

## **ОТЗЫВ**

научного руководителя о выпускной квалификационной работе студентки Санкт-Петербургского государственного университета РЯБКОВОЙ Варвары Александровны:  
**«КЛИНИКО-ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ КАК НЕЙРОИММУННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ».**  
Направление подготовки: - «Медицина».

**Актуальность.** Иммунонейроэндокринология по праву находится среди наиболее перспективных новейших областей медицины, формируясь на наших глазах при участии автора рецензируемой работы. Раскрывается патогенез все новых заболеваний, природа которых оказывается связана с нарушениями регуляторного триединства иммунной, нервной и эндокринной систем. Автор работы провела поиск возможных нейроммунных механизмов одного их распространенных, социально значимых и малоизученных заболеваний, поражающих, в основном, людей в расцвете лет, - синдрома хронической усталости/фибромиалгического энцефаломиелита (СХУ). Критерии данного диагноза служат предметом дискуссий, схемы лечения лишь вырабатываются, а социально-медицинская и клиническая актуальность проблемы достигла пика в 2019-2021 гг. в связи с последствиями пандемии новой коронавирусной инфекции, которая, как оказалось, способна давать подострые и хронические осложнения, весьма сходные по клинике с СХУ. Число пациентов, приобретающих симптомы СХУ в период реконвалесценции от COVID-19 множится.

Взаимоотношения иммунной и нейроэндокринной регуляции представляют большой интерес и для биомедицины, в контексте фундаментальных представлений о закономерностях управления в здоровом и больном организме. Поэтому замысел работы актуален и с теоретической точки зрения. Несмотря на большое количество работ о СХУ, вопросы роли иммунопатологических процессов и автономной дисфункции в его патогенезе остаются не проясненными, хотя с 1999 г. существует гипотеза, впервые

предложенная автором данной рецензии, о СХУ как аутоиммунном гипоталамите, затрудняющем осуществление дебютной фазы стресса.

В отечественной медицинской литературе тема СХУ — одна из самых популярных. В российской базе eLibrary на сегодня почти в 2 раза больше публикаций с таким контекстом (17500), чем в базе PubMed (9176). Но в отечественном практическом здравоохранении данный диагноз — парадоксально, один из редко официально выставляемых, и отнюдь не широко принят. Это свидетельствует о необходимости именно трансляционных, клиничко-патофизиологических исследований, наводящих мосты между теорией и практикой в отношении СХУ.

Со всех этих позиций, избранная В.А. Рябковой тема ВКР представляется высокоактуальной и весьма значимой для фундаментальной и прикладной медицины, находится в русле исследований, проводимых кафедрой патологии и лабораторией мозаики аутоиммунитета СПбГУ. Она была поддержана грантом Правительства РФ № 14.W03.31.0009.

**Новизна исследования.** Автором впервые для оценки соответствия четырем наиболее распространенным наборам диагностических критериев СХУ на российской выборке членов интернет-сообщества больных, подозревающих у себя СХУ и интернет-сообщества больных с сохраняющимися более 12 недель после COVID-19 симптомами постковидных нарушений здоровья, был использован валидизированный инструмент DSQ-2. Полученные данные указали на тесную связь между пост-ковидным синдромом и СХУ. Проведение корреляционного анализа между выраженностью ключевого симптома СХУ, хронической клинически значимой усталости, а также наличием и степенью выраженности других симптомов СХУ, разделенных на несколько симптомокомплексов-доменов, позволило уточнить структуру заболевания. В частности, подтверждена ключевая роль постэкзерционального истощения и выявлена закономерная связь основного симптома заболевания, патологической усталости, с иммунной и автономной дисфункциями в структуре СХУ. В то же время, данные автора опровергают имевшее широкое хождение представление

об обязательности или типичности депрессивно-тревожной симптоматики при СХУ, диагностически «разводя» этот синдром с психиатрическими аффективными расстройствами. Этот новый аспект полученных автором знаний важен практически. Данные по отсутствию статистически значимой разницы между распространенностью тревожной и депрессивной симптоматики в группах больных СХУ и здоровых лиц, а также данные по отсутствию корреляции между выраженностью усталости и психоэмоциональными нарушениями в группе больных СХУ ставят под вопрос потенциальную эффективность симптоматического воздействия на депрессивную и тревожную симптоматику с целью снижения выраженности усталости, которое до сих пор применяется в рутинной практике.

