

На правах рукописи

Грибанова Виктория Павловна

**ТЕНДЕНЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕМОБЛАСТОЗОВ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет))

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук Виноградова Ольга Юрьевна

**Официальные оппоненты:**

**Поспелова Татьяна Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Митина Татьяна Алексеевна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 68.1.007.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, улица 2-Советская, д.16 (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России и на сайте [www.bloodscience.ru](http://www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 68.1.007.01,  
доктор медицинских наук Глазанова Татьяна Валентиновна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень её разработанности**

Онкогематологические заболевания представляют собой злокачественные клональные новообразования системы крови, лимфоидной ткани.

В последние десятилетия распространенность хронических лейкозов, лимфом и множественной миеломы увеличивается во всех странах мира, меняется медиана возраста пациентов (Zhang N. et al., 2023; Sung H. et al., 2021, Chihara D. et al., 2013). Основными методами изучения популяционных показателей являются эпидемиологические исследования, позволяющие оценить заболеваемость, распространенность, смертность, гендерно-возрастные особенности, показатели выживаемости каждого из заболеваний (Зуева Л.П. и соавт., 2008; Бражников А.Ю. и соавт., 2017). При этом различные страны и регионы отличаются по целому ряду эпидемиологических данных (Hallek M. et al., 2020; Huang J. et al., 2022). Как показывают существующие публикации, присутствует зависимость от этнической принадлежности, гендерных характеристик, возраста пациентов (Зуева Л.П. и соавт., 2008, Landgren O. et al., 2006). Поэтому крайне актуальны региональные исследования, которые позволяют оценить эпидемиологические показатели и их динамику на протяжении времени. Мегapolis с большой численностью населения представляет собой интересный и уникальный регион исследования.

Помимо особенностей самого заболевания, возможностей терапии, которые постоянно совершенствуются, национальных особенностей, на эпидемиологические показатели могут влиять и внешние факторы (Покровский В. И., 2012; Бражников А.Ю., 2017; Sara M. et al., 2023). Существенно изменила популяционную ситуацию во всем мире пандемия COVID-19, во время которой погибло в том числе много больных с онкогематологическими заболеваниями, а также потенциальных кандидатов на их развитие. При этом имелись различия в тяжести течения и частоте летальных исходов у пациентов с разными нозологическими формами (Passamonti F. et al., 2023; Pagano L. et al., 2021; Sara M. et al., 2023). Большинство опубликованных работ, посвященных этой теме, касаются острых лейкозов, миелодиспластического синдрома, лимфом, в меньшей степени хронических лейкозов (Modemann F. et al., 2022; Buyuktas D. et al., 2021; Gómez-Centurión I. et al., 2022). Исследований, посвященных влиянию пандемии COVID-19 на эпидемиологические показатели при гемобластозах, практически нет.

Масштабных популяционных исследований в России относительно гематологических заболеваний не проводилось. Имеется ряд публикаций, касающихся отдельных региональных выборок при конкретных нозологических формах (Поспелова Т.И. и соавт., 2021; Воропаева Е.Н. и

соавт., 2021; Виноградова О.Ю. и соавт., 2019; Бутуханова И.С. и соавт., 2016; Куликов С.М. и соавт., 2014; Ковынев И.Б. и соавт., 2006).

Эти факты обуславливают высокую актуальность изучения эпидемиологических показателей гематологических новообразований в отдельно взятом крупном регионе за большой период времени, включающий годы пандемии COVID-19.

### **Цель исследования**

Провести анализ региональных эпидемиологических показателей (распространенность, заболеваемость, смертность), гендерных, возрастных характеристик и показателей общей выживаемости хронических гемобластозов за 12-летний период (включая время пандемии COVID-19) для выявления тенденций их динамики.

### **Задачи исследования**

1. Оценить региональные возрастные и гендерные характеристики когорт пациентов с хроническими лимфо- и миелопролиферативными новообразованиями: множественной миеломы (ММ), хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), фолликулярной лимфомы (ФЛ), лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), лимфомы из клеток зоны мантии (ЛКЗМ), лимфомы Ходжкина (ЛХ), хронического миелолейкоза (ХМЛ) и классических хронических Ph-негативных миелопролиферативных новообразований (Ph-ХМПН).

2. Проанализировать распространенность, заболеваемость, смертность хронических лимфо- и миело-пролиферативных новообразований в исследуемом регионе с 2012 по 2023 годы (включая время пандемии COVID-19), выполнить их сравнительный анализ.

3. Исследовать и сравнить региональную распространенность, заболеваемость, смертность хронических миело-пролиферативных новообразований за 12-летний период (включая время пандемии COVID-19).

4. Провести анализ показателей общей выживаемости у больных хроническими лимфо- и миело-пролиферативными новообразованиями в целом для каждого исследованного заболевания и отдельно в гендерных и возрастных группах.

### **Научная новизна**

Впервые установлены на материале 12-летнего периода закономерности динамики регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности, оценены показатели общей выживаемости, дана гендерно-возрастная характеристика пациентов с хроническими лейкозами, лимфомами и множественной миеломой в регионе Москва.

При всех рассматриваемых заболеваниях в общих когортах наблюдаемых пациентов впервые продемонстрирована устойчивая тенденция к росту

медианы возраста и увеличения доли пожилых ( $\geq 65$  лет) больных на протяжении всех исследованных лет. Похожая тенденция определена для ряда новообразований и на момент их диагностики.

Впервые проанализировано влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологические показатели хронических гемобластозов в исследуемом регионе. Продемонстрировано их смещение при хронических лимфопролиферативных новообразованиях (за исключением ЛХ) в сторону снижения регистрируемых распространенности и заболеваемости, увеличения смертности. С другой стороны, показано отсутствие значительного влияния пандемии на данные показатели при классических хронических миелолифолиферативных заболеваниях.

### **Практическая значимость работы**

Понимание динамики эпидемиологических показателей на протяжении длительного периода времени позволит прогнозировать развитие ситуации в дальнейшем. Прогнозирование численности пациентов с той или иной нозологией в ближайшем и отдаленном будущем позволит точнее рассчитать потребность в диагностической лабораторно-инструментальной базе, медицинских кадрах и лекарственном обеспечении.

Данное исследование позволило оценить урон, нанесенный пандемией COVID-19 относительно онкогематологических пациентов, выявило наиболее пострадавшие группы больных, что позволит в дальнейшем в ситуациях повышенной инфекционной опасности уделить им пристальное внимание и принять профилактические меры.

