

**СТАНОВИЩЕ**

<b>Научен секретар</b>
<b>МУ - Плевен</b>
Вх. № <i>НС-121/08.06.2021</i>

**От Проф. Д-р Пламен Маринов Гацов, д.м., д.м.н.**

на дисертационния труд

**„Коморбидност, рисков профил, и биомаркери при хоспитализирани болни  
за сърдечна недостатъчност”**

на

**Д-р Константин Михайлов Костов**

Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен  
„ДОКТОР”

Област на висше образование: 7. Медицина и спорт, професионално  
направление 7.1 Медицина, специалност „Кардиология”

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

## **1. Актуалност на труда**

Сърдечната недостатъчност е краен стадий на много сърдечно-съдови заболявания. Нейната честота нараства с напредването на възрастта и представлява сериозен проблем, предвид застаряването на населението в страните от Европа и Северна Америка. Смята се, че в тези региони от СН страдат от 1 до 2% от населението. Предложената наскоро от американски, европейски и японски кардиологични научни организации универсална дефиниция на СН, подчертава значението на рисковите фактори, както и на етиологичните такива в различните етапи на развитието на синдрома. Биомаркерите, основно натриуретичните пептиди, заемат все по-важно място в диагностиката и проследяването на тези болни. В този смисъл, внимателния анализ на ролята на всички тези фактори е от важно значение и представлява научен интерес.

## **2. Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 210 страници. Онегледен е с 51 фигури и 72 таблици. Библиографската справка съдържа 243 литературни източника, от които 16 български и 227 чужди автори.

### **а. Литературен обзор**

Обзорът по темата е представен на 50 стандартни машинописни страници. Той е структуриран и разглежда най-важните моменти в проблематиката, като дефиницията и патофизиологията на СН, класификацията по функционален клас според Ню Йоркската сърдечна асоциация (NYHA), и според ФИЛК. Подробно са разгледани ехокардиографските показатели за оценка на систолната и диастолна дисфункция на двете камери, като е посочен алгоритъмът за клинична, ехокардиографска и лабораторна оценка на болните със СН при запазена ФИЛК. Анализирана е връзката между развитието и тежестта на СН и заболявания като ИБС, артериална хипертония, ритъмно-проводни и сърдечни клапни заболявания. От несърдечните придружаващи

заболявания особено внимание е обърнато на захарния диабет, който по литературни данни се среща при около 40% от болните със СНнФИ и 45% от тези със зФИ и е самостоятелен рисков фактор за развитието на СН. Придружаващи заболявания като ХОББ, затлъстяване и анемия също се срещат по-често при болните със СНзФИ, докато сънната апнея е с еднаква честота при двата вида СН. Отделна глава от обзора е отделена за биомаркери като натруретични пептиди, цистатин-С и интерлевкин-18 при СН.

#### **б. Цел и задачи**

Целта на дисертацията е да се проучат рисковият профил и коморбидностите върху прогресията на СН при болни, хоспитализирани за ОХЗСН и оценка на маркерите НП и ИЛ-18 като предиктори за рехоспитализации и СС смърт, като и на цистатин-С за прецизиране на бъбречното увреждане при тези болни. За постигане на така поставената цел, д-р Костов си поставя 4 задачи.

#### **в. Методи**

Проучването е проспективно и включва 328 болни с обострена ХЗСН II-IV ФК по NYHA, включени за периода 2016-2018 г и проследени за 24 месеца. При 90 от тях са изследвани биомаркери. Болните са изследвани клинично, инструментално (ЕКГ, рентгенография на гръден кош, трансторакална ехокардиография) и с широк кръг лабораторни изследвания, включващи при определен контингент болни и НП, ИЛ-18 и Cystatin C. Статистическия анализ съдържа богат набор от методи, позволяващи ясни и логични заключения.

