

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента, заведующего кафедрой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Хаишевой Ларисы Анатольевны, на диссертационную работу Васильева Владимира Юрьевича на тему «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией, представленную в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

Актуальность темы исследования

Артериальная гипертония относится к заболеваниям с чрезвычайно высокой социальной значимостью. Так, в 2019 г. данная патология явилась причиной 10,8 миллионов смертей во всем мире (19% от общего числа), а также лежала в основе более чем 50% случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний и 40% смертей от сахарного диабета. Социально-экономический ущерб от этой патологии в Российской Федерации составляет около 1% внутреннего валового продукта в год.

По данным исследования ЭССЕ РФ3, охват лечением пациентов с артериальной гипертонией составил 63,4%, со значимыми гендерными различиями: для женской популяции – 72,3%, тогда как для мужской – 53,3%. На фоне уменьшения числа пациентов, не знающих о наличии у себя заболевания и не получающих антигипертензивную терапию, отмечено увеличение количества больных, лечащихся неэффективно. К числу основных препятствий на пути достижения целевого артериального давления относится избыточное потребление поваренной соли. При проведении анализа дневников пищевого поведения в рамках исследования ЭССЕ РФ 3, у 33,9% участников потребление поваренной соли оказалось чрезмерным. В то же время известно, что пациенты по-разному реагируют на поступление в организм хлорида натрия: у части больных отмечается рост артериального давления (солечувствительная группа), у другой – значимой динамики не происходит (солерезистентная группа), кроме того, в

последнее время описаны пациенты с парадоксальной солечувствительностью, для которых характерно повышение артериального давления в ответ на ограничение поступления в организм поваренной соли. Несмотря на обширную доказательную базу связи солечувствительности с тяжестью течения гипертонии, инвалидизацией и ранней смертностью, данный патофизиологический феномен зачастую не учитывается при лечении артериальной гипертонии.

В представленной работе автор изучил антигипертензивную и органопротективную эффективность широко применяемых в клинической практике групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов медленных кальциевых каналов у солечувствительных и солерезистентных пациентов с соблюдением хронофармакотерапевтических принципов. Эффективность и безопасность метода хронофармакотерапии изучается длительно, к настоящему времени накоплено большое количество неодинаковых результатов его применения. При этом не вызывает сомнений безопасность данного подхода, а эффективность у различных категорий пациентов требует дальнейшего углубленного изучения. Изучение влияния хронофармакотерапии на показатели не только периферического, но и центрального аортального давления, сосудистой жесткости, а также анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью безусловно обладает научной новизной и позволяет в определенной мере расширить представление об эффективности данного метода, в частности у солечувствительных больных.

Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 190 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных результатов исследования, обсуждение результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список цитируемой литературы, содержащий 92 отечественных и 201 зарубежный источник. Главы диссертации проиллюстрированы 36 таблицами и 39 рисунками.

Во введении автор раскрыл актуальность исследования, четко обозначил его цель и задачи, продемонстрировал научную новизну, теоретическую и практическую значимость, сформулировал основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен аналитический обзор научной литературы с использованием достаточного количества актуальных отечественных и иностранных источников. В обзоре представлены этапы формирования научного отношения к избыточному потреблению поваренной соли, концепции солечувствительности, а также методике хронофармакотерапии. В главе также

продемонстрированы вопросы и проблемы изученных концепций, в том числе тех, которые до настоящего времени остаются нерешенными или дискуссионными.

Глава материалы и методы содержит четко сформулированные критерии включения и невключения в исследование, его наглядный дизайн, перечислены использованные методы лабораторной и инструментальной диагностики с подробной характеристикой исследованных параметров. Также отражены использованные в работе методы медицинской статистики.

В третьей главе диссертант провел сравнительный анализ показателей периферического и центрального аортального давления, его суточного профиля, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и скорости клубочковой фильтрации у пациентов с артериальной гипертонией в зависимости от солечувствительности. В разделах 3.1 и 3.2 была убедительно продемонстрирована неблагоприятная роль избыточного потребления поваренной соли солечувствительными пациентами в виде роста основных показателей периферического и центрального аортального давления, как в сравнении с исходными значениями (на фоне гипонатриевой диеты), так и с солерезистентными больными. В завершение главы автором были предложены наглядные эмпирические таблицы, позволяющие предполагать солечувствительный профиль пациента без проведения пробы по В.И. Харченко.

