

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.014.04,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ "КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 22.10.2024, №19

О присуждении Васильеву Владимиру Юрьевичу, гражданину Российской Федерации ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Хронотерапевтические аспекты эффективности антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией» по специальности 3.1.20 Кардиология принята к защите 25.06.2024, протокол № 13 диссертационным советом 21.2.014.04, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, г. Краснодар, улица Митрофана Седина, д. 4), действующим на основании приказа Министерства науки и высшего образования Российской Федерации № 2112/нк от 14.11.2023.

Соискатель Васильев Владимир Юрьевич, 1983 года рождения. В 2006 году соискатель окончил Харьковский государственный медицинский университет. С 2017 г. по 2021 г. обучался в аспирантуре (заочная форма обучения) на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре госпитальной терапии.

Работает врачом кардиологом во втором кардиологическом отделении государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская больница №4 города Сочи» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре госпитальной терапии.

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, Скибицкий Виталий Викентьевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Стаценко Михаил Евгеньевич (гражданин России), доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой;

2. Хаишева Лариса Анатольевна (гражданка России), доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, заведующий кафедрой – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Казань, в своём положительном отзыве, подписанном Галявичем Альбертом Сарваровичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой кардиологии, указала, что «диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней»..., а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 Кардиология.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Краткая характеристика работ (вид, количество, объем в страницах, творческий вклад в %): статьи в журналах – 3,27,80%; материалы и тезисы конференций – 25,36,82%. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Скибицкий В.В. Солечувствительность и хронофармакотерапия артериальной гипертонии. Возможности повышения эффективности антигипертензивных препаратов: контролируемое рандомизированное исследование / В.В. Скибицкий, В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – № 28, №2. – С. 46-58.

2. Сравнительная характеристика показателей суточного мониторирования артериального и центрального аортального давления, ремоделирования миокарда левого желудочка у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией / В.В. Скибицкий, В.Ю. Васильев, А.В. Фендрикова, С.Н. Пятаков // Системные гипертензии. – 2021. – №18, № 2. – С. 94-100.

3. Скибицкий, В.В. Сравнительная характеристика больных артериальной гипертонией с положительной и отрицательной реакцией на солевую нагрузку в ночное время / В.В. Скибицкий, А.В. Фендрикова, В.Ю. Васильев // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. – Т.4, № 3. – С. 45-51.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы: от Шапошника Игоря Иосифовича, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Дроботя Натальи Викторовны, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В представленных отзывах подчеркивается актуальность и научная значимость выполненной диссертационной работы, позволяющая расширить понимание феномена солечувствительности у пациентов с артериальной гипертонией, а также индивидуализировать проводимую терапию с достижением не только антигипертензивного, но и органопротективного эффекта. Отзывы критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что специалисты указанных организаций являются известными и признанными учеными данной отрасли медицины, что подтверждается наличием соответствующих научных публикаций, размещенных на сайте: <http://www.ksma.ru>.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований **разработаны** оригинальные суждения по оптимизации антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью; **доказана** неодинаковая антигипертензивная и органопротективная эффективность терапии у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью в

зависимости от времени приема препаратов, **введены** новые термины, описывающие динамику артериального давления в ночное время после пробы на солечувствительность – «ночная солечувствительность» и «ночная солерезистентность».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **доказана** роль хронофармакотерапии в повышении антигипертензивной и органопротективной эффективности лечения в первую очередь у солечувствительных пациентов с артериальной гипертонией, вносящая вклад в расширение представления об изучаемом явлении; применительно к проблематике диссертации результативно **использован** комплекс существующих базовых клинических и лабораторных методов исследования, в том числе суточного мониторирования артериального давления с определением центрального аортального давления и сосудистой жесткости; **изложены** положения о неодинаковой эффективности хронофармакотерапии у солечувствительных и солерезистентных пациентов с артериальной гипертонией, **раскрыты** основные межгрупповые различия у солечувствительных больных в зависимости от времени приема препаратов в виде более выраженного снижения периферического и центрального аортального давления, уменьшении сосудистой жесткости, улучшении анатомо-функционального состояния миокарда левого желудочка, повышении скорости клубочковой фильтрации при приеме одного из антигипертензивных препаратов непосредственно перед ночным сном; в случае солерезистентных больных, эффективность антигипертензивной терапии в меньшей степени зависела от времени приема препаратов; **изучена** взаимосвязь времени приема антигипертензивных препаратов солечувствительными пациентами и распространенность прогностически неблагоприятных типов ремоделирования миокарда – концентрическая и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка, **проведена модернизация** алгоритмов антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности пациентов с использованием хронотерапевтических принципов, что позволило достичь не только антигипертензивного эффекта, но и улучшить показатели центральной гемодинамики, уменьшить проявления ремоделирования миокарда левого желудочка и улучшить экскреторную функцию почек.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что **разработаны и внедрены** схемы определения солечувствительности без проведения пробы с водно-солевой нагрузкой, которые могут быть применены на всех этапах оказания медицинской помощи данным категориям пациентов, включая амбулаторно-

поликлиническое звено; **определены** пределы и перспективы применения метода хронотерапии у пациентов с артериальной гипертонией и разной солечувствительностью, **создана** система практических рекомендаций по персонализации проводимой антигипертензивной терапии в зависимости от солечувствительности, **представлены** предложения по дальнейшей разработке темы, применении других групп антигипертензивных препаратов, в том числе в составе фиксированных комбинаций, а также дополнительное выделение группы пациентов с парадоксальной солечувствительностью.

