

УТВЕРЖДАЮ
Директор Медицинского Института СПбГУ
Сарана А.М. _____
« 11 » _____ 2024г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация *«Сопоставление клинических и патофизиологических характеристик синдрома хронической усталости и астенического варианта постковидного синдрома»* выполнена выпускницей СПбГУ врачом Рябковой Варварой Александровной в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». В период подготовки диссертации Рябкова Варвара Александровна являлась по основному месту работы лаборантом-исследователем и позже - младшим научным сотрудником Лаборатории мозаики аутоиммунитета медицинского факультета (в последующем – Медицинского института) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (с 2019 по 2024 гг.); в сроки с 01.07.2024 по 31.07.2024 она была прикреплена к СПбГУ для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре) по специальностям 3.3.3. Патофизиология и 3.1.18. Внутренние болезни. Научные руководители данной работы – *по патофизиологии*: Чурилов Леонид Павлович, кандидат медицинских наук, доцент СПбГУ, академик Академии медицинских наук Республики Молдова и *по внутренним болезням*: Шенфельд Иегуда, доктор медицины, академик Национальной Академии наук Израиля, член Лондонского Королевского колледжа врачей, магистр Американского колледжа ревматологов, профессор, ведущий ученый-руководитель Лаборатории мозаики аутоиммунитета СПбГУ. Работа В.А. Рябковой поддерживалась в 2019 — 20 21 гг. грантом Правительства РФ № 14.W03.31.0009, а с 2022 г. - грантом РНФ № 22-15-00113.

Актуальность темы исследования.

Работа В.А. Рябковой посвящена актуальной научной проблеме клинической медицины и патофизиологии: клинико-патогенетической характеристике синдрома хронической усталости, под разными названиями описывавшегося в течение почти 100 лет, и с конца XX века рассматриваемого мировым медицинским сообществом как отдельная нозологическая единица, а также проблеме патогенеза хронической усталости при постковидном синдроме, с которой клиницисты разных специальностей в массовом порядке столкнулись в последние годы.

Сходство и возможные различия указанных синдромов активно обсуждаются в мировой научно-медицинской литературе. Распространенность синдрома хронической усталости по всему миру в доковидный период составляла около 0,9%, а постпандемийные эпидемиологические исследования показали увеличение данного показателя, по крайней мере, в пять раз - за счет случаев постковидного синдрома, соответствующих диагностическим критериям синдрома хронической усталости. Известно, что 90% случаев синдрома хронической усталости остаются нераспознанными, или же таким больным первоначально ставятся ошибочные диагнозы, что негативно сказывается на качестве жизни этих пациентов. Данная ситуация связана с низкой осведомленностью работников системы здравоохранения о синдроме хронической усталости, критериях его диагностики и современных подходах к его лечению. Между тем, синдром хронической усталости

является потенциально инвалидирующим заболеванием – согласно эпидемиологическим исследованиям, около 75% пациентов оказываются вынужденными уйти с работы или прервать обучение в связи с симптомами этого заболевания.

Постковидный синдром, из-за своей крайне высокой распространенности, сохраняющейся на уровне около 30% от всех лиц, перенесших COVID-19 через 2 года после инфицирования, согласно недавнему мета-анализу, значительно способствовал повышению актуальности исследований синдрома хронической усталости, в особенности - посвященных его патогенезу и патогенетической терапии.

В настоящее время больные с синдромом хронической усталости и постковидным синдромом находятся, преимущественно, под наблюдением терапевтов и врачей общей практики в связи с широким спектром симптомов, имеющих отношение к самым разным органам и системам.

До сих пор отсутствует ясность относительно этиологии синдрома хронической усталости, но одной из наиболее распространенных является концепция о ключевой роли дисфункции тесно взаимосвязанных регуляторных систем организма – нервной, эндокринной и иммунной, развивающейся у предрасположенных индивидов в связи с воздействием широкого спектра триггерных факторов, важное место среди которых занимают эпизоды перенесенных (главным образом - вирусных) инфекционных заболеваний.

Этиология же постковидного синдрома известна, а его астеническая разновидность может иметь общие ключевые звенья патогенеза с синдромом хронической усталости, так как напоминает его по своим проявлениям.

