ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующей отделением гематологии и химиотерапии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Барях Елены Александровны на диссертационную работу Оганнисяна Армана Андраниковича «Клинические особенности ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Оганнисяна Армана Андраниковича посвящено одной из наиболее сложных проблем современной онкогематологии – выбору лечебной тактики при лимфоме Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В центре работы находится вопрос о возможности сочетать полнодозную интенсивную противоопухолевую терапию с контролем иммунодефицита и профилактикой инфекционной токсичности.

Лимфома Беркитта относится к наиболее агрессивным лимфопролиферативным заболеваниям и требует безотлагательного начала высокоинтенсивного лечения. У людей, живущих с ВИЧ, риск этой опухоли многократно повышен, а исторически сложившаяся практика редукции доз и выбора менее интенсивных режимов приводила к неудовлетворительным результатам. Отечественные данные об исходах ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта немногочисленны и ограничены небольшими многоцентровыми сериями, а сопоставление ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов в двух терапевтических эпохах на едином клиническом материале в Российской Федерации ранее не проводилось.

Актуальность работы определяется необходимостью оценивать не только факт ВИЧ-инфекции, но и состояние иммунной системы, характеристики опухоли, риск лекарственных взаимодействий антиретровирусных препаратов с цитостатиками и доступность своевременной специализированной помощи. Комплексный характер поставленной проблемы обусловливает выраженную практическую направленность диссертации.

Научная новизна и практическая значимость

Автор впервые на отечественном материале одного центра (93 пациента за 2001–2025 гг.) сопоставил ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов с лимфомой Беркитта в историческом и современном периодах. Новизна состоит в совместной оценке опухолевых, иммуновирусологических и лечебно-организационных характеристик, в описании смены структуры летальности (от доминирования инфекционных осложнений к прогрессированию опухоли) и в разработке прогностической шкалы BLPS-2020 с отдельным иммунным модификатором (CD4+ <100 кл/мкл). Новизна технических решений подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение № 2860210.

Практическая значимость связана с систематизацией действий от маршрутизации и ускоренной верификации диагноза до проведения иммунохимиотерапии в полных дозах на фоне непрерывной антиретровирусной терапии на основе ингибиторов интегразы и упреждающей сопроводительной терапии. Особого внимания заслуживает анализ организационных условий, позволяющих реализовать выбранную лечебную программу: сокращение срока от обращения до начала терапии с 38 до 14 дней имеет самостоятельное значение для опухоли с временем удвоения 24–48 часов. Результаты внедрены в работу отделения гематологии и химиотерапии гемобластозов ГБУЗ «МКНЦ имени А. С. Логинова» ДЗМ, в учебный процесс, а также нашли отражение в клинических рекомендациях

«ВИЧ-инфекция у взрослых» и национальном руководстве «ВИЧ-инфекция и СПИД».

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах, иллюстрирована 21 рисунком и 18 таблицами, список литературы включает 141 источник (38 отечественных и 103 зарубежных), значительная часть которых опубликована за последние пять лет. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», четырех глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив разработки темы, списка сокращений, списка литературы и приложения. Последовательность изложения соответствует переходу от постановки проблемы к проверке клинических закономерностей и формированию алгоритма.

Во введении обоснованы актуальность и нерешенные вопросы лечения ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта. Сформулированы цель – разработка риск-адаптированного алгоритма лечения – и пять задач: изучение клинико-лабораторных характеристик, эффективности и безопасности протоколов различной интенсивности, современной когорты, связи иммунного статуса с течением лимфомы и разработка лечебной стратегии. Представлены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации, внедрении и личном вкладе автора.

Первая глава (обзор литературы) объединяет данные по эпидемиологии ВИЧ-ассоциированных опухолей, эволюции антиретровирусной терапии, патогенезу и классификации лимфом, биологии и диагностике лимфомы Беркитта, роли вируса Эпштейна–Барр, современным лечебным программам и прогностическим системам. Для клинической направленности работы важно, что противоопухолевые подходы рассмотрены во взаимосвязи с особенностями ВИЧ-инфекции и лекарственными взаимодействиями. Анализ

литературы обоснованно подводит к необходимости раздельного учета опухолевого риска и глубины иммунодефицита.

Во второй главе описаны ретроспективно-проспективный одноцентровый дизайн, критерии включения и невключения, формирование четырех групп: исторических (28 ВИЧ-позитивных и 32 ВИЧ-негативных пациента, 2001–2019 гг.) и современных (17 и 16 пациентов, 2020–2025 гг.). Представлены методы верификации диагноза, сбора данных, критерии оценки ответа (Cheson, 2014) и токсичности (CTCAE v.5.0), статистические методы, включая анализ выживаемости, одно- и многофакторную регрессию Кокса и внутреннюю бутстреп-валидацию. Положительно следует оценить отдельное изложение ограничений исследования.

В третьей главе проанализированы демографические данные, распространенность лимфомы, лабораторные признаки, иммуновирусологический статус и EBV-характеристики опухоли. Существенное значение имеют более высокий уровень CD4+ лимфоцитов и меньшая вирусная нагрузка в современной ВИЧ-позитивной группе (медианы 280 против 136 кл/мкл и 440 против 40 444 копий/мл соответственно), а также сокращение доли пациентов с CD4+ <200 кл/мкл с 67,9% до 23,5%. Эти данные свидетельствуют об изменении исходного клинического профиля пациентов, что необходимо учитывать при интерпретации улучшения исходов. Пилотное EBV-типирование выполнено у 20 пациентов; отсутствие значимых различий при таком объеме материала следует трактовать как отсутствие выявленной связи, а не как доказательство ее отсутствия.