Анализ результатов исследования на основе созданного в процессе настоящей работы эпидемиологического раздела исследовательской базы данных больных с хроническими гемобластозами поможет в принятии организационных решений, направленных на улучшение качества оказания медицинской помощи гематологическим пациентам.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В период с 2012 по 2023 гг. отмечена тенденция к росту медианы возраста при диагностике ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛХ, ХМЛ; в общих когортах пациентов с ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН; увеличение доли больных 65 лет и старше среди вновь диагностированных ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ и в общих когортах пациентов с ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН.

2. В период с 2012 по 2019 гг. до пандемии COVID-19 наблюдался равномерный непрерывный рост показателей регистрируемой распространенности всех девяти исследованных гемобластозов – ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН и рост показателей регистрируемой заболеваемости ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛКЗМ, Ph-ХМПН.

3. В период пандемии COVID-19 отмечено смещение эпидемиологических показателей: снижение регистрируемой распространенности при ММ, ХЛЛ, ЛМЗ и ЛКЗМ, замедление темпов ее роста при ФЛ и ДВККЛ, сохранение прежней тенденции при ЛХ, ХМЛ и Ph-ХМПН; снижение регистрируемой заболеваемости при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, в наименьшей степени – при ЛХ и Ph-ХМПН, сохранение прежней тенденции при ХМЛ; рост регистрируемой смертности при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛКЗМ, ФЛ, ЛМЗ, Ph- ХМПН, и отсутствие ее роста при ЛХ и ХМЛ.

#### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты внедрены в практику работы ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина ДЗМ». Материалы работы используются в образовательной деятельности ИМД ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ России.

#### **Степень достоверности**

Достоверность полученных результатов основывается на анализе значительного числа клинических наблюдений (36590 пациентов), тщательном контроле полноты и качества данных, использовании современных методов исследования и адекватной статистической обработке.

#### **Апробация диссертации**

Основные результаты, полученные в ходе работы, были доложены и обсуждены на профильных научных российских и международных форумах: XVI Российском Форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований (Миелофорум), Москва, 2023 год.; VI Конгресс гематологов России и III Конгресс трансфузиологов России, Москва, 2024 год.; XX Российском форуме экспертов по вопросам диагностики и лечения миелоидных новообразований (Миелофорум), Москва, 2024 год.

#### **Личный вклад автора**

Автор участвовал в определении задач работы, составлении плана исследования, разработке алгоритмов, протоколов, создании дизайна исследования. Диссертант проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники, принимал участие в обследовании, диагностике, лечении и наблюдении включенных в исследование пациентов. В процессе работы диссертантом были проведены сбор и анализ данных историй болезни, амбулаторных карт, выписок из медицинской документации, автор лично заполнял электронную базу данных больных хроническими лейкозами, лимфомами и множественной миеломой, участвовал в обработке данных, статистических исследованиях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови, а именно: п. 13.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ: 4 полнотекстовых статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований; 1 тезисы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 163 страницах, оформлена 50 рисунками, 11 таблицами. Данная работа включает в себя введение, главы, содержащие обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, выводы. Список литературы включает 235 источников, из которых 56 отечественных, 179 зарубежных.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование проведено на базе кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ в ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы» (договор о сотрудничестве №12сд/24в).

Тип исследования: клинико-эпидемиологическое, популяционное, ретроспективно-проспективное, наблюдательное. Период наблюдения – с 1 января 2012 по 31 декабря 2023 года.

Для проведения эпидемиологических исследований гемобластозов в рамках данной работы был сформирован популяционный раздел единой многопользовательской мульти-нозологической информационно-аналитической системы сбора данных, разработанной посредством технологий от корпорации Microsoft с использованием стандартных пакетов программ. С 2012 г. была начата регистрация случаев ММ, ХЛЛ, ДБКЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ и группы Ph-ХМПН (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный, постполицитемический и посттромбоцитемический миелофиброз) в Москве. Были разработаны учетные карты первичных данных пациента с впервые установленным диагнозом и динамического наблюдения, созданные в соответствии с характеристиками вариантов нозологических форм, данными лабораторных и инструментальных исследований, учетом клинических проявлений в привязке к визитам пациента.

Для создания и контроля работы базы данных создавались подробные технические задания, определены методология сбора и анализа данных, временные интервалы, разработана логистика сбора, введения информации, предупреждения ошибок, принципы хранения и передачи сведений в базе данных. Ежеквартально проводился мониторинг жизненного статуса каждого наблюдаемого пациента с занесением в базу данных информации о текущем жизненном статусе больного, дате последнего контакта с пациентом (родственниками), дате и причине смерти. Всего было обработано 36590 карт пациентов.

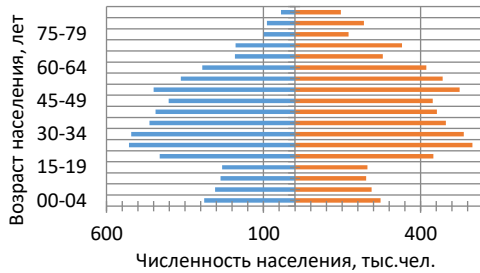
Во время проведения исследования осуществлялся контроль качества собранных и вводимых данных, что включало в себя: выявление и удаление дубликатов электронных записей пациентов, мониторинг полноты и своевременности вводимой информации, верификацию, синхронизацию данных эпидемиологического исследования и клинических рекомендаций, перекрестное сопоставление с данными других регистров, а также аудит информации, включающий выборочную проверку данных по определенной нозологии.

#### **Методы статистической обработки**

Для оценки демографических характеристик исследуемых групп использовались методы описательной статистики (медиана, интервал). Медиана возраста пациентов при диагностике каждого из заболеваний рассчитывалась отдельно для каждого рассматриваемого года. Медиана возраста пациентов при диагностике каждого из заболеваний для всей когорты больных базы данных с каждой конкретной нозологией рассчитывалась независимо от года диагностики, включая пациентов, заболевших ранее 01.01.2012 года. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась как оценка вероятности проживания интервала времени от момента диагностики. Для оценки ОВ продолжительность жизни больных рассчитывалась от даты установления диагноза до смерти по любой причине или для живых пациентов до даты проверки (цензурирования) жизненного статуса при последнем визите пациента. Для оценки функции ожидаемой общей выживаемости (ООВ) продолжительность жизни умерших пациентов рассчитывалась от даты установления диагноза до средней продолжительности жизни в регионе Москва по данным Росстата на 2022 год, для наблюдаемых пациентов проводилось цензурирование по возрасту на дату проверки жизненного статуса при последнем визите пациента. Графики общей выживаемости построены методом Каплана-Майера. Проверка статистической значимости (p-value) различия показателей, характеризующих общую выживаемость, проводилась методом логарифмического рангового теста (лог-ранг-теста) с расчетом критерия хи-квадрат Пирсона. Расчет относительной выживаемости (RSR) проведен методом Эдерера. Линии тренда для графиков динамики

распространенности построены путем аппроксимации с расчетом величины достоверности аппроксимации  $R^2$ , где максимальное значение достоверности стремится к 1. Оценка всех показателей осуществлялась для каждого исследуемого года.

