

Отзыв официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора, заведующего клиническим отделом сердечно-сосудистой патологии ФГБУ ВЦЭРМ имени А.М. Никифорова, Хирманова Владимира Николаевича на диссертационную работу Лелявиной Татьяны Александровны «Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиогическое обоснование и оценка эффективности», представленную к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология

Актуальность исследования

Рецензируемая работа посвящена актуальной и мало изученной кардиологической проблеме - созданию системы персонализированного выбора режимов физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной сократительной функцией миокарда.

Заболеваемость хронической сердечной недостаточностью растет в нашей стране, как и в большинстве других стран. Это патологическое состояние характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, его лечение всё еще не совершенно и требует больших затрат материальных и иных ресурсов. В последние десятилетия активно совершенствуются возможности лекарственного, хирургического и инструментального лечения хронической сердечной недостаточностью. Однако совсем мало внимания в кардиологической науке уделяется развитию теоретических представлений о физической реабилитации больных сердечной недостаточностью и научной разработке программ такого лечения. С этой лакуной в науке и связано плохое состояние физической реабилитации на практике.

Несмотря на существование множества концепций патогенеза сердечной недостаточности, ни одна из них не может полностью объяснить

сложности механизмов развития данного патологического состояния. Более того, новые концепции зачастую фрагментарны и вторичны по отношению к тем или иным успехам фармакотерапии, которую они зачастую лишь разъясняют *post factum*. Кроме того, патофизиологические концепции обычно лишены прочного фундамента физиологических представлений. Это в полной мере относится к представлениям о взаимном влиянии состояния скелетной мускулатуры, двигательной активности на структуру и функцию системы кровообращения в норме и при заболеваниях, в частности, при сердечной недостаточности,

Важнейшую роль в таком регуляторном взаимодействии играет эргорефлекторный механизм, анатомически и функционально встроенный отдельными своими звеньями в скелетную мускулатуру, периферическую и центральную нервную систему, а также в миокард и интегрирующий их. Физическая активность является условием правильной настройки активности эргорефлексов, а специальные, индивидуально рассчитанные физические тренировки должны стать перспективным направлением в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Для того, чтобы оно было безопасным и эффективным требуется научно обоснованная методика расчета режима физической реабилитации. Итак, можно считать вполне актуальным данное диссертационное исследование, целью которого было «разработать патофизиологически обоснованный подход к расчету программ персонализированных физических тренировок и оценить их безопасность и эффективность у больных сердечной недостаточностью».

Научная новизна исследования

Научная новизна представленной работы заключается в том, что в репрезентативной группе больных хронической сердечной недостаточностью впервые была исследована активность эргорефлекса - исходно и в динамике -

на фоне аэробных тренировок различной интенсивности. Показаны значимые связи активности эргорефлекса с выраженностью клинических проявлений сердечной недостаточности, толерантностью к физической нагрузке, активностью системного воспаления и выраженностью ремоделирования миокарда. Обоснована возможность применения оценки активности эргорефлекса в качестве маркера тяжести сердечной недостаточности и эффективности физической реабилитации. Установлено, что регулярные физические тренировки с интенсивностью на уровне 25-30% объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки, более эффективны в отношении динамики активности эргорефлекса, выраженности сердечной недостаточности, толерантности к физической нагрузке, качества жизни, активности отдельных маркеров системного воспаления и активации инверсии ремоделирования миокарда по сравнению тренировками, интенсивность которых устанавливалась на уровне 60% объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки. Впервые показано, что в стандартизованных условиях *in vitro* регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой мускулатуры пациентов с хронической сердечной недостаточностью сохранен и не отличается от такового у стволовых клеток здоровых добровольцев. Таким образом, полученные в ходе настоящей работы результаты научно обосновывают необходимость назначения больным хронической сердечной недостаточностью регулярных аэробных тренировок с интенсивностью на уровне 25-30% объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки, т.е. вдвое ниже официально рекомендованной (60% этого объема).

