

## **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 Грибановой Виктории Павловны «Тенденции изменений эпидемиологических показателей хронических гемобластозов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

### **Актуальность диссертационного исследования**

Для принятия правильных решений в планировании как лечебной, так и профилактической работы необходима достоверная информация о распространенности патологии в популяции, в отдельных ее группах и в отдельных регионах. В последние годы эпидемиологические показатели распространенности и заболеваемости хроническими лейкозами и лимфомами увеличиваются во всех странах мира. Однако, для каждой нозологии существуют определенные особенности и отличия эпидемиологических показателей по целому ряду признаков. Пандемия COVID-19, в результате которой погибло много онкогематологических пациентов, оказала существенное влияние на популяционные показатели во всем мире. Показаны различия в тяжести течения, частоте летальных исходов у пациентов с разными нозологическими формами. При этом популяционных международных и отечественных исследований, касающихся гематологических заболеваний в период пандемии, немного, отсутствуют публикации, касающиеся столичного региона. Поэтому региональные исследования, позволяющие оценить эпидемиологические показатели и их динамику на протяжении длительного времени, обуславливают актуальность выбранной соискателем темы диссертационной работы.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации**

В результате проведенного исследования автором впервые на материалах 12-летнего периода наблюдения установлены тенденции динамики распространенности, заболеваемости, смертности, оценены показатели общей выживаемости, дана гендерно-возрастная характеристика пациентов с хроническими лейкозами и лимфомами, также изучено влияние COVID-19 на показатели распространенности, заболеваемости, смертности, общей выживаемости больных хроническими гемобластозами в Москве.

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом и правильным формированием выборок исследования, созданием подробных технических заданий, разработкой логистики сбора, введения информации, предупреждения ошибок, принципов хранения и передачи сведений в базе данных (всего было обработано 36590 карт пациентов). Выводы и практические рекомендации аргументированы, логично вытекают из результатов исследования.

Научные положения, выводы и рекомендации соответствуют поставленным задачам, логически вытекают из результатов исследования и имеют подробное обоснование. Вследствие этого степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций следует считать высокой. Приложенные таблицы и рисунки детально иллюстрируют ход исследования и убедительно подтверждают логику формирования выводов и заключения автора.

Содержание диссертационной работы опубликовано в 5 печатных работах, из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Диссертационная работа Грибановой Виктории Павловны соответствует плану научно-исследовательской работы ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным объемом исследуемого материала, корректными методами математической статистики.

Научная новизна результатов, изложенных в диссертационной работе Грибановой В.П., состоит в том, что впервые в России на материале 12-летнего периода была прослежена динамика регистрируемых распространенности, заболеваемости, смертности, оценены показатели общей выживаемости, дана гендерно-возрастная характеристика пациентов с рядом хронических лейкозов и лимфом и множественной миеломой в Москве.

При всех рассматриваемых заболеваниях в общих группах наблюдаемых пациентов показана тенденция к росту медианы возраста и увеличения доли пожилых (> 65 лет) пациентов на протяжении всего периода исследования.

Также, впервые проанализировано влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологические показатели хронических гемобластозов в Москве. Кроме того, продемонстрировано смещение в этот период эпидемиологических показателей при хронических лимфопролиферативных заболеваниях, за исключением лимфомы Ходжкина, в сторону снижения регистрируемых распространенности и заболеваемости, увеличения смертности. С другой стороны, показано отсутствие значительного влияния COVID-19 на данные показатели при хронических миелопролиферативных заболеваниях.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации**

Диссертация написана по общепринятому плану, изложена на 163 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 50 рисунками, 11 таблицами и 9 приложениями. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов оригинального исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который представлен 235 источником, из которых 56 – отечественные и 179 – зарубежные.

Во введении автор формулирует цель и задачи исследования. Сформулированная цель работы соответствует теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее реализацию. Кроме того, во введении описана актуальность и степень разработанности темы, выбранной для диссертационного исследования.

