

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,
Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
“Проф. д-р Ст. Киркович” - УМБАЛ “Александровска”,
Медицински Университет – София

**Относно: дисертационен труд на тема: “КОМОРБИДНОСТ, РИСКОВ
ПРОФИЛ И БИОМАРКЕРИ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ БОЛНИ
СЪС СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ”**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Кардиология“ (код 03.01.47) на д-р **Константин Михайлов Костов** - Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, факултет „Медицина“ на МУ - Плевен.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 209 страници, от които 52 страници -литературен обзор; 20 страници - цел, задачи, материал и методи; 76 страници - резултати; 33 страници - обсъждане; 15 страници – изводи, приноси и приложения; 10 страници - библиография (243 цитирани източници, от които 15 на български автори).

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. През последните години има подчертан интерес към ролята на ендогенните цитокини и **биомаркерите на възпалението** за диагнозата, прогнозата и терапевтичния подход при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност (ХСН).

2. Данните в литературата за **смъртността** при пациентите с ХСН със запазена, междинна или редуцирана фракция на изтласкване (СНзФИ, СНмФИ, СНрФИ) значително варират между клиничните изпитвания, проведени при **популации с различен рисков профил и коморбидности**.

3. У нас са извършени доста едноцентрови епидемиологични изследвания при пациенти с ХСН, но поради **липсата на национален регистър за СН** всяко проучване, свързано с анализ на рисковите фактори и коморбидностите при ХСН допринася за обогатяване на нашите познания и подобряване на лечебно-диагностичните алгоритми при ХСН.

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че д-р Костов задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса. Той обобщава, че:

1. Хроничната сърдечна недостатъчност продължава да бъде сериозно клинично и социално **предизвикателство** поради: полиморбидността на пациентите, високата смъртност, влошеното качество на живот и нарастващите разходи за лечение.

2. Независимо от многобройните проведени клинични изпитвания, остава недостатъчно изяснена **ролята на несърдечната коморбидност** за еволюцията на ХСН, както и прогностичното значение на проинфламаторните цитокини при пациентите с ХСН.

3. Въпреки одобрените и публикувани препоръки на ESC и ACC/AHA, в клиничната практика е налице необходимост от лесно достъпни **маркери с висока предсказваща стойност** за по-точна стратификация **на риска от рехоспитализации и смъртност** при ХСН, особено при СНмФИ и СНзФИ.

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Оформянето на целта и задачите произтича от изводите на направения обзор.

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

Изследвани са проспективно общо 337 пациенти (56.7% мъже, на средна възраст 66.5 год.), хоспитализирани във Втора клиника по кардиология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД - Плевен през периода 2016 г. - 2018 г. Всички пациенти са били с обострена ХСН II до IV клас по NYHA. При 9 от тях са били установени изключващи критерии, поради което в анализа са включени 328 пациенти.

При 90 лица е изследвана констелация от биомаркери (78 с ХСН и 12 от контролната група).

Анализирани са следните показатели:

1. Клинични критерии за обострена ХСН;
2. Сърдечна коморбидност: артериална хипертония, доказана коронарна болест, клапна сърдечна болест, ритъмни и проводни нарушения;
3. Несърдечна коморбидност: захарен диабет (ЗД) тип 2, обезитет, ХОББ, хиперурикемия, подагра, бъбречно увреждане и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), анемия;
4. Лабораторни показатели – ПКК, кръвна захар, електролити, креатинин, респ. скорост на гломерулна филтрация, липиден профил;
5. Инструментални показатели - данни от ЕКГ и трансторакална ЕхоКГ;
6. Биомаркери – NT-proBNP, IL-18 и Cystatin C.

Пациентите са проследени в края на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 12-ти и 24-ти месец.

Направена е **съвременна статистическа обработка на резултатите** чрез статистически пакет SPSS 25.0. Използвани са: t-test на Student/Fisher за сравнение на количествени променливи в две групи при правилно разпределение и тест на Mann-Whitney при несиметрично разпределение; дисперсионен анализ (ANOVA); непараметрични методи за сравнение на качествени променливи (χ^2); ROC криви за определяне на прагови стойности при количествени променливи; метод на Kaplan-Meier за оценка на времето до настъпване на изследваното събитие (рехоспитализация, смърт), както и Соx-регресионен анализ за количествена оценка на влиянието на определени рискови фактори за настъпването на събитие.