Практическая значимость исследования

На основании результатов поэтапного анализа компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации организма к физической нагрузке

сформулирован оптимизированный метод индивидуального расчета режима физической реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью третьего функционального класса. Результаты исследования имеют большое практическое значение, так как позволяют повысить безопасность и эффективность регулярных аэробных тренировок больных сердечной недостаточностью и, что очень важно, повысить приверженность пациентов к выполнению врачебных рекомендаций, касающихся физической реабилитации. На основании выполненной работы был также разработан метод индукции физиологического обратного ремоделирования миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью третьего функционального класса. По теме диссертационной работы защищено 3 патента и зарегистрирована база данных.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена в традиционном стиле на 273 страницах, состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций, описания перспектив дальнейшей разработки темы.

Во введении убедительно обоснована актуальность исследования и приведены все необходимые характеристики, включая основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава представляет собой не просто великолепный обзор литературы по проблеме сердечной недостаточности и о возможностях физической реабилитации при этом патологическом состоянии, но и хорошо структурированную концепцию исследования с его ключевыми идеями и понятиями: миопатия при сердечной недостаточности, мышечные эргорефлексы, резервы адаптации к физическим нагрузкам, их оценка и управление ими.

Во второй главе исчерпывающим образом описаны материал, методы, дизайн исследования. Три последующие главы включают собственные данные, значительная их часть представлена в таблицах, комментарии интересны, точны и уместны, поэтому вновь полученные научные факты воспринимаются ясно, чему способствует и множество хороших иллюстраций.

В третьей главе показана последовательность компенсаторно-приспособительных реакций скелетной мускулатуры, дыхательной и сердечно-сосудистой системы у здоровых и больных сердечной недостаточностью при выполнении физических нагрузок, причем внимание было сконцентрировано на уровне и динамике поглощения кислорода и выработки лактата в соотношении со стадией заболевания и уровнем нагрузок. Показано ключевое значение лактатного порога (скачкообразного прироста концентрации лактата в крови) для оценки резервов приспособления к нагрузкам и корреляция этого показателя со стадией сердечной недостаточности.

В четвертой главе дана характеристика активности эргорефлекса у больных сердечной недостаточностью 2-4 функционального класса. Установлена связь активности эргорефлекса с тяжестью клинических проявлений сердечной недостаточности - активность рефлекса выше у пациентов с большей выраженностью сердечной недостаточности и с меньшей толерантностью к физической нагрузке. Это позволило сделать вывод о диагностической значимости этого показателя и целесообразности его использования при физической реабилитации.

Крупная и важнейшая пятая глава посвящена многостороннему анализу безопасности и эффективности персонализированных аэробных тренировок различной интенсивности, основанному на множестве клинических, биохимических, морфологических критериев: выраженность симптомов хронической сердечной недостаточности, адаптивность респираторной

системы, переносимость физических нагрузок, активность системного воспаления, структурно-функциональное состояние миокарда поперечно-полосатой мускулатуры, активность эргорефлекса. При столь тщательной оценке было убедительно продемонстрировано преимущество как в безопасности, так и в эффективности персонализированных аэробных тренировок с учётом лактатного порога - при интенсивности в 25-30 % от объёма кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки, нежели 60 % этого объёма. Необходимо подчеркнуть важность и фундаментальный характер научных данных, представленных в этой главе специальных разделов исследования, где на биопсийном материале выполнен структурно-функциональный анализ состояния ткани скелетных мышц у больных при хронической сердечной недостаточности и была выявлена благоприятная динамика этих нарушений на фоне длительных персонализированных аэробных тренировок. Кроме того, установлен благоприятность регенераторного потенциала стволовых клеток этой ткани при хронической сердечной недостаточности. И наконец, в этой главе представлен транскриптомный анализ, он открыл молекулярные механизмы регенерации и санации мышечной ткани при проведении специальной физической реабилитации.

В заключительной главе представлено детальное обсуждение вновь полученных данных, которые рассмотрены как с точки зрения ранее установленных научных фактов, так и в широком ракурсе знаний, накопленных автором исследования при осмыслении её результатов.

