

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.
Професор по кардиология
към Първа Катедра по вътрешни болести,
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Със заповед № 1295 от 01.06.2021 г. на Ректора на Медицински Университет-Плевен и с решение от 31.05.2021г. с протокол 1 на Акадмичен Съвет на МУ-Плевен съм назначен да изготвя становище:

Относно: защита на дисертационен труд на тема:

„КОМОРБИДНОСТ, РИСКОВ ПРОФИЛ И БИОМАРКЕРИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ“

за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР “
на д-р **Константин Михайлов Костов**

Научна организация: Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести,
Факултет по медицина, Медицински Университет – Плевен

Професионално направление **7.1. Медицина**

Кратки биографични данни:

Д-р Константин Костов е роден в гр. Плевен. Има бакалавърска степен по Физиология от Мичиганския Държавен Университет през 2008 г. Магистър по медицина от МУ-Плевен през 2014 г.

Квалификация и професионален път

- Лекар – Втора клиника по кардиология, УМБАЛ Д-р Георги Странски - от 20.10.2014 г. до 19.11.2020 г.
- Лекар кардиолог – СБАЛК - Плевен от 01.12.2020 г.
- Лекар кардиолог – Управител МЦ МЕДКОНСУЛТ ПЛЕВЕН – от 19.11.2020 г
- Асистент – МУ–Плевен, МФ, Катедра ПВБ, Втора клиника по кардиология, УМБАЛ Д-р Георги Странски, Плевен – англоезиково обучение от 04.01.2015г.
- Придобита специалност – Кардиология – 2020 г.
- Следдипломна квалификация: Ехокардиография , базово ниво – от м. август 2020 г.

- Автор е на 28 научни съобщения и доклади у нас и в чужбина.
- Участва в 2 научни проекта на МУ-Плевен, изследовател е в 12 клинични изпитвания.

Д-р Костов владее отлично английски език.

Актуалност на темата

Сърдечната недостатъчност (СН) е широко разпространен клиничен синдром, който има неблагоприятна прогноза със смъртност около 45% и е най-честата причина за хоспитализация при възрастни болни над 65 год. Тя изразходва значима част от средствата за здраве в развитите страни. Като всеки синдром, СН се причинява от редица сърдечни и несърдечни заболявания, а редица други преципитират естествения ход на заболяването и водят до чести екзацербации и рехоспитализации. Диагнозата се поставя с помощта на клинични признаци, образни методики и използване на биомаркери. Класифицирането на СН очертава няколко изразени фенотипа, които имат някои общи черти, но и редица различия. В търсене на оптималната и бърза диагноза се търсят различни алгоритми, които да очертаят различните профили. Освен това, научните търсения са в посока на разкриване на интимните патогенетични механизми, които водят до СН и които могат да бъдат и татгет на лечение за подобряване на неблагоприятната прогноза. Многото неразяснени въпроси във връзка с патогенезата и диагнозата на СН, както и необходимостта от стратифициране на риска от неблагоприятен изход или рехоспитализация при вече поне веднъж хоспитализирани болни правят темата на настоящия дисертационен труд изключително актуална, с голям научен и практически принос.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 210 печатни машинописни страници, от които 193 страници текст и 11 страници библиография. Богато илюстриран е с 42 фигури и 82 таблици, които информират достатъчно за разглежданите проблеми и са прегледни.

Структуриран е в следния вид:

Въведение – 2 страници

Литературен обзор – 51 страници

Цел и задачи – 1 страница

Материали и методи – 17 страници

Резултати – 74 страници

Обсъждане – 31 страници

Изводи – 2 страници

Приноси на научния труд – 2 страници

Приложение – 10 страници

Референции – 11 страници

Считам, че структурата на разработката отговаря на общопритетите изисквания.

Цел и задачи

Ясно са дефинирани две основни цели на дисертационния труд: 1) Проучване на 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; 2) 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.

Във връзка с основните цели са представени и 4 конкретни задачи, свързани с оценка на демографските показатели на болни със СН, хоспитализирани заради това и на придружаващите сърдечни и несърдечни заболявания, с наличието на биомаркери, като NTproBNP, Il-18, Cystatin C и тяхната прогностична роля, със стратификация на риска от неблагоприятен изход при проспективно наблюдение и търсене на важни прогностични маркери. Ясно са формулирани и крайните точки на изследване, които включват фатални и нефатални изходи.