До данной работы в мировой литературе была лишь одна публикация шотландских исследователей 2004 г. по изучению кожного кровотока методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) у больных СХУ (Khan A. et al., 2004), к тому же посвященная только реакции микроциркуляторного русла на холинэргическую пробу. В.А. Рябковой впервые метод ЛДФ был применен для оценки всего комплекса динамических характеристик микроциркуляции при СХУ, в том числе – разновидности СХУ пост-ковидного генеза. Данная работа впервые характеризует параметры ритмической динамики микроциркуляции при СХУ, в том числе — ассоциированном с перенесенной инфекцией COVID-19. Ею выявлены новые данные о нарушениях регуляции микроциркуляции при данном синдроме, в частности - соответствующие гиперемической форме микроциркуляторных нарушений. Такая форма нарушений микроциркуляции обычно наблюдается при острых воспалительных процессах, либо ослаблении вазоконстрикторного звена контроля периферического кровообращения. Впервые показано изменение внутрисосудистого сопротивления у больных пост-COVIDным СХУ, по сравнению с СХУ, имевшим другую этиологию, что немаловажно в свете данных о нередких нарушениях системы гемостаза и реологических свойств крови после новой коронавирусной инфекции.

Автору удалось объективно подтвердить наличие иммунной дисфункции у

100% обследованных больных СХУ, причем не нашла подтверждения роль снижения количества естественных киллеров в периферической крови, которая в ранних работах расценивалась, как характерная черта СХУ. Большое значение имеет проведенное автором объективное исследование проявлений ортостатической нестабильности при СХУ. Помимо подтверждения ранее постулированной высокой распространенности синдрома постуральной ортостатической тахикардии (ПОТС) при СХУ (37.5%), автору рецензируемой работы впервые в мировой практике изучения СХУ удалось показать, что ПОТС типичен именно для пост-COVIDной формы СХУ (свыше 75%), причем у лиц, перенесших COVID-19, но не имеющих СХУ ортостатическая нестабильность, напротив, наблюдалась редко. Методологическая модификация пробы на ПОТС, примененная автором, с опорой на длительное 10-минутное наблюдение, оправдала себя, так как оказалось, что именно отсроченные явления ортостатической нестабильности для СХУ наиболее характерны.

#### **Степень обоснованности и достоверности заключений и выводов**

Автор правильно подобрала и адекватно разделила исследуемый контингент. И это несмотря на объективные трудности, связанные с пандемическими ограничениями. Автору удалось даже, до известной степени, обратить эти сложности на пользу исследованию, проявив хорошие коммуникационные и медико-социальные умения во взаимодействии с пациентским сообществом и выделив специальную подгруппу СХУ среди перенесших COVID-19, что добавило работе актуальности, а данным — новизны. Работе предпослан обзор литературы, обосновывающий цель, задачи, актуальность и значимость темы и включающий 97 источников (15 на русском, остальные — на иностранных языках), начиная с самых первых описаний неврастенических нарушений, сделанных еще в XIX столетии, и до новейших работ, вышедших весной 2021 г. Обзоров по клинической патофизиологии СХУ такого качества, как выполненный автором ВКР, по мнению рецензента, который сам писал на эту тему, по-русски еще никогда не выходило. Безусловно, этому способствовала широкая эрудиция автора и ее умение

эффективно обобщать большие массивы литературных данных, в сочетании со свободным владением не только стилем и канонами русского научного письма, но и английским языком. Отдельные формальные огрехи в библиографических описаниях литературного списка не отменяют общей высокой оценки работы и легко могут быть поправлены. Исследование было многопараметрическим и потребовало овладения не только современными методами анамнестического опроса и клиническими навыками физикального обследования, но также методами клинико-патофизиологической инструментальной диагностики нарушений кровообращения, иммунологическими методами и современными способами статистической обработки медико-биологических данных. Во всем этом автор преуспела. Она не только знакомилась с архивными клиническими материалами, но и лично обследовала большую часть вовлеченных в исследование больных, имея квалификацию медицинской сестры и сочетая научную работу с работой в COVIDном реанимационном отделении.

