

«УТВЕРЖДАЮ»  
Ректор ФГБОУ ВО  
«Казанский ГМУ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Озидов Алексей Станиславович



2024 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России) о научно-практической значимости диссертации Васильева Владимира Юрьевича «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

### Актуальность темы исследования

Несмотря на прилагаемые учеными всего мира многолетние усилия по достижению контроля течения заболевания и снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, артериальная гипертония остается острой социально значимой проблемой, влияющей на качество и продолжительность жизни, обуславливающей также бюджетные затраты на лечение и реабилитацию пациентов. По данным эпидемиологического исследования «ЭССЕ-РФ 3» встречаемость артериальной гипертонии в Российской Федерации в возрастной группе пациентов 35–64 лет составляет 43,9% у женщин и 51,5% у мужчин. Невзирая на обнадеживающие тенденции в виде увеличения числа пациентов, достигших целевых показателей артериального давления за последние 10 лет с 27,4% до 38,2% среди мужчин и с 39,2% до 49,2% у женщин, проблема эффективного лечения артериальной гипертонии еще далека от своего решения.

Одним из факторов, не позволяющих добиться должного контроля артериального давления, является избыточное потребление поваренной соли. Так, по современным оценкам, суточное потребление поваренной соли в

российской популяции составляет 8,37–9,02 г/сутки, что без малого в два раза превышает рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения нормы. Известно, что избыточное потребление поваренной соли влияет на пациентов по-разному, что позволило выделить среди всех больных артериальной гипертонией так называемую солечувствительную группу, для представителей которой характерно более «агрессивное» течение заболевания и раннее поражение «органов-мишеней». По-видимому, для достижения клинического эффекта, данной категории пациентов наряду с ограничением потребления поваренной соли необходимы мероприятия по персонализации проводимой антигипертензивной терапии.

По результатам ряда исследований, эффективность лечения пациентов с артериальной гипертонией зависела от времени приема основных антигипертензивных препаратов. Так, в многоцентровых научных проектах «МАРЕС» и «Nygia» антигипертензивный и органопротективный эффекты оказались наиболее выражены в случае применения как минимум одного из препаратов непосредственно перед ночным сном, данная методика получила название хронотерапия. В других публикациях («TIME Study», «HARMONY») зависимость эффективности антигипертензивной терапии от времени приема основных препаратов не была столь очевидной. Важно, что во всех проводимых исследованиях изучались группы пациентов с артериальной гипертонией без учета индивидуальных особенностей, в том числе солечувствительности. Кроме этого, остается малоизученным влияние хронофармакотерапии на такие показатели центральной гемодинамики как центральное аортальное давление и артериальная жесткость.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность проведенного Васильевым Владимиром Юрьевичем диссертационного исследования, целью которого явилась оптимизация антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Автором проведена сравнительная оценка параметров периферической и центральной гемодинамики, ремоделирования миокарда левого желудочка и выделительной функции почек в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией. В результате было продемонстрировано с одной стороны отсутствие значимых различий величин периферического и центрального аортального давления у солечувствительных и солерезистентных участников исследования на фоне низкосолевой диеты, с



другой – повышение основных изученных показателей после водно-солевой нагрузки в группе солечувствительных пациентов. Была выделена группа больных артериальной гипертонией, реагирующая на солевую нагрузку повышением артериального давления во время ночного сна и характеризующаяся наиболее выраженными неблагоприятными изменениями суточного профиля артериального давления, центрального аортального давления, артериальной жесткости, признаками значимого ремоделирования миокарда левого желудочка, сниженной экскреторной функцией почек.

По результатам 24 недель наблюдения и лечения выявлены различия в антигипертензивной и органопротективной эффективности изученных схем антигипертензивной терапии, включавших ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл и антагонист медленных кальциевых каналов амлодипин в индивидуально подобранных дозах в зависимости от времени их приема и солечувствительности. Автором установлено, что у солечувствительных пациентов отмечалось значимое снижение периферического и центрального аортального давления, улучшение структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка, увеличение скорости клубочковой фильтрации на фоне назначения одного из изученных препаратов непосредственно перед ночным сном, а в случае приема препаратов в утреннее время аналогичные параметры уменьшались в меньшей степени. У солерезистентных больных основные показатели снижались независимо от времени приема препаратов.

В результате автором были предложены наиболее эффективные варианты режима дозирования антигипертензивных препаратов в течение суток в составе комбинированной терапии в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией.

### **Значимость полученных результатов для науки и клинической практики**

Результаты научной работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Выделенная диссертантом группа солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией, отреагировавших повышением артериального давления в ночное время в ответ на предшествующую водно-солевую нагрузку и отличающаяся более высокими показателями периферического артериального, центрального аортального давления, артериальной жесткости, ремоделирования миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек, нуждается в дальнейшем изучении, тщательном динамическом наблюдении и, вероятно, применении

более «агрессивных» схем антигипертензивной терапии.

