

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 09.07.2018 .
godine, broj 5940/17-SP imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod
naslovom:

**“Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova
šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritisom”**

kandidata mr.sci.med.dr Slavice Prodanović, zaposlene u Institutu za reumatologiju-Beograd

Mentor je Prof.dr Nemanja Damjanov

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Mirjana Šefik-Bukilica, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Prof. dr Vitomir Konstatinović, profesor Stomatološkog fakulteta u Beogradu

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 mr.sci.med.dr Slavice Prodanović napisana je na ukupno 127 strana i
podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, metode istraživanja, rezultati, diskusija,
zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 15 tabela, 14 grafikona i 9 slika.
Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata,
podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U uvodu su izneti podaci vezani za definiciju, istorijat i epidemiologiju reumatoidnog artritisa
(RA). Detaljno su opisani etiologija i patogenaza ove bolesti uz osvrt na savremene pristupe iz

ove oblasti, klinička slika i novi principi lečenja kao i postupak dijagnoze RA. Posebno je istaknut period “ranog RA” kao kritičan period bolesti u toku koga primenjena terapija može imati produženi efekat i time značajno promeniti prirodan tok RA što je osnov u sprečavanju nastanka invalidnosti kod ovih bolesnika. Izneti su detaljni dijagnostički postupci u ranom otkrivanju strukturnih promena RA u inicijalnom stadijumu bolesti kao i mogućnost predviđanja razvoja istih u daljem toku bolesti. U tom smislu naročito je istaknuta korist muskuloskeletnog ultrazvuka (MSUZ) kao potpuno neinvazivnog dijagnostičkog metoda u nalazu i proceni sinovitisa i ranog razvoja erozivnih promena na perifernim zglobovima.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se u ehosonografskoj proceni nalaza strukturnog oštećenja na zglobovima šaka i stopala kod bolesnika sa postavljenom dijagnozom ranog RA (EULAR/ACR klasifikacioni kriterijumi iz 2010.) i trajanjem simptoma bolesti do 12 meseci, kao i utvrđivanju prognostičkog značaja bazalnog ultrazvučnog nalaza u periodu od 6 meseci lečenja bolesnika.

U poglavlju **Metode istraživanja** je navedeno da se radi prospektivnoj kliničkoj studiji praćenja bolesnika u periodu prvih 6 meseci lečenja u Institutu za reumatologiju u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključivanje kao i kriterijumi za isključenje u istraživanje. Ova studija je odobrena od dva etička odbora: Etičkog odbora Instituta za reumatologiju i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi bolesnici i zdrave osobe kontrolne grupe potpisali su pisanu saglasnost pre uključivanja u istraživanje. Prilikom uključivanja i posle 6 meseci, ispitanicima su urađeni klinička i laboratorijska procena RA, radiografsko snimanje šaka i stopala kao i ultrazvučno snimanje zglobova šaka i stopala a procena nalaza sinovitisa i erozija na analiziranim zglobovima obavljena je prema preporukama OMERACT grupe experata. Posle 6 meseci praćenja urađen je pregled MR šaka (“zlatni standard”) u Institutu za radiologiju i onkologiju u Beogradu a procena nalaza strukturnog oštećenja izvršena je u skladu sa OMERACTovim preporukama. Bolesnici su na početku ispitivanja kao i posle 6 meseci, samostalno popunjavali upitnike o proceni stepena aktivnosti RA (VAS i upitnik opšteg stanja HAQ).

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 206 reference.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Na početku ispitivanja registruju se visoki klinički parametri evolutivnosti nelečenog RA (prema prosečnim vrednostima SE, CRP i DAS28 indexa aktivnosti) i njihov značajan pad nakon 6 meseci lečenja. Najveći broj bolesnika imao je nalaz pozitivna RF i ACPA antitela. Posle 6 meseci lečenja, samo jedan od bolesnika nema nalaz erozija na nekom od analiziranih zglobova MSUZ dok se kod 7.9% bolesnika dijagnostikuju vidljive erozije na radiografiji šaka/stopala.