2012 год  $n = 11\,979$  тыс.



2023 год  $n = 13\,154$  тыс.

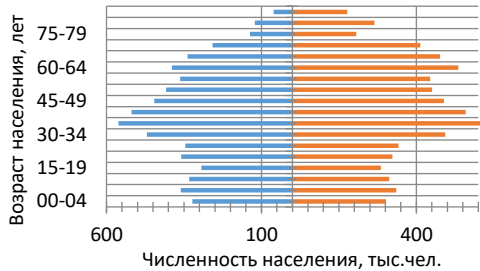


Рисунок 1 – Гендерно-возрастной состав населения региона в 2012 и 2023 годах

Ежегодные показатели регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности рассчитывались на 100 тыс. человек относительно среднегодовой численности населения.

Расчет интенсивных эпидемиологических показателей был основан на показателях численности населения в стране по данным Федеральной службы государственной статистики (Росстат) (<https://fedstat.ru/indicator/31293>). Использовались региональные показатели за каждый рассматриваемый год.

Необходимо отметить, что численность населения региона выросла с 11 979 529 человек на конец 2012 года до 13 154 677 человек на конец 2023 года, т.е. на 1 175 148 человек или 9,8%. Средняя продолжительность жизни в регионе выросла с 75,7 лет в 2012 году до 79,4 лет в 2023 году, т.е. на 3,7 года, причем для мужчин на 4,2 года, для женщин на 3,2 года.

Гендерно-возрастной состав населения региона в годы начала и окончания исследования представлен на Рисунке 1. Регион характеризуется преобладанием женского населения - 54%, против 46% мужского. Демографическая пирамида исследуемого региона имеет регрессивный тип.

Доля населения старше 65 лет выросла с 15% в 2012 году до 19% в 2023 году, в том числе среди мужчин с 11 до 15%, среди женщин – с 18 до 22%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Гендерно-возрастная характеристика пациентов региона при различных гемобластозах

Гендерно-возрастные характеристики исследованных заболеваний представлены на Рисунке 2. Большинство рассматриваемых новообразований характеризовались преобладанием доли больных женского пола над мужским – от 53% (ХМЛ) до 65% (ФЛ), и только при ХЛЛ и ЛКЗМ наблюдалась обратная картина – здесь доля больных женского пола составила всего 48% и 39% соответственно.

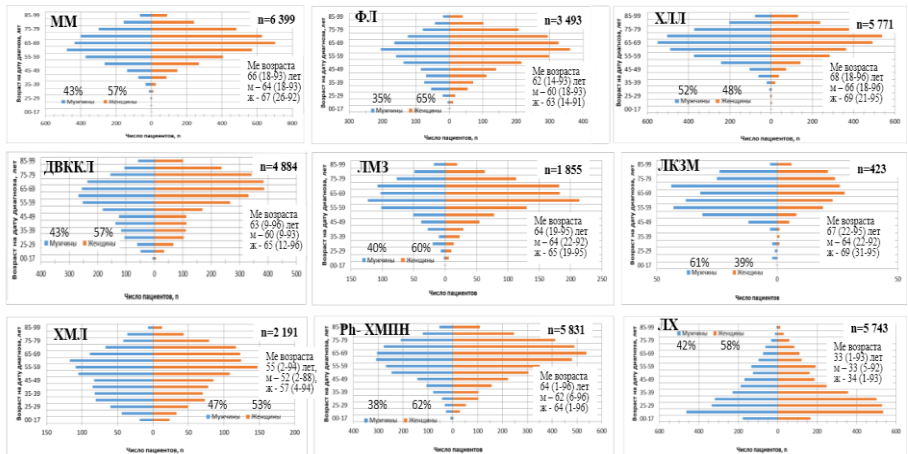


Рисунок 2 – Гендерно-возрастная характеристика при диагностике исследованных гемобластозов за 12-летний период

Наиболее «молодыми» заболеваниями являлись ЛХ и ХМЛ, при диагностике которых медиана возраста пациентов составила 33 года и 55 лет соответственно. Гендерно-возрастная пирамида при этих гемобластозах была аналогична стационарному типу. При остальных нозологических формах она была сходна с регрессивным типом пирамиды, медиана возраста пациентов была расположена в диапазоне от 63 (ДВККЛ) до 68 (ХЛЛ) лет.

В течение 12-летнего периода наблюдалась тенденция к росту медианы возраста на момент диагностики ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛХ, ХМЛ и увеличение доли пожилых ( $\geq 65$  лет) больных среди вновь диагностированных ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ. Также имела место тенденция к росту медианы возраста общих групп пациентов всех рассматриваемых гемобластозов.

### **Регистрируемые распространенность, заболеваемость и смертность пациентов при различных гематологических заболеваниях**

Регистрируемые распространенность, заболеваемость и смертность в регионе за 12-летний период при исследованных гемобластозах представлены на Рисунке 3.

Оценка временных конечных точек 12-летнего периода (2012 и 2023 гг.) выявила, что интенсивные показатели регистрируемой распространенности в целом имели тенденцию к увеличению при всех рассматриваемых заболеваниях. Наибольший прирост наблюдали при ЛКЗМ – на 284%, ДВККЛ – на 215,1% и ФЛ – на 178,9%; несколько меньший рост – в группе ЛМЗ – на 113%, ММ – на 111,6%, Ph-ХМПН – на 93% и ХМЛ – на 90%; наименьшее увеличение зарегистрировано при ХЛЛ – на 80,7% и ЛХ – на 53,6%.

Прямые аппроксимации данных регистрируемой распространенности при всех нозологиях имели высокую достоверность (в отличие от линий тренда заболеваемости и смертности, достоверность которых в целом невысока), что подтверждает реальное наличие тренда постоянного линейного роста распространенности всех рассмотренных хронических гемобластозов в исследованном регионе. Вероятно, рост этого показателя связан с целым рядом факторов: увеличение продолжительности жизни людей региона, доступность современных методов диагностики, использование новейших лекарственных препаратов (в том числе, таргетных) и схем терапии, увеличение трансплантационных возможностей, а также миграция в регион пациентов с подозрением на гемобластоз или с установленным диагнозом.

