# ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, руководителя отделения клинической гематологии и иммунотерапии, заведующего кафедрой гематологии и клинической трансфузиологии ФУВ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» Митиной Татьяны Алексеевны 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

Диссертационная работа Оганнисяна Армана Андраниковича посвящена изучению клинических особенностей лимфомы Беркитта у пациентов с ВИЧ-инфекцией и разработке риск-адаптированного алгоритма лечения. Актуальность темы определяется необходимостью согласованного выбора противоопухолевой терапии, антиретровирусного лечения и мер профилактики осложнений.

Научный интерес представляет разграничение значения самого факта ВИЧ-инфекции и влияния глубины иммунодефицита, распространенности опухоли, интенсивности лечения и организации медицинской помощи. Сравнение исторической и современной когорт дает возможность исследовать изменение исходов в связи с эволюцией этих факторов. Выбранная тема соответствует актуальным задачам клинической гематологии.

## Научная новизна и практическая значимость

Научная новизна заключается в комплексном сравнительном анализе 93 наблюдений лимфомы Беркитта с учетом ВИЧ-статуса и двух временных

периодов. Автором предложена шкала BLPS-2020, основанная на опухолевых факторах риска; число CD4+ лимфоцитов менее 100 клеток/мкл используется отдельно как иммунный модификатор лечебной тактики.

Практическая значимость определяется объединением ускоренной диагностики, стратификации риска, иммунохимиотерапии, АРТ и сопроводительного лечения в едином алгоритме. Полученные результаты поддерживают индивидуальную оценку лечебных возможностей, а не автоматическое ограничение интенсивности лечения только на основании наличия ВИЧ-инфекции.

**Оценка содержания и оформления диссертации**

Согласно разделу, об объеме и структуре, диссертация изложена на 163 страницах, иллюстрирована 21 рисунком и 18 таблицами; библиографический список включает 141 источник. Работа содержит введение, обзор литературы, материалы и методы, четыре главы собственных результатов, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и приложение. Последовательная оценка разделов приведена ниже.

Во введении обоснована актуальность проблемы, охарактеризована степень ее разработанности, сформулированы цель и пять задач исследования. Цель ориентирована на разработку риск-адаптированного алгоритма лечения лимфомы Беркитта у ВИЧ-позитивных пациентов с учетом клинико-лабораторных особенностей и иммунологического статуса.

Представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения об апробации, внедрении, публикациях и личном вкладе автора. Введение определяет логику последующего исследования и связывает клиническую проблему с выбранным дизайном.

В первой главе рассмотрены эпидемиология ВИЧ-инфекции и ассоциированных опухолей, классификация и патогенез ВИЧ-

ассоциированных лимфом. Отдельно освещены молекулярная биология лимфомы Беркитта, роль вируса Эпштейна–Барр и вопросы диагностики.

Разделы о современных подходах к лечению и прогностических моделях подводят к постановке собственных задач. Достоинством главы является объединение сведений об опухоли и иммунодефиците. Обзор формирует теоретическую основу сравнительного анализа и разработки прогностической шкалы.

Во второй главе описаны дизайн, формирование групп, верификация диагноза, сбор данных, критерии оценки, характеристика материала и статистические методы. В исследование включены 93 пациента за 2001–2025 гг.: историческая когорта представлена 28 ВИЧ-позитивными и 32 ВИЧ-негативными пациентами, современная — 17 и 16 пациентами соответственно.

Использованы морфологические, иммуногистохимические и цитогенетические исследования, стандартизированные критерии ответа и токсичности. Для анализа применены методы сравнительной статистики, Каплана–Мейера, регрессия Кокса и бутстреп-валидация. В отдельном разделе обозначены ограничения. Такая структура позволяет оценить методическую основу работы, при этом численность подгрупп и временная неоднородность требуют осторожной интерпретации.

В третьей главе сопоставлены демографические и общеклинические признаки четырех групп, особенности опухоли в зависимости от ВИЧ-статуса и периода, а также иммуновирусологические характеристики ВИЧ-позитивных пациентов. Показано преобладание распространенных стадий и экстранодального поражения.

Медиана CD4+ лимфоцитов в современной ВИЧ-позитивной когорте составила 280 против 136 клеток/мкл в исторической; медиана вирусной нагрузки — 440 против 40 444 копий/мл. Эти различия важны для объяснения исходов и требуют учета при сравнении эффективности лечебных подходов.

