец. Дефинирана е прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца нараства сигнификантно до 6 пъти.

В раздел 17 е дефиниран рисков профил на хоспитализираните болни със СН, като според степента на риска за рехоспитализации и смърт са формирани три групи: с нисък риск, с интермедиерен риск и с висок риск.

**Изводите** са представени в единадесет точки. Те са обосновани и са в отговор на задачите и резултатите.

- Болните със СН са полиморбидни (повече от половината от хоспитализираните болни със СН са с три и повече съпътстващи сърдечни заболявания). В изследвания контингент ИБС и АХ са водещи причини за ХСН.



- Пациентите с ХСН са с висок процент на несърдечни коморбидности (25,3% са с две и 23,2% с три съпътстващи несърдечни заболявания). Най-честите несърдечносъдови коморбидности при болните със СН са: ЗД тип 2, ХОББ, анемия и подагра.
- По отношение на несърдечната коморбидност при изследвания контингент със СНзФИ, се установява статистически значимо различие между двата пола по отношение честотата на щитовидна патология, анемия и ХБН. При жените анемията и щитовидната патология са с по-висока честота, а при мъжете преобладават пациенти с ХБН.
- Относителният дял на преживелите болни на 12-ти и 24-ти месец е значимо по-висок при болните без сърдечна коморбидност. При болните със СН с ХИБС и преживян МИ както и при пациентите с ПМ преди хоспитализацията смъртността е сигнификантно по-висока до края на втората година.
- Смъртността до 12-ти месец е сигнификантно по-висока при болните със СН и ЗД тип 2 с давност над пет години и при пациентите с хиперурикемия и подагра.
- Установява се сигнификантна зависимост между рехоспитализации за СН на 3-ти месец и вида на проводните нарушения, ФИ на ЛК и левокамерна хипертофия, рехоспитализираните имат значимо по-висок относителен дял на: ЛББ, намалена ФИ<40% и са без данни за левокамерна хипертофия.
- Сигнификантна зависимост между рехоспитализациите за СН на 24-ти месец и клиничните характеристики на хоспитализираните за ОХЗСН се установява с други усложнения (плеврален излив), вида на проводните нарушения и ФИ на ЛК (намалена ФИ<40%).
- Няма статистически значима зависимост между включените в проучването сърдечни и несърдечни съпътстващи заболявания и честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН за периода на проследяване.
- Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-proBNP, IL-18 и показателите: ФИ на ЛК, ФК по NYHA. Серумното ниво на Cystatin C и eGFR MDRD Cystatin C са по-прецизни маркери за оценка стадия на бъбречното увреждане, като предсказващата стойност на Cystatin C и eGFR Cystatin C по отношение хода на СН се повишава при паралелно изследване на NT-pro BNP.
- Серумните нива на IL-18 при болни с ОХЗСН са повишени, като се установява сигнификантна зависимост между количествените стойности на IL-18 и честотата на рехоспитализациите за СН до шестия месец.
- Дефинирана е прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца нараства сигнификантно до 6 пъти. Стойности на IL-18<219 pg/mL са с висока отрицателна предиктивна стойност по отношение на рехоспитализации за ОХЗСН за шестмесечен период.

**Приносите** на дисертацията са разделени на такива с потвърдителен характер и с оригинален характер

Приносите на дисертационния труд с потвърдителен характер са разгледани в десет точки:



1. Болните със СН са полиморбидни, най-често с три и повече съпътстващи сърдечни заболявания. Ишемичната болест на сърцето и артериалната хипертония са водещи причини за развитие на хронична сърдечна недостатъчност.
2. При болните с хронична сърдечна недостатъчност процентът на несърдечните коморбидности е висок. Най-честите несърдечносъдови коморбидности и състояния при болни със СН са: захарен диабет тип 2, хронична обструктивна белодробна болест, анемия, хиперурикемия и подагра.
3. Между измерената левокамерна ФИ и ФК по NYHA има слаба корелация.
4. Няма сигнификантна зависимост между стойностите на биомаркерите NT-pro BNP, IL-18 и показателите: ФИ на ЛК и функционалния клас по NYHA.
5. Серумните нива на цитокина IL-18 при ОХЗСН са повишени.
6. Серумното ниво на Cystatin C и eGFR MDRD Cystatin C са по-прецизни маркери за бъбречно увреждане в хода на ХСН.
7. Смъртността при болните със СН и ХИБС и преживян МИ, е сигнификантно по-висока. Смъртността при болните със СН и перманентно предсърдно мъждене също е значимо по-висока.
8. При болните със СН и ЗД тип 2 смъртността до 12-ти месец е сигнификантно по-висока.
9. Пациентите със СН с хиперурикемия и подагра са със сигнификантно по-висока смъртност до до края на първата година.
10. Най-честата причина за смърт при болните със СН е внезапната сърдечна смърт.

