

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.055.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 24.12.2019 г. №13

О присуждении Кван Вере Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца» по специальности 14.01.24 трансплантология и искусственные органы, принята к защите 22 октября 2019 года, протокол №13/к диссертационным советом Д 208.055.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1, действующего на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Кван Вера Сергеевна, 1990 года рождения, в 2014 году окончила лечебный факультет Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело». В 2014–2016 гг. проходила обучение в клинической ординатуре в кардиологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика

В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «кардиология». С 2016 года по настоящее время работает в должности врача кардиолога в кардиологическом отделении федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для выполнения диссертации была прикреплена в Центр персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 01.09.2016 г. по 30.08.2019 г., приказ № 35/3-ул от 29.08.2016 г.

Диссертация выполнена в Центре персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук **Шевченко Алексей Олегович**, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий Центром персонифицированных трансляционных технологий лечения критических состояний.

Официальные оппоненты:

Копылов Филипп Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, директор Института персонализированной медицины, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Федерального

государственного автономного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Космачева Елена Дмитриевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой терапии №1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (г. Москва), в своем **положительном** отзыве, подписанном **Терещенко Сергеем Николаевичем**, доктором медицинских наук, профессором, руководителем отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, первым заместителем генерального директора, заместителем генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что диссертационная работа Кван Веры Сергеевны является актуальной. Впервые установлено, что назначение антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона, подавляющего активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связано со снижением риска нежелательных событий у реципиентов сердца. Новыми являются данные,

свидетельствующие, что применение спиронолактона в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца не оказывает негативного влияния на концентрацию такролимуса в крови, функцию трансплантата, частоту возникновения острого отторжения трансплантата, функцию почек. Установлено, что у реципиентов сердца применение спиронолактона в небольших дозах не усугубляет течение сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, почечная недостаточность. В исследовании впервые выявлено влияние приема спиронолактона на прогностически значимые факторы риска нежелательных событий у реципиентов сердца. Новыми являются данные многофакторного анализа о том, что у реципиентов, принимающих антагонист минералкортикоидных рецепторов, только гиперкреатинемия является прогностически значимым фактором риска нежелательных событий, в то время как у реципиентов, не принимающих спиронолактон помимо гиперкреатинемии – возраст, наличие артериальной гипертензии, применение норадреналина у донора. Впервые доказано, что у реципиентов сердца назначение спиронолактона в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента улучшает прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий. Важное научное значение имеют результаты диссертационной работы о позитивном влиянии антагониста минералкортикоидных рецепторов на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца, позволившие сделать аргументированное заключение о связи повышенной выработки альдостерона с риском нежелательных событий у реципиентов сердца. На основании оценки динамики клинических и лабораторных показателей доказана безопасность применения спиронолактона в дозе 12,5-25 мг/сутки в комбинации с иммуносупрессивной терапией у пациентов с трансплантированным сердцем. Высокую практическую ценность имеют результаты исследования, подтверждающие клиническую эффективность применения антагониста минералкортикоидных

рецепторов у реципиентов сердца, обосновывает целесообразность включения спиронолактона в состав комплексной посттрансплантационной терапии.

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-квалификационной работой, в которой на основании полученных данных решена важная научно-практическая задача – улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца путем применения антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона у реципиентов сердца. По своей актуальности, научной новизне и практическому значению диссертационная работа Кван В.С. на тему «Эффективность спиронолактона у реципиентов сердца», соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утверждено Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства №335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сам автор Кван Вера Сергеевна достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Соискатель имеет **11 опубликованных работ**, из них **по теме диссертации 8 работ**, в том числе **4 статьи в центральных рецензируемых научных изданиях**, входящих в перечень ВАК РФ.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Конверсия на эверолимус с целью сохранения функции почек при трансплантации сердца, персонализированный подход при выборе иммуносупрессивной терапии / Н.Н. Колоскова, Е.А. Никитина, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, **В.С. Кван**, В.Н. Попцов, А.О. Шевченко, Р.Л. Ахмадзай, Д.А. Изотов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. - №3. – С. 70-74.

2. Лист ожидания трансплантации сердца ФГБУ «НМИЦ ТИО имени академика В.И. Шумакова». Тенденции за период с 2010-го по 2017 год / С.В.

Готье, В.Н. Попцов, Н.Н. Колоскова, В.М. Захаревич, А.О. Шевченко, И.И. Муминов, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.М. Гольц // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2018. – Т. XX. - №4. – С. 8-13.

3. Гендерные аспекты развития кризов антителоопосредованного отторжения васкулопатии трансплантата у реципиентов пересаженного сердца: опыт одного центра / Н.Н. Колоскова, В.Н. Попцов, В.М. Захаревич, И.И. Муминов, Н.П. Можейко, О.Е. Гичкун, Е.А. Никитина, **В.С. Кван**, Т.А. Халилулин, А.Р. Закирьянов, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. - №3. – С. 17-22.

4. Галектин-3 при отторжении и фиброзе трансплантированного сердца / О.П. Шевченко, А.А. Улыбышева, О.Е. Гичкун, О.П. Можейко, Е.А. Стаханова, **В.С. Кван**, А.О. Шевченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. XXI. - №3. – С. 62-68.

