

Федеральное государственное  
бюджетное научное учреждение  
**«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**  
(Томский НИМЦ)

Адрес юридического лица: Набережная реки  
Ушайки ул., д. 10, Томск г., Томская область, 634050  
Тел.: 8 (3822) 51 22 28  
E-mail: center@tnimc.ru

ОКПО 01895186, ОГРН 1027000861568,  
ИНН / КПП 7019011979 / 701701001

22.11.2024 № 02-1539  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**  
Директор Федерального  
государственного бюджетного  
научного учреждения «Томский  
национальный исследовательский  
медицинский центр Российской  
академии наук», доктор  
биологических наук, профессор,  
академик РАН Степанов В.А.



2024 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научной и практической значимости диссертационной работы Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Во всем мире сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смертности населения, что составляет около половины всех случаев смерти. Сердечная недостаточность, являясь, как правило, финальной частью сердечно-сосудистого континуума, приводит к смерти каждого второго пациента в течение 5 лет после постановки диагноза. Наибольшую опасность для этих больных представляет период декомпенсации, многократно увеличивающий риски летальных исходов. Пациенты с острой сердечной недостаточностью нуждаются в срочном обследовании с последующим началом или усилением лечения, в том числе внутривенной терапии. Острая сердечная недостаточность является ведущей причиной госпитализаций у лиц старше 65 лет и связана с высоким уровнем смертности и повторной госпитализации. Внутрибольничная

летальность колеблется от 4% до 10%. Годичная смертность после выписки может составлять 25-30%, при этом уровень смертности или повторной госпитализации может достигать >45%.

Клиническая тяжесть и госпитальная траектория определяются сложным взаимодействием между провоцирующими факторами, лежащим в основе сердечным субстратом и сопутствующими заболеваниями пациента. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность по-прежнему остается заболеванием с не до конца изученной патофизиологией и ограниченными возможностями лечения.

При этом важно отметить, что арсенал средств лечения хронической сердечной недостаточности, пусть с невысокой скоростью, но продолжает расширяться, и перечень рекомендуемых методов лечения является надежным, этого нельзя сказать о лечении острой сердечной недостаточности.

В последние годы появилась доказательная база о положительном влиянии представителей класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (SGLT2) на выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Эти препараты включены в протокол так называемой квадротерапии хронической сердечной недостаточности.

Вместе с тем, подходы к лечению острой декомпенсации сердечной недостаточности продолжают оставаться весьма консервативными. Успех ингибиторов SGLT2 при хронической сердечной недостаточности стали проверять и в острых ситуациях. Например, в недавнее исследование SOLOIST-WHF рандомизировано 1222 клинически стабильных пациентов с диабетом 2 типа, которые были недавно госпитализированы из-за острой сердечной недостаточности, больные получали сотаглифлозин или плацебо. Начало приема ингибитора SGLT2 до или вскоре после выписки привело к значительному снижению госпитализаций и срочных визитов к врачу по поводу сердечной недостаточности.

В то же время, открытых вопросов, связанных с использованием ингибиторов SGLT2 при острой сердечной недостаточности, остаётся множество. Это обусловлено как недостаточностью сравнительных исследований относительно сроков инициации лечения, ограниченностью информации по

метаболическим эффектам терапии, потребностью в накоплении клинической доказательной базы для включения этой новой медицинской технологии в клинические рекомендации.

В этой связи, диссертационная работа Голубовской Д.П., направленная на оптимизацию медикаментозной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности с использованием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина с целью улучшения краткосрочного и среднесрочного прогноза, а также оценку факторов неблагоприятного течения заболевания после эпизода декомпенсации, является актуальной и представляет не только научный интерес, но и практическую значимость.

### **Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные результаты, полученные Голубовской Д.П. в диссертационной работе, отличаются новизной и актуальностью. Автором впервые доказана эффективность (по сокращению случаев неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая летальные исходы) и безопасность (отсутствие нежелательных явлений и побочных эффектов) раннего (с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности) назначения ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина при отсутствии у пациентов признаков гемодинамической нестабильности, независимо от фенотипа сердечной недостаточности и статуса углеводного обмена.