Таким образом, согласно современным данным, ряд экзогенных антропогенных и природных факторов у лиц с генетической предрасположенностью могут, оказывая прямое или опосредованное ответом иммунонейроэндокринного аппарата организма влияние, участвовать в развитии данных сходных синдромов. Ряд исследований, проведенных за последние три года, свидетельствуют в пользу клинко-патофизиологической общности синдрома хронической усталости и постковидного синдрома. В тоже время, было отмечено, что далеко не все случаи постковидного синдрома соответствуют диагностическим критериям синдрома хронической усталости, а среди случаев синдрома хронической усталости, диагностированных в доковидный период, далеко не все связаны с эпизодом острого инфекционного заболевания. Кроме того, отмечены некоторые особенности дисфункции нервной, иммунной и эндокринной систем, отличающие постковидный синдром и синдром хронической усталости иной этиологии.

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

Обоснованность и достоверность результатов исследований определяется большим объемом проведенного исследования и адекватными методами статистической обработки, оценки и интерпретации полученных результатов.

Выбранный автором комплексный подход к обследованию пациентов с использованием адекватных методов, позволяющих получить обширную информацию о состоянии различных систем и органов у обследуемых, при адекватных методах статистической обработки полученного материала, привел автора к получению значимых и достоверных

результатов, широкая эрудиция автора в рассматриваемой и смежных областях позволила их адекватно истолковать.

Диссертационную работу отличают высокий методологический уровень и строгий научный подход к изучению проблемы.

Выполненная работа соответствует как специальности 3.3.3. - Патологическая физиология, в частности, содержанию пп. 2, 7, 8 и 10 паспорта этой специальности, так и специальности 3.1.18 - Внутренние болезни, в частности, содержанию пп. 1, 2 и 3 её паспорта.

Научная новизна работы.

Автором установлено, что 45,7% пациентов с постковидным синдромом полностью соответствуют всем трем международно признанным наборам диагностических критериев синдрома хронической усталости, что позволяет обосновать прицельный скрининг на синдром хронической усталости в соответствии с актуализированными диагностическими критериями (2015 года) среди пациентов с постковидным синдромом, а также обосновывает правомерность применения подходов к ведению пациентов с синдромом хронической усталости, подробно описанных в современных международных консенсусных рекомендациях по данному заболеванию (2021 года), и для данной подгруппы постковидных пациентов.

Кроме того, автором выявлен схожий паттерн дисавтономии при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости, характеризующийся снижением вариабельности сердечного ритма, повышением вариабельности артериального давления и снижением барорефлекторной чувствительности, коррелирующими с выраженностью астенического синдрома.

Автор обнаружила особенности нарушения микроциркуляции в каждой группе пациентов в виде классической картины эндотелиальной дисфункции при синдроме хронической усталости и признаков микроциркуляторного стаза при постковидном синдроме.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в виде снижения выраженности кортизолового ответа на пробуждение была выявлена в группе синдрома хронической усталости, но не в группе постковидного синдрома.

Признаки поликлональной активации иммунной системы были характерны для обеих групп пациентов, однако, одновременно отмечались особенности иммунореактивности, спектра и напряженности аутоиммунитета в каждой группе, потенциально указывающие на дисфункцию ГАМК-ергической передачи при синдроме хронической усталости и на реактивный астроглиоз в сочетании с дисфункцией симпатoadреналовой системы и возможным повышением риска развития аутоиммунных тиреопатий - при постковидном синдроме.

В обеих группах пациентов автором были обнаружены и сдвиги уровней микробных маркеров, свидетельствующие о возможном нарушении состава микробиоты в тонкой кишке с транслокацией представителей микрофлоры и их продуктов в системный кровоток, развитием хронической эндогенной интоксикации и эндотелиальной дисфункции, а при синдроме хронической усталости – дополнительно свидетельствующие о дисфункции иммунной системы на мукозальном уровне. Таким образом, были достоверно показаны как сходные, так и различающиеся клинические проявления, и патогенетические звенья синдрома хронической усталости и постковидного синдрома.

Личное участие автора в получении результатов.

Исследования, описанные в диссертации, были выполнены автором во время работы лаборантом-исследователем, а в последующем – младшим научным сотрудником Лаборатории мозаики аутоиммунитета, медицинского факультета (Медицинского института) ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» с 2019 по

2024 гг. Автор в качестве лечащего врача проводила обследование больных синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Ею под руководством соруководителей разработаны дизайн и программа исследования, 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 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.