В главе 1, посвященной обзору литературы, представлено современное состояние проблемы, описаны основные популяционные показатели и подходы к проведению эпидемиологических исследований, подробно затронуты эпидемиологические показатели ряда хронических лимфопролиферативных и миелопролиферативных новообразований в разных регионах страны, а также во многих странах мира. По данным различных источников литературы описано влияние новой коронавирусной инфекции на течение гемобластозов, показано, для пациентов с какими гемобластомами оказалась наиболее опасна инфекция COVID-19.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, описана техническая характеристика исследования и методология статистической обработки данных. В рамках решения поставленных задач оценивались ежегодные показатели таких параметров, как

распространенность, заболеваемость, смертность, гендерно-возрастные характеристики, 2-летняя, 5-летняя и 10-летняя ОВ пациентов, медиана возраста в соответствующей когорте.

Третья глава содержит результаты собственного исследования и их обсуждение. Автор представляет гендерно-возрастную характеристику пациентов региона, дает оценку динамики эпидемиологических показателей хронических лимфопролиферативных и миелопролиферативных новообразований, подробнейший анализ гендерно-возрастных когорт в динамике за 12-летний период, включающий периоды до, во время и после пандемии COVID-19, проводит сравнительную оценку динамики исследованных эпидемиологических показателей.

Автором выявлено, что при большей части рассматриваемых гемобластозов (ММ, ДВККЛ, ФЛ, ЛМЗ, ЛХ, ХМЛ, Ph-ХМПН) преобладали пациенты женского пола, в то же время при ХЛЛ и ЛКЗМ имела место несколько большая численность мужчин по сравнению с женщинами. При анализе возрастных характеристик выявлено, что гендерно-возрастная пирамида при большинстве рассматриваемых заболеваний была сходна с регрессивным типа, более 50 % пациентов были старше 60 лет. Исключение составили ЛХ и ХМЛ, где наблюдали стационарный тип пирамиды (более 50 % пациентов находились в диапазоне от 15 до 60 лет). Медиана возраста больных на момент диагностики при подавляющем большинстве новообразований превышала 60 лет (от 63 при ДВККЛ до 68 при ХЛЛ и ФЛ), и только при ХМЛ и ЛХ она была значительно меньше – 55 и 33 года соответственно. Пик возраста на момент установления диагноза при большинстве нозологий приходился на старшие возрастные периоды: 60 – 64 года (ФЛ, ЛМЗ), 65 – 69 лет (ММ, ДВККЛ, Ph-ХМПН), 65 – 74 года (ХЛЛ), 70 – 74 года (ЛКЗМ). Значительно меньшие значения пика возраста заболевших наблюдались при ХМЛ (50– 59 лет) и ЛХ (18 – 24 года). Отмечено увеличение показателей медианы возраста при диагностике заболеваний в течение исследованного периода при ММ, ХЛЛ, ДВККЛ, ЛХ, ХМЛ, колебания медианы на протяжении лет с небольшой тенденцией к увеличению при ЛМЗ, колебания медианы возраста без тенденции к увеличению или уменьшению при ФЛ, ЛКЗМ, Ph-ХМПН. При всех нозологиях более или менее выраженные тенденции к увеличению данного показателя были прежде всего связаны с ростом доли диагностики заболеваний среди пациентов пожилого возраста. Что касается динамики медианы возраста наблюдаемых когорт пациентов в целом, то этот показатель увеличился за исследованный период времени при всех рассматриваемых в работе гемобластозах.

При сравнении временных конечных точек 12-летнего периода (2012 и 2023 гг.) выявлено, что интенсивные показатели регистрируемой распространенности в целом

имели тенденцию к увеличению при всех рассматриваемых нозологиях. Их наибольший прирост наблюдали при ЛКЗМ – на 284 %, ДВККЛ – на 215,6 % и ФЛ – на 178,9 %; несколько меньший рост – в группе ЛМЗ – на 113,03 %, ММ – на 111,5 %, Ph- ХМПН – на 93 %, и ХМЛ – на 90 %; ХЛЛ – на 80,7 % и ЛХ – на 53,6 %. Прямые аппроксимации, построенные на основе интенсивных показателей распространенности за весь период наблюдения, показывают рост распространенности для всех исследованных заболеваний, причем коэффициент достоверности очень высок – во всех случаях он выше 0,95, что свидетельствует о достоверности тенденции к росту регистрируемой распространенности.