Литературен обзор

Написан е много компетентно и показва отлично познаване на наличната информация по проблема. Книгописът включва 243 заглавия, от които 15 на кирилица и 228 на латиница. Като забележка мога да отбележа, че той може да се допълни с още публикации на български автори през годините, които са работили върху проблемите на смъртността и рехоспитализациите, а също и на придружаващите заболявания. Богатият литературен материал е целево синтезиран, осмислен с вещина, зрялост и критичност. Неизяснените проблеми са добре систематизирани в края на литературния обзор. Изключително добро впечатление прави начинът, по който авторът е подредил литературния обзор чрез обособяването му в подраздели.

Материал и методи

Дисертационният труд е върху наблюдението на 337, от които 9 са изключени и се оформя крайна група 328 болни със СН II-IV функционален клас по NYHA, хоспитализирани между 2016 и 2018 г. в УМБАЛ „д-р Георги Странски“, гр. Плевен. Те са наблюдавани проспективно за 2 години. Прецизно са описани включващите и изключващите критерии и клинично важните данни за изследваните лица. Броят на изследваните лица е голям и е предпоставка за получаване на практически значими резултати.

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Костов в обем 17 страници, като са обособени в отделни части включените участници, клиничните и демографски методи, инструменталните методи на изследване чрез ЕКГ, рентгенографско и ехокардиографско изследвания. Детайлно са описани лабораторните методи, като са посочени референтни граници и използвана апаратура.

Получените данни са обработени статистически с подходящо подобрени стандартни методи, които биха подкрепили получените резултати с достатъчна степен на достоверност. Използваната серия математически модели са насочени към еднофакторен и многофакторен анализ. Статистическите данни са обработени с помощта на специализирани общоизползвани в медицинската наука статистически пакети.

Резултати и дискусия

Резултатите са представени последователно, изчерпателно и нагледно.

Детайлно са разгледани изходните данни на болните, където се вижда, че преобладават мъжете, тези със запазена ФИ и с АН над 120 mm Hg. Преобладават също пациентите с умерена към значима тежест, тези със запазена фракция на изтласкване, като сред последните голям е дялът на болните с диастолна дисфункция.

Пациентите със СН имат значим брой придружаващи заболявания – близо 2/3 от болните имат 2 или повече коморбидности. От несърдечните преобладават ЗД, наднормено тегло, анемичен синдром, ХОББ и хронично бъбречно засягане, а от сърдечните – хипертония, исхемична болест на сърцето и предсърдно мъждене. Наблюдава се известно полово различие в честотата на отделните коморбидности. Наличието на ИБС с миокарден инфаркт, на предсърдно мъждене, на ЗД с голяма давност и на подагра повишават риска от смърт. Ясно са дефинирани и фактори за чести рехоспитализации – ЛББ, понижена ФИ. За съжаление, при многофакторен анализ не се установява значима връзка между придружаващите заболявания и рехоспитализациите за СН.

В следващата глава се разглежда значението на биомаркерите на неврохуморална активност (NTproBNP) и на възпаление (II-18) за прогнозата на болните със СН и на Цистатин С за прогресия на бъбречна дисфункция. Нивата на II-18 са повишени при пациентите с ОХЗСН и стойности над 219 pg/mL повишават риска от рехоспитализации 6 пъти през първите 6 месеца. Нивата на NTproBNP цифрово се увеличават с понижението на ФИ, но не достига статистическа значимост, вероятно заради големият брой болни със запазена ФИ. Никой от биомаркерите, както и от придружаващите заболявания, не предсказва смъртността в различните времеви точки на проследяване, може би защото броят на

изследваните болни е недостатъчен и проучването няма статистическа сила да докаже връзката им със смъртността.

Главата с анализ на преживяемостта и рехоспитализациите очертава ясно какви фактори имат прогностична стойност. Прави впечатление, че болните с ФИ>50% и с диастолна дисфункция имат най-добра прогноза, дори в сравнение с пациенти с ФИ>50%, но без диастолна дисфункция. Трябва добре да се анализират причините за това. Изградена е успешна система за стратификация на риска от рехоспитализации, която се основава на клинино протичане, ЕКГ белези, различни коморбидности, ФИ и нива на II-18, която подпомага ежедневната практика в преценката за лечение и наблюдение на болните след дехоспитализацията им.