Сравнение интенсивных показателей регистрируемой заболеваемости во временных точках начала и окончания исследования продемонстрировало максимальное увеличение этого показателя при ЛКЗМ – на 140%, ХЛЛ – на 70,6 % и ММ – на 70,5%, в меньшей степени при ФЛ – на 57,4%, ХМЛ – на 52,7 %, Ph-ХМПН – на 38,5%, ДВККЛ – на 25,4%, ЛМЗ – на 3,5%, и уменьшение его при ЛХ – на 10,5%. Так как интенсивный показатель заболеваемости рассчитывается на 100000 населения и это нивелирует прирост популяции региона, то основными факторами роста регистрируемой заболеваемости, вероятно, являлись: увеличение средней продолжительности жизни (увеличение пожилого состава населения ведет к увеличению потенциальных кандидатов на развитие гемобластозов, манифестирующих в основном в пожилом возрасте), улучшение доступности и качества



Рисунок 3 – Динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности исследованных гемобластозов с 2012 по 2023 годы (прямые отражают линейные тренды для графиков динамики распространенности)

диагностики злокачественных новообразований, переезд в регион пациентов с подозрением на гемобластозы. Вероятно, вследствие того, что прирост населения обеспечивается в основном за счет продленных лет жизни старших возрастных групп, наиболее «молодой» гемобластоз – ЛХ – не показал прироста регистрируемой заболеваемости.

Убедительным и наглядным доказательством того, что важное значение для роста регистрируемой заболеваемости (и, как следствие, распространенности) имело увеличение среднего возраста популяции, являются диаграммы динамики регистрируемой заболеваемости в разных возрастных группах и медианы возраста пациентов при диагностике, представленные на Рисунке 4.

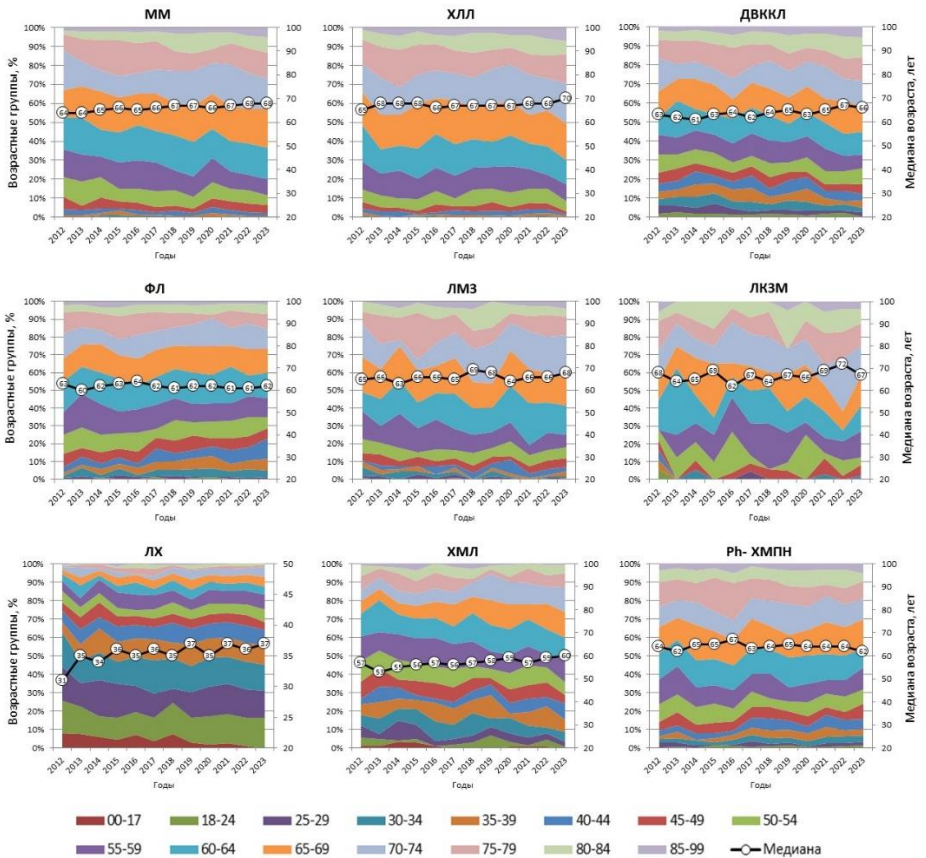


Рисунок 4 – Динамика возраста пациентов с 2012 по 2023 годы при диагностике исследованных гемобластозов

Для большинства гемобластозов рост регистрируемой заболеваемости происходил за счет старших возрастных групп (65+ лет). Показательным маркером этого процесса являлся рост медианы возраста больных при диагностике, который с 2012 по 2023 годы составил при ММ 4 года (с 64 до 68 лет), ХЛЛ – 5 лет (с 65 до 70 лет), ДВККЛ – 3 года (с 63 до 66 лет), ЛМЗ – 3 года (с 65 до 68 лет), ХМЛ – 3 года (с 57 до 60 лет), ЛХ – 6 лет (с 31 до 37 лет). Необходимо отметить, что при ФЛ, ЛКЗМ, Ph-ХМПН такого роста показателя не выявлено, в течение всего периода наблюдения имели место лишь колебания регистрируемой заболеваемости, при ФЛ они были незначительными (в пределах 1–2 лет), при ЛКЗМ и Ph-ХМПН разброс значений был несколько более выражен.

Важнейшим эпидемиологическим показателем является регистрируемая смертность и рассматривать ее для понимания факторного влияния следует в сопоставлении с регистрируемыми заболеваемостью и распространенностью. Как видно из Рисунка 5, смертность имеет схожий с заболеваемостью, но менее выраженный тренд к росту, вероятнее всего связанный как с ростом заболеваемости, так и с увеличением продолжительности жизни популяции, ростом доступности и качества диагностики и успехами терапии.

Рост регистрируемой смертности наблюдался в основном при тех же самых гемобластозах, при которых был продемонстрирован рост регистрируемой заболеваемости: при ММ – на 27,2%, ФЛ – на 135,1%, ДВККЛ – на 133,3%, ЛМЗ – на 7,7%, ЛКМЗ – на 450,0%, ХМЛ – на 56,5 %, Ph-ХМПН – на 19,5 %. Уменьшение регистрируемой смертности не наблюдалось при ХЛЛ и ЛХ (показатель смертности снизился на 23% и 16% соответственно).

Однако, тенденции в динамике показателей каждой из исследованных групп на протяжении 12 лет менялись. Их изменения можно разделить на 3 периода: время до пандемии COVID-19 (с 2012 по 2019 гг.), период пандемии (2020–2021 гг.), время после пандемии (2022–2023 гг.) (Рисунок 3).