Ehsonografskim ispitivanjem na početku bolesti, kod najvećeg broja bolesnika registruju se znaci aktivnog sinovitisa na analiziranim zglobovima uz značajno statističko poboljšanje nalaza nakon 6 meseci (“umereno ispoljen” UZ nalaz zglobnog izliva kod 36.9% bolesnika vs. 28.6% i “visoko ispoljen“ kod 41.5% bolesnika vs.17.5%; “umereno ispoljen” UZ nalaz hipertrofije sinovijske membrane 46.1% vs. 36.5% a “visoko ispoljen” 36.9% vs.11.1% bolesnika; “umereno ispoljen” nalaz pozitivnog PD signala 23% vs. 30.1% a “visoko ispoljen” 35 % vs. 20.6% bolesnika). Na početku ispitivanja UZ nalaz erozije nađen je kod 59 (90.8%) a nakon 6 meseci kod 98.5 % bolesnika, najčešće u regionu MTP5 zglobova (35.8%). Zabeležen je statistički značajan porast ukupnog broja erozija pri UZ pregledu nakon 6. Nije bilo značajne razlike između grupa bolesnika sa i bez porasta UZ erozija u nalazima SE, CRP, MMP3 i DAS28. Zabeležen je značajan porast u prosečnoj vrednosti dijametra i volumena erozije pri UZ nakon 6 meseci praćenja bolesnika Na početku ispitivanja utvrđena je visoko značajna pozitivna statistička povezanost za parametre evolutivnosti RA (SE, CRP i DAS28) sa UZ nalazima: izliva u zglobnom prostoru, hipertrofije sinovijske membrane i PD signalom; DAS28 sa nalazom UZ erozije. Koncentracija RF je bila slabije pozitivno povezana sa UZ nalazom veličine erozije. Nakon 6 meseci, utvrđena je visoka, pozitivna, statistička povezanost vrednosti SE i CRP sa prisustvom PD signala. Vrednosti DAS28 bile su visoko statistički pozitivno povezane sa prisustvom nalaza: izliva u zglobnom prostoru pri UZ pregledu, hipertrofije i PD signalom. Utvrđena je statistički značajna prediktivna vrednost UZ nalaza ukupnog broja erozija u progresiji strukturnog oštećenja na zglobovima šaka/stopala nakon 6 meseci praćenja. Nakon 6 meseci praćenja, utvrđena je visoka senzitivnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD signala za nalaz erozija u regionu RC zglobova i nešto niža senzitivnost za nalaz erozija za region MCP zglobova uz nisku specifičnost. Bazalni UZ nalaz erozija za region RC zgloba imao je nisku senzitivnost i visoku specifičnost u nastanku