В четвертой главе сравнительная оценка лечебных программ дополнена анализом гематологических и инфекционных осложнений, что позволяет обсуждать терапию с учетом не только противоопухолевого ответа, но и возможности ее проведения. У ВИЧ-позитивных пациентов доля высокоинтенсивных режимов возросла с 21,4% до 88,2%, частота полных ремиссий – с 42,9% до 88,2%, длительность агранулоцитоза сократилась с 9,5

± 4,2 до 4,8 ± 2,1 дня, частота фебрильной нейтропении – с 71% до 24% (p = 0,002), сепсиса – с 46% до 12% (p = 0,023). Снижение инфекционной летальности с 39% до 12% (p = 0,088) статистической значимости не достигло и требует более осторожной интерпретации. На основании многофакторной модели предложена шкала BLPS-2020 (стадия IV – 2 балла, поражение ЦНС – 2 балла, ЛДГ >3 ВГН – 1 балл), уровень CD4+ <100 кл/мкл используется вне суммы баллов; внутренняя валидация характеризует модель на исходном материале, для расширения применения необходима внешняя проверка.

В пятой главе подробно отражены изменения тактики антиретровирусной терапии (переход от схем на основе усиленных ингибиторов протеазы к ингибиторам интегразы, замена схемы вместо ее временной отмены), сопроводительной терапии и маршрутизации. Анализ общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования дополнен изучением причин смерти. У ВИЧ-позитивных пациентов двухлетняя общая выживаемость увеличилась с 36,4% до 78,6%, а в современном периоде показатели ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов значимо не различались.

Шестая глава представляет риск-адаптированный алгоритм, объединяющий ускоренную диагностику, стратификацию риска, иммунный модификатор тактики, ведение АРТ, упреждающую сопроводительную терапию и мониторинг.

В обсуждении автор сопоставляет собственные результаты с опубликованными данными, рассматривает вклад изменений противоопухолевой, антиретровирусной и сопроводительной терапии, отдельно останавливается на ограничениях работы. Заключение обобщает результаты; пять выводов соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации разделены на общие, ВИЧ-специфические и организационные; их сильная сторона – системность, ограничение –

необходимость дополнительной проверки ряда предложенных решений, прежде всего выбора протокола на основе новой шкалы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на анализе первичной медицинской документации 93 пациентов – для лимфомы Беркитта, и в особенности для ее ВИЧ-ассоциированного варианта, это значительный объем материала одного центра. Использованы общепринятые критерии диагностики (WHO-HAEM5, 2022), оценки ответа и токсичности, адекватные методы статистической обработки. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Вместе с тем при оценке убедительности результатов существенны число событий, полнота наблюдения и сопоставимость исходных характеристик групп; ограничения сравнения временных когорт и пилотных подгрупп требуют сохранения взвешенных формулировок (см. замечания).

Публикации и соответствие автореферата содержанию диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (одна из них индексируется в Scopus), получен патент Российской Федерации на изобретение, материалы включены в главы национальных руководств и клинические рекомендации. Результаты доложены на всероссийских и международных научных мероприятиях, включая Объединенный конгресс гематологов и трансфузиологов России; тезисы опубликованы, в том числе, в приложении к журналу Blood (материалы ежегодного конгресса ASH). Число публикаций соответствует требованиям п. 11 и 13 «Положения о присуждении ученых степеней». Автореферат соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает ее задачи, методологию, основные результаты, выводы и практические рекомендации.

Вопросы к диссертанту

1. На какой выборке (2001–2019 гг. или все 93 пациента) построена многофакторная модель и шкала BLPS-2020, и каким образом шкала применялась для выбора терапии у пациентов, начавших лечение с 2020 г.?

2. Как кодировался показатель CD4+ <100 кл/мкл у ВИЧ-негативных пациентов в общей многофакторной модели? Проводилось ли построение модели отдельно для ВИЧ-позитивных пациентов?

3. Чем объясняется то, что в исторической ВИЧ-негативной группе при доле высокоинтенсивных протоколов 78,1% частота полных ремиссий составила лишь 46,9%, а летальность – 43,7%? Какие факторы, помимо интенсивности протокола, определили улучшение результатов у ВИЧ-негативных пациентов в современном периоде?

Заключение

Диссертационная работа Оганнисяна Армана Андраниковича «Клинические особенности ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта», выполненная под руководством доктора медицинских наук Дудиной Галины Анатольевны, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – совершенствования лечебной стратегии у пациентов с лимфомой Беркитта на фоне ВИЧ-инфекции с учетом опухолевых факторов риска и иммунологического статуса, – имеющей существенное значение для гематологии. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями на 16 октября 2024 г.; в редакции, действующей с 01 января 2025 г.), предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Оганнисян Арман Андраникович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Отзыв выдан для предъявления в Диссертационный совет Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» 68.1.007.01.

Официальный оппонент:

Заведующий отделением гематологии и химиотерапии
государственного бюджетного учреждения
здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-
исследовательский центр Больница 52
Департамента здравоохранения города Москвы»,
д.м.н. Барях Е.А.

«16» 11 2026 г.

Подпись д.м.н. Барях Е.А. заверяю:

Главный врач ГБУЗ
«МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» Самсонова Инна Владимировна

«16» 11 2026 г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.
Адрес электронной почты: gkb52@zdrav.mos.ru
Телефон: +7 (499) 196-39-36
Сайт: https://52gkb.ru/