

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» Романенко Николая Александровича на диссертационную работу Сахина Валерия Тимофеевича на тему «Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Анемия и связанные с ней ухудшение качества жизни и осложнения в настоящее время считается одной из глобальных проблем здравоохранения во всем мире. Среди всего многообразия анемий, одной из самых распространенных считается анемия хронических заболеваний (АХЗ), которая уступает по частоте встречаемости лишь железодефицитной анемии, а у пациентов, находящихся в стационаре, занимает первое место.

Развитие АХЗ является известным фактом при многих патологических состояниях, включая злокачественные новообразования, ревматологическую патологию, аутоиммунные, инфекционные, воспалительные заболевания, хронические болезни почек, заболевания дыхательной системы, а также хроническую сердечную недостаточность. Особенностью АХЗ является то, что патогенез ее носит многокомпонентный характер, включающий в себя такие факторы как нарушения кинетики железа, обусловленные изменением синтеза и активности ключевых регуляторов – гепсидина, растворимых рецепторов трансферрина, влияния цитокинов с про- и противовоспалительной активностью на эритропоэз и образование гемоглобина, изменение секреции и биологического действия эндогенного эритропоэтина.

С учетом многочисленных патологических состояний, течение которых может осложняться формированием АХЗ, сложными, не до конца изученными факторами ее развития, сохраняется высокая актуальность исследований патогенетических механизмов, обуславливающих анемию хронического заболевания. Актуальным также остается поиск диагностических алгоритмов и лабораторных маркеров, применение которых в клинической практике позволяло бы с высокой чувствительностью и специфичностью

проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА, в том числе у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Кроме того, в настоящее время отсутствует классификация АХЗ, применимая в клинической практике.

### **Научная новизна**

Впервые у пациентов со злокачественными новообразованиями, ревматической патологией и ВИЧ-инфекцией изучена роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, эритропоэтина в патогенезе АХЗ. Установлено, что ведущие патогенетические факторы, приводящие к развитию АХЗ, при каждом из исследуемых патологических состояниях имеют свои определенные отличия.

Выявленные различия позволили обосновать разработку классификации АХЗ на основании ведущих патогенетических факторов ее развития, что дает основание для подбора эффективной специфической и таргетной терапии такой анемии.

Впервые определены лабораторные критерии и математические модели, позволяющие с высокой чувствительностью и специфичностью выполнять дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА у больных с солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведенной работы у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией показана высокая частота встречаемости АХЗ как в изолированном виде, так и в сочетании с ЖДА, составляющая 65–70%.

Доказаны отличия в выраженности секреции исследуемых цитокинов при развитии АХЗ у пациентов со злокачественными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Выявлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на развитие АХЗ при исследуемых патологических состояниях: у пациентов с опухолями к таким факторам относятся ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и гепсидин, при воспалительных заболеваниях суставов – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6 и гепсидин, у больных ВИЧ-инфекцией – ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и ИЛ-6. Выявлено влияние отдельных цитокинов на секрецию эндогенного эритропоэтина при всех АХЗ: у больных злокачественными новообразованиями на секрецию эритропоэтина оказывают влияние преимущественно ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , меньшее влияние – ИЛ-10, у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов – ИЛ-6 и ИЛ-10, меньшее влияние – ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , у пациентов с ВИЧ-инфекцией – наибольшее влияние оказали

ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , менее выраженное – ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-10 и ФНО- $\alpha$ .

Установлены различия в секреции ключевого регулятора обмена железа – гепсидина, а именно его гиперпродукция при воспалительных заболеваниях суставов, повышенная секреция у больных новообразованиями и нормальная концентрация при ВИЧ-инфекции. Кроме того, у пациентов с солидными опухолями и воспалительными заболеваниями суставов гепсидин оказывает значимое влияние, на содержание гемоглобина и эритропоэз, в то время как при ВИЧ-инфекции – слабое.

Методом дискриминантного анализа получены диагностические модели и определены пограничные значения для отдельных лабораторных маркеров, позволяющие выполнять дифференциальную диагностику АХЗ и железодефицитной анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, с воспалительными заболеваниями суставов, с ВИЧ-инфекцией. По результатам исследования факторов развития АХЗ разработана классификация АХЗ на основании ведущего патогенетического механизма ее развития.

#### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Результаты исследования внедрены в практическую работу гематологического и онкологического центров ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», отделений терапевтического и инфекционного профиля ФГБУ «НМИЦ ВМТ им. А.А. Вишневского» Минобороны России.

Результаты диссертации могут быть рекомендованы для использования в практической деятельности гематологов, терапевтов, ревматологов, онкологов, инфекционистов и специалистов другого профиля при обследовании и лечении пациентов с анемией при различных заболеваниях.

#### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа «Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза» полностью соответствует паспортам научных специальностей 3.1.18 – внутренние болезни и 3.1.28. – гематология и переливание крови.

#### **Общая оценка диссертации**

Работа изложена на 262 страницах машинописного текста и иллюстрирована 46 таблицами и 3 схемами. Работа построена по традиционному плану и состоит из введения, семи глав, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня используемых сокращений, списка литературы, который включает 380 источников, в том числе 37 – отечественных и 343 – зарубежных авторов.

Во введении обосновывается актуальность, научная новизна, практическая значимость, цели и задачи диссертации, положения, выносимые на защиту.