Глава 4 посвящена изучению влияния различных хронофармакотерапевтических схем, включавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (на приеме периндоприла) и антагонист медленных кальциевых каналов (на примере амлодипина) на показатели периферического и центрального аортального давления, а также артериальной жесткости у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией. Несмотря на эффективное снижение среднесуточных показателей периферического и центрального аортального давления в течение суток во всех группах, была наглядно продемонстрирована его неравномерная динамика в разные временные промежутки. Так, в случае приема ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста медленных кальциевых каналов перед ночным сном, примерно в равной степени снижались основные проанализированные показатели как в дневное, так и ночное время. Однако, в случае назначения представителей обеих групп в утренние часы, исследованные параметры преимущественно снижались в дневное время, с менее выраженной динамикой ночью.

В пятой главе был проведен сравнительный анализ влияния изученных хронофармакотерапевтических схем на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с

артериальной гипертонией и разной солечувствительностью. Убедительно продемонстрирована большая органопротективная направленность терапии, включавшая прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста медленных кальциевых каналов непосредственно перед ночным сном у солечувствительных пациентов. В случае солерезистентных больных, органопротективный эффект зависел от времени приема препаратов в меньшей мере.

Полученные результаты исследования позволили соискателю обосновать основные научные положения и выводы, изложенные в диссертации. Заключение и выводы представляются логичными, исходят из проанализированного и должным образом статистически обработанного материала. Практические рекомендации сформулированы емко, могут применяться в практическом здравоохранении на всех этапах оказания помощи пациентам с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью.

Степень обоснованности научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В представленной диссертационной работе были продемонстрированы новые данные о динамике показателей периферического и центрального аортального давления на фоне низкосолевой диеты, избыточного поступления в организм поваренной соли, а также после 24 недель проводимой хронофармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией. Также была оценена артериальная жесткость, структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка, экскреторная функция почек в зависимости от солечувствительности исходно и через 24 недели хронотерапии. Отдельного внимания заслуживает впервые описанная группа пациентов, отреагировавших значимым повышением артериального давления в ночное время в ответ на предшествовавшую водно-солевую нагрузку. Для представителей этой группы было характерно наиболее неблагоприятное сочетание всех изученных в диссертационной работе показателей, что по-видимому, требует более пристального наблюдения и «агрессивных» схем антигипертензивной терапии для достижения контроля артериального давления и снижения сердечно-сосудистых рисков.

Выводы сформулированы четко, являются логическим продолжением задач исследования и содержат ответы на поставленные вопросы. Практические рекомендации ориентированы на оказание помощи пациентам как на стационарном, так и амбулаторно-поликлиническом этапе, чему способствуют представленные наглядные таблицы определения солечувствительности без проведения ресурсоемкой пробы с водно-солевой нагрузкой.

Достоверность и новизна научных положений, результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Для получения достоверных результатов исследования была использована широкая выборка пациентов (192 участника), применялись современные методы статистической обработки материала. Автор изучил и сопоставил показатели периферического и центрального аортального давления, артериальной жесткости, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью как на начальном этапе, так и после 24 недель применения различных хронофармакотерапевтических схем. На основании анализа динамики артериального давления во время ночного сна после водно-солевой нагрузки, диссертантом впервые была описана группа солечувствительных пациентов, характеризовавшаяся наиболее выраженными и прогностически значимыми неблагоприятными изменениями показателей периферического и центрального аортального давления, суточного профиля артериального давления, артериальной жесткости, структурно-функционального состояния левого желудочка с высокой распространенностью концентрической и эксцентрической гипертрофии, экскреторной функции почек.

На фоне 24 недель наблюдения и лечения были получены неодинаковые результаты в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией. Так, у солечувствительных больных контроль артериального давления был достигнут быстрее, дозы использованных препаратов – ниже при приеме ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или антагониста медленных кальциевых каналов непосредственно перед ночным сном. Также в этих подгруппах, в сравнении с «утренним» приемом лекарственных средств, реже встречались прогностически неблагоприятные профили «нондиппер» и «найтпикер», уменьшалась артериальная жесткость, улучшалось анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка, повышалась скорость клубочковой фильтрации. Среди солерезистентных пациентов межгрупповые различия по антигипертензивной и органопротективной эффективности изученных хронофармакотерапевтических схем оказались менее выраженными.