#### **г. Резултати и обсъждане**

Най-честите симптоми при болните са били нощен задух, последвани от задух при леки и при обичайни физически усилия. 5,2% имат плеврални изливи, а 27,4% повишено АН. Най-чести несърдечни коморбидности са затлъстяване, ЗД и ХОББ, а най-честит сърдечни – ИБС, АХ и ПМ. Преобладаващ е III ФК. 72% са с ЛК хипертрофия. Със запазена ФИЛК са 62,5% от болните. От изследваните 78 болни, 68 са с повишен Cystatin C, докато само 16 с повишен креатинин, което говори за възможностите за ранно откриване на бъбречно



увреждане, посредством изследването на цистатин-С. Посредством корелационен анализ са установени зависимости между НП, Креатининовия клирънс и Cystatin C. Не са установени сигнификантни зависимости между НП, ИЛ-18 и ФИЛК или ФК по NYHA. Направен е анализ по време и причини на рехоспитализациите и на смъртността в изследваната група. Изследвани са зависимостите между вида и броя на сърдечните и несърдечни коморбидности по отношение на рехоспитализациите и смъртността. По подобен начин е изследвана зависимостта между ФИЛК, клиничните признаци и честотата на рехоспитализации и смъртност. Установени са полови различия за някои от изследваните показатели. Анализирани са зависимостта между изследваните биомаркери и показателите смъртност и рехоспитализации. Общата смъртност за изследваната група за периода на проследяване от 24 месеца е 13,7%. Изграден е рисков профил на болните, категоризирани в три групи: с висок, интермедиерен и нисък риск за рехоспитализации и смърт.

#### **д. Изводи**

Въз основа на получените резултати, д-р Костов е формулирал 10 извода, които накратко могат да се формулират така: болните със СН са полиморбидни като най-честите сърдечни коморбидности са ИБС и АХ, а несърдечни – ЗД2, ХОББ, анемия и хиперурикемия. Няма съществена зависимост, както между ФИЛК и ФК по NYHA, така и между последните и лабораторните биомаркери. Серумните нива на ИЛ-18 при болните с ОХЗСН са повишени и техните стойности корелират право пропорционално с честотата на рехоспитализациите. Серумните нива на Cystatin-C са по-чувствителен маркер за бъбречно увреждане при тези болни от тези на серумния креатинин и гломерулната филтрация. По-висока е смъртността при болните с ХИБС и преживян миокарден инфаркт, ЗД2, с хиперурикемия и подагра. Най-честата причина за смърт при тези болни е ВСС.

#### **е. Приноси**

Приносите са групирани, като 10 с потвърдителен и 6 с оригинален характер.

### **3. Публикации, свързани с труда**

Д-р К. Костов е представил 7 пълнотекстови публикации, 3 от които с импакт-фактор и импакт-ранг. Научните съобщения са 5, от които 3 на научни форуми в чужбина и 2 в България.

### **4. Някои критични забележки**

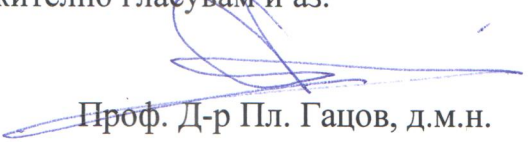
1. Въпреки, че в немалко научни публикации заболявания като ИБС, АХ и клапните пороци се представят като коморбидности (придружаващи заболявания), те представляват по-скоро етиологични фактори за развитието на синдрома СН. В този смисъл понятието коморбидности за тях не звучи особено подходящо. От гледна точка, обаче на специфичността на механизмите за възникване на СН и необходимостта от специфично лечение, паралелно на общото лечение на СН, при всяко едно от тях, такова представяне в дисертацията е допустимо.
2. Доколкото един дисертационен труд се планира въз основа изобщо на неясните и спорни моменти в разглеждането на даден проблем в световната медицинската литература, твърдението „За първи път в България”, за мен, не е достатъчен аргумент за оригиналност на приноса. В този смисъл, по мое мнение, принос с оригинален характер е само №6 – дефиниране на прагова стойност на ИЛ18, над която честотата на рехоспитализациите за първите 6 месеца значително нараства при болните с ОХЗСН и под която има висока отрицателна предсказваща стойност за такива.