Характеристика на резултатите и обсъждането:

Особено важни резултати според мен са следните:

1. Пациентите от изследваната популация, постъпили с обострена ХСН, са с **висока сърдечна коморбидност** - повече от 50% от тях са с 3 или повече съпътстващи ССЗ (най-често ИБС и артериална хипертония).

2. Установява се и **висок процент несърдечна коморбидност** – 25% имат 2 и 23% - 3 съпътстващи несърдечни заболявания (най-често ЗД тип 2, ХОББ, анемия /със значимо по-висока честота при жени/ и подагра).

3. За период на проследяване от **24 месеца** сигнификантно **по-висока смъртност** имат пациентите с ХСН и: ИБС с преживян миокарден инфаркт или предсърдно мъждене преди хоспитализацията.

4. **Смъртността до 12-тия месец** е значимо **по-висока** при пациентите с ХСН и: ЗД тип 2 с давност >5 год., хиперурикемия и подагра.

5. Налице е сигнификантно **по-висока честота на рехоспитализации:**

- ✓ за период от 3 месеца – при пациентите с ХСНрФИ (<40%), с ЛББ, без ЛК хипертрофия;
- ✓ за период от 6 месеца – при пациенти с IL-18 >219 pg/ml (дефинирана прагова стойност)
- ✓ за период от 2 години - при пациентите с ХСНрФИ (<40%)

6. **Не се установява сигнификантна зависимост** между честотата на рехоспитализации за обострена ХСН за 24 месеца и включените в проучването **сърдечни и несърдечни коморбидности**.

7. Стойностите на биомаркерите NT-proBNP и IL-18 не корелират значимо с ФИ на лява камера, ФК по NYHA и смъртността от ХСН на 6-ти, 12-ти и 24-ти месец.

Резултатите са представени в 72 таблици и са добре визуализирани с 41 цветни фигури.

На базата на тези резултати **е представена рискова стратификация** за рехоспитализации и смъртност на хоспитализираните с обострена ХСН пациенти с формиране на 3 групи:

- ✓ **Висок риск:** пациенти с ИБС и преживян МИ, ЗД тип 2 с продължителност >5 год., подагра, ПМ, ЛББ, ФИ <40%, IL-18 >219 pg/ml;
- ✓ **Интермедиерен риск:** пациенти със СНмФИ (40-49%), ХОББ, анемия, малък брой съпътстващи ССЗ;
- ✓ **Нисък риск:** пациенти със СНзФИ (>50%), диастолна ЛК дисфункция, IL-18 <219 pg/ml, малък брой сърдечни и несърдечни коморбидности

Съгласен съм със справката за изводите и приносите на дисертационния труд.

Трябва да се отбележи, че д-р Костов своевременно е направил необходимите корекции и допълнения в съответствие с посочените забележки и препоръки и сега дисертацията му има напълно завършен вид.

Заклучение:

Дисертационният труд има ясно поставена цел и конкретни задачи за нейното постигане. Явно е, че д-р Костов познава много добре статистическите методи за обработка на научна информация, умее да интерпретира резултатите от направените изследвания и достига до логични изводи.

Особено ценни в научно-практически аспект според мен са данните, свързани с:

1. **Проведеното за първи път у нас комплексно паралелно изследване на биомаркерите: NT-proBNP, Cystatin C и IL-18 при хоспитализирани пациенти с обострена ХСН, като са потърсени зависимости между техните стойности и честотата на рехоспитализации и смъртност от ХСН за период от 24 месеца.**
2. **Обособяването на 3 прогностични групи за нивото на риск (нисък, среден и висок) за рехоспитализации и смъртност при пациенти с ХСН.**
3. **Дефинирането на прагова стойност на IL-18 (219 pg/ml), над която честотата на рехоспитализации за обострена ХСН значимо се повишава през първите 6 месеца.**

Това ми дава основание да гласувам с **положителен вот** за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор”** по научна специалност 03.01.47 **“Кардиология”** на **д-р Константин Михайлов Костов** - Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, факултет „Медицина“ на МУ - Плевен.

