

УТВЕРЖДАЮ

Врио заместителя начальника академии
по научной работе

кандидат медицинских наук доцент

Д.В. Овчинников

« 06 » 2025 г.

№ 4/17/ 5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза» выполнена на кафедре госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

В период подготовки диссертации соискатель Сахин Валерий Тимофеевич проходил военную службу начальником отделения реанимации и интенсивной терапии кардиоцентра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий им. А.А. Вишневого» Минобороны России.

Зачислен в докторантуру в соответствии с приказом начальника ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ № 686 от 27.12.2024 г. Тема диссертационного исследования и научные консультанты утверждены ученым советом 23.12.2024 г. (протокол №4) и объявлены приказом начальника ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ № 686 от 27.12.2024 г.

В 2009 г. окончил ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ по специальности «Лечебное дело».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Состояние сердечно-сосудистой системы и некоторых факторов нейро-гуморальной регуляции у больных травматической болезнью» защищена в ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ в 2015 г. по научной специальности 14.01.04 Внутренние болезни, диплом кандидата медицинских наук серия КНД номер 015975 выдан 24.12.2015г.

Научный консультант по научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни – Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Научный консультант по научной специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови – Рукавицын Олег Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, начальник гематологического центра ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» МО РФ.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации, заключается в подготовке и проведении всех этапов исследования, личном наборе материала, включая работу с пациентами, систематизацию, оценку данных и их статистическую обработку, подготовку и издание публикаций по материалам диссертации в профильных рецензируемых научных изданиях и написании рукописи. На всех этапах работы научно-методическая помощь соискателю оказана научными консультантами.

Достоверность результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований обеспечена достаточным числом обследованных пациентов, однородностью выборки, адекватным набором актуальных в настоящее время оцениваемых показателей, использованием современных методов диагностического поиска и статистических программ для обработки материалов, соответствующих цели и задачам исследования, и современному уровню науки.

Новизна и практическая значимость результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований, заключается в том, что впервые показаны значимые отличия в патогенезе анемии хронических заболеваний (далее – АХЗ) у больных с некоторыми злокачественными новообразованиями (рак желудка, пищевода, толстой и прямой кишки, легких, молочной железы), воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит) и пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выявлены различия в профилях секреции цитокинов, определяющие особенности развития АХЗ в каждой из исследуемых групп пациентов.

Доказано, что у пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующей АХЗ в сравнении с пациентами с железодефицитной анемией (далее – ЖДА), а также с сочетанием АХЗ/ЖДА значимо увеличена концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерферона-гамма (ИНФ- γ) и интерлейкина-10 (ИЛ-10). Развитие АХЗ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов сопровождается увеличением концентраций ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-10, а у пациентов с ВИЧ-инфекцией – увеличением концентраций ИЛ-6, ФНО-альфа, ИЛ-1бета, ИНФ-гамма и ИЛ-10.

Установлены ключевые факторы, участвующие в патогенезе АХЗ при солидных злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и ВИЧ-инфекции. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями на развитие АХЗ наибольшее влияние оказывают ИЛ-6, ФНО- α и гепцидин. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в развитии АХЗ ключевое значение имеет увеличение секреции ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6 и чрезмерная секреция гепцидина. В развитии АХЗ у пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее выраженное влияние доказано для ФНО- α , ИЛ-10 и ИЛ-6.

Выявлены особенности секреции гепцидина у пациентов с АХЗ и исследуемыми патологическими состояниями. Показано, что для пациентов с АХЗ и воспалительными заболеваниями суставов характерна чрезмерная секреция гепцидина, для пациентов с солидными злокачественными новообразованиями повышенная секреция, тогда как у пациентов с ВИЧ-инфекцией концентрация гепцидина не отличалась от показателей контрольной группы пациентов без анемии. Установлено заметное негативное влияние гепцидина на снижение концентрации гемоглобина при развитии АХЗ у пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов и слабое влияние у ВИЧ-инфицированных.

