

Санкт-Петербургский государственный университет  
Медицинский институт

## **Кафедра патологии**

Department of Pathology. Institute of Medicine. Saint Petersburg State University.

Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб. 7/9 тел.: +7 (812) 3260326\*5215 факс: +7 (812) 3213780  
Universitetskaya emb. 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russia Phone: +7(812) 3260326\*5215 Fax: +7 (812) 3213780

---

---

### **ОТЗЫВ**

научного руководителя о диссертации  
соискателя Санкт-Петербургского государственного университета  
м.н.с. лаборатории мозаики аутоиммунитета врача

**РЯБКОВОЙ Варвары Александровны:**

**«Сопоставление клинических и патофизиологических характеристик  
синдрома хронической усталости и астенического варианта  
постковидного синдрома»**

Специальности: 3.3.3 — Патологическая физиология;  
3.1.18 — Внутренние болезни

Диссертационная работа врача В.А. Рябковой выполнена ею в ходе работы лаборантом-исследователем, затем - младшим научным сотрудником лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ, созданной по гранту Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых (соглашение 14.W03.31.0009 от 13.02.2017). Работа В.А. Рябковой поддерживалась в 2019—2021 гг. вышеупомянутым грантом Правительства РФ, а с 2022 г. - грантом РНФ № 22-15-00113.

Научный руководитель свидетельствует, что в ходе обучения и работы в лаборатории проявились ценные деловые и профессиональные качества диссертантки, её дар исследователя, широкая эрудиция, любознательность, целеустремленность, высокая организованность, сочетание инициативы и исполнительности, приверженность научной объективности и иные проявления научной психологии, умение взаимодействовать с коллегами — учеными разных специальностей, а также высокий профессионализм,

разносторонняя клиническая подготовка и коммуникабельность во взаимодействии с пациентами. Следует отметить, что профессиональный и познавательный стиль, присущий научно-медицинской деятельности В.А. Рябковой, отличался высокой этичностью и был проникнут гуманизмом, что свидетельствует о ее незаурядных человеческих качествах.

Интерес В.А. Рябковой к проблематике клинической патофизиологии синдрома хронической усталости зародился у нее еще в студенческие годы, когда она пришла в СНО кафедры патологии СПбГУ. Уже студенткой она в результате конкурсного отбора вошла в состав Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ как лаборант-исследователь, освоила ряд современных иммунобиохимических и физиологических методов, накопила опыт клинико-патофизиологических исследований и академического письма, стажировалась и проходила медицинскую и исследовательскую практику в России и за рубежом, а с началом пандемии COVID-19 к этому добавился и ценный опыт работы медицинской сестрой в реанимационном отделении для тяжелых ковидных больных.

В СПбГУ Рябковой В.А. была выполнена выпускная квалификационная работа по патофизиологии на тему «Клинико-патофизиологическая характеристика синдрома хронической усталости как нейроиммунного заболевания», получившая у комиссии оценку «отлично».

Все это способствовало выработке и закреплению ценных качеств исследователя и клинициста и успешному продолжению и развитию её исследований в ходе работы над диссертационной темой.

### **Актуальность исследования**

Изучение патофизиологии и клиники синдрома хронической усталости является актуальной и нерешенной научной и практической медицинской задачей, вокруг данной проблемы не прекращаются интенсивные научные и прикладные профессиональные дискуссии, к ней велик и общественный интерес, и все это ввиду того, что хроническая, не снимаемая отдыхом усталость — широко распространенное нарушение здоровья, с которым сталкиваются медики разных специальностей, а патогенез данного нарушения мало изучен, при его очевидном полиэтиологизме.

Проблема синдрома хронической усталости обладает существенной значимостью для системы здравоохранения и для общественного здоровья. Подавляющее большинство его случаев не распознается или распознается поздно, после ошибочных диагнозов, что отражается на эффективности лечения и качестве жизни больных. Осведомленность работников системы здравоохранения об этом признанном Международной классификацией болезней и потенциально инвалидизирующем заболевании, объективных критериях его диагностики и современных подходах к его лечению все еще остается невысокой и фрагментарной.

Еще более актуальной проблема хронической усталости стала в ходе и после пандемии COVID-19, так как у десятков миллионов пациентов, перенесших эту инфекцию, развились постковидные нарушения здоровья, одним из наиболее распространенных паттернов которых служит именно астенический, имеющий клинический фенотип, значительно перекрывающийся с синдромом хронической усталости. Количество таких пациентов продолжает возрастать во всем мире.

