

## ОТЗЫВ

официального оппонента 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 хронических заболеваний (АХЗ) занимает второе место по распространенности после железодефицитной анемии (ЖДА) и является наиболее частым видом анемии при хронических заболеваниях и у пациентов стационаров. Воспаление имеет значение в генезе анемии при солидных и гематологических опухолях, инфекциях, иммунных и воспалительных заболеваниях, хронической болезни почек, застойной сердечной недостаточности, анемии критических состояний, анемии у пожилых пациентов и ряде других заболеваний и состояний. В настоящее время до 40% всех анемий считают АХЗ или комбинированными с АХЗ, а общее количество пациентов превышает 1 миллиард.

Пусковое звено патогенеза АХЗ — системное воспаление с активацией иммунных клеток и образованием цитокинов, прежде всего интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10, липополисахарида, интерферона- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). В генезе анемии имеют значение нарушения обмена железа, обусловленные гиперпродукцией гепсидина, нарушения эритропоэза, снижение ответа на эритропоэтин (ЭПО), уменьшение длительности жизни эритроцитов, реже — инфильтрация костного мозга. Роль каждого механизма варьирует в зависимости от причины АХЗ.

Несмотря на многочисленные исследования, многие вопросы патогенеза АХЗ изучены недостаточно. Ограничены данные о значении цитокинов в развитии АХЗ при различных заболеваниях, в том числе, злокачественных

опухолях, заболеваниях суставов, ВИЧ-инфекции, недостаточно изучено влияние цитокинов, имеющих значение в патогенезе АХЗ, на секрецию гепсидина, роль растворимого рецептора трансферрина в патогенезе и в качестве маркера АХЗ. Отсутствуют диагностические модели, позволяющие проводить дифференциальную диагностику разных типов анемий у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией, не разработана классификация АХЗ, основанная на ведущих патогенетических механизмах ее развития.

Необходимость разработки новых подходов к диагностике и лечению АХЗ при различных заболеваниях обуславливает актуальность темы диссертационной работы.

### **Научная новизна**

Автором впервые проведено изучение основных факторов патогенеза АХЗ у больных солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

Установлены различия патогенетических механизмов АХЗ у обследованных групп пациентов при исследовании цитокинового профиля, параметров феррокинетики и концентрации ЭПО.

На основании анализа ведущих патогенетических механизмов предложена рабочая классификация АХЗ, что позволяет разрабатывать дифференцированный подход к лечению АХЗ.

Разработаны математические модели и определены дифференциально-диагностические критерии АХЗ и ЖДА у больных солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и пациентов с ВИЧ-инфекцией.

### **Теоретическая и практическая значимость**

В результате проведенной работы установлено, что частота АХЗ и ЖДА в сочетании с ЖДА у больных солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией составляет 65-70%.

Выявлены различия цитокинового профиля (концентрация ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ,

ИЛ-10, ИНФ- $\gamma$ ) при АХЗ у пациентов со злокачественными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

На основании корреляционного анализа показаны основные особенности патогенеза АХЗ различного генеза: при солидных опухолях наибольшее значение имеет увеличение секреции ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и гепсидина, при воспалительных заболеваниях суставов – увеличение секреции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10, ИЛ-6 и гепсидина, при ВИЧ инфекции – увеличение секреции ФНО- $\alpha$ , ИЛ-10 и ИЛ-6 при нормальном уровне гепсидина.

У больных воспалительными заболеваниями суставов для АХЗ характерна чрезмерная секреция гепсидина, при солидных новообразованиях – повышение секреции, при ВИЧ-инфекции – нормальный уровень гепсидина. Отмечено значимое влияние концентрации гепсидина на уровень гемоглобина при АХЗ у больных злокачественными опухолями и воспалительными заболеваниями суставов и слабое влияние при ВИЧ-инфекции.

Различия в цитокиновом профиле приводят к не соответствующей тяжести анемии секреции ЭПО при АХЗ у различных категориях больных, что доказывает взаимосвязь между ЭПО и цитокинами. При этом у пациентов с АХЗ на фоне злокачественных новообразований выявлена сильная взаимосвязь уровня ЭПО с ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , в меньшей степени – с ИЛ-10, при воспалительных заболеваниях суставов – сильная взаимосвязь ЭПО с ИЛ-6 и ИЛ-10, в меньшей степени с ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$ , при ВИЧ-инфекции – сильная отрицательная взаимосвязь ЭПО с ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ , сильная положительная взаимосвязь с ИНФ- $\gamma$  и ИЛ-10 и заметная взаимосвязь с ФНО- $\alpha$ .

Определены диагностические модели для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА при различных состояниях. У пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов наибольшей диагностической ценностью обладают гепсидин и ферритин, у больных ВИЧ-инфекцией – ферритин и ИЛ-6.

На основании полученных данных предложена классификация АХЗ с целью индивидуализации лечения.

## **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. Вишневого» 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 больных анемиями 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 и 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.