**Приносите** на дисертационния труд с оригинален характер са разгледани в шест точки:

1. Комплексно паралелно изследване на три биомаркера: NT-proBNP, Cystatin C и IL-18 при хоспитализирани болни с ОХЗСН.
2. За първи път в България е изследвано серумното ниво на Cystatin C с изчислен eGFR MDRD Cystatin C при болни с ОХЗСН.
3. За първи път в България е направена съпоставка на Cystatin C, eGFR MDRD Cystatin C и креатинин и eGFR MDRD креатинин за оценка на бъбречно увреждане в хода на ХСН.
4. За първи път в България е изследван IL-18 при болни с ОХЗСН, като инфламаторен маркер и маркер за апоптозата на кардиомиоцита.
5. За първи път в България се установява, че серумните нива на цитокина IL-18 при ОХЗСН са повишени.
6. Собствен оригинален принос е дефинирането на прагова стойност на IL-18 (219 pg/mL), над която честотата на рехоспитализациите за ОХЗСН през първите шест месеца значимо нараства (до 6 пъти). Оригинален принос е и доказването на висока отрицателна предиктивна стойност на IL-18 < 219 pg/mL, по отношение на рехоспитализации за ОХЗСН за шестмесечен период.

Д-р Костов участва в два научни проекта на Медицински Университет-Плевен, има 28 научни съобщения и доклади у нас и в чужбина, както и множество клинични проучвания. По темата на дисертацията Д-р Костов има 7 статии- 4 в български списания и 3 в чужди списания с импакт ранг и 5 участия в конгреси (2 в България и 3 в чужбина).

#### **В заключение:**

Резултатите от изследванията на Д-р Костов дават възможност да се направят важни изводи с теоретично и практическо значение. Дисертационният труд на Д-р Костов комбинира задълбочен анализ на литературните данни със собствени оригинални



результати. Смятам, че той допринася съществено за изясняване на коморбидността, рисковият профил и ролята на биомаркерите натриуретичен пептид, интерлевкин-18, цистатин С и взаимодействието между тях в патогенезата, хода и прогресията на СН. Представеният дисертационен труд и научни публикации отговарят на приетите наукометрични критерии предвидени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”.

**Комплексната оценка на дисертационния труд ми дава основание да препоръчам на Уважаемото Научното Жури да присъди образователната и научна степен „доктор” в професионално направление „медицина” по научна специалност „кардиология” на Д-р Константин Михайлов Костов.**

07.06.2021

Рецензент:

Доц. д-р А. Николов д.м.



## REVIEW

by Assoc. Prof. Asparuh Georgiev Nikolov MD PhD, Institute for Scientific Research, Medical University-Pleven, Member of the academic jury, appointed by the order of the Rector of Medical University-Pleven №1295/01.06.2021 based on Protocol №1 from 31.05.2021

Regarding conferment the educational and scientific degree doctor of the medical specialty cardiology of dissertation written by DR. KONSTANTIN MICHAILOV KOSTOV, doctoral student in the doctoral program "Cardiology", Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Pleven

### Biography of the doctoral student

Dr. Konstantin Michailov Kostov was born on August 12, 1986 in the city of Pleven. From 2005 to 2008 he studied at Michigan State University, and in 2008 he obtains a Bachelor's degree in Human Physiology. In 2014 successfully graduated Medicine at the Medical University of Pleven. From 2014 to 2020 he was a doctor at the Second Clinic of Cardiology, University Hospital "Dr. Georgi Stranski". Since 2015 he is an Assistant at the Medical University-Pleven, MF, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Second Clinic of Cardiology, University Hospital "Dr. Georgi Stranski", Pleven, teaching this discipline on English language. Dr. Kostov acquired a specialty in cardiology - in 2020. Since 01.12.2020 he has been a Cardiologist at Specialized Hospital for Active Cardiology Treatment - Pleven, and since the same year he has been a Cardiologist - Manager of the Medical Center "MEDCONSULT" PLEVEN. Dr. Kostov's research interests are in the field of arterial hypertension, ischemic heart disease and heart failure.