**Обзор литературы** представлен подробным анализом современной и зарубежной литературы. В нем отражена актуальная информация об известных механизмах развития АХЗ при различных заболеваниях. Детально изложены молекулярные механизмы обмена железа в норме при патологических состояниях, ассоциированных с активацией воспаления, подробно представлены известные подходы к диагностике АХЗ и ее дифференциальной диагностике с железodefицитной анемией.

**Вторая глава**, посвящена материалам и методам исследования; в ней представлена клиническая характеристика 394 пациентов (326 – с анемией, 68 – контрольная группа) с различными солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекции. Подробно изложены методы исследования, включавшие лабораторные методы исследования обмена железа, цитокинов и эритропоэтина, клиническая характеристика больных каждой группы, критерии включения и исключения в исследование. Подробно описаны методы статистической обработки данных.

**В третьей, четвертой и пятой главах** представлены результаты комплексного исследования ряда лабораторных показателей изменения которых позволяют выделить отдельные патогенетические факторы развития АХЗ больных солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. В частности, автором подробно изучен обмен железа и его нарушения, включая оценку гепсидина и растворимых рецепторов трансферрина, изменения содержания цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИНФ- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10), а также снижения секреции эндогенного эритропоэтина по отношению к должствующему при каждом из включенных в исследование патологических состояний. Автором показана взаимосвязь между основными механизмами развития АХЗ, отчетливо показаны различия в ведущих факторов, приводящих к возникновению анемии у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов, ВИЧ-инфекцией.

**В шестой главе** представлены математические модели, полученные методом дискриминантного анализа, а также определены лабораторные показатели и их пороговые значения, позволяющие проводить диагностику АХЗ и ее дифференциальную диагностику с железodefицитной анемией у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и больных ВИЧ-инфекцией.

**В седьмой главе** на основании полученных данных (представлено в 3–5 главах) автором предлагается собственная классификация анемии хронического заболевания, опирающаяся на ключевые патогенетические механизмы ее развития.

**В главе обсуждения** автором сопоставляются свои данные с результатами ранее выполненных исследований, подтверждена актуальность полученных результатов и их высокая значимость для клинической практики.

**Выводы** соответствуют содержанию работы, подтверждаются результатами исследований; правильно сформулированы и соответствуют поставленным цели и задачам, а их достоверность не вызывает сомнения. Личный вклад автора в разработку научной проблемы несомненен.

По материалам диссертации опубликована 41 печатная работа, в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных ВАК, изданы 5 монографий (в качестве соавтора) и 1 клинические рекомендации Минздрава России (в качестве соавтора), получены 3 патента на изобретение.

Основные положения работы доложены и обсуждены на Российских съездах, научно-практических конференциях и международных конгрессах.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации представляет собой документ объемом в 48 страниц, содержащий текст, дополненный девятью таблицами. В нем кратко изложены ключевые результаты исследования, обоснованы краеугольные положения и выводы. Информация, представленная в автореферате, соответствует материалам, изложенным в полном тексте диссертационной работы.

Автореферат оформлен в соответствии с актуальными требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011 и полностью соответствует содержанию диссертации.

Тема диссертации соответствует заявленным специальностям: 3.1.18 – внутренние болезни и 3.1.28. – гематология и переливание крови.

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

Принципиальных замечаний по методическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и значимости работы для практики нет. Из замечаний по ходу изучения текста: встречаются единичные опечатки. Цель исследования составлена из двух предложений, на мой взгляд, можно было объединить в одно. Второй вывод диссертационного исследования большой, и второе предложение не несет информации.

Выводы 3, 4, 5, на мой взгляд можно объединить в один. Данные замечания не носят принципиального характера и не влияют на качество выполненной работы.

В ходе знакомства с диссертацией и авторефератом возникли несколько вопросов уточняющего характера, которые не влияют на характеристику исследования.

1. Диссертационная работа выполнена с участием пациентов. Бралось ли согласие у больных на взятие образцов крови и получено ли одобрение Локального этического комитета на данное диссертационное исследование?

2. В работе приведены многочисленные методы исследования, применяемые при АХЗ. Все же для рутинной практики какие лабораторные маркеры целесообразно использовать при дифференциальной диагностике, чтобы были информативны, с одной стороны, и в то же время были бы доступны и не требовали больших финансовых затрат?

3. Какая терапия оптимальна при коррекции анемии в приведенных группах больных онкологической патологией, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

### **Заключение**

Диссертация Сахина Валерия Тимофеевича на тему «Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной под консультированием академика РАН доктора медицинских наук профессора Е.В. Крюкова и доктора медицинских наук профессора О.А. Рукавицына, в которой решена актуальная научно-практическая проблема, заключающаяся в определении ведущих патогенетических механизмов формирования анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией, разработке современных и применимых в широкой клинической практике методов диагностики этой анемии и ее дифференциальной диагностике с железодефицитной анемией, обосновании новой классификации анемии хронических заболеваний на основании ведущих патогенетических механизмов ее развития.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, согласно п. 2.1 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол

№ УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Сахин Валерий Тимофеевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

**Официальный оппонент:**

главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) (3.1.28. Гематология и переливание крови)  
доктор медицинских наук, доцент



Романенко Н. А.

Подпись Романенко Николая Александровича удостоверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России  
доктор медицинских наук



Павлова И.Е.

12.11.2025

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»,  
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16  
Телефон: +7 (812) 309-79-81, e-mail: [bloodscience@mail.ru](mailto:bloodscience@mail.ru); <https://www.bloodscience.ru/>