Трябва да се отбележи, че проучването е лично дело на автора.

Този подход е запазен и при обсъждането. Собствените данни са умело вплетени с наличните литературни факти и са обсъдени в съответствие със съвременните становища, което води до ясни изводи и препоръки за използване на получената информация.

Изводите са общо 11, те са ясно дефинирани и са в съответствие с поставената цел и задачи, като обобщават основните резултати.

Изведени са **6 приноси с оригинален характер и 10 приноси с потвърдителен**, които са с теоретична и научно-практическа стойност. Оригиначните приноси са свързани с изследваните биомаркери, като става ясно, че изследването на Cystatin C и на II-18 при болни със СН е за първи път у нас. Определена е прагова стойност на II-18, над която значимо нараства рискът от рехоспитализации. Потвърждава се ролята на коморбидитета при болните със СН за тяхната прогноза, като основно значение имат метаболитни нарушения, хипертония, ИБС, ПМ. Установява се слаба корелация между ФИ и функционалния клас по NYHA.

Трябва да се отбележи отлично написаният, синтезиран и четивен текст, с точен научен стил и много добро оформление.

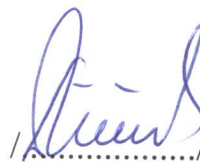
Авторефератът е 59 страници, изготвен е според стандартите и коректно представя основните проблеми и резултати, разгледани в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 3 статии в реферирани наши и чужди списания и 4 в български научни списания. Д-р Костов е първи автор в една, втори в друга и в останалите е трети или последващ автор в останалите публикувани пълнотекстови статии. Представени са 3 научни съобщения на международни конференции и 2 съобщения в български научни форум, като не всички са свързани с темата на проучването.

В заключение считам, че дисертационният труд, представен от **д-р Константин Михайлов Костов**, на тема **„КОМОРБИДНОСТ, РИСКОВ ПРОФИЛ И БИОМАРКЕРИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ“** притежава всички качества и

ОТГОВАРЯ НА ИЗИСКВАНИЯТА на закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за приложението му в МУ-Плевен, **ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА и НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**, поради което убедено давам **ПОЛОЖИТЕЛНА оценка.**

Варна
07.06.2021 г.



проф. д-р Йото Йотов, д.м.

OPINION

by Prof. Dr. Yoto Trifonov Yotov, MD
Professor of Cardiology
First Department of Internal Medicine,
Medical University "Prof. Dr. P. Stoyanov" - Varna

By order # 1295/01.06.2021 of the Rector of the Medical University-Pleven and with decision from 31.05.2021 with Protocol 1 of the Academic Council of MU-Pleven I have been appointed to prepare an opinion:

Subject: defense of a dissertation on the topic:

" COMORBIDITY, RISK PROFILE AND BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEART FAILURE "

for obtaining the educational and scientific degree "**DOCTOR** "
of Dr. Konstantin Mihaylov Kostov

Scientific organization: Department of Propaedeutics in Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Professional field **7.1. Medicine**

Concise curriculum vitae:

Dr. Konstantin Kostov was born in Pleven. He has a BSc degree in Physiology from the Michigan State University since 2008. He also had a MSc degree in Medicine from Medical University of Pleven in 2014.

Qualifications and professional experience

- Physician - Second Clinic of Cardiology, University Hospital Dr. Georgi Stranski - from 20.10.2014 to 19.11.2020
- Cardiology Specialist - SHATC - Pleven from 01.12.2020
- Cardiology Specialist - Manager of Medical Centre MEDCONSULT PLEVEN- from 19.11.2020
- Assistant Professor – Medical University-Pleven, Faculty of Medicine, Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Second Clinic of Cardiology, University Hospital Dr. Georgi Stranski, Pleven - English language training students programme from 04.01.2015.
- Acquired specialty - Cardiology - 2020
- Postgraduate qualification: Echocardiography, basic level - from August 2020.
- He is an author of 28 scientific presentations and reports in Bulgaria and internationally.

- Participates in 2 research projects of MU-Pleven, he was an investigator in 12 clinical trials.

