

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA  
UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 22.12.2017. godine, broj 5940/14/16, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Mogućnosti novih 2D i 3D ehokardiografskih tehnika u identifikaciji niskog funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom “

kandidata dr Milene Pavlović-Kleut , zaposlene na Klinici za internu medicinu KBC “Dr Dragiša Mišović-Dedinje” u Beogradu. Mentor je Prof. dr Vera Čelić.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Prof. dr Siniša Pavlović , redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
- 2 . Prof . dr Mina Radosavljević - Radovanović , vandredni profesor  
Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. N. Sar. dr Bilajna Penčić-Popović , KBC “Dr Dragiša Mišović -Dedinje “

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 Milene Pavlović-Kleut napisana je na ukupno 107 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 24 tabela, 26 grafikona i 6 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata i podatke o komisiji .

U **uvodu** je definisana srčana insuficijencija , razmotrena njena epidemiologija , etiologija i patogeneza . Detaljno je prikazana klasifikacija , klinička prezentacija i prognoza ovog oboljenja . Naročito je obrađen aspekt intolerancije napora kao jedne od najvažnijih determinati ovog složenog kliničkog sindroma.

Posebana pažnja je posvećena svim modalitetima dijagnostike srčane insuficijencije sa naročitim osvrtom na vizuelizacione tehnike, konvencionalne ali "nove" ehokardiografske tehnike i testove opterećenja. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za mogućnosti standardnih ali i naprednijih dijagnostičkih oruđa u preciznoj stratifikaciji rizika pacijentata sa srčanom slabošću.

**Ciljevi rada** su precizno definisani. Sastoje se od analize vrednosti parametara standardne dvodimenzionalne ehokardiografije i novih dvodimenzionalnih i trodimenzionalnih "speckle tracking" metoda kod pacijentata sa različitim stepenom oštećenja funkcionalnog kapaciteta procenjenog kardiopulmonalnim testom opterećenja. Takođe je ciljem definisano i određivanje eventualane povezanosti novih dvodimenzionalnih i trodimenzionalnih ehokardiografskih parametara levog srca i parametara funkcionalnog kapaciteta kod ovih bolesnika. Jedan od ciljeva je bio ispitati vezu humoralnog statusa i intolerancije napora procenjene kardiopulmonalnim testom opterećenja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom.

U poglavlju **materijal i metode** je navedeno da se radi o prospektivnoj studiji koja je sprovedena na 80 bolesnika sa sistolnom disfunkcijom leve komore ishemijske etiologije a koji su podeljeni u dve grupe u odnosu na stepen oštećenja funkcionalnog kapaciteta procenjenog kardiopulmonalnim testom opterećenja. Istraživanje je sprovedeno na odeljenju kardiologije Klinike za internu medicinu KBC "Dr Dragiša Mišović-Dedinje" u Beogradu. Detaljno su opisani kriterijumi za uključenje u studiju, kao i kriterijumi za isključenje iz iste. Pregledno i jasno je prikazano kojim su dijagnostičkim testovima pacijenti bili podvrgnuti. 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 163 reference.

## B) Kratak opis postignutih rezultata

Dobijeni rezultati su prikazani kroz 8 poglavlja. U prvom i drugom poglavlju su prikazane demografske, antropometrijske i laboratorijske karakteristike ispitanika. Treće poglavlje pokazuje prosečne vrednosti parametara standardne dvodimenzionalne ehokardiografije kako na celokupnom uzorku tako i u definisanim podgrupama. Zabeležene su statistički značajno veće vrednosti parametra  $E/e'$  i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore kod bolesnika u grupi sa kritično niskom potrošnjom kiseonika. Takođe postojala je statistički značajna razlika vrednosti ejekezione frakcije LK procenjene biplane metodom,  $E/e'$  i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore između grupa podeljenjih u odnosu na vrednost ventilatornog ekvivalenta za ugljen dioksid. U četvrtom poglavlju prikazani su rezultati srednjih vrednosti parametara 2D i 3D ehokardiografije. Uočene su statistički značajno niže vrednosti straina leve pretkomore, 3DEFLK, 3Dlongitudinalnog, cirkuferentnog i radijalnog straina LK u podgrupi pacijentata sa kritično niskom potrošnjom kiseonika, kao i u podrupi pacijentata sa viskom vrednošću ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid. Takođe, vrednosti end-sistolnog volumena leve komore procenjenog 3DE bile statistički značajno veće u grupi pacijentata sa višim vrednostima ventilatornog ekvivalenta. Vrednosti end-dijastolnog volumena leve komore i udarnog volumena leve komore procenjenog 3DE nisu se značajno razlikovale između podgrupa pacijenta podeljenjih na osnovu vrednosti  $VE/VCO_2$ . Peto poglavlje sastoji od prikaza senzitivnosti i specifičnosti ehokardiografskih parametara u odnosu na parametre kardiopulmonalnog testa opterećenja primenom ROC. Pa je tako pokazano da što se tiče parameta pretkomore najveću površinu ispod krive ima parametar 2D strain leve pretkomore mereno iz preseka dve i četiri srčane srčane supljine, odnosno 3D radijalni strain LK kada su u pitanju parametri leve komore. U šestom poglavlju prikazane se povezanosti parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa laboratorijskim parametrima gde je statistički značajna pozitivna veza uočena između vrednosti serumskog kreatinina, NT pro-BNP i CRP i vrednosti ventilatornog ekvivalenta i značajna slaba negativna povezanost HbA1c i vršne potrošnje kiseonika. Sedmo poglavlje prikazuje korelacije parametara testa fizičkog opterećenja sa 2D ehokardiografskim parametrima. Rezultati pokazuju da postoji statistički značajna negativna slaba povezanost između vrednosti  $VO_2$  i zapremine leve pretkomore, kao i negativna umerena povezanost između vrednosti  $VO_2$ ,  $E/e'$  i indirektno procenjenog sistolnog pritiska desne komore. Uočene su statistički značajne pozitivne slabe korelacije između vrednosti  $VE/VCO_2$  i end-dijastolnog dijametara, end-sistolnog dijametara