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 % и Ph- ХМПН – на 38,5 %, ДВККЛ – на 25,4 %, ЛМЗ – на 3,5 %, и уменьшение его при ЛХ – на 10,5 %. Таким образом, наблюдалась очень большая разница между нозологиями относительно динамики этого показателя с 2012 г. до 2023 г. – от роста более чем в 2 раза при ЛКЗМ до снижения при ЛХ.

При оценке интенсивных показателей регистрируемой смертности в конечных точках в 2012 и 2023 гг. обнаружено, что ее увеличение за этот период наблюдалось в основном при тех же нозологических формах, при которых был продемонстрирован рост регистрируемой заболеваемости: при ЛКЗМ – на 450 %, ФЛ – на 135,1 %, ДВККЛ – на 133,3 %, ХМЛ – на 56,5 %, ММ – на 27,2 %, Ph-ХМПН – на 19,5 %, ЛМЗ – 7,7 %. При ХЛЛ и ЛХ с 2012 по 2023 гг. увеличения регистрируемой смертности не наблюдалось, напротив, показатель смертности снизился на 23 % и 16 % соответственно.

При сравнении полученных значений ОВ в когортах больных с исследованными заболеваниями, можно заключить, что наилучшие показатели 10-летней ОВ определялись при ЛХ и ХМЛ, а наиболее низкие – при ММ, ХЛЛ, ЛКЗМ.

Различие между 10-летней ОВ в зависимости от нозологии у пациентов моложе и старше 65 лет составляло от 20 % (ММ) до 40 % (ЛХ, ХМЛ, Ph- ХМПН), у женщин и мужчин – от 1 % (ХМЛ) до 10 % (ХЛЛ, ЛМЗ). Таким образом, наибольшие различия были связаны с возрастом пациентов.

В главе «Заключение» автор подводит итог выполненной работы, обобщены данные, полученные в ходе исследования. Подобный подход демонстрирует способность автора к выполнению анализа.

Выводы и практические рекомендации построены логично на основании проведенного исследования и конкретизируют наиболее значимые научные и практические результаты работы.

Следует отдельно выделить важность исследования Виктории Павловны как работы по активному продвижению данных эпидемиологических показателей в клиническую практику. Виктория Павловна и ее руководитель обратили внимание на то, что 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. Кроме того, данное исследование позволило оценить урон, нанесенный пандемией COVID-19 относительно онкогематологических пациентов, выявило наиболее пострадавшие группы больных. Это позволит в дальнейшем в ситуациях повышенной инфекционной опасности уделить таким пациентам пристальное внимание и принять профилактические меры.

Представленная диссертация выполнена на современном методическом уровне. Обзор литературы, проведенные исследования, статистический анализ свидетельствуют о хорошей теоретической и методической подготовленности автора. Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени кандидата наук. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе и автореферату нет.

### **Заключение**

Диссертация Грибановой Виктории Павловны «Тенденции изменений эпидемиологических показателей хронических гемобластозов» является законченной научно-квалификационной работой.

По актуальности, глубине и объему проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа полностью соответствует требованиям пунктов 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 N 842 (последняя ред. от 16.10.2024) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения

ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

Руководитель отделения клинической гематологии  
и иммунотерапии, заведующий кафедрой гематологии  
и клинической трансфузиологии ФУВ ГБУЗ МО  
«Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», д.м.н.

Митина Т.А.

«30» 03 2025 г.

Подпись доктора медицинских наук Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:

Учёный секретарь

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.

Берестень Н.Ф.

«20» 03 2025 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