Dr. Kostov is fluent in English language.

Relevance of the topic

Heart failure (HF) is a widespread clinical syndrome that has an unfavorable prognosis with a mortality rate of about 45% and is the most common cause of hospitalization in adult patients over 65. It consumes a significant portion of health funds in developed countries. Like any syndrome, HF is caused by a number of heart and non-cardiac diseases, and a number of others precipitate the natural course of the disease and lead to frequent exacerbations and rehospitalizations. The diagnosis is made with the help of clinical signs, imaging techniques and the use of biomarkers. The classification of HF outlines several pronounced phenotypes that have some common features, but also a number of differences. In search of the optimal and fast diagnosis, different algorithms are sought to outline the different profiles. In addition, scientific research is aimed at revealing the intimate pathogenetic mechanisms that lead to HF and which can also be a target for treatment to improve the unfavorable prognosis. The many unresolved issues related to the pathogenesis and diagnosis of HF, as well as the need to stratify the risk of adverse outcome or rehospitalization in patients already at least once hospitalized make the topic of this dissertation extremely relevant, with great scientific and practical contribution.

Structure of the dissertation

The dissertation contains 210 standard typewritten pages, 193 pages text and 11 pages of bibliography. It is fluently illustrated with 42 figures and 82 tables, which provide sufficient information about the issues under consideration and are clear. It is structured as follows:

Introduction - 2 pages

Literature review - 51 pages

Aim and tasks – 1 page

Materials and methods - 17 pages

Results - 74 pages

Discussion - 31 pages

Conclusions - 2 pages

Contributions of the scientific work - 2 pages

Application – 10 pages

References - 11 pages

In my opinion, the structure of the dissertation meets the accepted requirements.

Aim and tasks

The two main aims of the dissertation are clearly defined: 1) Study of the 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, intermediate and reduced left ventricular ejection fraction; 2) evaluation of three biomarkers: natriuretic peptides, Interleukin-18, as predictors of rehospitalizations and cardiovascular death in patients with HF and Cystatin C to defer renal damage in the course of HF.

In relation with the main goal, 4 specific tasks are presented. They are associated with the assessment of demographic indicators of HF patients hospitalized for this indication and with concomitant cardiac and non-cardiac diseases, with the presence of biomarkers such as NTproBNP, IL-18, Cystatin C and their prognostic role, with stratification of the risk of adverse outcome in the long-run monitoring and searching for important prognostic markers. The endpoints of the study, which include fatal and non-fatal outcomes, are clearly defined.

Literature review

It is written very competently and shows excellent knowledge of the available information on the problem. The references include 243 titles 15 of them in Cyrillic and 228 in Latin. As a remark, I can note that it can include more publications by Bulgarian authors over the years who have worked on the problems of mortality and rehospitalizations, as well as on the role of concomitant diseases. The rich literary material is purposefully synthesized, meaningful with skill, maturity and critical thinking. The unexplained problems are well systematized at the end of the literature review. The way in which the author has arranged the literary review by dividing it into subsections makes an extremely good impression.

Material and methods

The dissertation includes 337 patients, 9 of them later excluded, thus, forming final group of 328 patients with HF II-IV NYHA Class hospitalized between 2016 and 2018 in UMHAT Dr Georgi Stranski, Pleven. They were followed up for 2 years. The inclusion and exclusion criteria and the clinically important data for the subjects are precisely described. The number of studied persons is sufficient and is a prerequisite for obtaining practically significant results.

The section materials and methods is well presented by Dr Kostov in a volume of 17 pages, as the participants involved, the clinical and demographic methods used, the instrumental methods including ECG recording, chest X-ray and echocardiographic examination are divided into separate parts. The detailed description of the laboratory methods used, indicating the reference limits of the biomarkers under study and the lab equipment used.

The obtained data are processed statistically with appropriately selected standard methods that would support the obtained results with a sufficient degree of reliability. The series of mathematical models used are aimed at unifactor and multifactor analyses. The statistical data are processed with the help of specialized statistical packages commonly used in medical science.

Results and discussion

The results are presented consistently, comprehensively and clearly.