Степень обоснованности научных положений, выводов

Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертационного исследования основаны на данных обследования и наблюдения недостаточностью в условиях весьма квалифицированного

клинического исследовательского центра крупной выборки пациентов хронической сердечной и полностью научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Вопросы по содержанию диссертации

Диссертационная работа охватывает все основные аспекты поставленной научной проблемы. Она опирается на тщательно разработанную и весьма современную методологическую базу, содержит последовательный анализ, отличается концептуальностью и взаимосвязанностью выводов. Как и всякое содержательное и интересное исследование оно порождает вопросы. Вот некоторые из них, ответы на которые хотелось бы услышать при публичной защите диссертации:

1. Почему исследование активности эргорефлекса проводилось только у пациентов с сердечной недостаточностью (причем 2-3, но не первого функционального класса) и не было выполнено у здоровых добровольцев? На каком этапе болезни происходит поломка рефлекса?
2. Чем объясняется большая приверженность больных сердечной недостаточностью к выполнению аэробных тренировок с интенсивностью 25-30% объема кислорода, поглощенного на пике физической нагрузки_к, по сравнению с тренировками, режим которых ориентирован на 60-процентный пиковый объем? Сколь значительно приверженность влияет на результаты в данном случае?
3. Чем можно объяснить парадокс: регенераторный потенциал стволовых клеток поперечнополосатой скелетной мускулатуры больных сердечной недостаточностью в условиях *in vitro* сохранен, но прогрессирование сердечной недостаточности зачастую сопровождается атрофией мускулатуры?

Сформулированные вопросы не снижают положительную оценку работы, но являются пожеланием дальнейшего развития созданного научного направления.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы кардиологических отделений №3, №8 и амбулаторной службы, а также учебный процесс кафедры патофизиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Полнота публикаций в печати

Содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 73 научных работах соискателя, в том числе в 18 статьях в журналах, рекомендованных ВАК, 7 статьях в зарубежных изданиях. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на международных и российских конференциях: на 3-ем всемирном конгрессе по сердечной недостаточности, Стамбул, Турция; на конгрессах ОССН с международным участием в 2014 г., 2017 - 2021г.г., Москва; на всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Безопасный спорт", 2014 г.; на форуме молодых кардиологов и Всероссийской научной сессии молодых ученых 1-2 июня 2018 г., г. Кемерово; на IX Всероссийской Конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского, «Новые подходы к изучению классических проблем», Москва, 18-21 марта 2019 г.; на IV Национальном конгрессе по регенеративной медицине, Москва 20-23 ноября 2019 г.; на Форуме Молодых кардиологов, Самара, 2020 г.; на IV Петербургском инновационном форуме, Санкт-Петербург, 27-29 мая 2021 г.;

на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности в 2013-2021 г.г.; на Всемирном конгрессе кардиологов, 2014 г.; на Европейских конгрессах по реабилитации, 2014 г., 2015г., 2016 г.; на Конференции молодых ученых СЗ ФМИЦ им. В.А. Алмазова, апрель 2015г.; на Конгрессах европейского общества кардиологов в 2017 - 2020 г.г.; на Алмазовском медицинском молодежном форуме, май 2019г.; на 12 интернациональной конференции по кахексии и патологии мышечной ткани, 2019 г., Германия; на III Инновационном петербургском медицинском форуме, 2020 г., Санкт-Петербург; на Российском национальном конгрессе кардиологов с международным участием в 2017 г., Санкт-Петербург, 2018, г. Москва, Екатеринбург, 2019 г., Казань, 2020 г., Санкт-Петербург, 2021 год.

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: расчета режима персонализированных физических тренировок больным хронической сердечной недостаточностью. Внедрение новых, научно обоснованных методик персонализированного подхода в подборе интенсивности физических нагрузок больным сердечной недостаточностью вносит значительный вклад в медицинскую науку и практику здравоохранения. 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 диссертационной работы, Лелявина Т.А., заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20 – кардиология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной
медицины имени А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации
по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации
последствий стихийных бедствий
клинический отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

(специальность: 3.1.20-кардиология)

Хирманов В.Н.

194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2.
Телефон +7 (812) 6075917
e-mail: vkhirmanov@mail.ru

« 12 » июля 2022 г.

Подпись Хирманова Владимира Николаевича заверяю
дата

Анна Николаевна Коробькина
МЧС России Санкт-Петербург
Смирнова Вн