

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по научной работе  
доктор медицинских наук доцент  
Е.В. Ивченко

«22» Июль 2022 г.  
рег. № \_\_\_\_\_

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Лелявиной Татьяны Александровны «Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиологическое обоснование и оценка эффективности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология

**Актуальность темы выполненной работы и её связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.**

Разработка новых подходов в лечении хронической сердечной недостаточности с учетом особенностей патогенеза данного патологического состояния является актуальной проблемой современной кардиологии. Эпидемиологические исследования последних лет, включавшие больных ХСН в Европе, показали, что, несмотря на повсеместное внедрение во врачебную практику самых эффективных средств медикаментозной терапии ХСН, смертность больных в течение года в этой популяции остается высокой - до 26-29%. Среди возможных причин несоответствия доказанной эффективности современных препаратов и сохраняющегося в популяции высокого уровня смертности, особая роль отводится низкой приверженности пациентов предписанному терапевтическому режиму, выполнению врачебных рекомендаций, касающихся диеты и физической активности, и, возможно, пробелами в патогенетическом подходе к терапии сердечной недостаточности. Важную роль в прогрессировании данного синдрома играют изменения в мышечной ткани – миопатия сердечной недостаточности, в частности за счет повышенной активности эргорефлекса. Физическая реабилитация - самый физиологичный способ снижения активности

эргорефлекса. Тем не менее, только 49% кардиологов назначают физические тренировки пациентам сердечной недостаточностью, и только 17 % из этих больных выполняют эти рекомендации. Диссертация Лелявиной Т.А. посвящена важной проблеме – исследованию механизмов адаптации организма к физической нагрузке и возможностям воздействия на данные механизмы при помощи индивидуально рассчитанных физических тренировок заданной интенсивности. Проблема патофизиологического обоснования необходимости назначения и персонализированного подбора режима безопасной и эффективной физической реабилитации, несомненно, актуальна, поскольку до настоящего времени эти вопросы оставались не полностью решенными. В соответствии с Клиническими рекомендациями МЗРФ пациентам с сердечной недостаточностью показаны регулярные аэробные физические нагрузки с интенсивностью 60-70% от  $VO_{2peak}$ , или 11-14 баллов по шкале Борга, или 40-75% от пиковой ЧСС. Тем не менее: 1) физические нагрузки с интенсивностью 60-70%  $VO_{2peak}$  могут сопровождаться ранним развитием метаболического ацидоза, что в свою очередь способствует развитию утомления и преждевременному прекращению тренировки; 2) оценка степени утомления по шкале Борга носит субъективный характер, а при расчете режима физической реабилитации необходимо ориентироваться на объективные критерии; 3) подавляющее большинство больных ХСН принимают блокаторы бета-адренорецепторов, их влияние на инотропную функцию сердца ограничивает возможность опираться на изменения ЧСС при подборе режима тренировок. Таким образом, очевидна необходимость в разработке персонализированного подхода к расчету режима безопасных и эффективных физических тренировок, основанного на оценке компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке.

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

Лелявиной Т.А. выявлен и обоснован диагностический потенциал лактатного порога, и разработана новая методика персонализированного подбора интенсивности регулярных аэробных тренировок больных сердечной недостаточностью на основании определения лактатного порога (Патент на изобретение № 2014139641, патент на изобретение № 2523068).

На основании исследования большой выборки (412 пациентов) больных хронической сердечной недостаточностью соискателем показана

высокая диагностическая значимость оценки активности эргорефлекса в качестве маркера выраженности сердечной недостаточности.

Соискателем установлено, что выполнение регулярных физических тренировок с интенсивностью, рассчитанной на основании определения лактатного порога, ассоциированы со снижением выраженности сердечной недостаточности, повышением толерантности к физической нагрузке, уменьшением активности эргорефлекса и системного воспаления, инициацией обратного ремоделирования миокарда и улучшением качества жизни в большей степени, чем тренировки, интенсивность которых подобрана в соответствии с текущими рекомендациями.

В ходе работы над диссертационным исследованием Лелявина Т.А. впервые обнаружила сохранность регенераторного потенциала стволовых клеток поперечнополосатой скелетной мускулатуры аналогично регенераторному потенциалу здоровых добровольцев.

Соискателем продемонстрирована эффективность аэробных тренировок, рассчитанных на основании определения лактатного порога, в отношении уменьшения диаметра мышечных волокон и площади эндомизия поперечнополосатой мышечной ткани, а также в отношении изменения экспрессии генов, ответственных за структуру и функцию скелетной мускулатуры больных сердечной недостаточностью.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов.**

Полученные Лелявиной Т.А. результаты носят фундаментальный и прикладной характер, поскольку с одной стороны, позволяют расширить, систематизировать фундаментальные знания, касающиеся компенсаторно-приспособительных механизмов адаптации к физической нагрузке, а с другой – позволяют использовать полученные данные для разработки персонализированного подхода к расчету интенсивности аэробных тренировок больных хронической сердечной недостаточностью.

