

## **О Т З Ы В**

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Копылова Филиппа Юрьевича на диссертационную работу Кван Веры Сергеевны: «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы

### **Актуальность темы выполненной работы**

В настоящее время достигнуты значительные успехи в области консервативного и хирургического лечения сердечно-сосудистых заболеваний, однако, количество пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, продолжает увеличиваться. Для лечения терминальной стадии хронической сердечной недостаточности эффективным и единственным радикальным методом лечения остается трансплантация сердца. В последние годы количество выполняемых в Российской Федерации операций трансплантации сердца увеличилось в геометрической прогрессии; более 60% операций трансплантации сердца выполняется в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В.И. Шумакова», поэтому весьма закономерно выполнение рецензируемой работы именно в этом научном учреждении.

Благодаря появлению новых схем иммуносупрессивной терапии, совершенствованию хирургической техники и периоперационного ведения пациентов клинические результаты трансплантации сердца за последнее десятилетие в нашей стране значительно улучшились и не уступают таковым в ведущих мировых центрах. Исследования по усовершенствованию медикаментозной терапии после трансплантации сердца имеют высокую ценность, так как направлены на улучшение отдаленного прогноза у пациентов с трансплантированным сердцем.

Особенности трансплантированного органа, а именно денервация сердца играет важную роль в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что в свою очередь, является фактором, предрасполагающим к развитию сердечно-сосудистых осложнений после трансплантации. Таким образом, актуальность диссертационной работы Кван В.С., которая посвящена изучению эффективности и безопасности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов (спиронолактона) у реципиентов сердца, не вызывает сомнений.

### **Новизна исследования и полученных результатов диссертации**

Работа обладает безусловной научной новизной, поскольку эффективность антагонистов минералкортикоидных рецепторов изучалась и была доказана ранее у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Изучение безопасности и эффективности применения антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона, как и возможности влияния на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для улучшения отдаленных результатов трансплантации сердца, предпринято впервые.

Новыми являются полученные в ходе исследования данные о безопасности применения спиронолактона, назначаемого на фоне иммуносупрессивной терапии, у реципиентов сердца. Доказано, что антагонист минералкортикоидных рецепторов не оказывает негативного влияния на течение сахарного диабета, почечной недостаточности и артериальной гипертензии; его применение не связано с изменением определяемых при ультразвуковом исследовании анатомо-физиологических параметров трансплантата сердца и частоты возникновения острого отторжения трансплантата как в раннем (30 дней), так и в отдаленном (1 год) периоде. Более того, в отдаленном периоде после трансплантации имеют место положительное влияние на функцию почек и нормализация цифр артериального давления.

Новыми являются результаты изучения прогностически значимых факторов риска нежелательных событий у реципиентов сердца. Показано, что в группе реципиентов, не принимающих спиронолактон, значимыми факторами риска являются наличие гиперкреатинемии, артериальной гипертензии, применение норадреналина у донора и возраст реципиента. У реципиентов сердца, принимающих спиронолактон, прогностически значимым фактором риска нежелательных событий является только лишь наличие гиперкреатинемии, что позволяет аргументировано сделать вывод о том, что антагонист альдостерона спиронолактон значительно снижает относительный риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца.

Впервые на основании сравнительного анализа показано, что у реципиентов сердца комбинированный прием спиронолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента оказывает благоприятное влияние на

прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий. Эта находка автора представляет значительную ценность для клинической практики и в последующем может стать предметом отдельного, более глубокого, изучения.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных результатов**

Научное значение имеет обоснованная настоящим исследованием концепция о влиянии активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на отдаленные клинические результаты трансплантации сердца и о принципиальной возможности улучшения последних с помощью препарата, подавляющего активность альдостерона. Полученные в диссертационной работе данные свидетельствуют, что применение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона приводит к снижению риска развития нежелательных событий у пациентов с трансплантированным сердцем. С учетом полученных в ходе исследования результатов можно сделать вывод о том, что имеется связь между повышением продукции альдостерона и риском развития нежелательных событий у данной группы пациентов.

Имеет научное и практическое значение доказанная безопасность и эффективность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона у реципиентов сердца. Доказанная эффективность спиронолактона позволяет обосновано рассматривать его в качестве компонента медикаментозной терапии после трансплантации сердца, при отсутствии индивидуальной непереносимости и противопоказаний к назначению препарата.

Назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента значительно улучшает отдаленную выживаемость без нежелательных событий, что также имеет важное практическое значение для улучшения отдаленного прогноза у реципиентов сердца.

### **Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации**

Достоверность результатов определяется достаточным объемом проведенных исследований – 358 пациентов, обследованных до и после

трансплантации сердца с использованием современных клинических, лабораторных и инструментальных методов. В работе применялись адекватные методы статистического анализа, отвечающие требованиям доказательной медицины. Проводилось сравнение между сформированными группами по антропометрическим, клиническим, инструментальным (параметры ЭХО-КГ), лабораторным (концентрация такролимуса, уровней калия и креатинина, скорость клубочковой фильтрации), морфологическим (исследование эндомикардиальных биоптатов, коронароангиография) параметрам. Обоснованность и достоверность результатов и выводов диссертации не вызывает сомнений.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом, замечания по оформлению**

Характеризуя работу в целом, следует отметить, что она изложена лаконично – на 96 страницах машинописного текста, и представляет собой завершенное, логичное, аккуратно оформленное исследование. Диссертация Кван В.С. построена в классическом стиле, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы полученных результатов, обсуждение, 6 выводов, практические рекомендации, указатель литературы, включающий 120 источников (29 отечественных и 91 зарубежный). Работа иллюстрирована 14 таблицами и 13 рисунками.