В 8-летний период до пандемии COVID-19 показатели регистрируемой распространенности демонстрировали постоянный ежегодный рост при всех исследованных гемобластозах в основном за счет старших возрастных групп. При этом показатели регистрируемой заболеваемости значительно увеличились при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛКЗМ, Ph-ХМПН и оставались относительно стабильными при ЛМЗ, ЛХ, ХМЛ. На протяжении 8-летнего периода до пандемии COVID-19 показатель регистрируемой заболеваемости при всех заболеваниях неизменно существенно превышал показатель смертности – соотношение заболеваемость/смертность значительно превышало 1 (Рисунок 6). Использование такого соотношения позволяет сравнивать степень влияния этого внешнего фактора независимо от частоты в популяции каждого из рассматриваемых гемобластозов.

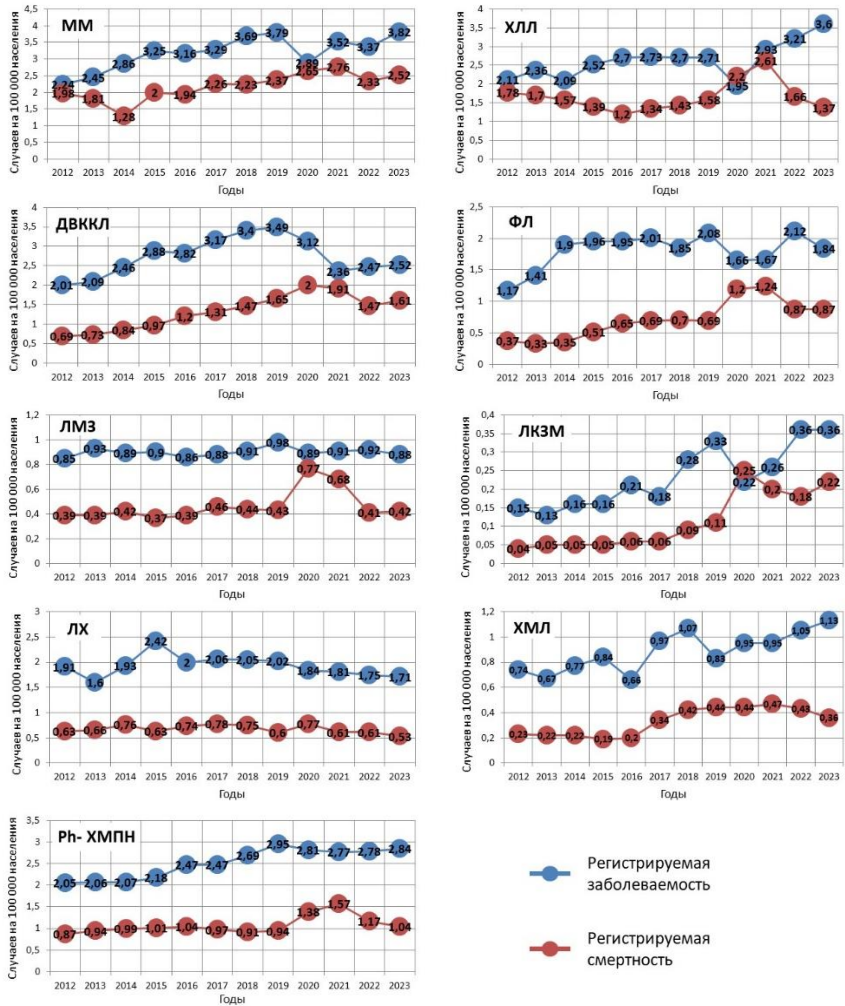


Рисунок 5 – Динамика регистрируемых заболеваемости и смертности пациентов с исследованными гемобластомами с 2012 по 2023 годы

Драматическим периодом, особенно для пациентов с гематологическими заболеваниями, явились 2020–2021 годы пандемии COVID-19. При рассматриваемых 7 лимфопролиферативных заболеваниях (ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ) в этот период выявлено резкое значительное смещение эпидемиологических показателей: снижение регистрируемой

распространенности ММ, ХЛЛ, ЛМЗ и ЛКЗМ, замедление темпов ее роста при ФЛ и ДВККЛ; уменьшение регистрируемой заболеваемости и значительное увеличение регистрируемой смертности при всех перечисленных гемобластозах, в меньшей степени при ЛХ. Возможно одними из причин тяжелого течения и высокой смертности от COVID-19 пациентов с этими новообразованиями явился вторичный иммунодефицит, свойственный ММ и ХЛЛ (Al-Kuraishy H.M. et al., 2022; Mato A.R. et al., 2020). Кроме того, причиной могла быть противоопухолевая терапия моноклональными антителами, обладающими специфичностью к CD20 антигену (ритуксимаб), способная негативно повлиять на пациентов с неходжкинскими лимфомами, т.к. после введения препарата требуется длительный период времени, необходимый для восстановления популяции В-клеток, принимающих участие в клеточном и гуморальном иммунитете (Avouac J. et al., 2021; Lopez C.A. et al., 2020). Значительного влияния пандемии COVID-19 на показатели регистрируемой распространенности ХМЛ и Ph- ХМПН не обнаружено, в то же время несколько снизилась регистрируемая заболеваемость и возросла регистрируемая смертность при Ph- ХМПН. Что касается более легкого поражения пациентов с ХМЛ в период пандемии, в ряде публикаций высказано предположение, что терапия ингибиторами тирозинкиназ этого заболевания защищает пациентов от инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (Galimberti S. et al., 2020).

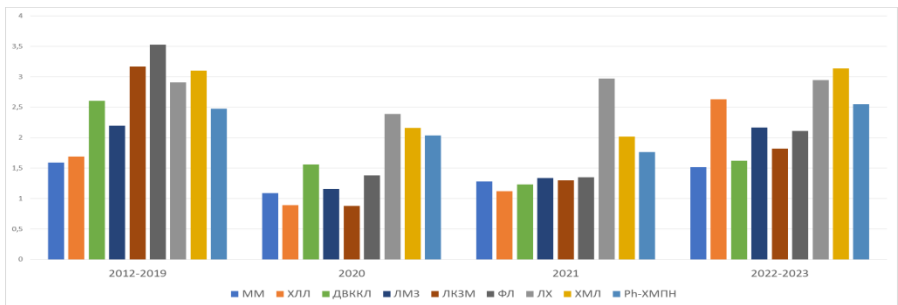


Рисунок 6 – Соотношение заболеваемость/смертность при исследованных гемобластозах в периоды: до пандемии COVID-19 (среднее за 2012–2019 гг.), в годы пандемии COVID-19 (2020 г., 2021 г.), в период после пандемии (среднее за 2022–2023 гг.).

С началом пандемии соотношение заболеваемость/смертность при всех исследованных гемобластозах сместилось к меньшим значениям. Так при ММ в 2020 году показатели регистрируемых смертности и заболеваемости сравнялись (соотношение приближено к 1), что указывает на выраженное негативное влияние пандемии на пациентов с данной нозологией, а при ХЛЛ и ЛКЗМ регистрируемая смертность даже значительно превалировала над

регистрируемой заболеваемостью (соотношение меньше 1 – 0,65 и 0,88 соответственно), что демонстрирует катастрофичность ситуации. При других заболеваниях в этот период соотношение показателей превышало 1, но значительно снизилось по сравнению со средними значениями за период 2012–2019 гг. (Рисунок 6).

