

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора заведующего кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М.С.Кушаковского, ректора Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Сайганова Сергея Анатольевича на диссертационную работу Лелявиной Татьяны Александровны «Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиологическое обоснование и оценка эффективности», представленную к защите на соискание учёной степени доктора наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

**Актуальность работы.** Диссертационная работа Лелявиной Татьяны Александровны выполнена с позиций изучения фундаментальной патофизиологии, морфологии и биохимии нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке при сердечной недостаточности и посвящена комплексной оценке безопасности и эффективности персонализированной физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью. На современном этапе проблема диссертационного исследования Лелявиной Т.А. является очень важной, поскольку физическая реабилитация недостаточно часто назначается больным с данной патологией. Возможно, это объясняется низкой информированностью врачей амбулаторного звена о необходимости, безопасности и эффективности физических тренировок у больных хронической сердечной недостаточностью. При этом до сих пор комплексного сравнительного анализа эффективности длительных аэробных тренировок различной интенсивности на достаточно большой выборке больных ХСН не проводилось. В связи с этим диссертационное исследование Лелявиной Т.А. является безусловно актуальным и представляет несомненную научную ценность для развития современной кардиологии.

**Научная новизна.** В своей работе Лелявина Т.А. получила ряд новых научных данных. Во-первых, в работе впервые продемонстрирован новый

подход к выделению последовательных этапов истощения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке у здоровых лиц и у больных ХСН. Это позволило автору разработать способ персонализированного расчета интенсивности аэробных тренировок в режиме «без утомления» больным ХСН. Показано, что гиперактивность эргорефлекса ассоциирована с большей выраженностью хронической сердечной недостаточности, сниженной толерантностью к физической нагрузке, активностью системного воспаления, что дает возможность применения активности эргорефлекса в качестве дополнительного неинвазивного маркера адаптации к физической нагрузке, оценки тяжести сердечной недостаточности. Новыми являются данные о сохранности регенераторного потенциала стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры в стандартизированных условиях *in vitro* у пациентов с ХСН. Диссертантом впервые на большой выборке больных ХСН III ФК показано, что длительные аэробные тренировки, интенсивность которых рассчитана на основании определения лактатного порога являются более эффективными в лечении хронической сердечной недостаточности. В результате у пациентов с ХСН III ФК повышалась толерантность к физической нагрузке, снижалась активность эргорефлекса и системного воспаления, улучшалось качество жизни. При этом тренировочная ходьба продолжительностью более 90 минут в сутки, режим которой был рассчитан на основании определения лактатного порога, способствовала активации физиологической инверсии ремоделирования миокарда.

**Значимость полученных результатов для наук и практики.** Диссертация Т.А. Лелявиной характеризуется несомненной научной ценностью. В частности, полученные результаты вносят весомый вклад в существующие представления о нарушениях компенсаторно-

приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке при сердечной недостаточности, о важнейшей роли изменений поперечнополосатой мышечной ткани в патогенезе и прогрессировании ХСН. Одновременно, полученные данные позволяют с новых научных позиций подойти к персонализации подбора режима физической реабилитации больных с выраженной сердечной недостаточностью. Кроме того, полученные данные являются важным дополнением современных представлений о возможности физиологической инверсии ремоделирования миокарда.

Работа имеет важное значение для практического здравоохранения. Её результаты могут быть использованы в терапевтических и кардиологических отделениях стационаров, на поликлиническом, амбулаторном этапах ведения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кроме того, материалы диссертации могут быть рекомендованы к включению в курсы лекций по патофизиологии сердечно-сосудистой системы, реабилитологии. Подтверждением прикладного значения работы Т.А. Лелявиной является использование полученных результатов в учебном процессе на кафедре патофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России и на кафедре факультетской терапии СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова.

**Степень обоснованности, достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации.** Основные положения, выносимые на защиту, и выводы диссертационной работы Лелявиной Т.А. являются обоснованными как результатами проведенного собственного исследования, так и общепринятыми концепциями современной патофизиологии хронической сердечной недостаточности, а также представлениями о механизмах адаптации человека к физическим нагрузкам.

Поставленные в работе задачи решены с использованием валидных и общепринятых методик (эргоспирометрия или кардиореспираторный тест, эхокардиография) на репрезентативной выборке испытуемых (510 человек). Автором получен большой объем данных, математический анализ которых выполнен корректно с помощью современных статистических методов. Достоверность результатов исследования никаких сомнений не вызывает.

**Анализ содержания работы.** Диссертационная работа Лелявиной Т.А. написана хорошим литературным языком, изложена на 280 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методики исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений. Список литературы включает 535 источников, из них 498 иностранных. Диссертационная работа проиллюстрирована 39 рисунками и 18 таблицами.