end-dijastolnog volumena , end-sistolnog volumena leve komore , zapremine leve pretkomore , kao i indirekto procenjenog sistolnog pritiska desne komore . Dodatno, uočena je značajna negativna umerena korelacija između vrednosti  $VE/VCO_2$  i ejskione frakcije procenjene biplane metodom . Konačno u osmom poglavlju su pokazane korelacije parametara kardiopulmonalnog testa fizičkim opterećenjem sa parametrima novih 2D i 3D ehokardiografskih tehnika. Rezultati su pokazali da su vrednosti  $VO_2$  u statistički značajnoj pozitivnoj i slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE i ejskione frakcije leve komore procenjene 3DE . Uočene su značajne pozitivne umerene korelacije vrednosti  $VO_2$  sa longitudinalnim strainom leve komore procenjen 2DE , strainom leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE , longitudinalnim , cirkumferentnim , radijalnim i area strainom leve komore procenjenim 3DE . Takođe, rezultati su pokazali da su vrednosti  $VE/VCO_2$  u značajnoj negativnoj slaboj korelaciji sa vrednostima straina leve pretkomore iz preseka dve šupljine procenjenog 2DE , end-dijastolnog i end-sistolnog volumena leve komore procenjenih 3DE. S druge strane, pokazano je da su vrednosti  $VE/VCO_2$  u značajnoj negativnoj umerenoj korelaciji sa vrednostima longitudinalnog straina leve komore procenjenog 2DE , straina leve pretkomore iz preseka četiri šupljine procenjenog 2DE , ejskionom frakcijom leve komore procenjenom 3DE , longitudinalnim , cirkumferentnim , radijalnim i area strainom leve komore procenjenim 3DE .

### **C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature**

Rezultati prethodnih istraživačnja iz ove oblasti su pokazali da vrednosti EF LK dobijene standardnom 2D ehokardiografijom nisu u značajnom odnosu sa tolerancijom napora i simptomima pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Naime , u istraživanju Smart-a i saradnika ispitivana je korelacija između dobijenih vrednosti EFLK biplane i vršne potrošnje kiseonika kod pacijenata sa kongestivnom srčanom slabošću. Rezultati navedenog istraživanja nisu pokazali postojanja značajne korelacije između izmerenih vrednosti EFLK i vršne potrošnje kiseonika. Takođe slični rezultati su prikazani u istraživanju Francois-a i saradnika u kome nije pokazano postojanje statistički značajne korelacije između ehokardiografskih i parametara CPET-a.kod ove grupe blesnika. Navedena istraživanja su najvećim delom u saglasnosti sa našim rezultatima gde takođe nije uočena veza između EFLK biplane i vršne potrošnje kiseonika, ali je uocena slaba statistički značajna veza sa vrednošću ventilatornog ekvivalenta za ugljen-dioksid. Naši rezultati su pokazali postojanje statistički značajnih umerenih pozitivnih korelacija između novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i