**The dissertation of** Dr. Konstantin Mihailov Kostov "Comorbidity, risk profile and biomarkers in hospitalized patients with heart failure" implies current and socially significant health problems of the population in Bulgaria. Heart failure (HF) is a clinical syndrome of increasing social significance due to the large number of patients affected. The dissertation examines the influence of comorbidities, risk factors and biomarkers natriuretic peptide, interleukin-18, cystatin C, as well as the interaction between them in the course and progression of HF. Special attention is dedicated to the assessment of renal injury in the course of HF. Given the importance of these factors in the pathogenesis and progression of HF, there is a need in clinical practice for predictors of rehospitalization and cardiovascular death in patients with HF. Therefore, a study is needed to investigate these relationships and the current dissertation of Dr. Kostov would contribute in this aspect.

### Structure of dissertation

The current dissertation has 209 pages, distributed as follows: introduction - 2 pages, review - 51 pages, aim and tasks - 1 page, material and methods - 18 pages, own results - 75 pages, discussion - 32 pages., conclusions-2 pages, contributions-2 pages, appendix 1-12 pages, bibliography-8 pages. The scientific work is illustrated with 72 tables and 41 figures. 243 literature sources were used, 15 of which were in Cyrillic..

### The review of the literature

The introduction presents the relevance of the disease subject to the dissertation - heart failure and the importance of comorbidity, risk factors, biomarkers for myocardial and kidney injury, as well as the inflammatory mechanisms in the course of CHF.



The literature review is modern, properly structured and comprehensive. The works of leading working groups are presented, the contradictions are outlined, the need for further developments is pointed out. The author discusses in detail both CHF, including a large number of population-based studies of cardiac and noncardiac comorbidity in CHF, and the relationship between patients' polymorbidity, high mortality, deteriorating quality of life, persistent morphological changes, mechanisms of HF progression, the role of proinflammatory factors in the pathogenesis and progression of HF. The presented review shows a very good knowledge of the scientific literature and skills for extracting an essential information from them. The review ends with conclusions that motivates the implementation of scientific research.

### **Aim and tasks**

The aim set by the author is well defined: To study risk profile and the influence of comorbidity on the progression of heart failure in hospitalized patients with exacerbated chronic congestive heart failure (ECCHF) with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction and assessment of three biomarkers: natriuretic peptides, interleukin-18 as predictors of rehospitalizations and cardiovascular mortality in patients with HF and Cystatin C for specifying of renal injury in the course of HF. To achieve this aim, 4 tasks have been set.

### **Material and methods**

The study included 337 patients hospitalized in Second Clinic of Cardiology at the University Hospital "Dr. Georgi Stranski" for the period 2016 - 2018. Patients were followed-up prospectively for 24 months. The following methods were used: documentary, clinical, a questionnaire was developed for patients, instrumental, laboratory and immunological methods and the research data was processed with the program IBM SPSS statistics. All material and methods are presented in detail.

**Results** of the study are presented in seventeen sections.

The first section presents the results of the analysis of the symptoms of patients associated with the manifestations of HF during hospitalization. The highest relative proportion of clinical criteria for ECCHF is nocturnal dyspnea, followed by dyspnea during mild physical activities; and least cases with dyspnea during usual physical activities.

The second section presents an analysis of blood pressure during hospitalization. Patients with systolic arterial pressure (SBP) 120-140 mm/Hg predominate during hospitalization followed by patients with SBP > 140 mm/Hg. Patients with BP 120-140 mm/Hg during hospitalization showed highest proportion.

