

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici **Nastavno-naučnog veća** Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 11.01.2022. godine, broj 11/III-3/6-VV, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Prediktori koronarne bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, primarnim Sjogren sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom“

kandidata dr Vladimira Vasileva, zaposlenog u Medigroup bolnici. Mentor je Prof. dr Arsen Ristić, komentor Doc. dr Goran Radunović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Goran Stanković, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Vladan Vukčević, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Miloje Tomašević, profesor Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Vladimira Vasileva napisana je na ukupno 190 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 87 tabela, 56 grafikona i 3 slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta su hronične reumatske bolesti, kakav je njihov značaj i kako su povezane sa ubrzanim procesom ateroskleroze. Naveden je detaljan opis svake bolesti,

njihova klasifikacija, etiopatogeneza, metode dijagnostike, načini lečenja i najčešći komorbiditeti povezani sa njima. Posebno je obraćena pažnja na vezu hroničnih reumatskih bolesti i kardiovaskularnih oboljenja, kao i njihova učestalost kod ove grupe bolesnika. Jasno su navedene sve metode funkcionalne i anatomske dijagnostike kardiovaskularnih oboljenja kod ovih bolesnika, kao i njihove prednosti i mane, sa posebnim osvrtom sa senzitivnost i specifičnost svake od navedenih metoda.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od određivanja učestalosti karotidne i koronarne ateroskleroze kod pacijenata sa SLE, SjS, SSc i RA primenom neinvazivnih kardiovaskularnih dijagnostičkih metoda, određivanje težine koronarne ateroskleroze primenom SYNTAX skora, ispitivanja koja od neinvazivnih dijagnostičkih metoda je najpouzdanija u proceni verovatnoće pojave koronarne bolesti u odnosu na nalaz selektivne koronarografije i analiziranja učestalosti i značajnosti koronarne i karotidne ateroskleroze u odnosu na terapiju kojom su bolesnici lečeni.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o studiji preseka koja je obuhvatila 203 bolesnika koji su lečeni na Institutu za reumatologiju i u Univerzitetskom kliničkom centru Srbije u Beogradu. Detaljno je opisan način odabira bolesnika, kao i kriterijumi za uključanje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz studije. Svim bolesnicima su određivani markeri inflamacije (sedimentacija eritrocita-SE, C-reaktivni protein-CRP), krvna slika, antinuklearna antitela (ANA) i lipidni status. Svim pacijentima je urađen ultrazvučni pregled karotidnih i femoralnih arterija sa određivanjem debljine intimo-medijalnog kompleksa (IMT) na obostranoj zajedničkoj karotidnoj arteriji i obostranoj zajedničkoj femoralnoj arteriji, kao i transtorakalna ehokardiografija i stres ehokardiografija (SEHO). Kod bolesnika sa miokardnom ishemijom dokazanom na SEHO testu je urađena selektivna koronarografiju sa određivanjem SYNTAX skora. Takođe, pacijentima koji su imali kliničke i ehokardiografske znake moguće plućne hipertenzije je urađena kateterizacija desnog srca sa merenjem minutnog volumenta termodilucionom metodom uz korišćenje Swan-Ganz katetera. Kod svih bolesnika je urađena MSCT koronarografija na kojoj je određen kalcijum skor. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je i od strane Etičkog komiteta, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti su dali pisani pristanak pre uključanja u studiju.

U poglavlju **rezultati** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Korišćena **literatura** sadrži spisak od 165 reference.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Na osnovu Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu i nalaza u izveštaju iz programa iThenticate kojim je izvršena provera originalnosti doktorske disertacije „**Prediktori koronarne bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, primarnim Sjogren sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom**”, autora dr Vladimira Vasileva, Similarity Index odnosno utvrđeno podudaranje teksta iznosi 7%. Ovaj stepen podudarnosti posledica je ličnih imena, bibliografskih podataka o korišćenoj literaturi, tzv. opštih mesta i podataka, kao i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja, koji su proistekli iz njegove disertacije), što je u skladu sa članom 9. Pravilnika o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu („Glasnik Univerziteta u Beogradu“, broj 204/18).