Развитие АХЗ ассоциировалось со сниженной, не соответствующей тяжести анемии и, наоборот, повышенной секрецией эритропоэтина (ЭПО) у пациентов со злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и ВИЧ-инфекцией соответственно. У пациентов со злокачественными новообразованиями и АХЗ ИЛ-6 и ФНО- α негативно влияют на секрецию ЭПО, тогда как в отношении ИЛ-10 доказано его стимулирующее влияние. Между ЭПО и ИНФ- γ , а также ЭПО и ИЛ-1 β выявлена умеренная и слабая взаимосвязь. У пациентов с воспалительными заболеваниями суставов в отношении ЭПО выявлена сильная взаимосвязь с ИЛ-6 и ИЛ-10, заметная взаимосвязь с ФНО- α , ИНФ- γ и слабая взаимосвязь с ИЛ-1 β . У пациентов с ВИЧ-инфекцией и АХЗ в отношении ЭПО установлена сильная отрицательная взаимосвязь с ИЛ-6 и ИЛ-1 β , сильная положительная взаимосвязь с ИНФ- γ и ИЛ-10 и заметная отрицательная взаимосвязь с ФНО- α . Выявленные взаимосвязи свидетельствуют о значимом негативном влиянии исследуемых цитокинов на синтез и биологическую активность эндогенного ЭПО при развитии АХЗ.

В результате выполненного исследования впервые доказано, что развитие АХЗ у пациентов с некоторыми солидными злокачественными новообразованиями, воспалительными заболеваниями суставов и у ВИЧ-

инфицированных характеризуется значимыми различиями в профилях секреции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также ключевого регулятора обмена железа гепцидина и стимулятора эритропоэза – ЭПО.

На основании полученных данных об особенностях развития и ведущих причинах формирования АХЗ при трех исследуемых патологических состояниях впервые предлагается рабочая классификация этой анемии на основании ведущих патогенетических факторов ее развития. В соответствии с предложенной классификацией целесообразно выделить АХЗ с преимущественным дефицитом железа, АХЗ с нарушениями регуляторных механизмов эритропоэза и АХЗ с уменьшением синтеза и/или биологической активности эндогенного ЭПО. Разработанная классификация АХЗ представляет собой обоснование для нового научного направления дифференцированной терапии этой анемии, позволит оптимизировать ее лечебную тактику у каждого отдельно взятого больного.

По результатам исследования определены лабораторные маркеры и разработаны диагностические модели, пригодные для практического применения и позволяющие проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА при каждом из исследуемых патологических состояний. Установлено что у пациентов со злокачественными новообразованиями и воспалительными заболеваниями суставов наибольшей диагностической ценностью для проведения дифференциальной диагностики этих двух типов анемий обладают гепцидин и ферритин. Полученная на основе этих показателей математическая модель дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями имеет чувствительность 90,9% и специфичность 100%, а у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов чувствительность 100% и специфичность 80% соответственно. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией разработана математическая модель, имеющая чувствительность 88,8 %, специфичностью 100% и позволяющая на основании концентраций ферритина, ИЛ-6, ФНО- α , СРБ и числа эритроцитов проводить дифференциальную диагностику АХЗ и ЖДА. У пациентов с ВИЧ-инфекцией наибольшая диагностическая ценность для проведения дифференциальной диагностики этих двух типов анемий установлена в отношении ферритина и ИЛ-6.

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в постановке и решении научной проблемы исследования и обоснования новых теоретических положений об особенностях патогенеза АХЗ при различных актуальных патологических состояниях, развитии и дополнении

теоретико-методологических положений по исследуемым вопросам, большом практическом значении результатов. Они опубликованы в ведущих профильных журналах по научным специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.28. Гематология и переливание крови: «Медико-фармацевтический журнал Пульс» (CrossRef, Google Scholar, Ulrich's Periodicals Directory, WorldCat, K2, белый список – нет, ИФ=0,626), «Онкогематология» (Scopus, K1, белый список, ИФ=0,735), «Клиническая медицина» (Scopus, K2, белый список, ИФ=1,203), «Вестник российской военно-медицинской академии» (Scopus, K1, белый список, ИФ=0,3).

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (п.1, п. 2, п. 3 паспорта специальности), так как в ней выполнено:

1. Изучение этиологии и патогенеза анемии при заболеваниях соединительной ткани, злокачественных новообразованиях внутренних органов человека.

2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений АХЗ при патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, иммунологических и биохимических методов исследований.

3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

Диссертация соответствует шифру специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (п. 1, п. 3 паспорта специальности), так как в ней выполнено:

1. Изучение системы кроветворения и состава крови у человека с использованием иммунологических, молекулярнобиологических методов.

2. Исследование по изучению этиопатогенетических механизмов становления и развития приобретенной болезни системы крови (АХЗ), основанное на достижениях естественных и фундаментальных наук (иммунологии, биохимии).