### **5. Заключение**

Дисертационният труд на д-р. К. Костов е задълбочен анализ на клиничните, инструментални и лабораторни характеристики на болните с обострена хронична застойна СН. Изследването на този важен проблем е изпълнено

прецизно, проследяването им е стриктно в продължение на 24 месеца. Използван е добър набор от методи, резултатите са представени ясно, а заключенията – логични. Направени са важни научни и практически изводи. Дисертационният труд на д-р Костов притежава всички качества за присъждането на образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност „Кардиология”. Призовавам уважаемото научно жури да гласува положително за това, както положително гласувам и аз.

05.06.2021 г.



Проф. Д-р Пл. Гацов, д.м.н.

# **ATTITUDE**

**by**

**Prof. Plamen Marinov Gatzov, MD, PhD, DSc. ,  
Institute for Scientific Research, Medical University-  
Pleven,**

**Member of the academic jury**

**Regarding conferment the educational and scientific  
degreee 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**

**Theme:**  
**"Comorbidity, risk profile and biomarkers in**  
**hospitalized patients with heart failure"**

**Director of science: Assoc. Prof. Sotir Marchev, MD, PhD, DSc**



- **Actual significance of the work**

Heart failure (HF) is end stage of many cardiovascular diseases. The frequency of HF increases with advancing of the age and is a serious problem because of aging of the population in European and East American countries. It is considered that, in these regions, from Heart Failure are suffering from 1 to 2% of the general population.

Recently proposed by the American, European and Japanese scientific societies of cardiology universal definition for heart failure underlines the importance of risk factors as well as the ethiology factors in the different stages of the development of the syndrome. Biomarkers such as natriuretic peptides take more and more significant place in the diagnoses and follow-up of these patients. Careful analysis of the role of these factors is of great importance and a point of scientific interest....

- **Structure of the dissertation**

The scientific work is written of 210 pages. There are 51 figures and 72 tables.

Bibliography contains 243 scientific references, from which 16 Bulgarian sources and 227 international sources.

**a. Review of Scientific Literature**

The review of the theme is represented by 50 pages. It is structured and reviews the most important issues as the definition and pathophysiology of Heart Failure, functional classification according to New York Heart Association (NYHA) and according to the ejection fraction of the left ventricle. Echocardiography markers are carefully reviewed for assessment of the systolic and diastolic dysfunction of both ventricles, algorithm for clinical, echocardiography and laboratory assessments is shown for patients with Heart Failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The connection between the development and the stage of the HF, and diseases such as ischemic heart disease (IHD), arterial hypertension, rhythm and conduction disorders and valve heart disease is analyzed. From the non-cardiac comorbidities, it is emphasized on the place of diabetes mellitus, which occurs in about 40% of the patients with HFrEF and in about 45% in patient with HFpEF and it is a significant risk factor for the development for the development of HF. Comorbidities such as COPD, obesity, and anemia are with high frequency in patients with HFpEF, while the sleep apnea is with the same frequency in both types of HF. Separate chapter from the review is dedicated to biomarkers, such as natriuretic peptides, cystatin-C and interleukin-18 in Heart Failure.

#### **b. 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) 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.

### **c. Materials and Methods**

The study included 328 patients hospitalized chronic congestive heart failure for the period between 2016 and 2018. Patients were followed-up prospectively for 24 months. In 90 subjects was investigated a constellation from biomarkers. Patients were clinically examined and ECG, Chest X-Ray, and TTE echocardiography were performed. Broad array of laboratory tests were performed, including in certain patients natriuretic peptides, Interleukin 18, and Cystatin C. The statistical analysis contains many methods allowing clear and logical conclusions.