На основании анализа данных литературы и результатов собственного исследования, автором были предложены схемы оценки солечувствительности без проведения ресурсоемкой пробы с водно-солевой нагрузкой, что в перспективе позволит выделять группы пациентов, требующих более тщательного наблюдения и контроля эффективности антигипертензивной терапии в реальной клинической практике, в том числе на амбулаторном приеме. Продемонстрированная в научно-исследовательской работе неодинаковая эффективность хронофармакотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью позволит индивидуализировать антигипертензивную терапию, что, в свою очередь, даст возможность нормализовать показатели периферического и центрального артериального давления, уменьшить артериальную жесткость, благоприятным образом воздействовать на анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка и экскреторную функцию почек.

#### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, достоверность полученных результатов, выводов, практических рекомендаций не вызывают сомнений. Работа Васильева В.Ю. четко структурирована. Автором подробно описаны материалы и методы, а также полученные результаты диссертационной работы. Диссертация выполнена на достаточном методологическом уровне, позволившем сформулировать в соответствии с общепринятыми требованиями достоверные и обоснованные научные положения. Достоверность результатов работы обусловлена достаточным объемом выборки пациентов (n=192), проведенным статистическим анализом. Дизайн исследования спланирован четко, подробно сформулированы критерии включения и невключения в исследование. Используемые клинические и лабораторные методы диагностики являются современными и достаточными для решения поставленных задач. Выводы и практические рекомендации подтверждаются достаточным объемом собранного и проанализированного материала.

#### **Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации**

Пациентам с неконтролируемой артериальной гипертонией с целью



индивидуализации и повышения эффективности проводимой антигипертензивной терапии целесообразно проведение пробы на солечувствительность, а при невозможности ее выполнения – использование предложенных в работе обобщенных критериев солечувствительности.

Солечувствительным пациентам с артериальной гипертонией, наряду с измерением офисного артериального давления, рекомендуется проведение суточного мониторинга с обязательной оценкой суточного профиля, показателей центрального аортального давления и артериальной жесткости. Учитывая высокую частоту и степень поражения «органов-мишеней» у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией необходимо оценивать анатомо-функциональное состояние миокарда левого желудочка, а также скорость клубочковой фильтрации как на начальном этапе, так и на фоне проводимого лечения, при отсутствии положительной динамики на фоне лечения – использование хронотерапевтических принципов с назначением одного из основных антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном.

Солечувствительным пациентам с артериальной гипертонией для достижения адекватного антигипертензивного и органопротективного эффекта рекомендовано использование ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с антагонистом медленных кальциевых каналов, с назначением одного из препаратов непосредственно перед ночным сном.

Солерезистентным пациентам с артериальной гипертонией возможно назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста медленных кальциевых каналов в индивидуально подобранных дозах в удобное для пациента время.

### **Структура диссертации, оценка ее содержания и завершенность в целом**

Диссертационная работа Васильева В.Ю. оформлена в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации. Текст диссертации изложен на 190 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов, трех глав собственных результатов исследования, их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список использованной литературы, включающий 92 отечественных и 201 иностранный литературный источник, список иллюстративного материала, приложение. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 39 рисунками.

*Во введении* обоснована актуальность выбранной темы диссертационной работы. Цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту сформулированы четко и грамотно.

*Обзор литературы* имеет единую концепцию и план написания. Диссертантом изучено достаточное количество как отечественных, так и зарубежных источников литературы.

В главе «*Материалы и методы исследования*» подробно описан дизайн исследования, представлены критерии включения и невключения пациентов, изложены использованные методы клинического, лабораторного, инструментального обследования больных, а также методы статистической обработки полученных результатов.

*Результаты собственных исследований* представлены в трех главах, описаны детально и систематизировано, сопровождаются достаточным количеством наглядного материала в виде графиков и таблиц. Изучены как исходные различия в показателях периферической и центральной гемодинамики, анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка и экскреторной функции почек в зависимости от солечувствительности пациентов с артериальной гипертонией, так и их динамика на фоне различных схем хронофармакотерапии с использованием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента в сочетании с антагонистом медленных кальциевых каналов в индивидуально подобранных дозах.

В главе «*Обсуждение полученных результатов*» проведен анализ результатов.