Во введении автор описывает актуальность имеющейся научной проблемы, формулирует цель, задачи исследования. Первая глава диссертационной работы является Обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. В частности, достаточно подробно описано влияние структурно-функциональных изменений мышечной ткани – миопатии сердечной недостаточности – на патогенез и прогрессирование данного патологического состояния. Также в обзоре литературы рассматриваются материалы публикаций, посвященных исследованию активности эргорефлекса, механизмам развития ремоделирования миокарда у больных сердечной недостаточностью. Содержание обзора свидетельствует о хорошем знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что также подтверждается цитированием большого количества статей, опубликованных в течение последних 5-10 лет.

Во второй главе («Методика исследования») автором подробно описаны использованные методы исследования: методика выполнения кардиореспираторного тестирования, методика исследования эргорефлекса, персонализированный способ расчета режима физической реабилитации. Автор использовал адекватные методы статистического анализа, что позволило получить достоверные репрезентативные данные. В ходе исследования были соблюдены биоэтические принципы проведения исследований с участием человека. Все сказанное позволяет охарактеризовать методический уровень работы как соответствующий требованиям современной медицинской науки.

Результаты исследования представлены в трех главах. В главе 3 изложено патофизиологическое обоснование персонализированного расчета режима физической реабилитации с помощью анализа нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и их ассоциации с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности у больных хронической сердечной недостаточностью. Глава 4 посвящена изучению активности эргорефлекса у больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функционального класса, ассоциации гиперактивности эргорефлекса со степенью нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности. В главе 5 описан сравнительный анализ безопасности и эффективности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности в отношении модифицируемых клинических проявлений хронической сердечной недостаточности. Материал изложен четко и последовательно, хорошо иллюстрирован и, что важно, отдельные параграфы внутри глав начинаются и завершаются лаконичными обобщениями.

Результаты исследования подробно обсуждены в главе 6 «Обсуждение результатов». Эта глава заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой глубокий и всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных фактов. В процессе трактовки результатов Т.А.Лелявина опирается на имеющиеся в литературе данные относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственные идеи о причинах и механизмах нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке и роли поперечнополосатой мышечной ткани в развитии ХСН. Автор обосновал возможность инициации инверсии ремоделирования скелетной мускулатуры и миокарда в ответ на длительные персонализированные аэробные тренировки у больных ХСН III ФК.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

**Общая оценка работы и ее соответствие требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.** Диссертация Лелявиной Т.А. представляет собой важное с научной и практической точки зрения исследование, соответствующее статусу научно-квалификационного труда. Полученные в диссертационной работе данные отражены в 12 статьях в журналах, включённых в перечень ВАК России и рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Материалы диссертации докладывались на 35 научных конференциях и съездах всероссийского и международного значения, что говорит о должном уровне их апробации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

### **Вопросы и замечания по содержанию диссертации.**

Несмотря на многочисленные достоинства диссертации, в процессе знакомства с работой возник ряд вопросов.

1. В работе исследованы взаимосвязи степени нарушения Ассоциация степени нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке с множеством факторов от функционального класса сердечной недостаточности до длительности течения ХСН, однако нет данных по исследованию возможной ассоциации с фракцией выброса левого желудочка. Возможно ли, по мнению автора, влияние фракции выброса на лактатный порог?

2. Почему диссертант ограничилась исследованием безопасности и эффективности аэробных тренировок только у пациентов с ХСН III ФК, при этом распространяя в практических рекомендациях (1 и 5 пункты) показания к тренировкам с интенсивностью  $25-30 \text{ VO}_{2\text{peak}}$  для всех больных с ХСН?

3. В исследование безопасности и эффективности аэробных тренировок у пациентов с ХСН III ФК включали пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45%. Не было ли различий в эффективности тренировок у пациентов с более низкими и более высокими значениями показателя?

Сформулированные вопросы не влияют на общую положительную оценку работы, носят дискуссионный характер и являются пожеланиями по дальнейшему планированию исследований.

### **Заключение**

Диссертационная работа Лелявиной Татьяны Александровны «Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиологическое обоснование и оценка эффективности» на соискание ученой степени доктора наук по специальности

3.1.20 – кардиология является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне, в которой содержится новое решение актуальной для современной кардиологии научной проблемы: разработка научно-обоснованной методики расчета режима физической реабилитации больным хронической сердечной недостаточностью.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью соответствует критериям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. От 01.10.2018, с изм. От 26.05.2020), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор, Лелявина Татьяна Александровна, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

«28» октября 2022 г.

**Официальный оппонент**

зав. кафедрой госпитальной терапии  
и кардиологии им. М.С.Кушаковского,  
ректор ФГБОУ ВО СЗГМУ  
им. И.И.Мечникова Минздрава России  
д.м.н. профессор



С.А.Сайганов

Подпись д.м.н. проф. С.А.Сайганова заверяю  
Ученый секретарь ФГБОУ ВО СЗГМУ СЗГМУ  
им. И.И. Мечникова Минздрава России  
д.м.н.



Е.А.Трофимов