07.06.2021 г.

Подпис:



Доц. д-р Николай Рунев, дм

STANDPOINT

on behalf of Assoc. Prof. Dr. Nikolay Margaritov Runev, MD,
Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine "Prof. St. Kirkovich "-
University Alexandrovska Hospital, Medical University – Sofia

Subject: dissertation on the topic:

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

for the award of an educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Cardiology" (code 03.01.47) to Dr. Konstantin Mihaylov Kostov -
Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Medical University - Pleven.

Structure of the dissertation

The dissertation is written on 209 pages, of which 52 - literature review; 20 - purpose, tasks, material and methods; 76 - results, 33 - discussion; 15 - conclusions, contributions and applications; 10 pages – bibliography (243 cited sources, of which 15 published by Bulgarian authors).

The dissertation is structured in the classical way according to the generally accepted requirements in our country.

Relevance of the topic

The topic of the dissertation is relevant both in theoretical and scientific-practical aspect. I have the following reasons for this statement:

1. In the last years, there has been a huge interest in the role of endogenous cytokines and **biomarkers of inflammation** for the diagnosis, prognosis and therapeutic approach in patients with chronic heart failure (CHF).

2. Data in the literature on **mortality** in patients with CHF and preserved, mid-range or reduced ejection fraction (HFpEF, HFmEF, HFrEF) vary significantly between clinical trials conducted in **populations with different risk profile and comorbidities**.

3. Many single-center epidemiological studies in patients with CHF have been performed in our country, but due to **the lack of a national registry for CHF**, any study related to the analysis of risk factors and comorbidities in CHF contributes to enriching our knowledge and improving treatment and diagnostic algorithms in CHF patients.

Knowledge on the topic

The review shows that Dr. Kostov is thoroughly acquainted with the available literature on the subject. He summarizes that:

1. Chronic heart failure continues to be a significant clinical and social **challenge** due to: patients polymorbidity, high mortality rate, deteriorated quality of life and growing treatment costs.

2. Despite of the numerous clinical trials conducted, **the role of noncardiac comorbidity** in the evolution of CHF remains poorly understood, as well as the prognostic significance of proinflammatory cytokines in patients with CHF.

3. Regardless of the approved and published ESC and ACC/AHA recommendations, in clinical practice there is a need for easily accessible **markers with high predictive value** for more accurate stratification of the **risk of rehospitalizations and mortality** in CHF, especially in HFmEF and HFpEF.

Thus, the author fully justifies the idea of his study.

The formulation of the **purpose and tasks** follows the conclusions of the literature review.

The material and the methods give full grounds to believe in the obtained results.

A total of 337 patients (56.7% men, mean age 66.5 years), hospitalized in the Second Clinic of Cardiology of UMHAТ "Dr. Georgi Stranski" EAD - Pleven during the period 2016 - 2018 were prospectively studied. All patients suffered from exacerbated CHF II to IV NYHA class. Exclusion criteria were established in 9 of them, wherefore 328 patients were included in the analysis.

A constellation of biomarkers was investigated in 90 subjects (78 with CHF and 12 from the control group).

The following parameters were analyzed:

1. Clinical criteria for exacerbated CHF;
2. Cardiac comorbidity: arterial hypertension, established coronary disease, valvular heart disease, arrhythmias and conduction disorders;
3. Non-cardiac comorbidity: diabetes mellitus (DM) type 2, obesity, COPD, hyperuricemia, gout, kidney damage and chronic kidney disease (CKD), anemia;
4. Laboratory parameters – complete blood count, blood glucose, electrolytes, creatinine, resp. glomerular filtration rate, lipid profile;
5. Instrumental indices - ECG data and transthoracic echocardiography data;
6. Biomarkers - NT-proBNP, IL-18 and Cystatin C.

The follow-up of the patients was carried out at the end of the 1st, 3rd, 6th, 12th and 24th month.

