

На правах рукописи

ШЕРСТНЕВ АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ И
МОРФОИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
РАЗНЫХ СТАДИЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА**

3.1.28. – гематология и переливание крови

3.3.2. – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор биологических наук
кандидат медицинских наук

Ковригина Алла Михайловна
Горенкова Лилия Гамилевна

Официальные оппоненты:

Барях Елена Александровна – доктор медицинских наук, заведующий отделением гематологии и химиотерапии, профессор кафедры гематологии и трансфузиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Байков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, руководитель Научно-клинического центра патоморфологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий патологоанатомическим отделением №2 (гематопатологии) Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва

Защита состоится «06» декабря 2023 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.023.01 (Д 208.135.01) при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России на сайте www.blood.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Грибовидный микоз (ГМ) – первичная эпидермотропная опухоль, характеризующаяся инфильтрацией атипичными лимфоидными клетками эпидермиса, дермы и гиподермы, с редкой внекожной генерализацией [Willemze R. et al. 1997].

ГМ – наиболее распространенный тип первичных кожных Т-клеточных лимфом (около 50% первичных лимфом кожи (ЛК) и 65% Т-клеточных ЛК). Обычно наблюдается индолентное течение. Средний возраст больных – 55-60 лет.

Согласно современной классификации WHO-EORTC первичных Т-клеточных лимфом последнего пересмотра 2018г. выделяют следующие основные варианты ГМ: классический, фолликулотропный, педжетоидный ретикулез, синдром гранулематозной «вялой» кожи [Willemze R. et al. 1997]. Вместе с тем, на практике встречается до 20 клинико-морфологических вариантов ГМ. Выбор тактики терапии и прогноз зависят от стадии заболевания.

В соответствии с клиническими проявлениями классического ГМ выделяют: пятнистую, бляшечную, опухолевую и эритродермическую стадии [Олисова О.Ю. и др. 2018]. Диагноз устанавливается на основании совокупности клинико-anamnestических данных, результатов гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического исследований. До настоящего времени чётких критериев диагностики ранней стадии ГМ не разработано. Гистологический анализ и выбор панели иммуногистохимических маркеров для верификации диагноза ГМ зачастую опираются на индивидуальные подходы авторов и оказываются субъективными [Krejsgaard T. et al. 2012].

По имеющимся данным развитие ГМ представляет собой сложный процесс, в котором важная роль принадлежит генетической предрасположенности, нарушению иммунного надзора и/или воздействию неблагоприятных внешних факторов.

Известно, что неопухолевым аналогом клеток ГМ являются эффекторные Т-клетки памяти, в большинстве случаев CD4+. Клетки ранней стадии ГМ сохраняют способность к экспрессии хемокинового рецептора CXCR3 и транскрипционного фактора T-bet, характерных для CD4+ Th1 типа. На поздних стадиях ГМ, по мере накопления опухолевых клеток в коже, цитокиновый профиль смещается с Th1-типа на Th2 с экспрессией транскрипционного фактора GATA3 и хемокинового рецептора CCR4 [Hodak E. et al. 2019; Shi H.Z. et al. 2021].

В последние годы получены данные о важной роли STAT-сигнальной системы (Signal Transducers and Activators of Transcription) в патогенезе ГМ, опосредующую эволюцию фенотипа Т-клеток от Th1 к Th2 [Miyagaki T., et al. 2014].

Доказано, что обнаружение клона атипичных Т-клеток свидетельствует в пользу опухолевого характера заболевания [Kantekure K. et al. 2012]. Вместе с тем, в ряде случаев клональная перестройка лимфоидных клеток возможна и при реактивных состояниях (заболеваниях соединительной ткани, инфекционно-воспалительных процессах, неопухолевых дерматозах).

Таким образом, диагноз ГМ на ранних стадиях представляет определенные трудности и требует совершенствования диагностики с привлечением комплекса методов исследований: морфологического, иммуногистохимического, молекулярно-генетического. При этом основным для верификации диагноза по-прежнему остается гистологическое исследование.

В процессе эволюции ГМ изменения в клинической картине характеризуются различными полиморфными кожными высыпаниями, а при морфологическом исследовании – сменой характера роста лимфоидного инфильтрата с полосовидного на диффузный, увеличением размера и количества опухолевых клеток. На фоне терапии заболевания также определяются изменения: редукция опухолевого субстрата, гистоархитектоники, исчезновение или ослабление выраженности признаков, характерных для ГМ.

Начиная с 2013 г., в литературе появляются разрозненные данные о случаях ГМ с Tfh-иммунофенотипом, однако, систематизированные исследования различных групп пациентов с ГМ в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют. Tfh клетки обнаруживаются также при первичном кожном CD4+ Т-клеточном лимфопролиферативном заболевании из мелких и средних клеток (ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток) и при вторичном вовлечении кожи в случае нодальной ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы. Экспрессии Tfh маркеров при первичных Т-клеточных лимфомах кожи и их значение в дифференциальной диагностике в настоящее время мало изучены [Bosiso F.M. et al. 2015].