C) Kratak opis postignutih rezultata

U našem istraživanju od 203 ispitanika bila je prilično ravnomerna zastupljenost bolesnika u odnosu na osnovno oboljenje (odnos 1:1:1:1). Učestalost koronarne bolesti je bila relativno mala među našim ispitanicima (18; 8.9 % bolesnika). Međutim učestalost koronarne bolesti kod naših bolesnika je dosta veća u odnosu na opštu populaciju, posebno imajuću u vidu da su naši bolesnici bili asimptomatski i bez prethodno poznate koronarne ili karotidne bolesti. Kod 34 naših bolesnika koji su imali pozitivan SEHO test, kod 32 njih je urađena selektivna koronarografija. Od tih 32 bolesnika, 18 (56,3 %) je imalo koronarnu bolest, najviše među bolesnicima sa SSc 7/18 (38,9 %), zatim sa RA 5/18 (27,8 %), sa SjS 5/18 (27,8 %), a najmanje kod bolesnika sa SLE 1/18 (5,6 %), bez statistički značajne međugrupne razlike ($p=0,494$). Od neinvazivnih metoda za dijagnozu koronarne bolesti najbolju pozitivnu prediktivnu vrednost (PPV) je imao SEHO test (PPV 56,3 %), zatim umereno visok i visok kalcijumski skor (>1) (PPV 45 %) dok je povećan IMT bio granično značajan za postojanje koronarne bolesti ($p=0,05$) sa niskom specifičnošću od 11,5 %. Sa druge strane karotidna bolest koja je bila jako zastupljena u našem istraživanju, čak 139 bolesnika (68,5%) je imalo

karotidnu bolest i to najviše bolesnici sa sistemskom sklerozom (80.4 %) a najmanje sa SLE (40 %). Kao najbolji prediktor postojanja karotidne bolesti pokazalo se samo postojanje koronarne bolesti jer čak 98 % bolesnika sa koronarnom bolešću (dokazanu koronarografijom) imalo i karotidnu bolest. Od neinvazivnih metoda kao najbolja metoda pokazalo se SEHO test jer pozitivan SEHO test ima senzitivnost od 85 %, a negativna vprediktivna vrednost SEHO testa iznosi 92 %. Umeren i visok SCORE rizik ima senzitivnost od 75 % a kalcijumski skor od 70 %.

Prosečan SYNTAX II skor iznosio je $43,9 \pm 6,9$. Jedan pacijent sa RA imao je SYNTAX score II koji je iznosio 47,6, kod 4 pacijenata sa SSc SYNTAX score II $43,3 \pm 8,57$ i 1 pacijent sa SjS imao je SYNTAX score II 42,3, bez statističke značajne međugrupne razlike ($p=0,981$). Od 18 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću značajno više je bilo na monoterapiji (13/18) u odnosu na kombinovanu (5/18) terapiju za osnovnu bolest (72.2 % vs 27.8 %, $p=0.014$).

U našoj studiji nije registrovana statistička značajna povezanost između primene terapije reumatskih oboljenja i karotidne bolesti, što se može objasniti činjenicom da je najveći broj naših bolesnika imao nespecifično povećan IMT (139; 68.5%). Drugim rečima zabeležen je veliki broj lažno pozitivnih hroničnih reumatoloških bolesnika sa karotidnom bolešću na osnovu intima-media-thickness indeksa koji se pokazao kao nepouzdan neinvazivni dijagnostički test u proceni ateroskleroze karotidnih arterija.,

H₂FPEF skor je imao značajnu korelaciju i sa prisustvom ateroskleroze i pozitivnim SEHO testom ($r = 0.3, 0.2; p < .001, p = .005$, respektivno). H₂FPEF je takođe imao značajnu korelaciju sa TAPSE/PASP odnosom u miru i na maksimumu opterećenja ($r = -0.3, -0.2; p = .001, .013$, respektivno). Čak šta više, H₂FPEF se u multivarijantnoj analizi pokazao kao nezavistan prediktor postojanja ateroskleroze ($\chi^2 = 19.3$, HR 2.6, CI 1.5–4.3, $p < .001$).

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U našem istraživanju smo pokazali da bolesnici sa hroničnim reumatskim oboljenjima imaju veću učestalost koronarnih bolesti. Løgstrup BB, i saradnici su ispitali rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa RA sa i bez prethodne koronarne bolesti u ispitivanju koje je uključilo čak 125 331 bolesnika od kojih je 1 732 bolesnika imalo RA. Prosečan period praćenja bio je 5.2 godine. Ono što je značajno u ovoj studiji je da su svi bolesnici na osnovu nalaza koronarografije stratifikovani u odgovarajuće grupe. Koristeći bolesnike bez RA i koronarnu bolest kao kontrolnu grupu oni su pokazali da bolesnici koji

imaju RA bez koronarne bolesti imaju značajno veći rizik za nastanak neželjenih kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda, ishemični šlog, srčana i opšta smrtnost) čak 63 %, dok su bolesnici sa RA i koronarnom bolešću imali najveći rizik od čak 4.5 puta je u skladu sa našim rezultatima.