Отдельный раздел посвящен пилотному EBV-анализу 20 образцов. Частота EBV-позитивности составила 60,0% у ВИЧ-позитивных и 30,0% у ВИЧ-негативных пациентов при p = 0,37. Этот фрагмент дополняет биологическую характеристику материала, но не дает оснований для окончательного отрицания прогностической роли EBV.

В четвертой главе последовательно рассмотрены применяемые программы, непосредственные результаты, гематологическая токсичность, инфекционные осложнения, многофакторный анализ и построение шкалы. Совместная оценка эффективности и переносимости является сильной стороной главы.

В многофакторной модели неблагоприятными признаками названы стадия IV, поражение ЦНС, ЛДГ более трех верхних границ нормы и CD4+ менее 100 клеток/мкл. Шкала BLPS-2020 включает первые три признака с суммой 0–5 баллов; граница высокого риска — 2 балла. Иммунный показатель в сумму не входит.

Приведены C-индексы 0,81 для балльной суммы и 0,71 для групп риска и внутренняя проверка на 1000 бутстреп-выборках. Автор прямо указывает на отсутствие внешней валидации. Следует разграничивать способность шкалы прогнозировать исход и доказательство преимущества конкретной терапии в выделенной группе.

Пятая глава посвящена изменениям АРТ, сопроводительной терапии, маршрутизации, выживаемости и причин смерти. Ее значение заключается в рассмотрении клинических исходов в контексте конкретных изменений организации и содержания помощи.

У ВИЧ-позитивных пациентов частота полных ремиссий увеличилась с 42,9% до 88,2%, двухлетняя общая выживаемость — с 36,4% до 78,6%. Медиана времени от первого обращения до начала лечения сократилась с 38 до 14 дней. Различия выживаемости современных групп по ВИЧ-статусу не достигли статистической значимости.

Сопоставление двух временных когорт отражает результат комплексных изменений и не позволяет полностью изолировать вклад каждого вмешательства. Отсутствие статистически значимых различий по ВИЧ-статусу также не является самостоятельным доказательством эквивалентности исходов.

В шестой главе представлена структура алгоритма, объединяющего диагностику, оценку опухолевого риска, иммунный модификатор, АРТ и сопровождение лечения. Глава переводит результаты группового анализа в последовательность клинических решений.

Приведены два наблюдения высокого риска: у ВИЧ-негативного пациента с массивным абдоминальным поражением и у ВИЧ-позитивного пациента с распространенным процессом при сохранном иммунном статусе. Описаны диагностика, лечение, осложнения и достигнутые ответы. Наблюдения иллюстрируют применение подхода, но не заменяют сравнительной проверки алгоритма.

В обсуждении результаты сопоставляются с отечественными и зарубежными исследованиями, рассматриваются возможные причины улучшения исходов и ограничения дизайна. Заключение обобщает результаты по задачам; пять выводов отражают клиническую характеристику, эффективность лечения, прогностические факторы и алгоритм.

Практические рекомендации сгруппированы для всех пациентов, отдельно для ВИЧ-позитивных пациентов и по организационным аспектам. Их прикладная направленность очевидна; степень категоричности следует соотносить с объемом доказательств, особенно при выборе терапии по новой шкале и интерпретации EBV-данных.

Обоснованность результатов поддерживается описанием критериев диагностики и оценки, сравнением клинических групп и использованием многофакторного анализа. Основные ограничения — одноцентровой характер, небольшие подгруппы и изменение нескольких лечебных

компонентов одновременно. Автореферат отражает основные направления, методы и результаты диссертации.

**Замечания и вопросы**

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

**Заключение**

Диссертация Оганнисяна Армана Андраниковича «Клинические особенности ВИЧ-ассоциированной лимфомы Беркитта» посвящена решению актуальной научно-практической задачи совершенствования комплексного лечения пациентов с лимфомой Беркитта на фоне ВИЧ-инфекции. По содержанию работа соответствует специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, представляет научный и практический интерес и заслуживает положительной оценки.

Оганнисян Арман Андраникович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови. По своей актуальности, методическому уровню, объему исследований, научной новизне и практической значимости научно-квалификационная работа 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 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:
Руководитель отделения клинической гематологии
и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии
и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н Митина Т.А.

Подпись доктора медицинских наук Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:
Учёный секретарь
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
д.м.н.,профессор Берестень Н.Ф.

«23» ноября 2026 г.

Контактная информация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского), 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2.

Тел. (499) 674-07-09

Почта e-mail: mz_moniki_info@mosreg.ru