Теоретическая и практическая значимость.

Существенное значение имеют новые знания, полученные автором в результате комплексного анализа особенностей нейроиммуноэндокринного статуса у пациентов с синдромом хронической усталости и постковидным синдромом. Такое глубокое и обширное сравнительное исследование этих вопросов следует признать ценным вкладом в клиническую патофизиологию.

Данные, полученные автором, заметно расширили представления о сути и значении дисфункции регуляторных систем организма человека при синдроме хронической усталости. Это подкрепляет впервые высказанную в 1999 г. А.Ш. Зайчиком и Л.П. Чуриловым, ныне разделяемую и активно развиваемую многими учеными концепцию синдрома хронической усталости как нейровоспалительного процесса, формирующегося с элементами аутоиммунитета, в результате воздействия различных стрессоров на фоне исходно нарушенной реактивности, с эпицентром в гипоталамусе как структуре вегетативной и лимбической систем, дисфункция которых может объяснить широкий спектр симптомов этого и подобных заболеваний.

Автором было показано, что при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости иной этиологии имеются однонаправленные и схожие проявления дисфункции вегетативной нервной системы, нарушений микроциркуляции и иммунопатогенеза с поликлональной активацией иммунной системы и нарушением взаимодействия местной иммунной системы с представителями микробиоты.

При этом впервые выявлены новые особенности естественного аутоиммунитета, отражающие вероятные патологические процессы на уровне различных органов и тканей при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости.

Заслуживает внимания сниженная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, обнаруженная при длительном течении синдрома хронической усталости, а также впервые выявленная ее разнонаправленная связь с качеством и продолжительностью ночного сна при данной форме патологии. Это служит основой для рекомендаций по патогенетической терапии, сформулированных в публикациях автора.

В рамках проведения исследования было охарактеризовано в комплексе состояние вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при постковидном синдроме и синдроме хронической усталости иной этиологии. Автором предложен протокол ее оценки при скрининге дисавтономии, 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.

Структура, содержание и оформление диссертации.

Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Она включает 42 таблицы, 2 рисунка и 1 приложение. Список использованной литературы

содержит 331 библиографическую ссылку, в том числе 48 — на русском и 283 — на иностранных языках.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие ей задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, степень достоверности и апробации результатов, очерчен личный вклад автора в проведенное исследование, охарактеризованы структура и объем работы, сформулированы основные научные результаты и положения, выносимые на защиту.

Работа написана хорошим научным языком, представленные сведения аргументированы, обсуждаются с широким привлечением литературных источников и их вдумчивым позитивно-критическим анализом, что свидетельствует о соответствующей научной подготовке, эрудиции и квалификации исследователя и его объективности.

В целом, работа выполнена на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Публикация материалов работы.

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 14 - в изданиях, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования (Web of Science и Scopus) и рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Работа широко апробирована, различные ее фрагменты и аспекты докладывались на ряде международных и всероссийских конференций, в том числе на научных форумах, являющихся крупнейшими в своей тематике и/или своей области знания [14-й Международный конгресс по аутоиммунитету 2024 г. (Любляна), 9-й Конгресс Международного общества патофизиологов 2023 г. (Белград), 14-й симпозиум по аутоантителам 2019 г. (Дрезден)]. На протяжении 2020-2024 гг. В.А. Рябкова — постоянная участница крупнейшего продолжающегося международного вебинара по проблемам аутоиммунитета “Shoenfeld’s Fridays” (с еженедельной, а с 2024 г. - ежемесячной цикличностью), в ходе которого она неоднократно выступала с устными сообщениями по своим исследованиям и аналитическими докладами про этой проблематике перед представительной аудиторией ученых и клиницистов разных стран, занятых иммунопатологическими заболеваниями. Её краткий обобщающий доклад по итогам диссертационной работы был заслушан 1.11.2024. Ряд ее докладов состоялся в рамках международных научных форумов, организованных СПбГУ, в частности - IV (2019 г.) и VI (2020 г.) Международных академий аутоиммунитета, XXVII (2024 г.) и XXIV (2021 г.) Международных медико-биологических конференций молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина» (с публикацией в изданиях СПбГУ). Результаты и выводы исследований В.А. Рябковой включены в международную монографию «Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination», изданную в 2023 г. в Амстердаме ведущим мировым издательством “Academic Press”, в которой она является соавтором пяти глав.