Без сопоставления патогенеза и проявлений синдрома хронической усталости и астенического варианта постковидного синдрома неясно, в какой мере можно распространять на постковидных пациентов те или иные лечебно-профилактические практики, выработанные для

классического синдрома хронической усталости. Результаты таких исследований пока противоречивы и свидетельствуют как об общности, так и о различиях в их патогенезе.

Взаимоотношения биорегуляторов иммунной и нейроэндокринной систем, в частности – вегетативной иннервации, гормонов и аутоантител, представляют большой теоретический интерес для фундаментальных представлений о закономерностях иммунонейроэндокринных взаимодействий в здоровом и больном организме.

В этом контексте актуальна проблема дисавтономии, которая из сферы интересов чисто неврологических перекочевала в поле зрения иммунологов, эндокринологов и патофизиологов, ввиду накапливающихся сведений об иммунопатологической и дизгормональной, а не исключительно нервной природе ее механизмов.

Дисавтономия при хронической усталости, включая ее неврологические, дизгормональные и иммунопатологические механизмы, служит ядром клинико-патофизиологических исследований в этой области с тех пор, как в конце минувшего столетия нами была впервые высказана гипотеза о том, что в основе синдрома хронической усталости лежит иммунопатологическое поражение гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового аппарата, нарушающее стрессорную адаптацию [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999].

Для общей нозологии актуальным и значимым является вопрос о взаимодействии защитных механизмов разного уровня (местных и системных) при болезнях, об их конфликтном или синергичном, саногенном, либо патогенном параллельном осуществлении. Именно в этом контексте актуально сопоставление иммуновоспалительных механизмов, изначально основанных на местных, юкта-, пара-, и аутокринных взаимодействиях, и такого параллельно протекающего системного нейроэндокринного ответа, каким является стресс.

Синдром хронической усталости и постковидный синдром представляют клиническую модель взаимодействия этих процессов, ценную для осмысления общепатологических проблем.

Согласно современным данным, ряд экзогенных антропогенных и природных факторов у лиц с генетической предрасположенностью могут, оказывая прямое или опосредованное влияние иммунонейроэндокринного аппарата организма, участвовать в развитии синдрома хронической усталости и постковидного астенического синдрома. Малоизученным аспектом этих влияний при хронической усталости является взаимодействие макроорганизма и его микробиома, которое уже доказало свою значимость при многих других иммунопатологических и нейроэндокринных заболеваниях.

Автор диссертационного исследования поставила цель: уточнить соответствие пациентов с астеническим вариантом постковидного синдрома клинико-диагностическим критериям синдрома хронической усталости и получить новые знания о степени сходства и возможных различиях патогенеза данных синдромов. В ходе работы ею выяснена распространенность соответствия диагностическим критериям синдрома хронической усталости среди больных постковидным синдромом; сопоставлены признаки нарушения функционирования вегетативной нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и иммунной системы, а также состояния микроциркуляции и микробиома у пациентов с астеническим паттерном постковидного синдрома, синдромом хронической усталости иной этиологии.

Принимая во внимание вышесказанное, избранная врачом с широкой клинической подготовкой (в области внутренних болезней, неврологии, кардиологии и эндокринологии) Варварой Александровной Рябковой тема представляется высоко актуальной и весьма значимой для фундаментальной и прикладной медицины, а цель и задачи работы

определяются наиболее актуальными и малоизученными аспектами этой проблематики.

### **Новизна исследования**

Автором впервые на значительном по объему материале продемонстрирован ряд сходных и различающихся клинических проявлений, и патогенетических звеньев синдрома хронической усталости и постковидного синдрома.

В частности, установлено, что около половины случаев постковидного синдрома полностью соответствуют критериям синдрома хронической усталости, что позволяет распространить текущие рекомендации по скринингу и лечению последнего на группу постковидных пациентов.

Впервые выявлен аналогичный паттерн дисавтономии при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости, характеризующийся снижением вариабельности сердечного ритма, повышением вариабельности артериального давления и снижением барорефлекторной чувствительности, причем эти проявления коррелировали с выраженностью астении.