### **Структура и содержание работы.**

Работа оформлена в традиционном стиле, изложена на 273 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав (3, 4, 5) с результатами собственных

исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Цель представленной научной работы заключалась в разработке патофизиологически обоснованного подхода к расчету программ персонализированных физических тренировок и в оценке их эффективности и безопасности. Эта цель была выполнена. Для достижения цели автором поставлены и решены 6 задач. Положения, выносимые на защиту, обосновывают концептуальную основу диссертации и состоят из 6 пунктов. Обзор литературы представляет собой анализ проведенных исследований по теме диссертации. Автор изложил данные аналитической оценки некоторых звеньев патогенеза сердечной недостаточности, важную роль миопатии хронической сердечной недостаточности в прогрессировании данного патологического состояния, аспекты подбора режима физических тренировок больным сердечной недостаточностью. Во второй главе представлены методы исследования и общая характеристика обследованных групп больных. Обращает внимание, что все обследованные больные имели низкий индекс массы тела ( $19 - 28 \text{ кг/м}^2$ ). Главы три, четыре и пять собственных материалов диссертационной работы подразделяются и содержат результаты трех фрагментов рецензируемой работы. Обращает внимание несоответствие использованных инструментов: для доказательства патогенетической роли физических тренировок в лечении сердечной недостаточности использованы технологии дифференцировки стволовых клеток, иммуноцитохимия, динамика экспрессии генов, анализ транскриптома, а для доказательства связи с воспалением анализировался рутинный подсчет лейкоцитов и моноцитов. В главе 6 изложено обсуждение полученных результатов. Выводы логично вытекают из результатов исследования и соответствуют цели и задачам исследования. Список литературы содержит 47 отечественных и 498 зарубежных источников.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.**

Результаты исследования Лелявиной Т.А. внедрены в клиническую работу 3 кардиологического отделения ЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, в учебный процесс кафедры патологической физиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Реабилитационные мероприятия, разработанные в диссертации, внедрены в лечебный процесс 3 и 5 кардиологических отделений ЛРК ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Предлагаемая программа послеоперационной реабилитации способствует улучшению результатов лечения указанной категории пациентов. Материалы настоящего диссертационного исследования следует использовать в учебном процессе при подготовке студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей, обучающихся на последипломном этапе.

#### **Личный вклад соискателя.**

Личный вклад Лелявиной Т.А. состоит в создании рабочей гипотезы исследования, анализе литературных данных, организации обследования пациентов и непосредственном участии в нем, а также в динамическом наблюдении за исследованными пациентами, в составлении, заполнении и регистрации базы данных, анализе и обобщении полученных клинических и лабораторных результатов, в исследовании образцов биопсии икроножной мышцы, активности эргорефлекса, в разработке, оформлении и регистрации 3 патентов и одной базы данных пациентов, созданной на основании оригинального персонализированного способа расчета режима аэробных тренировок.

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

Работа иллюстрирована 17 таблицами и 38 рисунками, полностью подтверждающими объективность исследования. Для достижения поставленной цели соискателем сформулированы адекватные задачи. Алгоритм и методология исследования структурированы в соответствии с целью и задачами. Основой достоверности полученных соискателем данных является достаточный объем экспериментального материала для проведения статистического анализа. Высокая степень достоверности полученных результатов обеспечена использованием широкого набора современных методов, сертифицированных реактивов, компьютерных программ статистического анализа полученных данных.

#### **Подтверждения опубликованных основных результатов диссертации в научной печати.**

Материал диссертационной работы прошел апробацию на российских и международных научно-практических конференциях и отражен в

публикациях в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и в зарубежных рецензируемых изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science. В числе 73 публикации, подготовленных на основе выполненного исследования, 18 представлены в изданиях, рецензируемых ВАК и входящих в международные базы данных; 2 главы в коллективных монографиях, получено 3 патента РФ на изобретение и зарегистрирована одна база данных.

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

Автореферат диссертации логично структурирован, отражает цель, задачи, методы исследования, содержит аналитическое изложение наиболее важных результатов работы, выводы и список публикаций по теме диссертации. Все разделы автореферата соответствуют материалам диссертации, ее основным положениям, выводам и практическим рекомендациям.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе.**

1. Существуют замечания по оформлению диссертации. Подписи под рисунками либо расшифруют общепризнанные аббревиатуры (к примеру, ХСН), либо показатели, которые отсутствуют на графике или рисунке. (рис. 10, рис.21) Некоторые подписи под таблицами достигают нескольких страниц.
2. Пятидесятистрочную таблицу «Унифицированный нагрузочный протокол с постепенно возрастающей интенсивностью физического усилия для оценки ...» можно вынести за предел текста диссертации в приложения.
3. Существуют ли перспективы применения метода расчета интенсивности физической нагрузки, разработанного по результатам рецензируемой работы и основанного на определении лактатного порога, у лиц, перенесших коронавирусную пневмонию?
4. Как Вы считаете может, предложенный Вами метод реабилитации продемонстрировал большую результативность не вследствие воздействия на патофизиологические механизмы ХСН, а по причине большей приверженности к этому методу из-за лучшей переносимости?
5. Объясните, пожалуйста, связь активности эргорефлекса и степени ремоделирования миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью.

**Заключение.**

Диссертационная работа Лелявиной Т.А. является самостоятельно выполненным законченным научным исследованием, квалифицируемым как решение научной проблемы, заключающейся в разработке персонализированного подхода к расчету интенсивности безопасных и эффективных аэробных тренировок для больных хронической сердечной недостаточностью. Работа по своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследований и качеству анализа полученных результатов имеет существенное значение для медицины по специальности 3.1.20. Кардиология, и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Отзыв на диссертацию Лелявиной Татьяны Александровны «Персонализированная физическая реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью – патофизиологическое обоснование и оценка эффективности» заслушан и обсужден на заседании кафедры факультетской терапии, протокол № 17 от «21» июля 2022 года.

Начальник кафедры и клиники факультетской терапии  
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ  
доктор медицинских наук профессор



Тыренко Вадим Витальевич