A modern statistical analysis of the results has been done using the statistical package SPSS 25.0. The following tests have been used: Student/Fisher t-test for comparison of quantitative variables in two groups with symmetric distribution and Mann-Whitney test in case of asymmetric distribution; analysis of variance (ANOVA); nonparametric methods for comparison of categorical variables (χ^2); ROC curves for setting threshold

values for quantitative variables; Kaplan-Meier method for estimation of the time to the occurrence of the studied event (rehospitalization, death), as well as Cox-regression analysis for quantitative assessment of the influence of certain risk factors for the occurrence of an event.

Characteristics of the results and the discussion

Particularly important results in my opinion are the following ones:

1. The patients from the studied population, admitted with exacerbated CHF, are with high cardiac comorbidity - more than 50% of them have 3 or more concomitant CVD (most often coronary heart disease and arterial hypertension).

2. A high percentage of non-cardiac comorbidity is also established - 25% have 2 and 23% - 3 concomitant non-cardiac diseases (most often type 2 diabetes, COPD, anemia /with a significantly higher frequency in women/ and gout).

3. For a follow-up period of 24 months significantly higher mortality rate is demonstrated in patients with CHF and: coronary heart disease with myocardial infarction or atrial fibrillation before hospitalization.

4. The mortality rate up to 12 months is found to be significantly higher in patients with CHF and: type 2 diabetes >5 years, hyperuricemia and gout.

5. There is a significantly higher frequency of rehospitalizations:

- ✓ for a period of 3 months - in patients with HFrEF (<40%), with LBBB, without LV hypertrophy;
- ✓ for a period of 6 months - in patients with IL-18 >219 pg/ml (defined threshold)
- ✓ for a period of 2 years - in patients with HFrEF (<40%)

6. No significant relationship has been established between the frequency of rehospitalizations due to exacerbated CHF for 24 months and the cardiac and non-cardiac comorbidities included in the study.

7. The values of the biomarkers NT-proBNP and IL-18 do not significantly correlate with left ventricular EF, NYHA FC, and CHF mortality at 6, 12, and 24 months.

The results are presented in 72 tables and are well visualized by 41 colored figures.

Based on these results, **a risk stratification** for rehospitalizations and mortality of patients hospitalized due to exacerbated CHF with a formation of 3 groups **is presented**:

- ✓ **High risk:** patients with coronary heart disease and previous MI, type 2 diabetes mellitus with duration >5 years, gout, AF, LBBB, EF <40%, IL-18 >219 pg/ml;

- ✓ **Intermediate risk:** patients with HFmEF (40-49%), COPD, anemia, a small number of concomitant CVD;
- ✓ **Low risk:** patients with HFpEF (>50%), diastolic LV dysfunction, IL-18 <219 pg/ml, low number of cardiac and non-cardiac comorbidities

I agree with the report on the conclusions and contributions of the dissertation.

It should be pointed out that Dr. Kostov has in a timely manner done the necessary corrections and additions in accordance with the previously mentioned remarks and recommendations and now his dissertation is fully completed.

Conclusion:

The dissertation has a clear purpose and specific tasks for its achievement. It is obvious that Dr. Kostov knows very well the statistical methods for processing of scientific information, is able to interpret the results of the research and reaches logical conclusions.

In my opinion, especially valuable in scientific and practical terms are the data related to:

- 1. The complex parallel study of the biomarkers: NT-proBNP, Cystatin C and IL-18 in hospitalized patients with exacerbated CHF, conducted for the first time in Bulgaria,** looking for correlations between their values and the rehospitalizations and CHF mortality rates for a period of 24 months.
- 2. The differentiation of 3 prognostic groups concerning the level of risk** (low, intermediate and high) for rehospitalizations and mortality in patients with CHF.
- 3. The definition of a threshold value for IL-18 (219 pg/ml),** above which the frequency of rehospitalizations due to exacerbated CHF increases significantly during the first 6 months.

This gives me grounds **to vote in favor** of the award of an educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty 03.01.47 "Cardiology" to Dr. Konstantin Mihaylov Kostov - Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University - Pleven.

07.06.2021

Signature:



Assoc. Prof. N. Runev