Автор впервые отметила дифференциальные особенности нарушения микроциркуляции в каждой группе пациентов. Важным результатом является полученное в ходе исследования автором доказательство дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде снижения выраженности кортизолового ответа на пробуждение при синдроме хронической усталости, причем это не свойственно постковидному синдрому.

Заслуживает внимания сниженная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обнаруженная при длительном течении синдрома хронической усталости, а также её впервые выявленная автором разнонаправленная связь с качеством и продолжительностью

ночного сна при данной форме патологии. Это служит основой для рекомендаций по патогенетической терапии, сформулированных в публикациях автора.

Признаки поликлональной активации аутореактивных процессов в иммунной системе обнаружены автором при обоих заболеваниях, причем впервые отмечены различия спектра и напряженности аутоиммунитета при синдроме хронической усталости нековидной этиологии и постковидном астеническом синдроме. Эти данные обосновывают потенциальную дисфункцию ГАМК-ергической передачи при синдроме хронической усталости в сочетании с дисфункцией симпато-адреналовой системы и возможным повышением риска развития аутоиммунных тиреопатий - при постковидном синдроме. Новые знания о патогенезе изученных синдромов, полученные автором, включают обнаружение при них сдвигов сывороточных уровней микробных маркеров, свидетельствующие о возможном нарушении состава микробиоты в тонкой кишке с транслокацией представителей микрофлоры и их продуктов в системный кровоток.

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

Диссертантка правильно подобрала и адекватно разделила исследуемый контингент. Работе предпослан обзор литературы, обосновывающий цель, задачи, актуальность и значимость темы и включающий источники, начиная с самых первых описаний синдрома хронической усталости и постковидного синдрома — и до новейших работ в области их изучения. В совершенстве владея английским языком, автор широко проработала не только отечественную, но и зарубежную литературу, по итогам этого анализа опубликовала востребованные читателем и широко цитируемые обзорные статьи.

Исследование В.А. Рябковой было многокомпонентным и потребовало овладения не только клиническими, но и некоторыми современными иммунобиохимическими, физиологическими, функционально-диагностическими, микробиологическими и медико-статистическими методами. В ходе работы автор лично провела обследование больных синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Под руководством соруководителей она разработала дизайн и программу исследования. Ею освоены и применены у каждого пациента все инструментальные методы исследования, в кооперации со специалистами проделаны все лабораторные исследования. Автором лично был создан и поддерживается регистр пациентов с хронической усталостью различной этиологии и осуществляется постоянное взаимодействие с пациентским сообществом. Автор самостоятельно подбирала и, консультируясь с соруководителями, анализировала литературу, проводила описание результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов исследований, сформулировала выводы и основные положения, выносимые на защиту. Она вникла в методики, не являющиеся частью её врачебных специальностей, приобрела новые исследовательские компетенции. Адекватно избраны и тщательно выполнены, детально описаны объемные и, во многом, небанальные, требующие математической культуры методы статистической обработки материала, что важно ввиду значительной вариации исследуемых параметров и особенностей выборки клинического материала, делающих неприменимыми простые параметрические подходы. Примененные методы соответствуют поставленным задачам, а представление результатов обработки данных корректно. Заключение и выводы вполне обоснованы, адекватно подкреплены найденными статистически достоверными и значимыми фактами. Предположения, выполненные на базе анализа литературных и собственных данных вполне



вытекают из изложенного. Вместе с тем, зарегистрировав обширный континуум взаимосвязанных данных, накопив значительный архивный биоматериал, располагая актуальными связями в пациентском сообществе - диссертантка в дальнейшем имеет возможности продолжить и расширить свои изыскания по данной проблематике.

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

Новые научные знания, полученные в результате диссертационной работы В.А. Рябковой, существенны для клинической патофизиологии иммунопатологических и нейроиммунных заболеваний, они заметно расширили представления о сути и значении дисфункции регуляторных систем организма человека при синдроме хронической усталости, проиллюстрировали развиваемую кафедрой патологии СПбГУ концепцию конфликта местных и системных защитных программ как типового патоинформационного процесса и уже используются в учебном процессе при преподавании курсов общей иммунологии, патофизиологии, клинической патологии и электива аутоиммунологии — на кафедре патологии СПбГУ, причем автор в ходе внедрения своих результатов в учебный процесс успешно подготовила и провела по этой тематике содержательные и заслужившие положительный отзыв обучающихся практические занятия для слушателей электива.