**Во Введении** отражены обоснование актуальности и новизны исследования, четко сформулированы цель и задачи, теоретическая и практическая значимость. На защиту вынесены 3 положения, которые раскрываются и последовательно доказываются в последующей работе:

во-первых, о безопасности применения препарата у реципиентов сердца, а именно, об отсутствии его влияния на концентрацию такролимуса в крови, течение сопутствующих заболеваний;

во-вторых, об эффективности спиронолактона, которая обосновывается улучшением выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца;

и, наконец, о снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема препарата, подавляющего активность альдостерона.

**В обзоре литературы** подробно проанализирован достаточно полный объем источников литературы, включая современные исследования не только зарубежных, но и российских авторов, посвященные изучаемой проблеме. Следует отметить, что, несмотря на лаконичность первой главы, в ней содержится анализ основных вопросов, необходимых читателю для того, чтобы понять важность и суть исследуемой проблемы. В обзоре рассмотрены вопросы патофизиологии трансплантированного сердца; особенности развития и факторы риска сердечной недостаточности у реципиентов сердца; представлены механизм действия и клиническая значимость антагониста альдостерона спиронолактона с описанием результатов проведенных клинических исследований в мировой клинической практике. Обоснование и логика предпринятого диссертационного исследования изложены в заключении к обзору литературы.

Глава «**Материалы и методы исследования**» посвящена описанию характеристики пациентов, включенных в исследование. Репрезентативность работы обоснована большим количеством обследованных пациентов (358 человек). Представлено подробное описание клинико-инструментальных и лабораторных методов исследований реципиентов сердца. Описаны методы статистического анализа, применяемые в работе.

**Глава III** посвящена клинической характеристике реципиентов сердца, включенных в исследование. Описаны критерии включения пациентов, общая характеристика пациентов до трансплантации сердца и после операции. Проведен сравнительный анализ между двумя сформированными группами: реципиентами сердца, принимающими спиронолактон, и группы сравнения; установлено отсутствие различий между группами в антропометрических, клинических и лабораторных показателях.

В **III главе** и далее в **главе IV** представлены результаты сравнения данных лабораторных и инструментальных исследований двух групп через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации сердца. Данные свидетельствуют о том, что применение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона в дозе 12,5-25 мг/сутки не влияло на изменение концентрации

такролимуса в крови, уровней калия и креатинина, скорости клубочковой фильтрации, эхокардиографических параметров как в ранние, так и в отдаленные сроки, на основании чего автор делает заключение о безопасности применения исследуемого препарата.

Проведены анализ течения сопутствующих заболеваний на фоне приема антагониста минералкортикоидных рецепторов через 30 дней и спустя 1 год после трансплантации. Установлено, что применение исследуемого препарата не оказывает негативного влияния на анатомо-функциональные параметры сердца (размер правого желудочка, конечно-диастолический объем левого желудочка, фракция выброса, толщина межжелудочковой перегородки, степень регургитации на трикуспидальном клапане, систолическое давление в легочной артерии); эпизоды острого клеточного и антителоопосредованного отторжения трансплантата.

В следующей **Главе V** проведен анализ выживаемости без нежелательных событий в сравниваемых группах. Сравнительный анализ прогностически значимых факторов риска развития нежелательных событий показал, что наличие артериальной гипертензии, возраст реципиента, применение норадrenalина у донора и повышенный уровень креатинина в группе сравнения повышает относительный риск развития нежелательных событий, в то время как в группе реципиентов сердца, принимающих спиронолактон, только наличие гиперкреатинемии достоверно повышает относительный риск нежелательных событий. Результат анализа выживаемости без нежелательных событий между группами реципиентов, получающих дополнительную медикаментозную терапию, включающую различные сочетания препаратов, показал, что комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом минералкортикоидных рецепторов (спиронолактон) имеет лучший прогноз выживаемости без нежелательных событий реципиентов сердца.

В главе **«Обсуждение»** детально и последовательно проанализированы данные, полученные в ходе исследования. Обсуждение и заключение работы показывают способность автора к анализу собственных результатов, акцентируют внимание на самых значимых аспектах работы. С учетом

достаточного количества проведенных исследований с использованием статистических методов анализа, обоснованность и достоверность выполненной работы не вызывает сомнений.

**Выводы** диссертации подтверждены фактическим материалом, соответствуют цели и задачам работы. Их достоверность сомнений не вызывает.

**Практические рекомендации** базируются на полученных результатах диссертации, четко сформулированы, их значимость в клинической практике сомнений не вызывает.

Работа грамотно оформлена, собственные данные иллюстрированы рисунками и таблицами в достаточном объеме.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Имеющиеся в работе отдельные статистические погрешности носят редакционный характер, не затрагивают принципиальных положений и не умаляют научных и практических достоинств работы.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, среди них 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК и индексируемых в международных базах Scopus, Web of Science, 2 работы опубликованы за рубежом. Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийских и зарубежных трансплантологических и кардиологических конгрессах и конференциях.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертации.

## Заключение

Диссертационная работа В.С. Кван «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является законченной научно-квалифицированной работой, в которой решена важная научно-практическая задача – улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца путем применения в составе комплексной посттрансплантационной терапии антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона.

По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Кван В.С. на тему «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца» соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Кван Вера Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Директор института персонализированной медицины,  
профессор кафедры кардиологии, функциональной  
и ультразвуковой диагностики ФГАОУ ВО Первый Московский  
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
доктор медицинских наук, профессор

Копылов Ф.Ю.

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, дом 2, стр.4:  
+7 (499) 248-05-53

Электронная почта: [rektorat@sechenov.ru](mailto:rektorat@sechenov.ru)

Адрес в сети интернет: <http://www.sechenov.ru>