erozivnih promena nakon 6 meseci praćenja bolesnika. Senzitivnost bazalnih vrednosti biomarkera RA (MMP-3, RF i ACPA) u nalazu erozija nakon 6 meseci bila je zadovoljavajuće visoka dok je specifičnost istih bila relativno niska.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Pregled dostupne literature, pokazuje vrlo mali broj publikovanih radova koji analizira prognostički značaj MSUZ kod predhodno nelečenih bolesnika sa ranim RA trajanja do godinu dana, a koji nisu imali nalaz erozivnih promena na inicijalnoj radiografiji, što je bio cilj ovog istraživanja. Ovo je prvi rad u našoj populaciji koji je obrađivao ovu temu. Tamas M. i sar. 2014. su analizirali 30 bolesnika sa ranim RA trajanja do 12 meseci (prosečno trajanje 5 meseci) kao i 80 bolesnika sa hroničnim trajanjem RA (prosečno 8 godina). U studiju je uključeno i 30 bolesnika sa psorijaznim artritismom, 15 bolesnika sa primarnom osteoartrozom kao i 20 zdravih koji su bili kontrolna grupa. UZ metodom kod bolesnika sa ranim RA dijagnostikovali su nalaz erozije kod 66.7% ispitanika, najčešće u delu lateralnog segmenta MTP5 zglobova. Bolesnici i zdravi (više od 50%) iz kontrolne grupe, najčešće su imali UZ nalaz erozije u delu prvog MTP zgloba. 33% bolesnika imalo je UZ nalaz erozija bar na jednom zglobu. Bolesnici sa hroničnim trajanjem upalnog procesa načešće su imali nalaz erozije u delu MCP2 zgloba. U našoj grupi bolesnika sa ranim RA, (prosečnog trajanja 3.6 meseci), UZ nalaz erozije na nekom od analiziranih zglobova šaka i stopala, u vreme postavljanja dijagnoze, nađen je kod 59 (90.8%) ispitanika, najčešće na jednom zglobu (30.8%). Bolesnici su najčešće imali nalaz erozije na MTP5 zglobovima (35.8%). Posle 6 meseci praćenja UZ nalaz erozije bio je prisutan kod 62/63 od analiziranih bolesnika, načešće na dva od analizirana zgloba. Rezultai navedene studije su vrlo slični rezultatima u našoj studiji. Naša grupa bolesnika imala je značajno veće prosečne vrednosti DAS28 u odnosu na ispitanike iz pomenute studije gde je većina i predhodno primala terapiju koja menja tok bolesti što je bila još jedna razlika. Sve navedeno može objasniti veći procenat ukupnog broja bolesnika sa ranim RA koji su imali nalaz erozije na nekom od analiziranih zglobova u našoj grupi u odnosu na bolesnike u pomenutoj studiji. Meta analiza Baileta i sar. 2011. ukazala je na veliki kapacitet MSUZ u otkrivanju erozija na zglobovima i njihovo vrlo često rano ispoljavanje u delu MTP5 zglobova. Sheane BJ i sar. 2009. su u studiji bolesnika sa ranom inflamacijom zglobova primenom UZ metoda otkrili nalaz erozije najčešće u regionu MTP5 (56% bolesnika sa RA). Veći procenat ispoljavanja erozija u delu MTP5 u ovoj studiji u

odnosu na našu, može se objasniti značajno manjim brojem bolesnika sa dijagnozom ranog RA u pomenutoj studiji.

Utvrđena je značajno pozitivna korelacija parametara kliničke aktivnosti RA sa svim praćenim UZ parametrima inflamacije zglobova slično podacima iz literature (Scire CA i sar. 2009. i Naredo i sar. 2007.) Naša grupa bolesnika praćena je 6 meseci i u ovoj fazi bolesti prosečne vrednosti SE su bile još uvek povišene što je razlika u odnosu na ovo istraživanje. Prisustvo sinovitisa izdvaja se kao jedan od najznačajnijih faktora predikcije strukturnog oštećenja zglobova tokom trajanja RA. Većina studija do sada, koja je analizirala povezanost UZ nalaza u tom smislu, fokusirana je na radiografsku procenu napredovanja RA. Do sada su vrlo retko objavljene studije koje su procenjivale bazalni UZ nalaz i progresiju ranog RA ehosonografskim putem. U našem istraživanju bazalni UZ nalaz sinovitisa kao i nalaz PD signala imali su visoku senzitivnost u predikciji nastanka erozivnih promena procenjih UZ (visoka senzitivnost bazalnog UZ nalaza sinovitisa i PD signala za nalaz erozija u regionu RC zglobova i nešto niža senzitivnost za nalaz erozija u region MCP zglobova uz nisku specifičnost). Utvrđena je statistički značajna prediktivna vrednost UZ nalaza ukupnog broja erozija u progresiji strukturnog oštećenja na zglobovima šaka/ stopala nakon 6 meseci praćenja. Bazalni UZ nalaz erozija za region RC zgloba imao je nisku senzitivnost i visoku specifičnost u nastanku erozivnih promena nakon 6 meseci praćenja bolesnika. Slični rezultati dobijeni su u studiji Filer A i sar. 2011, Naredo i sar. 2008 i Taylor i sar. 2004. ali je osnovna razlika u našem istraživanju, u odnosu na predhodno navedenu studiju, bila odsustvo nalaza erozije na inicijalnoj radiografiji šaka i stopala kod predhodno nelečenih bolesnika sa ranim RA. U našem istraživanju dobijene su relativno niske vrednosti za senzitivnost bazalnog UZ nalaza erozije na zglobovima šaka (pre svega u delu MCP2 zglobova) uz visoku specifičnost nakon 6 meseci praćenja. Rezultati studije Zayat i sar. 2014. imaju slične vrednosti za senzitivnost i specifičnost.