В качестве примера на Рисунке 7 представлена ежемесячная динамика регистрации случаев ММ и летальных исходов в 2019-2021 годах. Количество зарегистрированных новых случаев ММ в год начала пандемии (2020 г.) по сравнению с предыдущим (2019 г.) снизилось на 23%. Максимальный пик их регистрации в 2020 году пришелся на начало года, когда еще не началась пандемия, минимальное количество – на весенний период в первую волну пандемии. 2020 год был самым проблемным за весь период пандемии: впервые отработывались методы терапии COVID-19, еще не были разработаны и внедрены в практику вакцины и основным методом профилактики инфекции являлась изоляция людей, в том числе было рекомендовано не посещать медицинские учреждения без крайней необходимости. Кроме того, так как большая часть летальных исходов от COVID-19 наблюдалась среди возрастного населения, погибли потенциальные кандидаты на развитие и диагностирование ММ – заболевания преимущественно пожилого возраста.

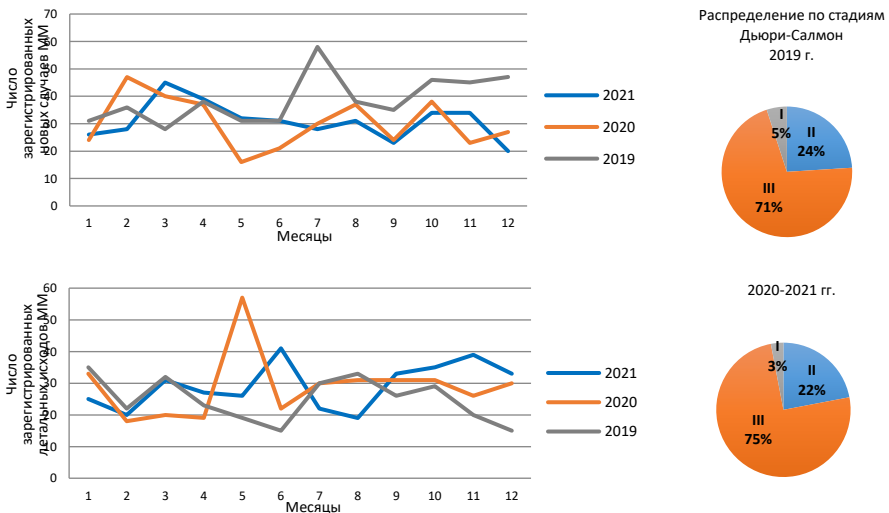


Рисунок 7 – Динамика количества зарегистрированных в регионе в 2019–2021 гг. новых случаев и летальных исходов ММ и распределение пациентов по стадиям (по Дьюри и Салмон) при диагностике

Несомненно, все это отразилось на частоте регистрации случаев онкогематологических новообразований. В то же время количество зарегистрированных летальных исходов у пациентов с ММ в 2020 г. выросло на 16%, по сравнению с 2019 г., максимальный пик наблюдали в мае 2020 года, т.е. в период первой волны пандемии. В 2021 году этот показатель оставался на уровне первого года пандемии, незначительно превышая его. Обращает на себя внимание факт, обнаруженный в процессе исследования, что в период пандемии доля регистрации более тяжелых случаев ММ (3 стадия по классификации Дьюри и Салмон) возросла на 4%, по сравнению с 2019 годом (75% и 71% соответственно), что косвенно свидетельствует о том, что в основном в этот период диагностировались более тяжелые случаи заболевания. Вероятно, это связано с тем, что нарушение режима изоляции для обращения в медицинские организации происходило при крайней необходимости, одновременно с этим уменьшилась частота случайного выявления заболеваний при проведении клинико-лабораторных исследований с целью диспансеризации или при обследовании в связи с другими заболеваниями.

Еще один пример количества зарегистрированных новых случаев и летальных исходов в этот период при другой нозологии (ХЛЛ) представлен на Рисунке 8.

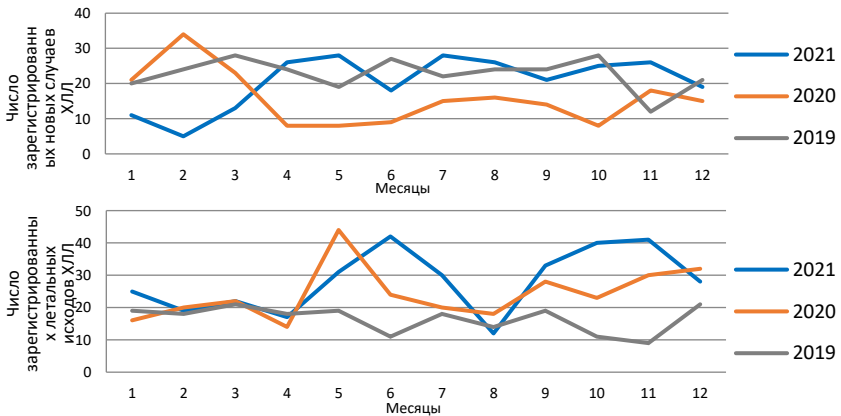


Рисунок 8 – Динамика количества зарегистрированных в регионе в 2019–2021 гг. новых случаев и летальных исходов ХЛЛ

Максимальное снижение регистрации новых случаев, так же, как и при ММ, в 2020 году происходило с апреля по июнь 2020 года (Рисунок 8). Пик количества регистрируемых летальных исходов пришелся на май 2020 года. Следующие значительные подъемы регистрируемой смертности наблюдались в декабре 2020, июне и октябре–ноябре 2021 года, что соответствовало второй и последующим волнам пандемии.

Данные представленных диаграмм ассоциированы с волнообразным течением пандемии COVID-19, пики летальных исходов при ММ и ХЛЛ совпадают с зафиксированными периодами усиления пандемии в связи с каждым приходом нового штамма вируса – май 2020, декабрь 2020, июнь 2021, сентябрь 2021 годов (<https://ru.wikipedia.org/wiki/COVID-19>).

В работе продемонстрировано, что в 2022–2023 годах динамика регистрируемых показателей распространенности, заболеваемости и смертности вернулась к исходной, наблюдаемой до пандемии (Рисунок 3). При этом при ряде заболеваний (ФЛ, ЛКЗМ, Ph- ХМПН) уровень регистрируемой смертности в эти годы остался несколько выше, чем до пандемии.