Научные результаты диссертации опубликованы соискателем в полном объеме в 45 научных работах, в том числе в 17 статьях в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, на соискание ученой степени кандидата наук, получено 2 патента на изобретение, опубликовано 5 монографий (в качестве соавтора), 1 клинические рекомендации Минздрава РФ, в т. ч.:

1. Сахин В.Т. Патогенетические особенности развития анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями и ревматической патологией / В.Т. Сахин, М.А. Григорьев, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, О.А. Рукавицын // Онкогематология. – 2020. – Т. 15, № 4 – С. 82-90. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-82-90. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К1, научная специальность 3.1.28. Гематология и переливание крови включена; авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

2. Сахин В.Т. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля / В.Т. Сахин, Е. В. Крюков, М. А. Григорьев, С. П. Казаков, А. В. Сотников, А. В. Гордиенко, О. А. Рукавицын // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 9-10. – С. 691-698. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-9-10-691-698. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научные специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.18. Внутренние болезни включены; авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

3. Сахин В.Т. Значение эритропоэтина в патогенезе анемии хронических заболеваний у ревматических больных / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, М.А. Григорьев, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Д.В. Носович, О.А. Рукавицын // Вестник Российской Военно-медицинской академии – 2021. – Т. 23, № 4. – С. 55-62. DOI: 10.17816/brmma71556. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К1, научные специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.18. Внутренние болезни включены; авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

4. Сахин В.Т. Влияние интерлейкина-1 β , интерферона- γ , на развитие анемии хронических заболеваний у больных со злокачественными новообразованиями / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, А.В. Гордиенко, О.Н. Писаревская, О.А. Рукавицын // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 5. – С. 195-203. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-5-195-203 (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни включена, авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

5. Сахин В.Т. Сравнительный анализ секреции интерлейкина-6, интерлейкина-1 β , интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма при различных типах анемии у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Гордиенко,

А.В. Сотников, О.А. Рукавицын // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 2. – С. 112-123. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-2-112-123. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни включена; авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

6. Сахин В.Т. Сравнение секреции цитокинов, а также исследование их влияния на эритропоэз у пациентов со злокачественными новообразованиями с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и их сочетанием / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, М.А. Заварцев, О.А. Рукавицын // Онкогематология. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 45-52. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-2-45-52. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К1, научная специальность 3.1.28. Гематология и переливание крови включена, авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

7. Сахин В.Т. Математическое моделирование в дифференциальной диагностике анемии хронических заболеваний и железодефицитной анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Д.В. Носович, О.А. Рукавицын // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 6. – С. 24-32. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-6-24-32. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни включена, авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

8. Сахин В.Т. Исследование секреции эритропоэтина у больных ВИЧ-инфекцией с анемией хронических заболеваний, железодефицитной анемией и сочетанием двух типов анемий / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, О.А. Рукавицын // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 65-72. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2024-26-4-65-72. (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научная специальность 3.1.18. Внутренние болезни включена, авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

9. Сахин В.Т. Современные возможности дифференциальной диагностики различных типов анемий у больных, страдающих заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, Н.И. Гуляев, О.А. Рукавицын // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2024. – Т. 26, № 4. – С. 513-522. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma633445>. (в соответствии со

списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К1, научные специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.18. Внутренние болезни включены, авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

10. Сахин В.Т. Гепцидин и растворимый рецептор трансферрина: значение в патогенезе и диагностике анемии хронических заболеваний у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.Т. Сахин, Е.В. Крюков, С.П. Казаков, А.В. Сотников, А.В. Гордиенко, И.И. Жирков, О.В. Рыбина, Н.И. Гуляев, О.А. Рукавицын // Клиническая медицина. – 2025. – № 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2025-103-2>. (принята в печать) (в соответствии со списком от 09.12.2024 г. отнесен к категории К2, научные специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.18. Внутренние болезни включены; авторский вклад – концепция и дизайн, сбор и анализ данных, подготовка рукописи).

Соискателем в диссертации решена научная проблема, имеющая важное значение для внутренней медицины, гематологии и переливания крови: открыта и научно доказана возможность применения патогенетически-обоснованных подходов к лечению АХЗ при злокачественных новообразованиях, воспалительных заболеваниях суставов и у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Диссертация «Анемия хронических заболеваний: новая концепция на основании особенностей патогенеза» Сахина Валерия Тимофеевича соответствует критериям, установленным разделом II Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, и рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по научным специальностям 3.1.18. Внутренние болезни и 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Заключение принято на заседании кафедр госпитальной, факультетской и военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Присутствовало на заседании 18 чел. Результаты голосования: «за» – 18 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 16 от 19 февраля 2025 г.

Председатель межкафедрального заседания
начальник кафедры госпитальной терапии

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ
доктор медицинских наук, доцент

А.С. Парцерняк