

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2017. godine, broj 5940/14, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

**„KRATKOROČNO I DUGOROČNO PRAĆENJE PACIJENATA U
TERMINALNOJ SRČANOJ INSUFICIJENCIJI LEČENIH TRANSPLANTACIJOM
SRCA I UREĐAJIMA ZA MEHANIČKU POTPORU LEVOJ KOMORI“**

kandidata dr Emilije Nestorović, zaposlene na Klinici za kardiohirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Mentor teze je doc. dr Svetozar Putnik. Komentor je prof. dr Arsen Ristić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Branko Beleslin, kardiolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Aleksandar Mikić, kardiohirurg, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Radomir Naumović, nefrolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
4. Doc. dr Nataša Milić, statističar, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
5. Prof. dr Aleksandar Redžek, kardiohirurg, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Novom Sadu

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 Emilije Nestorović napisana je na ukupno 94 strane i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, metod, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 8 tabela, dva grafikona i tri slike. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, kao i podatke o komisiji.

U **Uvodu** je opisana srčana insuficijencija, kao i vidovi njenog lečenja hiruškim metodama transplantacije srca i ugradnjom uređaja za mehaničku potporu leve komore. Usled nedovoljnog broja donora za transplantaciju srca, uređaji za mehaničku potporu leve komore postaju sve češće terapija izbora za lečenje pacijenata u terminalnoj fazi srčane insuficijencije. Više stotina hiljada pacijenata širom sveta podvrgnuto je ugradnji ovog uređaja kao definitivnoj opciji lečenja ili premošćavanju perioda do transplantacije srca. Obzirom da novije studije pokazuju značajno poboljšanje ishoda lečenja ugradnjom uređaja sa kontinuiranim protokom krvi (u odnosu na ranije primenjivane uređaje sa pulsatilnim protokom) u uvodu je dat pregled uređaja novije generacije. Opisana je, takođe, incidencija pojave neželjenih efekata koja je značajno niža, iako i dalje samo 30% pacijenata nakon prve godine od ugradnje nema neželjene događaje. Uzimajući u obzir da se samo trećina pacijenata podvrgne transplantaciji srca u toku godinu dana od ugradnje uređaja, naglašen je značaj utvrđivanja prediktora preživljavanja ovih pacijenata, naročito u centrima sa nedovoljno razvijenim transplantacionim programom. Takođe je opisano postojanje povezanosti između uređaja kao faktora rizika za razvoj preosetljivosti i pojavu antitela usmerenih protiv humanih leukocitnih antigena, što može dovesti do povećanog rizika od odbacivanja sa ili bez negativnog efekta na druge ishode transplantiranog grafta. Takođe je naglašeno da uprkos očiglednoj koristi od korišćenja uređaja, postoje oprečni rezultati u pogledu njihovog uticaja na alosenzitizaciju, odbacivanje i ishode grafta nakon transplantacije srca.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani. Sastoje se od procene ishoda pacijenata u terminalnoj fazi srčane insuficijencije lečenih uređajima za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi, određivanja faktora koji mogu biti povezani sa boljim preživljavanjem ovih pacijenata, kao i procene uticaja uređaja za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi na odbacivanje grafta nakon transplantacije srca, korišćenjem ćelijskog i humoralnog skora i njihovog uticaja na ishode grafta.

U poglavlju **Metod** opisano je istraživanje sprovedeno kao multicentrična studija u Kliničkom centru Srbije i Mejo Klinici, Ročester, SAD. Prospektivno je analizirano 47 konsekutivno lečenih pacijenata kojima je ugrađen uređaj za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi. Procenjivano je ukupno preživljavanje i pojava neželjenih događaja godinu dana nakon ugradnje. Ehokardiografska, funkcionalna, bubrežna i jetrena funkcija su procenjivane na 3, 6 i 12 meseci. Retrospektivno je analizirano 108 konsekutivno lečenih pacijenata kojima je izvršena transplantacija srca bez prethodne ugradnje uređaja za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi (n=67) i sa prethodnom

ugradnjom ovih uređaja (n=41). Kumulativni efekat odbacivanja za period od 24 meseca je izračunat korišćenjem ćelijskog i humoralnog skora, na osnovu ukupnog broja odbacivanja podeljenog sa brojem validnih uzoraka miokarda. Vaskulopatija je procenjena korišćenjem koronarne angiografije i intravaskularnog ultrazvuka.