U našem istraživanju bolesnika sa ranim RA utvrđena je 71.9% senzitivnost i 50% specifičnost za bazalne vrednosti koncentracije ACPA i 66.7% senzitivnost za bazalne koncentracije RF uz 67% specifičnosti u otkrivanju zglobnih erozija UZ pregledom, slično rezultatima ranije objavljenih studija (Meyer O i sar. 2003., Machold KP i sar. 2007., Bukhari M i sar. 2007., Zhou i sar. 2017.) ali je u našoj ocenjivana progresija strukturnog oštećenja pri UZ pregledu za razliku od navedenih studija koje su procenjivale radiografsku progresiju kod bolesnika sa RA.

D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Prodanovic S, Radunovic G, Babic D, Ristic B, Sefik-Bukilica M, Zlatanovic M, Simic-Pasalic K, Seric S, Vujasinovic-Stupar N, Samardzic J. Damjanov N. “Matrix metalloproteinases-3 baseline serum levels in early rheumatoid arthritis patients without initial radiographic changes: two-year ultrasonographic study”. Medical Principles and Practice ISSN: 1011-7571 (Print), eISSN: 1423-0151 (Online)

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **“Prognostički značaj ultrazvučnog nalaza u proceni strukturnog oštećenja zglobova šaka i stopala kod bolesnika sa početnim reumatoidnim artritisom”** dr Slavice Prodanović, kao prvi ovakav rad u našoj populaciji, predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju značaja primene MSUZ u objektivnoj proceni aktuelne inflamacije i ranom otkrivanju strukturnih promena na zglobovima šaka i stopala kod nelečenih bolesnika sa RA. Ovaj značaj je naglašen naročito u uslovima normalnog radiografskog nalaza na mestima tipičnog početka RA, jer MSUZ, kao neinvazivni dijagnostički metod, ima potvrđeno veću senzitivnost u tom smislu. Pored toga, rano otkrivanje erozivnih promena na mestima tipičnog početka RA (MTP5 zglobovi) može da ukaže na specifičnost UZ pregleda u ranom RA, pa primena ovog kliničkog metoda svakako ohrabruje potvrdu dijagnoze u ranom stadijumu ove bolesti kao i rano započinjanje agresivne terapije. Od izuzetne važnosti je, takođe, pouzdanost procene inflamacije ovim metodom u praćenju terapijskog odgovora kod ovih bolesnika kao i otkrivanje subkliničke forme bolesti u uslovima lečenja. Pouzdana ehosonografska procena progresije nalaza strukturnog oštećenja na zglobovima šaka i stopala u ranom stadijumu RA, jasno ističe mesto primene MSUZ u prevenciji rane invalidnosti kod bolesnika sa ovim oboljenjem

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a 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 mr. sci med.dr Slavice Prodanović i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu,10.07.2018.

Članovi Komisije:

Prof. dr Nada Vujasinović-Stupar

Prof. dr Mirjana Šefik Bukilica

Prof. dr Vitomir Konstatinović

Mentor:

Prof.dr Nemanja Damjanov