Работы посвящены изучению эффективности и безопасности спиронолактона у реципиентов сердца, определению факторов риска развития нежелательных событий, отдаленных результатов трансплантации сердца. Все работы написаны в соавторстве, содержат подлинные и подтвержденные данные. Недостоверные сведения об опубликованных работах в диссертации отсутствуют. Объем печатных работ по теме диссертации составляет 3,28 условных печатных листов. Личный вклад диссертанта в опубликованных работах заключается в: сборе, анализе, статистической обработке материала и непосредственном участии в написании статей.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Нижний Новгород), **Боровковой Натальи Юрьевной;**

- доктора медицинских наук, руководителя лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела профилактической фармакотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Кутишенко Натальи Петровны.**

- доктора медицинских наук, профессора кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Адашевой Татьяны Владимировны.**

Отзывы подтверждают, что на основании проведенных исследований доказана безопасность и эффективность применения антагониста минералкортикоидных рецепторов у реципиентов сердца. Доказано влияние спиронолактона на снижение риска развития нежелательных событий и улучшение отдаленной выживаемости без нежелательных событий. Определено, что прогноз отдаленной выживаемости без нежелательных событий у реципиентов сердца значительно улучшается на фоне применения комбинации спиронолактона с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. **Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим:

Копылов Филипп Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, один из ведущих специалистов России в области кардиологии, в частности лечения пациентов с сердечной недостаточностью, является автором многочисленных научных работ по указанной тематике.

Космачева Елена Дмитриевна – доктор медицинских наук, имеет большой опыт и значительные достижения в области наблюдения и лечения

реципиентов трансплантированного сердца, является автором многочисленных научных работ по указанной тематике;

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации один из крупнейших высокотехнологичных центров России, занимающийся разработкой и производством современных лекарственных препаратов, лечебных и диагностических технологий для лечения сердечной недостаточности, имеющий обширный опыт лечения пациентов в терминальной стадии застойной сердечной недостаточности, а также реципиентов сердца. Сотрудники Центра имеют многочисленные публикации в данной области.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана научная концепция об эффективности антагониста минералкортикоидных рецепторов в комбинации с иммуносупрессивной терапией у реципиентов сердца;

предложен нетрадиционный подход к лечению субклинической сердечной недостаточности у реципиентов сердца;

доказана перспективность использования антагониста минералкортикоидных рецепторов у реципиентов сердца для лечения субклинической сердечной недостаточности;

введен новый алгоритм лечения субклинической сердечной недостаточности после трансплантации сердца.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана связь риска развития нежелательных событий после трансплантации сердца с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;

применительно к проблематике диссертации, результативно использован комплекс лабораторных, инструментальных и морфологических методов обследования и лечения реципиентов сердца;

изложены аргументы, подтверждающие отсутствие зависимости между концентрацией иммуносупрессанта такролимуса и подавлением активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью антагониста минералкортикоидных рецепторов;

раскрыты прогностически значимые факторы, влияющие на риск развития нежелательных событий у реципиентов сердца;

изучена связь применения спиронолактона с частотой развития нежелательных событий у реципиентов сердца;

проведена модернизация существующих схем лечения у реципиентов сердца в посттрансплантационном периоде.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в практическую деятельность кардиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский научный центр трансплантологии и искусственных органов им. ак. В.И. Шумакова» Минздрава России, 1-го кардиологического отделения ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (г. Екатеринбург); кардиологического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург), в учебный процесс на кафедре трансплантологии и искусственных органов лечебного факультета ФGAOY BO Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России **рекомендации по использованию антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона в консервативной терапии пациентов после трансплантации сердца**, что подтверждено соответствующими актами внедрения;

определены перспективы применения антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона у реципиентов сердца;

созданы практические рекомендации, направленные на улучшение отдаленных результатов трансплантации сердца;

представлены рекомендации, позволяющие существенно улучшить качество и продолжительность жизни реципиентов трансплантированного сердца.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

идея применения препарата антагониста минералкортикоидных рецепторов спиронолактона у реципиентов сердца **базируется** на анализе собственного и зарубежного клинического опыта, накопленного в области клинической трансплантологии;

использовано сравнение собственных данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой проблематике зарубежными авторами;

установлено качественное совпадение собственных результатов с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике и обсужденными в диссертации;

использованы современные качественные и количественные методы оценки полученных данных, адекватные статистические методики: объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов и практических рекомендаций.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в разработке концепции, формулировке цели и постановке задач исследования, участии в ведении пациентов в до- и посттрансплантационном периоде: сборе анамнеза, проведении физикального осмотра, интерпретации результатов, проведенных лабораторных и инструментальных исследований, назначении лекарственной терапии и мониторинге состояния пациентов. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка, анализ и интерпретация полученных результатов.

На заседании 24 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Кван В.С. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 15 докторов наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 21 человек, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор



Готье С.В.

Ученый секретарь диссертационного совета
Кандидат ветеринарных наук

Волкова Е.А.

25.12.2019 г.