The third section analyzes comorbidities, disease progression, complications, rehospitalizations, and mortality over a 24-month follow-up period. The author finds that hospitalized patients with HF are often with more than one concomitant non-cardiac disease and patients with more two concomitant diseases predominate, followed by these with one non-cardiac disease. The proportion of patients with three comorbid diseases is also high. The hospitalized patients with HF are polymorbid regarding cardiac pathology and they are often with more than two concomitant cardiac diseases. Patients with three concomitant cardiac diseases show highest proportion followed by patients with two concomitant heart diseases.



Patients with one concomitant cardiac disease showed smallest number – 9.5% and only 0.6% were without.

The fourth section presents an analysis according to the functional class of the hospitalized patients. Patients with NYHA III FC show the highest proportion, followed by a patient with II FC and IV FC.

In the fifth section, an analysis is made according to the type of arrhythmias. Patients with arrhythmias were found to account for 26.5% of the sample, with the most common arrhythmia being paroxysmal atrial fibrillation, followed by ventricular extrasystoles and non-sustained ventricular tachycardia (VT).

The sixth section illustrates the type of conduction abnormalities detected. The author finds that patients with conduction abnormalities are 23.8% from the study group, with the largest number of patients presenting with right ventricular bundle branch block (RBBB).

The seventh section examined the distribution of left ventricular hypertrophy among patients, and found that nearly 72% of study participants had LVH.

In the eighth section, the relationship between the left ventricular ejection fraction and the functional class of HF was studied. Four patients' categories were differentiated: with preserved EF  $\geq 50\%$ ; with preserved EF  $\geq 50\%$  + diastolic dysfunction; with mid-range EF - 49% and reduced EF  $< 40\%$ . The authors find that patients with preserved EF  $\geq 50\%$  showed highest percentage, followed by patients with diastolic dysfunction. Patients with reduced EF  $< 40\%$  were the smallest percentage from the cases. Patients with NYHA III F.C. showed highest proportion among the four examined EF categories, followed by II F.C. in most of the cases (with the exception of patients with reduced EF and on last place IV F.C.)

The ninth section presents the analysis of the studied three biomarkers NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C in 78 of the patients. The author finds that:

- Cystatin C significantly correlates with creatinine and eGFR-creatinine; as for creatinine the correlation is directly proportional while with eGFR-creatinine the correlation is multidirectional.
- Patients' values in interval 60-90 showed highest percentage, followed by these with 30-60 and the smallest number of cases showed values under 30.
- 89.7% from the studied participants are with increased levels of Cystatin C.
- In term of eGFR-Cystatin C (ml/min 1,73 m<sup>2</sup>) the highest proportion of patients showed values in the interval 30-60, followed by these with 60-90 and least number of cases with eGFR higher than 90.
- There is statistically significant relationship between NT-proBNP, Cystatin C and eGFR-Cystatin C values. The correlation of eGFR-Cystatin C with the considered biomarkers is inversely proportional, strong with NT-proBNP and very strong with Cystatin C. The relationship type with NT-proBNP is linear whereas with Cystatin C – nonlinear.

The tenth section analyzes the rehospitalizations and mortality of the studied contingent. The total number of rehospitalizations is 97 – (63.9%) were because of HF deterioration, (36.1%) because of other reasons. Most rehospitalizations (36) occurred in the sixth month followed-up, and the least (12) – in the third month. In the all four follow-up periods the predominating reasons for rehospitalizations were deteriorating of HF. Its percentage was highest (81.3) in rehospitalizations at 24th month and lowest in the rehospitalizations at the sixth month –



52.8%. The total number of deaths was 45 or 13.7% of the study group, of which 62.2% were men and 37.8% were women. The proportion of deaths from CV reasons is significantly higher - 88.9% compared to deaths from other causes - 11.1%

The eleventh section shows the relationship between comorbidity, rehospitalizations and HF mortality. Author finds that the increase in the number of cardiac comorbidities in the studied contingent is associated with higher rate of rehospitalizations because of HF deterioration, while in non-cardiac comorbidities this trend is not clearly expressed; the only significant difference in the relative proportions of the non- and rehospitalized subjects was established in the rehospitalizations for HF at 24th month. The percentage of non-rehospitalized subjects from the patients without cardiac comorbidity was significantly higher. Significant relationship between mortality from HF at 12th month with duration of DM, gout and IHD. There was a statistically significant relationship between mortality from HF until 24 months with cardiac comorbidity- AF before hospitalization: death patients had a significantly higher percentage than survivors in this follow-up period.