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 144 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Ukupno 30-dnevno, 6-mesečno i 1-godišnje preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen uređaj za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi bilo je 89%, 85% i 80%. Nakon 3 meseca od ugradnje uređaja, primećeno je značajno poboljšanje dimenzija i ejskione frakcije leve komore, BNP-a, funkcionalnog kapaciteta, serumske uree i ukupnog bilirubina ($p < 0.05$ za sve), koji su se održavali u referentnim vrednostima tokom cele prve godine praćenja. Poboljšanje glomerulske filtracije bilo je prisutno u grupi pacijenata sa bazično oštećenom bubrežnom funkcijom ($p = 0.004$), bez dalje promene nakon toga. Kod 27 pacijenata (57%) bio je prisutan neki od neželjenih događaja. Krvarenje je bilo najčešća prisutna komplikacija (40%), prezentovano ili kao gastrointestinalno krvarenje (15%) ili postoperativno krvarenje koje je zahtevalo reoperaciju (30%). Nakon krvarenja po učestalosti javljanja dominirila je infekcija (21%) sa niskim procentom infekcije mesta izlaznog kabla pumpe prisutne u 6% pacijenata. Nijedan pacijent nije podvrgnut zameni pumpe ili njenoj eksplantaciji. Bubrežna insuficijencija je nađena kao nezavisan prediktor ukupnog preživljavanja u multivarijantnoj Cox regresionoj analizi ($HR = 13.1$, $p < 0.001$). Pacijenti kojima je ugrađen uređaj za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi pre transplantacije srca pokazali su značajno povećanje broja epizoda ćelijskog odbacivanja u poređenju sa grupom koja je išla direktno na transplantaciju srca, za period od 1 i 2 godine praćenja ($p = 0.026$ i $p = 0.016$). Nije bilo razlike u pogledu humoralnog skora odbacivanja ($p > 0.05$) i u ishodima grafta, kao što su vaskulopatija i ukupno preživljavanje ($p > 0.05$) za ceo period praćenja.

C) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

U svetlu nedovoljne dostupnosti donorskih organa, sve je veći broj pacijenata kojima je ugrađen uređaj za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi u cilju premošćavanja perioda do transplantacije srca. Pored očigledne koristi u pogledu smanjenja smrtnosti, mnoge studije su pokazale poboljšanje funkcije ostalih organa nakon ugradnje ovih uređaja, uprkos kontinuiranom protoku krvi i minimalnom pulsnom pritisku koji ostvaruje uz negativni efekat na organsku mikrocirkulaciju. Doktorska disertacija je saglasna sa drugim studijama koje su pokazale poboljšanje bubrežne i jetrene funkcije, koja je utvrđena već nakon 3 meseca od ugradnje. Broj pacijenata kod kojih je došlo do potpunog oporavka srčane funkcije i eksplantacije samog uređaja je veoma mali, u objavljenoj literaturi, dok je broj pacijenata kod kojih je postignuto adekvatno volumno rasterećenje leve komore, poboljšanje njene sistolne funkcije i dimenzija značajno veći, što je potvrđeno i u ovoj doktorskoj disertaciji. Pored očigledne koristi u pogledu preživljavanja, ovi uređaji značajno doprinose poboljšanju funkcionalnog kapaciteta ovih pacijenata i kvalitetu života, što su nalazi i ove doktorske disertacije. Međutim, uprkos očiglednim koristima od ugradnje novije generacije uređaja i dalje postoji značajan procenat komplikacija vezanih za sam uređaj. Smatra se da krajem prve godine nakon ugradnje samo 30% pacijenata nema neki od velikih neželjenih događaja. U glavne komplikacije ove vrste hirurške intervencije spadaju infekcija izlaznog mesta kabla uređaja, postoperativno krvarenje i tromboembolizam. U toku prve godine nakon ugradnje uređaja u pogledu učestalosti javljanja neželjenih događaja, kao što su krvarenje, moždani udar, ukupan broj infekcija, tromboza uređaja, i popuštanja desne komore, doktorska disertacija je pokazala rezultate komparabilne sa izveštajima velikih kliničkih studija i rezultatima objavljenim od strane INTERMACS-a. Rezultati doktorske disertacije pokazali su niži procenat infekcije mesta izlaznog kabla u odnosu na gore objavljene studije što se može objasniti primenom agresivnijeg režima previjanja kod ovih pacijenata, nižeg praga pri donošenju odluke o započinjanju antibiotske terapije, kao i ostalih mera prevencije kao što su imobilizacija samog kabla i edukacija pacijenata. U cilju poboljšanja kliničkih ishoda i preživljavanja nakon ugradnje uređaja za mehaničku potporu levoj komori mnoge studije su pokušale da utvrde prediktore preživljavanja. U ovoj studiji bubrežna insuficijencija je identifikovana kao nezavisan faktor rizika ukupnog preživljavanja ovih pacijenata, što predstavlja važan zaključak ove studije.