Данные диссертационного исследования В.А. Рябковой позволили ей обосновать дополнительные рекомендации, касающиеся диагностики и лечения изученных ею синдромов. Автором предложен протокол оценки дизавтономии у таких пациентов, позволяющий отдельно оценить вклад дисфункции симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, а также показано потенциальное терапевтическое значение методик управляемого дыхания при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости. Результаты автора представляют

первичное обоснование рекомендаций по использованию методик нормализации ночного сна при изученных синдромах. Автором обосновано и опробовано на практике предложение проводить скрининг на наличие синдрома хронической усталости среди пациентов с постковидным синдромом в соответствии с тремя современными наборами диагностических критериев данного состояния, рекомендуемыми международными консенсусными документами от 2021 года. Указанные критерии и «Опросник Университета Де Поля» для оценки соответствия им были впервые переведены автором на русский язык и адаптированы для русскоговорящего населения совместно с сообществом пациентов, страдающих синдромом хронической усталости.

Стоит отметить, что автор провела значительную медико-организационную и просветительскую работу по внедрению своих результатов в практику: создала и поддерживает регистр пациентов, выступила как эксперт с лекциями для пациентов и врачей по проблеме клинически значимой хронической усталости, участвовала в информационном интернет-проекте по проблемам фибромиалгии и работает как член совета благотворительного фонда помощи людям с хроническим болевым синдромом.

Материалы исследований В.А. Рябковой широко апробированы. Они обсуждены на кафедре патологии и на семинарах лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ и Центра аутоиммунных заболеваний им. Заблудовича в больнице им. Х. Шеба в Тель-Хашомере, Израиль, а также на традиционных международных вебинарах “Shoenfeld’s Fridays”, собирающих в 2020-2024 гг. с еженедельной и ежемесячной периодичностью ведущих специалистов-аутоиммунологов десятков стран, доложены на ряде международных и всероссийских форумов.

Имеется 16 вышедших из печати публикаций диссертантки на материале диссертации, в том числе – 14 в отечественных и зарубежных

журналах, входящих в международные библиографические базы SCOPUS и WoS и в перечень изданий, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных исследований. Всего же В.А. Рябкова опубликовала около 50 научных работ. Тезисы сделанных автором по материалам диссертационного исследования докладов вошли в сборники международных и всероссийских научных форумов, включая крупнейшие всемирные конгрессы по иммунологии и патофизиологии, крупные всероссийские форумы по внутренним болезням, статьи В.А. Рябковой довольно широко цитируются в литературе авторами из разных стран; в частности некоторые из них уже имеют более полусотни цитирований, а наукометрический индекс Хирша у В.А. Рябковой на сегодня равен 9, что для молодого ученого-медика весьма неплохой показатель.

Научные данные, полученные В.А. Рябковой позволили ей стать приглашенным экспертом-соавтором международной монографии по постковидному синдрому, вышедшей в одном из ведущих мировых научных издательств "Academic Press" в 2023 г., где она явилась соавтором пяти глав.

Все это говорит о востребованности результатов исследования автора научно-профессиональным сообществом, оценившим их актуальность, значимость и новизну.

На основании всего вышеизложенного, полагаю, что диссертация В.А. Рябковой «Сопоставление клинических и патофизиологических характеристик синдрома хронической усталости и астенического варианта постковидного синдрома» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, соответствующее паспорту заявленных специальностей, выполненное на современном методическом уровне и достаточном по объему материале, приведшее к получению новых знаний, обладающих как фундаментальным значением, так и прикладным

интересом для ряда областей практической медицины, а также хорошей перспективой продолжения и развития.

По мнению научного руководителя, данная диссертационная работа представляет существенный вклад в клиническую патофизиологию внутренних болезней, может быть безоговорочно рекомендована к защите, а ее автор проявила в ходе работы ценные профессиональные качества и компетенции исследователя и клинициста и заслуживает присуждения искомой степени

*Научный руководитель:*

*зав. кафедрой патологии Медицинского  
института, зам. руководителя  
лабораторий мозаики аутоиммунитета  
и микроангиопатических механизмов  
атерогенеза СПбГУ  
доцент, к.м.н.*

Л.П. Чурилов

7 ноября 2024 г.

E-mail: [l.churilov@spbu.ru](mailto:l.churilov@spbu.ru).

Контактный телефон: +7904 336 3017