Весь объем исследований выполнен или ею лично, или при ее личном участии. Адекватно избраны и тщательно исполнены методы статистической обработки материала. Все примененные методы адекватны поставленным задачам. Собственные данные в достаточной мере представлены в работе, всесторонне проанализированы. Заключение и выводы вполне обоснованы, адекватно подкреплены найденными статистически достоверными и значимыми фактами. Возможно, стоило бы выводы сформулировать лаконичнее, что автор, безусловно, имеет возможность сделать в своем выступлении на защите ВКР. Предположения, выполненные на базе анализа литературных и собственных данных, не чрезмерны по гипотетической смелости и вполне вытекают из изложенного. Вместе с тем, зарегистрировав обширный континуум взаимосвязанных данных, автор в дальнейшем имеет возможности продолжить и расширить сопоставления, увеличив выборки. Более того, проделанная работа подготовила и обеспечила следующий, экспериментальный этап, когда автору, работающему лаборантом-исследователем в лаборатории мозаики

аутоиммунитета, предстоит попытаться воспроизвести поведенческие нарушения на животных путем внутрицистернальных инъекций иммуноглобулинов больных СХУ.

### **Научная и практическая ценность работы**

Автор выполнила существенную по своему значению работу в области уточнения нозологической структуры и патогенеза СХУ, особенно новаторскую в части изучения взаимосвязи СХУ и пост-COVIDного синдрома. Практическое значение работы немалое, и это касается сферы дифференциальной диагностики и выбора лечения СХУ, а также организации помощи таким больным и, шире того, всем страдающим пост-COVIDными нарушениями здоровья.

Данные автора будут использоваться в учебном процессе на кафедре патологии СПбГУ. Они опубликованы в ряде статей, в том числе — в ведущих зарубежных медицинских научных журналах с высокой цитируемостью: *Clinical Immunology* и *International Journal of Molecular Sciences*. Материалы исследований В.А. Рябковой обсуждены на кафедре и на семинарах лаборатории мозаики аутоиммунитета, в том числе — международных еженедельных on-line вебинарах “Shoenfeld’s Fridays”. Эти данные были доложены на ряде крупных научных форумов, в том числе – на XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина», в рамках сателлитного Российско-немецкого симпозиума «Вместе против COVID-19». Рекомендации организационно-медицинского и клинико-патофизиологического характера, сформулированные В.А. Рябковой в ходе выступления на этом симпозиуме, вошли в проект создания Центра изучения, лечения и профилактики пост-COVIDного синдрома, составленного учеными СПбГУ и Технического университета Дрездена и поддержанного этими университетами. Центр будет создаваться в этом году и, возможно, молодой врач найдет там применение своим умениям и поле продолжения работы по теме, разработку которой В.А. Рябкова начала в рамках данной ВКР. Автор по приглашению Военно-

инновационного технополиса «Эра» Минобороны РФ выступила с устным докладом на III Всероссийской научно-технической конференции «Состояние и перспективы развития современной науки». В.А. Рябкова приняла участие со стендовым и приглашенным устным докладами в только что завершившемся 12-м Международном он-лайн конгрессе по аутоиммунитету (28 мая – 1 июня 2021 г.). Все это говорит о востребованности результатов исследования автора научно-профессиональным сообществом и их практическом значении, о степени научной зрелости молодого ученого и профессиональной готовности молодого врача к решению важных научных и практических медицинских задач.

Таким образом, ВКР студентки В.А. Рябковой *«Клинико-патофизиологическая характеристика синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания»* представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное на современном методическом уровне и достаточном по объему материале, приведшее к получению новых знаний и фактов, обладающих как фундаментальным значением, так и прикладным интересом для ряда областей практической медицины, а также перспективой продолжения и развития. По мнению научного руководителя, данная работа заслуживает высокой оценки.

Научный руководитель:

зав. кафедрой патологии, зам. руководителя  
лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ  
доцент к.м.н.



Л.П. Чурилов

5 июня 2021 г.