Pored očigledne koristi u pogledu smanjenja smrtnosti, poboljšanja funkcije drugih organa kao i kvaliteta života tokom perioda čekanja na transplantaciju, i dalje postoje nedoumice u vezi nekoliko pitanja, kao što su uticaj uređaja na razvoj senzibilizacije, rizik

odbacivanja i posledične ishode grafta, koronarnu vaskulopatiju i ukupno preživljavanje. Pored toga što transplantacija srca nakon ugradnje uređaja može predstavljati hirurški izazov, više studija je istraživalo uticaj ovih uređaja na ishode transplantiranog grafta sa oprečnim rezultatima, od neutralnog efekta, poboljšanja do pogoršanja preživljavanja. Prethodne studije, uključujući velike meta analize dale su suprotne izveštaje koje se odnose na preživljavanje pacijenata kojima je ugrađen uređaj za mehaničku potporu levoj komori pre transplantacije. Broj studija koje su analizirale uticaj novije generacije ovih uređaja, sa kontinuiranim protokom krvi, na preživljavanje transplantiranog grafta je mali, jer je većina ovih studija sprovedena na starijoj generaciji sa pulsatilnim protokom krvi. U saglasnosti sa našim rezultatima, studije sprovedene na pacijentima kojima je pre transplantacije ugrađen uređaj sa kontinuiranim protokom krvi pokazale su da nema razlike u preživljavanju u odnosu na one pacijente koji su direktno podvrgnuti transplantaciji. U cilju adekvatnog određivanja uticaja novije generacije uređaja na pojavu ćelijskog odbacivanja i ishode transplantiranog grafta, u doktorskoj disertaciji je korišćen skor ćelijskog odbacivanja. Pokazano je da su pacijenti kojima je ugrađen uređaj pre transplantacije imali značajno povećanje broja epizoda ćelijskog odbacivanja, na osnovu kumulativnog skora, za period od 24 meseca nakon transplantacije, u odnosu na one koji su direktno podvrgnuti transplantaciji. Slično prethodno navedenim studijama, nije nađena razlika u ishodima transplantiranog grafta u pogledu vaskulopatije za ceo period praćenja. Zaključak koji proizilazi iz rezultata ove doktorske disertacije je da izračunavanje kumulativnog efekta skora ćelijskog odbacivanja, može predstavljati realniju procenu stepena odbacivanja grafta i njegovih posledičnih ishoda. Ova studija je potvrdila značaj nižih stepena odbacivanja i pokazala da skor >0.3 za period od prvih 12 meseci nakon transplantacije, može biti korisno sredstvo za otkrivanje pacijenata koji se nalaze u visokom riziku za razvoj vaskulopatije bez obzira da li im je pre transplantacije ugrađen uređaj ili ne. Prethodne studije su kao jedan od glavnih neželjenih efekata ugradnje uređaja sa pulsatilnim protokom krvi navele veći stepen senzibilizacije pacijenata. Nekoliko studija je istraživalo uticaj različitih tipova uređaja na razvoj humoralnog odbacivanja grafta, ali su koristili različite kriterijume u definiciji humoralnog odbacivanja. Obzirom da procena prisustva humoralnog odbacivanja nakon transplantacije korišćenjem ovih metoda, može potceniti stvarni stepen odbacivanja i njegov efekat na ishode transplantiranog grafta, u doktorskoj disertaciji je svim pacijentima procenjivano prisustvo ovog tipa odbacivanja na osnovu histopatološke i imunohistohemijske analize biopsiranog miokarda bez obzira na prisustvo ili odsustvo kliničkih kriterijuma, a na osnovu skora humoralnog odbacivanja je procenjivan njegov kumulativni efekat na ishode grafta.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Nestorovic EM, Grupper A, Joyce LD, Milic NM, Stulak JM, Edwards BS, Pereira NL, Daly RC, Kushwaha SS. Effect of Pretransplant Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices on Cellular and Antibody-Mediated Rejection and Subsequent Allograft Outcomes. Am J Cardiol. 2017;119(3):452-456.

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Kratkoročno i dugoročno praćenje pacijenta u terminalnoj srčanoj insuficijenciji lečenih transplantacijom srca i uređajima za mehaničku potporu levoj komori“ dr Emilije Nestorović, je utvrdila ishode lečenja pacijenata u terminalnoj fazi srčane insuficijencije lečenih ugradnjom uređaja za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi i identifikovala prediktore preživljavanja ove populacije pacijenata. Obzirom na sve manju dostupnost donorskih organa i sve veću potrebu za ovim uređajima u cilju premošćavanja perioda do transplantacije srca, u ovoj studiji razvijeni su skorovi ćelijskog i humoralnog odbacivanja u cilju utvrđivanja uticaja ugradnje uređaja za mehaničku potporu levoj komori sa kontinuiranim protokom krvi na dugoročne ishode transplantiranog grafta i postojanje potrebe za korigovanjem imunosupresivne terapije u posttransplantacionom periodu.

Doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su precizno definisani, naučni pristup je originalan i pažljivo izabran, a metodologija istraživanja je savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, i iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, i imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Emilije Nestorović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 15.01.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Branko Beleslin

Doc. dr Aleksandar Mikić

Prof. dr Radomir Naumović

Doc. dr Nataša Milić

Prof. dr Aleksandar Redžek

Mentor:

Doc. dr Svetozar Putnik

Komentor:

Prof. dr Arsen Ristić