Оценка достоверности результатов исследования **выявила: теория** построена на известных, проверяемых данных; **идея базируется** на анализе клинической и лабораторной медицинской практики и обобщении передового опыта специалистов в области кардиологии; **использованы** данные современных методов исследования, признанные в мировой отечественной науке; **установлено** количественное и качественное соответствие авторских результатов с представленными в независимых источниках по данной тематике; **использованы** современные методы сбора и анализа первичных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении всех этапов исследования, получении исходных клинических, лабораторных и инструментальных данных, обработке и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты диссертацию были высказаны следующие критические замечания и вопросы:

1. В дизайне исследования были сформированы подгруппы, участники которых принимали периндоприл и амлодипин в утренние часы, либо один из препаратов утром, а другой перед сном. Почему не была сформирована группа, где оба препарата принимались в вечернее время?

2. В третьей главе диссертационной работы были представлены сопоставимые показатели периферического и центрального давления у солечувствительных и солерезистентных пациентов на фоне ограничения поступления в организм поваренной соли. Возможно, вместо ресурсоемкого определения солечувствительности, достаточно соблюдения всеми пациентами с артериальной гипертонией рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения нормы потребления поваренной соли – не более 5 г/сутки?

3. В данной исследовательской работе показатели периферического и центрального аортального давления на начальном этапе изучались как на фоне ограничения поваренной соли, так и после водно-солевой нагрузки. Почему

показатели артериальной жесткости оценивались только на фоне ограничения поваренной соли и не продемонстрирована их динамика после пробы на солечувствительность?

4. Чем вы объясняете максимальную эффективность антигипертензивной терапии при приеме препаратов вечернее время?

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

Соискатель Васильев Владимир Юрьевич согласился со всеми замечаниями, убедительно ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы и привел собственную аргументацию:

1. При планировании дизайна диссертационного исследования обсуждалась возможность создания группы пациентов, принимающих периндоприл и амлодипин перед ночным сном так как имеются единичные научные публикации, демонстрирующие безопасность и высокую эффективность данной схемы лечения. Кроме этого, в недавно завершившемся в Канаде многоцентровом исследовании «BedMed» было установлено, что у большинства пациентов даже прием субклинических доз диуретических препаратов в вечернее время не ухудшает качество сна. С другой стороны известно, что прием антигипертензивных препаратов в вечерние часы может способствовать трансформации суточного профиля АД в тип «овердиппер», что может повысить риск развития сосудистых катастроф и травм на фоне ортостатических коллапсов особенно у «хрупких» пациентов. В связи с вышеизложенным, нами было решено воздержаться от совместного назначения периндоприла и амлодипина в вечернее время.

2. Ограничение поступления в организм поваренной соли имеет большое значение. Так, в 1970-е гг. в Финляндии на государственном уровне проводились мероприятия по ограничению потребления поваренной соли до 9 г/сутки. Даже на фоне таких достаточно высоких доз потребления наблюдалось снижение частоты развития инфарктов и инсультов, а также статистически значимое увеличение продолжительности жизни. С другой стороны, применив фиксированный подход в ограничении поваренной соли мы не сможем персонализировать проводимую терапию, выявляя солечувствительную группу пациентов. Кроме этого, в ряде недавних публикаций впервые была описана группа больных с «парадоксальной» солечувствительностью – когда пациенты реагировали повышением артериального давления не на повышенное потребление поваренной соли, а на ее ограничение. По нашему мнению, в вопросе норм потребления в пищу поваренной соли также необходимо соблюдать индивидуализированный

подход.

3. Артериальная жесткость является достаточно малодинамичным показателем и в первую очередь связана со структурой артериальной стенки: фрагментацией эластина и замещением эластина на коллаген. В связи с этим нами проводилась оценка артериальной жесткости на начальном этапе и через 24 недели антигипертензивной терапии.

4. В нашей работе максимальная эффективность антигипертензивной терапии была продемонстрирована в случае приема одного из антигипертензивных препаратов в вечернее время солечувствительными пациентами и объяснялась в первую очередь хронобиологическими ритмами, явлениями ночного прессорного диуреза и натрийуреза. Кроме этого, именно у солечувствительных пациентов чаще встречается генотип GG гена AGTR2, который кодирует белок рецептора к ангиотензину II 2 типа и сопряжен с более высокой эффективностью периндоприла и амлодипина, а также соблюдения низкосолевой диеты. У солерезистентных больных, несмотря на некоторые межгрупповые различия, высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность проводимой терапии, по нашему мнению, в первую очередь была связана с класс-эффектами представителей ингибитора АПФ и антагониста медленных кальциевых каналов.

5. Применение фиксированных комбинаций является одним из рекомендованных вариантов антигипертензивной терапии. По данным исследований «ТРИКОЛОР» и «АВАНГАРД», применение периндоприла и амлодипина в составе фиксированных комбинаций повышает эффективность лечения и приверженность пациентов к назначенной терапии. При этом дизайн нашего исследования, для создания равных межгрупповых условий не позволял назначать фиксированные комбинации препаратов. В это же время, замена в подгруппе утреннего приема препаратов периндоприла и амлодипина на фиксированные комбинации может усилить эффективность лечения. Назначение фиксированной комбинации в вечернее время ограничена риском трансформации суточного профиля в тип «овердиппер».

На заседании 22 октября 2024 года диссертационный совет принял решение за разработку теоретических положений, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, имеющей важное значение для развития кардиологии – оптимизация антигипертензивной терапии с использованием хронотерапевтического подхода у больных артериальной гипертонией с различной солечувствительностью – присудить Васильеву В.Ю. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности

рассматриваемой диссертации 3.1.20. Кардиология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.014.04  
профессор, академик РАН

Порханов  
Владимир Алексеевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.014.04  
профессор



Гуменюк  
Сергей Евгеньевич

*22.10.2024*