In the twelfth section, an analysis of the relationship between clinical signs and rehospitalizations and mortality in HF was performed. There was significant relationship between rehospitalizations for HF at 3rd month and clinical features of the hospitalized patients for ECCHF with AH the time of hospitalization, type of the conduction abnormalities, LV EF and LV hypertrophy. Data also showed significantly higher proportion of patients with LBBB, decreased EF < 40% and without left ventricular hypertrophy. There was significant relationship between rehospitalizations for HF at 24th month and clinical features of the hospitalized patients for ECCHF with other complications, type of the conduction abnormalities and LV EF; the rehospitalized patients in this period of time have significantly higher proportion of pleural effusion and reduced EF < 40%, while non-rehospitalized patients represent statistically significantly higher percentage of patients without complications and sinus bradycardia. There was significant relationship between mortality from HF at 24th month and clinical characteristics of the hospitalized patients for ECCHF with LV EF and the type of conduction abnormalities. The dead patients in this period of time had significantly higher proportion of LBBB and AV block I degree and reduced EF < 40% while survived patients are statistically significantly higher percentage preserved EF ≥ 50% and diastolic dysfunction.

In the thirteenth section, a comparative analysis of comorbidity, rehospitalizations and mortality in men and women was made.

Sections 14, 15, and 16 performed a comparative analysis of both sexes on noncardiac comorbidity in patients with HF with preserved EF, an analysis of the relationship between the studied biomarkers and rehospitalizations and HF mortality, as well as survival. A significant relationship was found between the quantitative values of the biomarkers NT-pro BNP, IL-18, Cystatin C and rehospitalizations for HF. Serum IL-18 levels in patients with ECCHF are elevated, with a significant relationship between IL-18 levels and the frequency of HF rehospitalizations up to six months. A cutoff point of IL-18 (219 pg / mL) was defined, above which the frequency of rehospitalizations for ECCHF in the first six months increased significantly up to 6 times.

**In the seventeenth section** the risk profile of patients with HF was modeled and 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 conclusions** are presented in eleven points. They are motivated and in response to the tasks and results.

1. Subjects with HF are polymorbid (more than half of the hospitalized patients with HF are with three and more concomitant cardiac diseases). IHD and AH are leading reasons for CHF in the examined contingent.
2. Patients with CHF are with high percentage of non-cardiac comorbidities (25.3% have two and 23.2% have three concomitant non-cardiac diseases). The most frequent non-cardiac comorbidities in patients with HF are: T2DM, COPD, anemia and gout.
3. Regarding the non-cardiac comorbidity in the contingent with HFpEF, author estimated statistically significant difference between men and women in the frequency of the thyroid pathology, anemia and CKF. The anemia and the thyroid pathology are more frequent in women, whereas patients with CKF predominate in men.
4. The relative proportion of the survived patients at 12th and 24th month is significantly higher in patients without cardiac comorbidity. The mortality is significantly higher until the end of the second year in patients with HF with chronic IHD and previous MI and with patients with AF before hospitalization as well.
5. The mortality until 12th month is significantly higher in patients with HF and type II diabetes mellitus with duration more than 5 years and in patients with hyperuricemia and gout.
6. A significant difference was found between rehospitalizations for HF at 3rd month and type of the conduction abnormalities, LV EF and left ventricular hypertrophy, the rehospitalized patients have significantly higher relative proportion of LBBB, reduced EF < 40% and without data for left ventricular hypertrophy.
7. A significant relationship between rehospitalizations for HF at 24th month and clinical characteristics of hospitalized patients for ECCHF was found with other complications (pleural effusion) the type of conduction abnormalities and LV EF (reduced EF < 40%).
8. There is no statistically significant relationship between the included in the study cardiac and non-cardiac comorbidities and between the indicators' values of biomarkers NT-proBNP, IL-18, LV EF, NYHA F.C. as well and the frequency of rehospitalizations for ECCHF for the period of follow-up.
9. The serum levels of Cystatin C and eGFR MDRD Cystatin C are more accurate markers for assessment of the renal injury stage, as the predicting value of Cystatin C and eGFR Cystatin C regarding the course of HF is increased with parallel examination of NT-proBNP.
10. A significant association between the quantitative values of IL-18 and the frequency of the rehospitalizations for HF until 6th month was found.
11. A cut-off point of IL-18 (219 pg/ml) was defined. The frequency of rehospitalizations for ECCHF during the first sixth months significantly increases up to six times with IL-18 values > 219 pg/ml. Values of IL-18 < 219 pg/ml are with high negative predictive properties regarding rehospitalizations for ECCHF for six months period.