Впервые доказан нефропротективный эффект эмпаглифлозина в течение 3 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Впервые установлено благоприятное влияние раннего начала терапии эмпаглифлозином на структурно-функциональные параметры сердца, включая систолическую функцию левого и правого желудочков в течение 12 месяцев после острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Установлены факторы риска неблагоприятных исходов, включая летальные, для годового периода после острой декомпенсации сердечной недостаточности с определением значения терапии эмпаглифлозином.

Впервые установлено повышение риска летального исхода при отсутствии

приема эмпаглифлозина, начиная с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Достоверность результатов диссертационного исследования определена корректно сформулированными задачами исследования, современными и валидными лабораторными, клинико-инструментальными методами исследования, сопоставимостью и достаточным объемом изучаемых групп (92 пациента). Характеристика выборки, критерии включения и исключения были определены исходя из задач исследования. Выводы и основные положения диссертации следуют из полученных результатов, подтверждены современными методами статистического анализа.

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения хронической и острой сердечной недостаточности. Получение исходных данных, анализ и обработка выполнены непосредственно автором.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы приведенными исследованиями и могут служить руководством в работе врачей-кардиологов и врачей-терапевтов, занимающихся ведением пациентов с сердечной недостаточностью на стационарном и амбулаторном этапах.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Голубовской Д.П., не вызывают сомнений.

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

Автор на достаточном объеме клинического материала (92 пациента) с использованием современных и корректных методов исследования достиг поставленной цели, выполнив задачи исследования. Выводы диссертационного исследования полностью соответствуют поставленным задачам и основным положениям, выносимым на защиту.

Выводы и практические рекомендации, основанные на полученных данных успешно внедрены в практическую деятельность Федерального государственного

бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Кузбасский клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», а также в образовательный процесс на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Результаты диссертационного исследования Голубовской Д.П. позволяют расширить теоретические представления о факторах риска неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. В настоящей работе выявлены диагностически значимые параметры, ассоциированные с риском развития неблагоприятного исхода в течение года после острой декомпенсации, установлен наименее благоприятный период (первые 3 и 6 месяцев) после выписки из стационара. Полученные результаты об эффективности (клинической, гемодинамической, метаболической) и безопасности применения эмпаглифлозина у гемодинамически стабильных пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности с первых суток госпитализации в течение 12 месяцев наблюдения, а также о благоприятном влиянии препарата на краткосрочный и среднесрочный прогноз (госпитальный этап, 3 и 6 месяцев после эпизода декомпенсации) определяют значимость проведенного исследования для науки и практики.

### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные новые знания и выводы диссертационной работы целесообразно использовать в практическом здравоохранении — кардиологических и терапевтических отделениях, занимающихся лечением пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, а также в амбулаторных подразделениях, осуществляющих диспансерное наблюдение за этой группой больных.

Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют рекомендовать прием ингибитора SGLT2 эмпаглифлозина (в дозе 10 мг/сут) с первых суток острой декомпенсации сердечной недостаточности при условии гемодинамической стабильности пациента (систолическое артериальное давление не менее 90 мм рт. ст., сохраненный диурез (не менее 4 мл в час), отсутствие показаний для инотропной поддержки). Полученные данные о факторах риска неблагоприятного исхода у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (мужской пол, факт повторной декомпенсации в течение 6 месяцев до текущего ухудшения, структурные параметры сердца – конечно-диастолический индекс левого желудочка, индексированная площадь правого желудочка в диастолу) позволяют более эффективно планировать программы вторичной профилактики неблагоприятного исхода.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании Голубовской Д.П., целесообразно использовать в обучении студентов медицинских вузов и в постдипломном образовательном процессе у ординаторов, аспирантов, практикующих врачей и слушателей курсов повышения квалификации. Выводы, основные положения и практические рекомендации диссертации могут быть использованы в практической деятельности врачей терапевтов, кардиологов, как в амбулаторном, так и в стационарном звене.