Важным практическим итогом работы надо признать обоснованное и опробованное автором предложение – 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, с целью чего указанные критерии и «Опросник Университета Де Поля» для оценки соответствия им были переведены автором на русский язык и адаптированы для русскоговорящей популяции совместно с сообществом пациентов, страдающих синдромом хронической усталости. Этот подход используется в практике «Центра по изучению аутоиммунных заболеваний и последствий новой

коронавирусной инфекции им. проф. И. Шенфельда» Клиники высоких медицинских технологий СПбГУ.

Результаты работы внедрены и в практику преподавания: они используются на кафедре патологии СПбГУ в курсах патофизиологии, клинической патологии и элективном курсе «Аутоиммунология».

Диссертация В.А. Рябковой обсуждена на заседании кафедры патологии 5 ноября 2024 г. с участием специалистов как в области патофизиологии, так и внутренних болезней. По итогам обсуждения принято следующее *заключение*:

По актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, полноте опубликования, — диссертационная работа Рябковой Варвары Александровны «*Сопоставление клинических и патофизиологических характеристик синдрома хронической усталости и астенического варианта постковидного синдрома*» соответствует паспортам научных специальностей 3.3.3. «Патологическая физиология» и 3.1.18 «Внутренние болезни» согласно номенклатуре научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118), равно как и соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. От 11.09.2021), а также требованиям, установленным Приказом «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» от 19.11.2021 г. № 11181/1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет». Диссертационная работа *рекомендуется к защите* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендуется рассмотреть следующие кандидатуры для включения в состав ученого совета по данной защите (перечислены ниже в алфавитном порядке):

По специальности 3.3.3. «Патологическая физиология»:

- *Болевич Сергей Бранкович*, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», председатель Евразийской ассоциации по патофизиологии;

- *Васильев Андрей Глебович*, профессор, д.м.н. заведующий кафедрой патофизиологии с курсом иммунопатологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ;

- *Серебряная Наталья Борисовна*, профессор, д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры цитологии и гистологии СПбГУ;

- *Цыган Василий Николаевич*, профессор, д.м.н., полковник мед. службы, заведующий кафедрой патологической физиологии им. В.В. Пашутина Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ;

- *Шамова Ольга Валерьевна*, чл.-корр. РАН д.б.н., зав. лаб. дизайна и синтеза биологически активных соединений ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры биохимии СПбГУ;

- *Zhang, Feng-Min (Чжан Фэнмин)*, профессор, M.D., Ph.D., зав. кафедрой микробиологии и Хэйлунцзянской ключевой лабораторией иммунитета, инфекций и патобиологии, декан Медико-биологического факультета Харбинского медицинского университета, Харбин, Китайская Народная Республика.

По специальности 3.1.18 «Внутренние болезни»:

- *Обрезан Андрей Григорьевич*, профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии СПбГУ;

- *Чучалин Александр Григорьевич*, академик РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии Педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова;

- *Шишкин Александр Николаевич*, профессор, д.м.н. зав. кафедрой факультетской терапии СПбГУ;

- *Bogdanos, Dimitrios Petrou (Богданос Димитриос Петру)* профессор, M.D., Ph.D., зав. кафедрой ревматологии и клинической иммунологии Университета Фессалии, Ларисса, Греция;

- *de Carvalho, Jozelio Freire (де Карвалью Жозелиу Фрейре)*, M.D., Ph.D., доцент факультета наук о здоровье Федерального университета штата Байя, г. Салвадор, Бразилия;

- *Meroni, Pier Luigi (Мерони Пьер Луиджи)*, профессор, доктор медицины, магистр Американского колледжа ревматологов, зав. лабораторией иммуноревматологии Итальянского Аутоиммунного института, Милан, Италия;

- *Perricone, Carlo (Перриконе Карло)*, M.D., Ph.D., доцент кафедры ревматологии факультета медицины и хирургии Университета Перуджи, Перуджа, Италия.

Председательствующий
кандидат медицинских наук, доцент,
ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский
Государственный университет»

В.И.Утехин

5 ноября 2024 г.
v.utechin@spbu.ru