**The contributions** of the dissertation were divided on confirmative and original.

The contributions of with a confirmatory character are considered in ten points:

1. Patients with HF are polymorbid most frequently with three and more cardiac comorbidities. The ischemic heart disease and arterial hypertension are leading causes for development of chronic heart failure.
2. The percentage of non-cardiac comorbidities is high in patients with chronic heart failure. The most frequent non-cardiac comorbidities and conditions in patients with HF are: type II diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, anemia, hyperuricemia and gout.



3. There is weak correlation between the measures left ventricular ejection fraction and NYHA F.C.
4. There is no significant relationship between the values of biomarkers NT-proBNP, IL-18 and the indicators LV EF and NYHA Functional Class.
5. Serum levels of the cytokine IL-18 are increased in ECCHF.
6. Serum levels of Cystatin C and eGFR MDRD Cystatin C are more accurate markers for renal injury in the course of CHF.
7. The mortality in patients with HF and chronic IHD and previous MI is significantly higher. The mortality in patients with HF and permanent atrial fibrillation is also significantly higher.
8. The mortality until 12th month is significantly higher in patients with HF and T2DM
9. Patients with HF and hyperuricemia and gout are with significantly higher mortality until the end of the first year.
10. The most frequent cause for death in patients with HF is sudden cardiac death.

The contributions of the dissertation work of original character are considered in six points:

1. Complex parallel examination of three markers: NT-proBNP, Cystatin C, IL-18 in hospitalized patients with ECCHF was performed.
2. Serum levels of Cystatin C with calculated eGFR MDRD Cystatin C in patients with ECCHF was investigated for the first time in Bulgaria.
3. Comparison of Cystatin C eGFR MDRD Cystatin C and creatinine and eGFR MDRD creatinine was performed for assessment of renal injury in the course of CHF.
4. IL-18 as an inflammatory marker and marker for cardiomyocytes' apoptosis in patients with CHF was investigated for the first time in Bulgaria.
5. It was confirmed for the first time in Bulgaria that serum level of the cytokine IL-18 in ECCHF are increased.
6. The definition of IL-18 cut-off point (219 pg/ml) is own original contribution. The frequency of rehospitalizations for ECCHF during the first six months significantly increases (until six times) if IL-18 values are measured over 219 pg/ml. Proving of high negative predictive values of IL-18 < 219 pg/ml regarding rehospitalizations for ECCHF for six month period is another original contribution.

Dr. Kostov participated in two research projects of Medical University-Pleven. Dr. Kostov has 28 scientific communications and reports at home and abroad, as well as participation in numerous clinical studies. The doctoral student Dr. Kostov has authored 7 publications on the dissertation's topic- 4 in national journals and 3 in international reference journals (with SJR) and has participated in 5 congresses (2 national and 3 international forums).

### **Conclusion:**

The results of Dr. Kostov's research provide an opportunity to draw important conclusions of theoretical and practical significance. Dr. Kostov's dissertation combines an in-depth analysis of the literature with his own original results. I believe that it contributes significantly to elucidating the comorbidity, risk profile and role of the biomarkers natriuretic peptide, interleukin-18, cystatin C as well the interaction between them in the pathogenesis, course and progression of HF. The presented dissertation and scientific publications meet the accepted criteria provided in the Law for the development of the academic staff in Bulgaria and the Regulations for the development of the academic staff in Medical University-Pleven for acquiring the educational and scientific degree "Doctor".



The presented dissertation fulfills the requirements for acquiring the educational and scientific degree "doctor".

Based on the aforementioned and the complex evaluation of the current dissertation, I would like to recommend the Academic Jury to vote positively on granting educational and scientific degree "Doctor" in the medical specialty "Cardiology" to Dr. Konstantin Michailov Kostov.

07.06.2021

Reviewer:

Assoc. Prof. Asparuh Nikolov MD PhD