### **Общая выживаемость пациентов при различных гемобластозах**

На материале 12-летнего наблюдения рассчитана ОВ при исследуемых гемобластозах (для каждого заболевания в целом и отдельно в разных гендерных и возрастных группах), а также ООВ (Рисунок 9).

Исследование показало, что ОВ при ММ на 2 года наблюдения составила 75%, на 5 лет – 50%, на 10 лет – 27%; при ХЛЛ эти показатели соответствовали 87%, 64%, 38%; при ДВККЛ – 72%, 60%, 48%; при ФЛ – 85%, 73%, 58%; при ЛМЗ – 82%, 65%, 48%; при ЛКЗМ – 74%, 52%, 38%; при ЛХ – 93%, 88%, 81%; при ХМЛ – 91%, 82%, 68%, при Ph- ХМПН – 93%, 83%, 63% соответственно. Медиана ОВ при данных нозологических формах составила при ММ 58 мес., ХЛЛ – 85 мес., ДВККЛ – 110 мес., ЛМЗ – 112 мес., ЛКЗМ – 69 мес., при ФЛ, ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН – не достигнута.

Все исследованные заболевания продемонстрировали достоверно более низкую ОВ пациентов 65 лет и старше по сравнению с более молодыми больными ( $p < 0,001$ ), в этих группах различия 10-летней ОВ в зависимости от нозологии составили от 20,0 % (ММ) до 40,0 % (ЛХ, ХМЛ, Ph-ХМПН). В группах больных ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛХ значимо выше была ОВ женщин ( $p < 0,001$ ), максимальная разница 10-летней ОВ по сравнению с мужчинами составила 10,0 % (ХЛЛ, ЛМЗ).

Если же рассматривать в целом за весь исследуемый период показатели ОВ, можно заключить, что наиболее высокие показатели продемонстрировали ЛХ и ХМЛ, а наиболее низкие – ММ, ХЛЛ, ЛКЗМ (Рисунок 10).

За последние годы произошли существенные изменения в диагностике и терапии гематологических больных. Совершен прорыв в понимании молекулярных механизмов большинства гемобластозов, разработана и применяется принципиально новая, в том числе таргетная, терапия, расширились возможности трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Значительно изменились диагностические подходы, позволяющие определить не только диагноз, но и вариант новообразований, предикторы эффективности терапии.

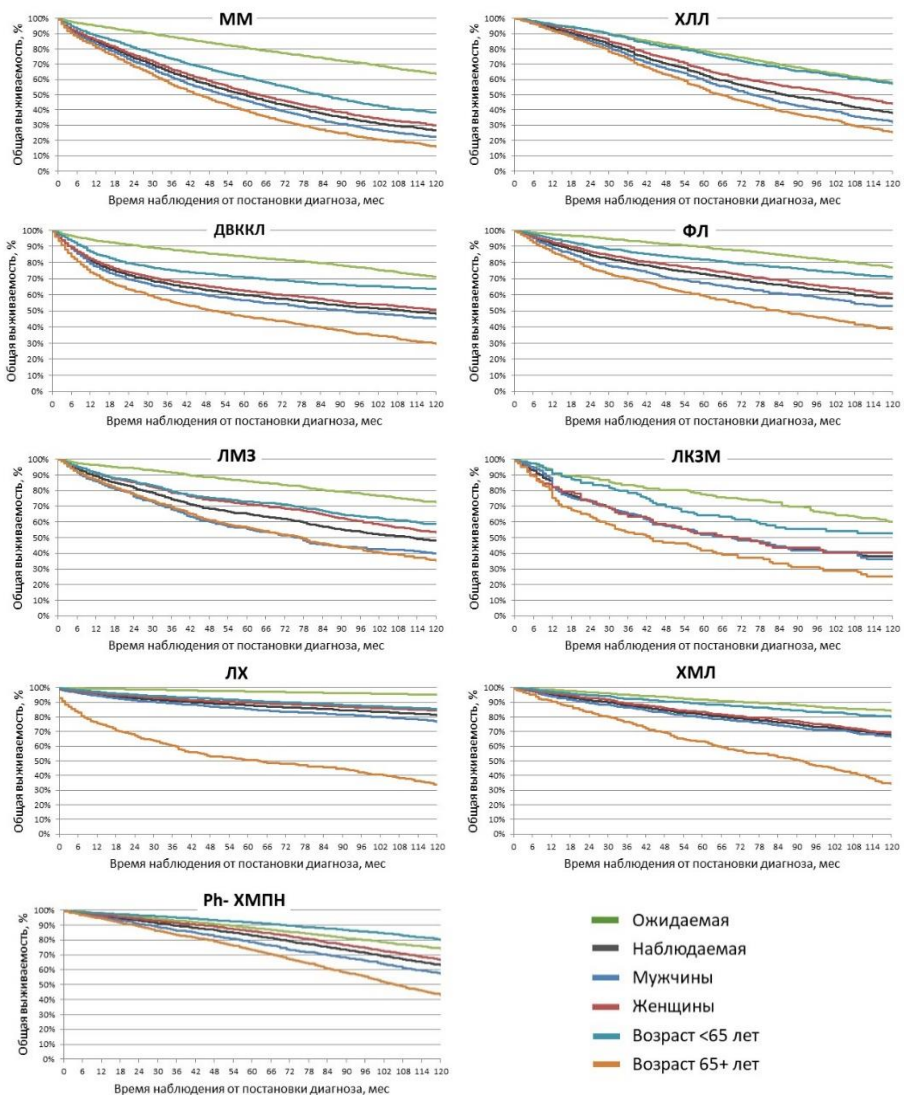


Рисунок 9 – Общая выживаемость пациентов при исследованных гемобластозах: в группах пациентов в целом и в отдельных гендерных и возрастных группах