В обзоре литературы подробно изложены современные сведения о патогенезе АХЗ при различных заболеваниях и состояниях. Представлены данные о частоте АХЗ, феррокинетики в норме и ее изменениях у пациентов АХЗ различного генеза, принципы диагностики АХЗ и дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА.

Во второй главе описаны пациенты и методы исследования. Автором обследовано 394 пациента (326 – с анемией, 68 – контрольная группа), проходивших лечение с 2016 г. по 2020 г. по поводу солидных злокачественных новообразований, воспалительных заболеваний суставов и ВИЧ-инфекции.

Подробно изложены структура и клиническая характеристика больных каждой группы, лабораторные методы исследования (параметры феррокинетики, цитокиновый профиль, концентрация ЭПО) и статистического анализа полученных данных.

Третья, четвертая и пятая главы посвящена анализу особенностей патогенеза АХЗ у больных солидными опухолями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией. Для каждой группы представлены изменения параметров гемограммы, феррокинетики, цитокинов, гепсидина, ЭПО и влияние этих показателей на патогенез АХЗ.

В шестой главе проанализированы математические модели и алгоритмы для проведения дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА.

В седьмой главе представлено обоснование новой классификации АХЗ, основанной на ведущих патогенетических факторах ее развития.

В обсуждении обобщены полученные автором данные, которые подробно проанализированы и сопоставлены с результатами отечественных и зарубежных исследований. Заключение представляет собой краткое резюме проведенной работы.

В результате проведенного исследования установлено, что у 65-70% обследованных пациентов выявляется АХЗ или сочетание АХЗ с ЖДА. Определены характерные особенности АХЗ в каждой группе. При солидных злокачественных новообразованиях наибольшее значение имеют увеличение секреции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также гепсидина в сочетании с подавлением секреции ЭПО и угнетением эритропоэза. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ наибольшее значение имеют увеличение секреции провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов, чрезмерная секреция

гепсидина в сочетании с нарушением эритропоэза на фоне не соответствующего тяжести анемии синтеза ЭПО. При ВИЧ-инфекции наибольшее значение имеют увеличение секреции провоспалительных (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов при нормальной концентрации гепсидина в сочетании со сниженной биологической активностью ЭПО, что проявляется нарушениями эритропоэза на фоне его повышенного образования.

По данным дискриминантного анализа для каждой группы пациентов разработана формула, позволяющая диагностировать АХЗ и ЖДА. У пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов в итоговое уравнение вошли гепсидин и ферритин, при ВИЧ-инфекции – ферритин, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, эритроциты и СРБ. При невозможности использования всех маркеров для диагностики АХЗ у больных злокачественными опухолями и воспалительными заболеваниями суставов может использоваться определение уровня гепсидина и/или ферритина, у больных ВИЧ-инфекцией – уровня ферритина и/или ИЛ-6.

На основании выполненного исследования выявлены особенности развития АХЗ при различных заболеваниях, заключающиеся в различиях цитокинового профиля, секреции ЭПО и гепсидина. На этом основании разработана патогенетическая классификация АХЗ, целью которой является оптимизация лечения конкретных пациентов.

Достоверность и обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Это обусловлено репрезентативностью выборки, использованием современных методов исследования и статистической обработки.

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.

В автореферате представлено краткое аналитическое изложение наиболее важных и существенных результатов работы. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации и отражает ее содержание. Тема диссертации соответствует заявленным специальностям: 3.1.18 – внутренние болезни и 3.1.28. – гематология и переливание крови.

Принципиальных замечаний по работе нет, имеются единичные опечатки и стилистические неточности, которые не снижают ее качества.

Имеются дискуссионные вопросы.

1. Наблюдались ли различия по параметрам феррокинетики, концентрации цитокинов и гепсидина у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от проведения антиретровирусной терапии?
2. Отмечались ли различия по уровню гепсидина, цитокиновому профилю и феррокинетики при различных нозологических формах и различной активности воспалительных заболеваний суставов?
3. Предложенные алгоритмы содержат различные пороговые значения концентрации цитокинов, гепсидина и ферритина для диагностики анемии хронических заболеваний при воспалительных заболеваниях суставов, злокачественных опухолях и ВИЧ-инфекции. Считает ли автор возможным создание единого алгоритма диагностики анемии хронических заболеваний или в будущем будут разрабатываться математические модели для каждой нозологической формы?

### **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 по изучению патогенеза и методов дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний у пациентов солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией.

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:

Профессор, выполняющий лечебную работу,  
кафедры последипломного медицинского образования  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»  
доктор медицинских наук профессор  
(3.1.18. Внутренние болезни)

  
Богданов А. Н.

Подпись профессора А.Н. Богданова заверяю:

11 ноября 2025 года

  
ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГЛАВНОГО  
УПРАВЛЕНИЯ ПО ОРГАНИЗАЦИИ  
РАБОТЫ С ПЕРСОНАЛОМ

  
Краснова Е.П.

Адрес: 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб. д.7-9, СПбГУ

Телефон +7 (812) 328-20-00, электронная почта: spbu@spbu.ru

«\_\_» ноября 2025 года