The initial data of the patients are examined in detail, where it can be seen that male gender predominates, as well as those with preserved EF and with systolic blood pressure above 120 mm Hg. Patients with moderate to significant severity, those with preserved ejection fraction also predominate, and among the latter group there is a large share of patients with diastolic dysfunction.

Patients with HF have a significant number of concomitant diseases - nearly 2/3 of patients have 2 or more comorbidities. Non-cardiac disorders are dominated by diabetes mellitus, overweight, anaemic syndrome, COPD and chronic kidney disease, and cardiac disorders are characterized by hypertension, ischemic heart disease, and atrial fibrillation. There is some gender difference in the frequency of individual comorbidities. In all, the presence of coronary heart disease with myocardial infarction, atrial fibrillation, long-term duration diabetes mellitus and gout increase the risk of death. Factors for frequent rehospitalizations are also clearly defined - LBBB, reduced EF, left ventricular hypertrophy. Unfortunately, a multivariate analysis did not find a significant relationship between comorbidities and rehospitalizations for HF.

The following section discusses the importance of biomarkers of neurohumoral activity (NTproBNP) and inflammation (Il-18) for the prognosis of patients with HF and Cystatin C for the progression of renal dysfunction. Il-18 levels were elevated in patients with ECCHF and values above 219 pg/mL increased the risk of rehospitalization 6-fold during the first 6 months of follow-up. NTproBNP levels increase numerically with decreasing EF, but do not reach statistical significance, probably due to the large number of patients with preserved EF in whom NTproBNP is lower. None of the biomarkers, as well as the comorbidities, predict mortality at different time points, perhaps because the number of patients studied is insufficient and the study has no statistical power to prove their association with mortality.

The chapter with analysis of survival and rehospitalizations clearly outlines what factors have prognostic value. It is noteworthy that patients with EF > 50% and with diastolic dysfunction have the best prognosis, even compared to patients with EF > 50% but without diastolic dysfunction. The reasons for this must be well analyzed. A successful model for stratification of the risk of rehospitalizations has been established, which is based on the clinical course, ECG signs, various comorbidities, EF, and Il-18 levels. This algorithm supports the daily practice in assessing the treatment and monitoring of patients after dehospitalization.

It should be noted that the study is the personal work of the author.

This approach is also maintained in the discussion. Own data are skillfully interwoven with the available literature facts and are discussed in accordance with current opinions, which leads to clear conclusions and recommendations for the use of the information obtained.

The **conclusions** are 11 overall, they are clearly defined and are in accordance with the aim and tasks, summarizing the major results of the study.

Six **contributions** are made, which are of theoretical and scientific-practical value. The original contributions are related to the biomarkers studied, and it becomes clear that the study of Cystatin C and IL-18 in patients with HF is for the first time in our country. A threshold value of IL-18 has been set, above which the risk of rehospitalizations increases significantly. The potential negative role of comorbidities in patients with HF for their prognosis is confirmed, as of main importance are metabolic disorders, hypertension, coronary heart disease, AF. A weak correlation was found between EF and the NYHA functional class.

It should be noted the excellently written, synthesized and readable text, with an accurate scientific style and very good layout.

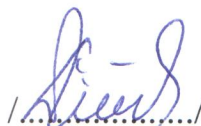
The abstract is 59 pages, prepared according to the standards and correctly presents the main problems and results discussed in the dissertation.

In connection with the dissertation, 3 articles were published in referred Bulgarian and international journals and 4 in Bulgarian scientific journals. Dr Kostov is first author in one paper, second author in another, and third or more in the other full-text papers published. 3 reports and scientific communications at international conferences and 2 presentation at Bulgarian scientific meetings were presented but not all of them are related to the research topic of this dissertation.

In conclusion, I believe that the dissertation presented by **Dr. Konstatntin Mihaylov Kostov** on "**COMORBIDITY, RISK PROFILE, AND BIOMARKERS IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH HEART FAILURE** " has all the qualities and **MEETS THE REQUIREMENTS** of the law for development of the academic staff in the Republic of Bulgaria and the regulations for its application in MU-Sofia, **FOR AWARDED THE SCIENTIFIC AND EDUCATIONAL DEGREE "DOCTOR "**, therefore I confidently give a **POSITIVE assessment**.

Varna

07.06.2021



Prof. Dr. Yoto Yotov, MD