komore i peak  $VO_2$  parametra CPET-a, kao i statistički značajnih umerenih negativnih korelacija između novih ehokardiografskih parametara leve pretkomore i komore i  $VE/VCO_2$  slope parametra CPET-a čime je potvrđena superiornost savremenih u odnosu na konvencionalne ehokardiografske metode. Iako je mali broj studija ispitivalo značajnost odnosa novih ehokardiografskih parametara i parametara procene funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom, pokazano je da su naši rezultati u skladu sa rezultatima sprovedenih istraživanja. Naime, Hasselberg i saradnici su pokazali da dobijene vrednosti GLS značajno korelišu sa vrednostima peak  $VO_2$  kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom gde je EFLK bila snižena, ali i očuvana. Dodatno je pokazano da su dobijene vrednosti GLS bile superiornije u odnosu na ostale parametre prilikom određivanja pacijenta sa povišenom intolerancijom napora, te da su vrednosti GLS od -17.3% imale visoku senzitivnost (89%) i specifičnost (91%) u identifikovanju pacijenata sa vrednostima  $VO_2 < 20$  mL/kg/min. Istraživanje Zhang-a i saradnika (136) pokazalo je da je 2D deformacija leve komore u sve tri dimenzije (longitudinalnoj, cirkumferentnoj i radijalnoj) nezavisan prediktor lošeg ishoda kod pacijenata sa srčanom slabošću nezavisno od EFLK. Takođe, Petersen i saradnici pokazali su da je globalna i regionalna funkcija leve komore, procenjena 3D-ST ehokardiografijom, u statistički značajnom odnosu sa funkcionalnim kapacitetom bolesnika sa očuvanom ili sniženom EFLK koji je procenjen DASI skorom. Uočeno je i da pojedini novi ehokardiografski parametri, poput indeksa disinhronije ili 3D-ST procenjene EFLK pokazuju statistički značajan odnos sa sistolnom disfunkcijom leve komore. Međutim, jedno od potencijalnih ograničenja navedenih istraživanja je relativno mali broj ispitanika koji su uključeni u navedena istraživanja (ukupan broj pacijenata je varirao od 68 do 100). Istovremeno, u istraživanjima Zhang-a i saradnika, Petersen-a i saradnika, kao i D'Andrea-a i saradnika nisu određene granične vrednosti stain-ova koje bi poslužile u dodatnoj stratifikaciji pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Analiza humoralnog statusa pacijenata sa srčanom insuficijencijom pokazala je da su vrednosti kreatinina, CRP-a i NT-proBNP-a bile statistički značajno veće u podgrupi pacijenata sa  $VE/VCO_2$  slope  $\geq 36$  u odnosu na podgupu sa  $VE/VCO_2$  slope  $< 36$ . Naši rezultati su u skladu sa prethodnim istraživanjima (Stanojević D i sar) koja su potvrdila da su povećane vrednosti kreatinina u korelaciji sa lošijom prognozom pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Dobijeni rezultati u pogledu povećanih vrednosti CRP-a ukazuju da je kod pacijenata sa lošijom prognozom srčane insuficijencije značajnije izraženo prisustvo zapaljenske komponente. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima prethodnih istraživanja u

kojima su potvrđene veće koncentracije CRP-a kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom . Naime, Lui i saradnici su pokazali pozitivnu korelaciju između povećanih vrednosti CRP-a i serumskih faktora sistema komplementa C3, C4, C5b9 u pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Scirica i saradnici su pokazali da je kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom i povišenim vrednostima CRP - a, skoro dva puta veća šansa za nastanak srčane insuficijencije u periodu od 30 dana . Nivoi natriuretskih peptida precizno reflektuju stanje dekompenzovane cirkulacije. Naši rezultati su u skladu sa velikim brojem prethodno publikovanih studija koje su istraživale značaj BNP u pacijenata sa srčanom insuficijencijom. BNP i NT-pro BNP smatraju se nezavisnim prediktorima povišenog end-dijastolnog pritiska leve komore . Rezultati meta-analize Savarese-a i saradnika su pokazali da su povećane vrednosti BNP-a statistički značajno povezane sa produženom hospitalizacijom pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Dodatno, u rezultatima Santaguida i saradnika pokazano je da su vrednosti BNP i NT-pro BNP nezavisni i značajni prediktori mortaliteta kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

#### **D) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije**

Ventricle ejection fraction and strain derived by three-dimensional echocardiography are associated with exercise capacity in patients with heart failure  
Pavlović-Kleut Milena, Šljivić Aleksandra, Ćelić Vera  
Vojnosanitetski pregled, 2017 OnLine-First (00):162-162

#### **E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)**

Doktorska disertacija „Mogućnosti novih 2D i 3D ehokardiografskih tehnika u identifikaciji niskog funkcionalnog kapaciteta bolesnika sa srčanom insuficijencijom “ dr Milene Pavlović-Kleut , kao prvi ovakav rad u našoj populaciji predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju pre svega mesta novih ehokardiografskih tehnika u preciznijoj dijagnostici pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Dobijene granične vrednosti strainova leve komore i 3D EFLK možda mogu poslužiti za dalja istraživanja u pogledu bolje stratifikacije pacijenata , a samim tim tretmana ovih bolesnika. Takođe , dobijeni rezultati vezani za deformaciju leve pretkomore (granične vrednosti strainova ) i njenu vezu sa funkcionalnim kapacitetom bacaju novo svetlo na ulogu leve pretkomore u ovom teškom kliničkom sindromu. Uzimajući u obzir celokupne rezultate doktorske disertacije važno je naglasiti da u identifikaciji i proceni stanja pacijenata sa srčanom insuficijencijom svakako

treba zadržati multiparametarski pristup , jer samo sveobuhvatna analiza konvencionalnih i novih ehokardiografskih parametara, parametara kardiopulmonalnog testa, kao i parametara procene humoralnog statusa pacijenata pruža celovit uvid u momentalno stanje, ali i prognozu pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

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 dr Milene Pavlović-Kleut i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 23.12.2017.

Članovi Komisije:

Prof. dr Siniša Pavlović

---

Prof. dr Mina Radosavljević-Radovanović

---

N.sar dr Biljana Penčić -Popović

---

Mentor:

Prof. Dr Vera Čelić

---