Выводы и практические рекомендации являются обоснованным, аргументированным и логическим следствием полученных результатов, соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

### **Характеристика публикаций и выступлений по теме диссертации**

Основные результаты диссертационной работы изложены в 28 печатных работах, в том числе в 3 статьях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: XIII Всероссийский конгресс Артериальная гипертензия как междисциплинарная проблема (г. Уфа, 2017 г.), X Юбилейная международная конференция Профилактическая кардиология (Москва, 2017 г.), Российские



национальные конгрессы кардиологов (2017-2023 гг.), VII Евразийский конгресс кардиологов (г. Ташкент, 2019 г.), VIII Евразийский конгресс кардиологов (г. Москва, 2020 г.), XXVIII Российский национальный конгресс Человек и лекарство (г. Москва, 2021 г.), VIII Международный образовательный форум Российские дни сердца (г. Санкт-Петербург, 2021 г.).

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

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные положения, результаты и выводы, дает полное представление о выполненной работе.

### **Дискуссионные положения и замечания по диссертации**

Работа носит законченный характер. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические неточности и опечатки, сложные речевые обороты и предложения. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не влияют на общую положительную характеристику работы, не уменьшают научной и практической значимости представленной научно-исследовательской работы.

### **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», выполненная 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 законченным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится новое решение важной научной задачи по оптимизации антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у пациентов с артериальной гипертонией и различной солечувствительностью.

Диссертация по своей форме, методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения учёных степеней» от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявленным к кандидатским диссертациям, а ее автор,

Васильев Владимир Юрьевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Отзыв заслушан и утвержден на заседании кафедры кардиологии ФГБОУ ВО "Казанский ГМУ" Минздрава России (протокол №2 от «3» сентября 2024 г.).

Доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой кардиологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
"Казанский государственный медицинский университет"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Галяевич Альберт Сарварович

Адрес: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49. Электронная почта: [rector@kazangmu.ru](mailto:rector@kazangmu.ru). Сайт: <https://kazangmu.ru/>. Тел.: 8(843)236-06-52.

Подпись доктора медицинских наук, профессора Галяевича А.С. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО  
«Казанский ГМУ» Минздрава России

Мустафин Ильшат Ганиевич

10.09.2024





## СВЕДЕНИЯ

о федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, назначенном ведущей организацией по кандидатской диссертации Васильева Владимира Юрьевича на тему «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией» 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, улица Митрофана Седина, дом 4, т. (861)2625018, адрес электронной почты: [corpus@ksma.kubannet.ru](mailto:corpus@ksma.kubannet.ru), адрес официального сайта в сети «Интернет»: <http://www.ksma.ru>).

Полное и сокращённое название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России)
Место нахождения	Приволжский федеральный округ, республика Татарстан, г. Казань, улица Бутлерова, дом 49
Почтовый адрес	420012, город Казань, улица Бутлерова, дом 49
Телефон	т. 8(843)236-06-52
Адрес электронной почты	<a href="mailto:rector@kazangmu.ru">rector@kazangmu.ru</a>
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	<a href="https://kazangmu.ru/">https://kazangmu.ru/</a>
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание руководителя (заместителя руководителя) ведущей организации, утвердившего отзыв ведущей организации	Созинов Алексей Станиславович, доктор медицинских наук, профессор
Фамилия, имя, отчество, учёная степень, учёное звание, должность, наименование подразделения, где работает сотрудник, составивший отзыв ведущей организации	Галявич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)

1. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: динамика распространенности, информированности об артериальной гипертонии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. / Ю.В. Бадин, И.В. Фомин, В.Ю. Мареев, [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т.59, №1S. – С. 34-42.

2. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида / А.О. Конради, С.В. Недогода, А.О. Недошивин, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. №3. – С. 89-97.

3. Реальная эффективность и безопасность препарата консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы консонанс. / А.О. Конради, А.С. Галявич, В.В. Кашталап, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т.26, №9. – С. 73-82.

4. Межвизитная вариабельность артериального давления и риск неблагоприятных исходов у больных, перенесших обострение ишемической болезни сердца / В.А. Бражник, Л.О. Минушкина, А.С. Галявич, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т.27, №2. – С. 206-215.

5. Артериальная гипертензия как причина развития хронической сердечной недостаточности / А.С. Галявич, З.М. Галеева, Л.В. Балеева, [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т.28, №2. – С. 211-217.

6. Воздействие на автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы как стратегическое направление лечения артериальной гипертензии, нарушений ритма и сердечной недостаточности. / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Н.Э. Звартау, [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, №9. – С. 92-104.

7. Галявич, А.С. Домашнее мониторирование артериального давления – ценная возможность успешного контроля артериальной гипертензии в современных реалиях / А.С. Галявич, З.М. Галеева // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т.19, №30. – С. 22-27.



Ведущая организация подтверждает, что соискатель Васильев Владимир Юрьевич не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор

10.09.2024



Д.И. Абдулганиева