При анализе диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Уточните, каким образом исключали ОКС у больных ОДСН?
2. Каким образом регистрировали эпизоды бессимптомной гипотонии?
3. В 54% случаев причиной ОДСН в выборке была ИБС. Уточните, пожалуйста, анатомию коронарного атеросклероза, охарактеризуйте процедуры реваскуляризации у этих больных. Как это влияло на конечные точки?

### **Заключение**

Диссертационная работа Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи по оценке

клинических, гемодинамических, метаболических эффектов эмплаглифлозина и влияния на прогноз у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности, имеющая значение для развития медицины.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Голубовской Д.П. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология (медицинские науки).

Диссертация, автореферат и отзыв о научно-практической ценности диссертации Голубовской Д.П. обсуждены и одобрены на заседании отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 11 от 14.11.2024 г.).

Заместитель директора по научной и лечебной работе,  
заведующий отделением неотложной кардиологии  
Научно-исследовательского института кардиологии –  
филиала Федерального государственного бюджетного научного  
учреждения «Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»,  
доктор медицинских наук,  
профессор

Рябов Вячеслав Валерьевич

Подпись д.м.н., профессора Рябова В.В. подтверждаю,  
Ученый секретарь Томского НИМЦ,  
кандидат биологических наук



И.Ю. Хитринская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, д. 10, +7(3822) 51-22-28, center@tnimc.ru, <https://www.tnimc.ru/>

В диссертационный совет 24.1.175.01, созданный при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, г. Кемерово, бульвар имени академика Л.С. Барбараша, стр. 6)

### СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Голубовской Дарьи Петровны на тему «Влияние на прогноз и метаболические эффекты эмпаглифлозина у пациентов с острой сердечной недостаточностью», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20 – Кардиология

|   |  |
|---|--|
| Полное название ведущей организации   | Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»   |
| Сокращенное название ведущей организации  | Томский НИМЦ   |
| Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации                         | Степанов Вадим Анатольевич, доктор биологических наук, профессор, академик РАН, директор   |
| Сокращенное название структурного подразделения ведущей организации   | НИИ кардиологии Томского НИМЦ  |
| Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание директора структурного подразделения ведущей организации | Попов Сергей Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии Томского НИМЦ  |
| Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание  | Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, и.о. заведующего отделением неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского |



|   |   |
|---|---|
| руководителя структурного подразделения, в котором будет заслушиваться отзыв ведущей организации      | НИМЦ  |
| Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации | Рябов Вячеслав Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, и.о. заведующего отделением неотложной кардиологии НИИ кардиологии Томского НИМЦ |

Адрес ведущей организации

|          |                         |
|----------|-------------------------|
| Индекс   | 634050                  |
| Объект   | Россия, Томская область |
| Город    | Томск                   |
| Улица    | Набережная реки Ушайки  |
| Дом      | 10                      |
| Телефон  | +7(3822) 51 22 28       |
| e-mail   | center@tnimc.ru         |
| Web-сайт | http://tnimc.ru/        |

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (10 - 15 публикаций):

1. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности / В. Ю. Мареев, А. А. Гарганеева, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Васюк, А. С. Галявич, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, О. М. Драпкина, Д. В. Дупляков, Ж. Д. Кобалава, Н. А. Козиолова, Е. А. Кужелева, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников, Я. А. Орлова, Н. Б. Перепеч, М. Ю. Ситникова, А. А. Скворцов, В. В. Скибицкий, А. И. Чесникова // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 12. – С. 13–47.

2. Резолюция онлайн совещания экспертов Российской Федерации по результатам исследования EMPEROR-REDUCED «эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» / Г. П. Арутюнов, А. Г. Арутюнов, Е. И. Тарловская А. С. Аметов, Н. Г. Виноградова, А. А. Гарганеева, М. Г. Глезер, И. В. Жиров, М. В. Ильин, Н. А. Козиолова, А. О. Конради, А. Ю. Лебедева, Ю. М. Лопатин, С. В. Недогода, В. В. Салухов, М. Ю. Ситникова, С. Н. Терещенко, С. Н. Толстов, Ю. Ш. Халимов, Н. Р. Хасанов, А. И. Чесникова,

В. Гига, М. Пакер // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 11. – С. 126–130.

3. Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» по результатам исследования EMPEROR-Reduced / О. Л. Барбараш, А. А. Гарганеева, Н. Г. Гоголашвили А. А. Ефремушкина, С. Л. Жарский, В. В. Кашталап, О. Ю. Кореннова, С. А. Макаров, В. А. Невзорова, К. В. Протасов, С. А. Устюгов, О. Ю. Шабельникова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 103–108.

4. Прогрессирующая (advanced) сердечная недостаточность / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, И. Д. Беспалова, Е. В. Калюжина, Н. Н. Терентьева, О. Ф. Сибирева, Е. В. Гракова, В. Ю. Усов, М. А. Осипова // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 129–146.

5. Согласованное мнение экспертов по поводу лечения дефицита железа у стабильных и декомпенсированных больных хронической сердечной недостаточностью / Ю. В. Мареев, С. Р. Гиляревский, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. М. Лопатин, А. А. Гарганеева, Д. В. Дупляков, Ж. Д. Кобалава, Е. З. Голухова, Н. А. Козиолова, А. В. Панов, Т. А. Лелявина, О. М. Драпкина, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2021. – Т. 61, № 4. – С. 73–78.

6. Прогнозирование 5-летней выживаемости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и имплантированными устройствами для сердечной ресинхронизирующей терапии / А. М. Солдатова, В. А. Кузнецов, Е. А. Горбатенко, Т. Н. Енина, Л. М. Малишевский // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 6. – С. 67–74.

7. Динамика биомаркеров кардиоваскулярного риска и цитокинов у больных с декомпенсированной сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза при наличии и отсутствии миокардита / О. Н. Огуркова, Е. В. Кручинкина, А. М. Гусакова, Т. Е. Сулова, В. В. Рябов // Медицинская иммунология. – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 839–844.

8. Сваровская, А. В. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность - современный взгляд на механизмы развития / А. В. Сваровская, А. А. Гарганеева // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 3. – С. 267–274.

9. Роль маркеров фиброза в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сердечной недостаточностью / Е. В. Гракова, К. В. Копьева, А. Т. Тепляков, Л. К. Исаков, М. Н. Синькова, Н. И. Тарасов // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27, № 7. – С. 76–82.

10. Резистентность к диуретикам у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: механизмы, профилактика и преодоление / В. В. Калюжин, А. Т. Тепляков, И. Д. Беспалова, Е. В. Калюжина, Н. Н. Терентьева, И. К. Лившиц, В. Л. Останко, Е. В. Гракова, К. В. Копьева, В. Ю. Усов, Н. П. Гарганеева, Ю. В. Горелова // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 152–167.

11. Кучер, А. Н. Эпигенетические факторы сердечной недостаточности (обзор) / А. Н. Кучер, М. С. Назаренко // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2023. – Т. 38, № 4. – С. 61–69.

12. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов, госпитализированных в кардиологический стационар в 2002 и 2021 годах: сравнительный анализ распространенности, клинического течения и медикаментозной терапии / А. А. Гарганеева, О. В. Тукиш, К. Н. Витт, Ю. В. Мареев, Е. А. Кужелева, В. В. Рябов, М. Ю. Кондратьев, Е. Е. Сыромятникова, Б. Б. Доржиева, В. Ю. Мареев // Кардиология. – 2024. – Т. 64, № 3. – С. 3–10.

13. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса / К. Н. Витт, Е. А. Кужелева, О. В. Тукиш, М. В. Солдатенко, М. Ю. Кондратьев, О. Н. Огуркова, Т. Е. Сулова, А. А. Гарганеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, № 2. – С. 35–43.

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, научные руководители соискателя ученой степени, не являются ее сотрудниками.

Не имеют научных работ по теме диссертации подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

В Томском НИМЦ не ведутся научно-исследовательские работы, по которым соискатель ученой степени является руководителем или работником организации-заказчика или исполнителем (соисполнителем).

Зам. директора по научной работе

Федерального государственного

бюджетного научного учреждения

«Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук»

доктор биологических наук, профессор РАН

И.Н. Лебедев

22. ноября. 2024