Od neinvazivnih dijagnostičkih kardiovaskularnih metoda za detekciju koronarne bolesti (SEHO test, IMT i Ca skor) kod naših bolesnika najbolje se pokazao SEHO test. U našem istraživanju od 34 bolesnika koji su imali pozitivan SEHO test, kod 32 bolesnika je urađena koronarna angiografija od kojih je 18 (56.25 %) imalo koronarnu bolest. Sveukupna senzitivnost pozitivnog SEHO testa je bila prilično mala oko 35 %. I druga istraživanja koja su se bavila ovom temom su pokazala takođe da bolesnici sa RA imaju znatno češće indukovanu ishemiju na SEHO testu ali imaju manju učestalost obstruktivne koronarne bolesti na koronarnoj angiografiji. U radu Toutouza s i sar. su radili istraživanje u koje u uključili 18 bolesnika sa RA i bez DM koji su mečovani sa 18 bolesnika sa DM i 36 bolesnika koji su bili bez DM i RA: Oni su pokazali da čak 66.7 % bolesnika sa RA su imali pozitivan SEHO test što je bilo znatno više u odnosu na zdrave kontrole (30.9 %, $p=0.019$) ali slične učestalosti sa bolesnicima sa DM (77.9%, $p=0.71$). Od 12 bolesnika sa RA, njih 8 je imalo i koronarnu angiografiju i kod samo 4 (50%) je nađena koronarna bolest, što je slično sa našim nalazima. Sa druge strane, u studiji Saghir MK i sar. je pokazano da bolesnici sa RA imaju 2.32 puta veću učestalost pozitivnog SEHO testa u odnosu na mečovane kontrole bez RA i da je senzitivnost pozitivnog SEHO testa bila je 85 % (95 % CI, 58 %-96 %). Međutim u ovoj studiji su bili uključeni bolesnici sa jako dugim trajanjem RA (10 ± 8.3 godina), čak je i pokazano da bolesnici sa pozitivnim SEHO testom i RA imaju znatno duže RA u odnosu na bolesnike sa RA i negativnim SEHO testom (13 ± 9 godina vs (8.6 ± 6.7 godina, $p = .003$, respektivno), odnosno da je dužina trajanja RA bila nezavistan prediktor pozitivnog SEHO testa.

Za razliku od koronarne bolesti koja je bila relativno malo zastupljena, karotidna bolest je bila veoma učestala u našem istraživanju. Čak 139 bolesnika (68.5%) je imalo karotidnu bolest i to najviše bolesnici sa sistemskom sklerozom (80.4 %) a najmanje sa SLE (40 %), što je u kontrastu sa nalazima prethodnih studija. U studiji M. Freix i sar, pokazano je da učestalost karotidne bolesti, koja je procenjivana na osnovu IMT, nema značajne razlike u zastupljenosti karotidne bolesti između bolesnika sa sistemskom sklerozom i SLE (28.9 % i 26.8 % respektivno), mada je u ovoj studiji uključeno 90 bolesnika sa SS i 100 bolesnika sa SLE što je značajno više od naše studije (145). U ovoj studiji je takođe pokazano i da je

povećana vrednost IMT-a bila prisutna kod velikog broja bolesnika koji nisu imali značajnu karotidnu bolest, što je u skladu sa našim rezultatima gde je pokazano različiti faktori (kao što su starost, hipertenzija i menopauza kod žena) povećavaju vrednost IMT-a, ali ne dovode do značajne karotidne bolesti.

U našoj studiji nismo našli povezanost između SYNTAX I i II skora i pojave karotidne bolesti. To nije u skladu sa rezultatima drugih studija. U CAPP-2 studiji je pokazano da postojanje karotidne bolesti je nezavistan prediktor većih vrednosti SYNTAX I skora. U ovu studiju je uključeno 574 bolesnika sa novonastalim bolom u grudima i pozitivnim imaging testom na ishemiju miokarda i sa visokim i jako visokim ESC RISC skor. Međutim u našu studiju su uključeni takođe bolesni sa pozitivnim SEHO testom ali je bilo svega 24.1 % bolesnika sa visokim ESC RISC skorom.