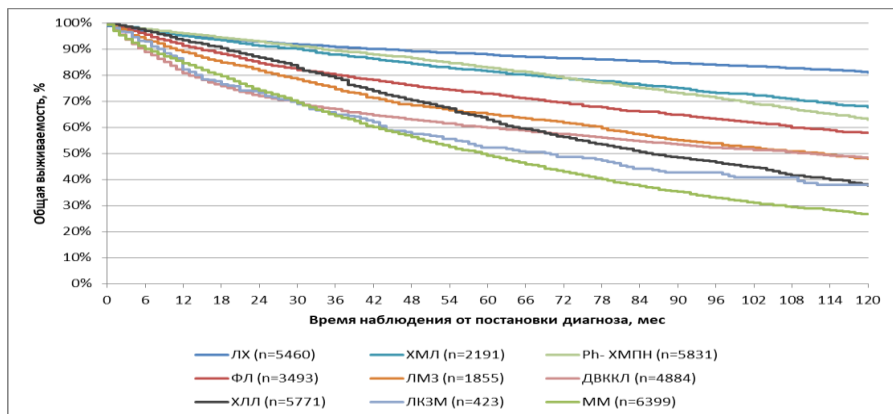


Рисунок 10 – Общая выживаемость пациентов при исследованных гемобластозах

Несомненно, такие возможности существуют в несколько большей степени в крупных регионах, куда мигрируют пациенты с подозрением на онкогематологические заболевания или с уже установленным диагнозом. Одновременно отмечено значительное увеличение продолжительности жизни популяции, в результате чего выросла группа пожилого населения, а, следовательно, стало больше потенциальных гематологических пациентов. В то же время имели место и негативные события, самым значимым из которых стала пандемия COVID-19, унесшая жизни многих пациентов. Несомненно, эти факторы не могли не повлиять на продолжительность жизни больных гемобластозами и на целый ряд эпидемиологических показателей, таких как гендерно-возрастные характеристики, распространенность, заболеваемость, смертность. Настоящая работа позволила оценить изменения эпидемиологической картины, происходившие в популяции онкогематологических пациентов исследуемого региона в последние 12 лет.

## ВЫВОДЫ

1. Когорты региональных пациентов с ММ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН характеризовались смещением гендерного соотношения в сторону женщин, а с ЛКЗМ и ХЛЛ – в сторону мужчин. В течение 12-летнего периода наблюдались тенденции к росту медианы возраста и увеличению доли пожилых ( $\geq 65$  лет) больных в общих когортах при всех рассматриваемых гемобластозах, а на момент диагностики – при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛХ, ХМЛ и ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛМЗ, ЛКЗМ, ЛХ, ХМЛ соответственно.

2. При хронических лимфопролиферативных заболеваниях 8-летний период до пандемии COVID-19 характеризовался стабильным равномерным ростом регистрируемых распространенности (в основном за счет старших

возрастных групп) и заболеваемости ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛКЗМ. В период пандемии отмечено выраженное снижение регистрируемой распространенности ММ, ХЛЛ, ЛМЗ и ЛКЗМ, замедление темпов ее роста при ФЛ и ДВККЛ; уменьшение регистрируемой заболеваемости при всех новообразованиях; значительное увеличение регистрируемой смертности при всех гемобластозах, в меньшей степени при ЛХ. После окончания пандемии COVID-19 при всех заболеваниях динамика эпидемиологических показателей стала аналогичной наблюдавшейся в период до пандемии.

3. Хронические миелопролиферативные новообразования за 12-летний период наблюдения демонстрируют стабильный равномерный рост регистрируемой распространенности ХМЛ и Ph- ХМПН (преимущественно за счет старших возрастных групп), показателей регистрируемой заболеваемости Ph- ХМПН. Существенного влияния пандемии на их регистрируемую распространенность не отмечено, при Ph- ХМПН незначительно снизилась регистрируемая заболеваемость и возросла регистрируемая смертность.

4. ОВ на 5 и 10 лет наблюдения составила: в когорте больных ММ 50% и 27%; ХЛЛ – 64% и 38%; ДВККЛ – 60% и 48%, ФЛ – 73% и 58%, ЛМЗ – 65% и 48%, ЛКЗМ – 52% и 38%, ЛХ – 88% и 81%, ХМЛ – 82% и 68%, Ph- ХМПН – 83% и 63% соответственно. Наблюдались достоверно более низкие показатели ( $p < 0,001$ ) 5- и 10-летней ОВ в когортах пациентов  $\geq 65$  лет по сравнению с более молодыми при всех исследованных нозологиях, мужчин по сравнению с женщинами при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛХ.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При планировании объема медицинской помощи (диагностического и лекарственного обеспечения, мощности гематологической службы) рекомендовано учитывать ежегодные тенденции изменений показателей распространенности, заболеваемости, смертности, возрастных изменений хронических гемобластозов, выявленные в данном исследовании (например, ежегодный средний прирост распространенности каждого из заболеваний в период без инфекционных пандемий), что позволит повысить качество оказания медицинской помощи гематологическим больным.

2. В период возможного развития пандемии COVID-19, а также других жизнеугрожающих инфекций, необходимо учитывать, что пациенты с рядом хронических лимфопролиферативных заболеваний подвержены риску тяжелого течения инфекционного процесса и высокой летальности.

3. Относительно данной группы больных в случаях инфекционных эпидемий должны быть продуманы максимальные и первоочередные меры профилактики, сокращение очных визитов, по возможности, удаленные лечение и контроль пациентов (изоляция), коррекция тактики терапии с исключением моноклональных антител, обладающих специфичностью к CD20 антигену (ритуксимаб), повышенный контроль в случае развития инфекции.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Косенкова В.П., Неверова А.Л., Виноградова О.Ю. Эпидемиологические аспекты ряда гемобластозов. (обзор литературы). *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2024. том 10, № 2, стр. 184-197.
2. Виноградова О.Ю., Черников М.В., Неверова А.Л., Косенкова В.П., Кочкарева Ю.Б., Шихбабаева Д.И., Панкрашкина М.М., Шаркунов Н.Н., Птушкин В.В. Долгосрочная динамика эпидемиологических показателей ряда хронических лейкозов и лимфом в городе Москве до, во время и после пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Современная онкология*. 2024. том 26, №2, стр. 149-158.
3. Виноградова О.Ю., Панкрашкина М.М., Неверова А.Л., Шихбабаева Д.И., Мурзабекова М.А., Черников М.В., Попова А.Г., Косенкова В.П., Егорян Л.Б., Птушкин В.В. Клинико-гематологические факторы прогноза эффективности применения руксолитиниба при первичном и вторичном миелофиброзе. Результаты проспективного одноцентрового исследования. *Клиническая онкогематология*. 2024. №3, стр. 14-32.
4. Виноградова О.Ю., Неверова А.Л., Черников М.В., Косенкова В.П., Панкрашкина М.М., Шихбабаева Д.И., Векуа А.Р., Птушкин В.В. Особенности региональных эпидемиологических показателей хронических миелопролиферативных новообразований. *Онкогематология*. 2025;20(2):16-29.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДВККЛ –	диффузная В-крупноклеточная лимфома
Rh-ХМПН –	классические Rh-негативные миелопролиферативные новообразования
ЛКЗМ –	лимфома из клеток зоны мантии
ЛМЗ –	лимфомы маргинальной зоны
ЛХ –	лимфома Ходжкина
ММ –	множественная миелома
ОВ –	общая выживаемость
ООВ –	ожидаемая общая выживаемость
ХЛЛ –	хронический лимфоцитарный лейкоз
ХМЛ –	хронический миелоидный лейкоз
COVID-19 –	коронавирусная инфекция
RSR –	расчет относительной выживаемости