### **d. Results**

Most frequent symptoms of the patients were night dyspnea followed by dyspnea in light and normal physical activity. 5.2% of the patients have pulmonary congestion, 27.4% have increased blood pressure. Most frequent non cardiac comorbidities were obesity, diabetes, and COPD. Most frequent cardiac comorbidities were – ischemic heart disease, arterial hypertension, and atrial fibrillation. Dominating is third functional class heart failure. 72% of the patients were with left ventricular hypertrophy. 62.5% of the patients were with preserved ejection fraction. From the tested 78 patients, 68 were with increased levels of Cystatin C while only 16 patients were with increased creatinine, which indicates the possibility for early diagnosis of kidney injury, using Cystatin C. Correlational statistical analysis shows dependency between natriuretic peptides, creatinine clearance, and Cystatin C. There were no significant correlation between natriuretic peptides, Interleukin-18 and LVEF or functional class according to NYHA. Analysis was conducted for the time and reasons for



rehospitalizations and mortality in the tested group of patients. Dependencies between the type and number of cardiac and non-cardiac comorbidities and rehospitalizations and death rate were investigated. Using similar methods the dependency between LVEF and clinical signs and rate of rehospitalizations and death were investigated. Sex differences were found for some of the tested indicators. The correlation between the biomarkers and death rate and rehospitalizations was analyzed. Total mortality for the tested group of patients for follow-up period of 24 months is 13.7%. Risk profile for the patients was stratified in three groups: with high, intermediate, and low risk for rehospitalizations and death.

#### **e. Conclusion**

Based on the results, Dr. Kostov has formulated 10 conclusions, which can be summarized as follows: patients with HF have many comorbidities with most frequent cardiac comorbidities: Ischemic Heart Disease and Arterial Hypertension, most frequent non-cardiac comorbidities: Diabetes type 2, COPD, anemia, and hyperurekemia.

There is no statistically significant relationship between the indicators' values of biomarkers: NT-proBNP, IL-18, and LV EF, and NYHA functional class as well.

A significant association between the quantitative values of IL-18 and the frequency of the rehospitalizations for HF was found. The serum levels of Cystatin C are more accurate markers for assessment of the renal injury stage, as the predicting value of serum creatinine and glomerular filtration in these patients. The mortality is significantly higher in patients with chronic IHD and previous MI and in patients with diabetes type 2, hyperurekemia, and gout. Most frequent reason for death in these patients is sudden cardiac death.

### **e. Contributions**

Contributions of the dissertation were categorized – 10 with confirmatory and 6 with original character.

### **3. Publications connected to the work**

Dr. Kostov has showed 7 full text publications, 3 of which with impact factor and impact rank. Scientific presentations are 5, from which 3 during international scientific conferences and 2 in scientific conferences in Bulgaria.

- **Some Critical Notes**

- Despite of the fact that in not quite a few scientific publications such diseases as IHD, AH and valve heart diseases are presented as comorbidities, they are as soon etiologic factors for the progress of the syndrome HF. In that contex, the concept comorbidity is not so appropriate. However, from point of view of specificity and mechanisms for progression of HF and the necessity of specific treatment together with the general treatment of HF in every one of them, this type of presentation in the dissertation is acceptable.

- As far as a dissertation work is planned on the base of unclear points and debatable moments in inspection of particular problem in the field of worldwide medical literature, for me the statement “For the first time in Bulgaria” is not argument for originality of the contribution. In that sense in my opinion a contribution with original contribution is only number 6 – The

definition of IL-18 cut-off point (219pg/ml) is an original contribution. The frequency of rehospitalizations for exacerbated chronic congestive heart failure during the first six months significantly increases (until six times) if IL-18 values are over 219 pg/ml. Proving of high negative predictive values of IL-18 < 219 pg/ml regarding rehospitalizations for exacerbated chronic congestive heart failure for six month period is a part of that contribution.

- **Conclusion**

Dissertation of Dr. K. Kostov represents a deep analyses of clinical, instrumental, and laboratory characteristics of patients with exacerbated chronic congestive heart failure. The research of this important issue is done with precision, patients were followed-up for 24 months. A good set of methods was used. The results are shown in a clear way and the conclusions are logical. Important scientific and practical conclusions were drawn.

The presented dissertation fulfills the requirements for acquiring the educational and scientific degree "doctor" in the medical specialty "Cardiology." I appeal for the honorary jury to vote in a positive way as I have.

05.06.2021 r.

  
Signature:.....

/Prof. Pl. Gatzov, MD,

PhD, DSc/