U našoj studiji od 18 bolesnika sa dokazanom koronarnom bolešću na koronarnoj angiografiji čak njih 13 (72.2 %) je primalo simptomatsku monoterapiju dok je samo 5 (27.8 %) primalo kombinovanu terapiju. Najčešće primenjivani lekovi u terapiji hroničnih reumatskih bolesti su bili kortikosteroidi, bilo u monoterapiji u kombinovanoj. Upotreba kortikosteroida i njihov benefit u lečenju RA ostaju dosta kontroverzni, jer iako deluju antiinflamatorno (inflamacija se smatra glavnim mehanizmom ubrzane ateroskleroze kod ovih bolesnika) rezultati studija koje su se bavile ovim problemom ostaju oprečni. Naši rezultati su pokazali da bolesnici sa monoterapijom imaju 3 puta veću šansu za nastanak koronarne bolesti u odnosu na bolesnike sa kombinovanom terapijom (14.3 % vs 4.5%, $p=0.014$ respektivno). U studiji Avina-Zubieta, J i sar, koja je bila retrospektivna kohortna studija i koja je obuhvatila 8384 bolesnika sa RA, pokazali su da je upotreba kortikosteorida bila povezana sa 68 % povećanim rizikom za nastanak infarkta miokarda kod ovih bolesnika (HR =1.68, 95 % CI 1.14, 2.47]). Pored toga oni su pokazali da povećanje dnevne doze, ukupne kumulativne doze i trajanje terapije dovode do značajno većeg rizika za nastanak koronarne bolesti.

U prilog tome, naša studija je pokazala uvećanu levu pretkomoru i veći pritisak dijastolnog punjenja leve komore u miru i tokom opterećenja kod ispitanika sa sistemskim bolestima vezivnog tkiva sa pozitivnom SEHO testom i dokumentovanom aterosklerozom, ali i uticaj na funkciju desne komore i pogoršanje odnosa desna komora-plućna vena (RV-PV), što je sve važnija karakteristika u HFpEF . Prethodne studije su pokazale da je prava funkcija srca presudna odrednica ishoda kod pacijenata sa VF, bez obzira na funkciju leve komore ili prevagu sistolne ili dijastolne srčane insuficijencije. Kod bolesnika sa aterosklerozom,

abnormalnosti u PASP i PVR imaju direktnu vezu sa učestalošću HFpEF i predlaže se da oštećenja PV funkcije mogu prethoditi kliničkom HFpEF.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Vasilev V, Popovic D, Ristic GG, Arena R, Radunovic G, Ristic A. H₂FPEF score predicts atherosclerosis presence in patients with systemic connective tissue disease. Clin Cardiol. 2021;44(7):946-954.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Na osnovu analize priložene dokumentacije, članovi komisije smatraju da je predložena tema doktorske disertacije “Prediktori koronarne bolesti kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom, primarnim Sjogren sindromom, sistemskom sklerozom i sistemskim eritemskim lupusom ” kandidata dr Vladimira Vasilev značajna i aktuelna i da u potpunosti ispunjava uslove za originalan naučni doprinos u istraživanjima koja se odnose na ispitavanje činjenice da li neinvazivne kardiovaskularne dijagnostičke metode pružaju dovoljno podataka za predikciju pojave kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom, primarnim Sjogren sindromom, sistemskom sklerozom i reumatoidnim artritismom u cilju primene adekvatnog terapijskog protokola ili čak daljeg lečenja u slučaju potvrde postojanja kardiovaskularnog oboljenja.

Dosadašnji stručni i naučni rad kandidata dr Vladimira Vasileva, ali i mentora, prof. dr Arsena Ristića i komentora Doc. dr Gorana Radunovića, kao i aktuelnost predložene teme, predstavljaju realnu osnovu da će istraživanje biti izvršeno kompetentno i na savremen način.

Stoga, na osnovu celokupne analize priloženog materijla, Komisija jednoglasno zaključuje da su, pored zakonskih, ispunjeni i svi ostali formalni uslovi i na osnovu toga predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta da kandidatu dr Vladimir Vasilev odobri izradu doktorske disertacije sa predloženom temom.

U Beogradu, _____.

Članovi Komisije:

Prof. dr Goran Stanković

Prof. dr Vladan Vukčević

Prof. dr Miloje Tomačević

Mentor:

Prof. dr Arsen Ristić

Komentor:

Doc. dr Goran Radunović