Диссертантом было подготовлено достаточное количество содержащих результаты исследования публикаций в сборниках материалов конференций различных уровней, а также журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных

научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, и издания, приравненные к ним.

Полученные в диссертационной работе результаты соответствуют поставленной цели и задачам, демонстрируют дополнительные возможности по индивидуализации проводимой антигипертензивной терапии с учетом солечувствительности пациентов.

Дискуссионные положения и замечания по диссертации

Принципиальных замечаний и возражений, которые могли бы повлиять на оценку проведенного диссертационного исследования нет. При этом, при анализе диссертационной работы Васильева В.Ю. выявлен ряд замечаний. В тексте имеются отдельные опечатки, некоторая перегруженность списка литературы. Автор периодически использовал перегруженные цифровыми показателями таблицы. Выявленные недочеты не являются принципиальными и не влияют на общую положительную оценку работы, а также не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования.

В плане дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

Вопрос: чем вы объясните максимальную эффективность антигипертензивной терапии при приеме препаратов в вечернее время?

Как вы считаете можно ли интерполировать ваши результаты полученные при лечении пациентов на свободной терапии при переходе на фиксированные комбинации?

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Васильева Владимира Юрьевича «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией», подготовленная под руководством доктора медицинских наук, профессора, Скибицкого Виталия Викентьевича и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), является завершенным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по оптимизации антигипертензивной терапии у пациентов с различной солечувствительностью с использованием принципов хронофармакотерапии.

По своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов представленная диссертационная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Васильева Владимира Юрьевича на тему «Хроногерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки), представленной для защиты в диссертационный совет 21.2.014.04, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018), адрес электронной почты: soprus@ksma.kubannet.ru; адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>

№	Фамилия Имя Отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников)	Учёное звание
1	2	3	4	5	6
1	Хаишева Лариса Анатольевна	1975 г.р., РФ	федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России), город Ростов-на-Дону, заведующий кафедрой терапии	Доктор медицинских наук (3.1.20. Кардиология)	доцент

Данные о научной деятельности по заявленной научной специальности за 5 лет:

- а) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ
1. Литвинова, М.С. Резистентная гипертония: Фокус на поражение сосудистого русла / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Южно-Российский журнал

<p>рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ). (Указать выходные данные)</p>	<p>терапевтической практики. – 2020. – Т.1, №2. – С. 16-26.</p> <p>2. Органопротективные свойства фиксированных комбинаций валсартана, амлодипина и гидрохлортиазида (препараты вамлосет® и ко-вамлосет) у пациентов с артериальной гипертонией 2 и 3-й степени по данным Российского клинического исследования Victory II. / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, О.В. Родненков, [и др.] // Системные гипертензии. – 2020. – Т.17, №3. – С. 59-70.</p> <p>3. Литвинова, М.С. Взаимосвязь фактора роста фибробластов 23 с кальцификацией грудной аорты по результатам мультиспиральной компьютерной томографии у лиц с резистентной артериальной гипертензией / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т.3, №4. – С. 40-47.</p> <p>4. Глова, С.Е. Микроциркулярные изменения у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией / С.Е. Глова, Л.А. Хаишева, И.В. Разумовский, [и др.] // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2022. – Т.3, №1. – С. 34-41.</p> <p>5. Хаишева, Л.А. Антигипертензивная терапия у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / Л.А. Хаишева, С.Е. Глова, С.В. Шлык // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28, №3. – С. 289-299.</p> <p>6. Литвинова, М.С. Ремоделирование миокарда и фактор роста фибробластов у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т.27, №S4. – С. 15-22.</p> <p>7. Предикторы развития кальцификации грудной аорты у пациентов с резистентной артериальной гипертензией / М.С. Литвинова, Л.А. Хаишева, С.В. Шлык, [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2023. – №4. – С. 35-45.</p>
<p>б) Общее число ссылок на публикации в РИНЦ</p>	<p>3989</p>

Заведующий кафедрой терапии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Хаишева Лариса Анатольевна

2024г.



Сведения верны:
И.о. проректора по научной работе ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук

Котиева Инга Мовлиевна

[Handwritten signature]