Развитие и прогрессия грибовидного микоза во многом зависят от клеточного состава реактивного микроокружения. Реактивное микроокружение, представленное макрофагами M1 и M2, гистиоцитами, мелкими В-клетками, мастоцитами, может влиять на течение и прогноз заболевания. Однако роль микроокружения в этом процессе до конца не ясна [Gjerdrum L. et al. 2007].

Таким образом, исследование клинических, морфологических, иммуногистохимических особенностей опухолевого субстрата и реактивного микроокружения на разных стадиях ГМ позволит детализировать критерии диагностики и изучить дополнительные прогностические факторы заболевания.

Цель исследования

Изучить клинические, морфологические, иммуногистохимические особенности опухолевого субстрата и реактивного микроокружения различных стадий грибovidного микоза, в том числе, в процессе терапии препаратами интерферона α .

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические особенности опухолевого субстрата у пациентов с пятнистой, бляшечной и опухолевой стадией грибovidного микоза.
2. Выявить особенности иммунофенотипа пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий грибovidного микоза с использованием антител к T-bet и CXCR3, GATA3 и CCR4.
3. Оценить признаки Tfh-иммунофенотипа у пациентов с пятнистой, бляшечной и опухолевой стадией грибovidного микоза с использованием антител к PD-1, ICOS, CXCL-13.
4. Уточнить критерии дифференциальной диагностики грибovidного микоза и первичного кожного CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.
5. Оценить экспрессию PD-L1, CD30, CD68, CD163 и CD20 в клетках опухолевого субстрата на разных стадиях грибovidного микоза.
6. Изучить связь между морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с использованием антител к CD30 с течением заболевания, ответом на терапию.

Научная новизна

Впервые на биопсийном материале опухолевых новообразований кожи с помощью гистологического и иммуногистохимического исследований дана сравнительная характеристика разных стадий грибovidного микоза с учетом экспрессии маркеров, характеризующих Th1 типа и Th2 типа, фолликулярные Т-клетки хелперы, различные популяции реактивного микроокружения.

Впервые определен критерий диагностики опухолевой стадии грибovidного микоза в зависимости от количества макрофагов M2.

Выделены морфологические и иммуногистохимические критерии дифференциальной диагностики грибovidного микоза с первичным кожным CD4+ Т-клеточным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток.

Охарактеризованы изменения клинических и морфологических признаков грибovidного микоза в процессе терапии препаратами интерферона альфа.

Практическая значимость

В диссертационной работе на основании совокупности клинико-анамнестических и инструментальных данных, результатов гистологического и иммуногистохимического исследований с новых позиций охарактеризованы морфоиммуногистохимические особенности разных стадий грибovidного микоза.

Обнаруженная при проведении научного исследования выраженная экспрессия Tfh-маркеров позволяет отнести часть случаев грибovidного микоза к группе первичных кожных Т-клеточных лимфом с Tfh-иммунофенотипом, что может служить основой для разработки новых терапевтических подходов.

Применение, обоснованного в работе иммуногистохимического критерия с использованием антител к CD163, характеризующего M2 макрофаги реактивного микроокружения, позволит усовершенствовать диагностику опухолевой стадии грибovidного микоза на материале биоптатов кожи.

Предложенные критерии дифференциальной диагностики грибovidного микоза и первичного кожного CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток позволят повысить качество диагностической работы врача-патологоанатома.

Положения, выносимые на защиту

1. При сопоставлении клинических и морфологических изменений у пациентов с ГМ в процессе терапии препаратами интерферона α отмечено соответствие динамики, а также увеличение CD30-позитивных клеток как маркера активации собственного противоопухолевого иммунитета.

2. Изучение реактивного микроокружения, а именно, макрофагов M1 и M2, позволило выявить дополнительный критерий дифференциальной диагностики опухолевой стадии грибovidного микоза от пятнистой и бляшечной стадий.

3. Количество PD-1- и ICOS-позитивных клеток (медиана 30%), определяемое на разных стадиях грибovidного микоза, позволяет отнести часть случаев грибovidного микоза к группе первичных кожных Т-клеточных лимфом с Tfh-иммунофенотипом.

4. Количество PD-1- и ICOS-позитивных клеток, выраженность В-клеточной популяции, формирование PD-1-позитивных «розеткоподобных» структур, полиморфизм ICOS-позитивных клеток – дополнительные параметры дифференциальной диагностики грибovidного микоза и первичного кожного CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток в клинически сходных случаях.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Дополнительные критерии диагностики опухолевой стадии грибовидного микоза, а также критерии дифференциальной диагностики грибовидного микоза и первичного кожного CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток позволяют упростить работу врача-патологоанатома.

Апробация

Анализ промежуточных результатов представлен в виде устного доклада «Клиническая и патоморфологическая характеристика разных стадий грибовидного микоза» на XXII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов в Москве 20 – 23 сентября 2022 года; постерном докладе «Гистологические и иммуногистохимические характеристики биоптатов кожи у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии интерфероном альфа: оценка противоопухолевого ответа и предпосылки к новым вариантам лечения» на VI Конгрессе гематологов России и III Конгрессе трансфузиологов в Москве России 21 – 22 апреля 2022 г.

Апробация работы состоялась 18 сентября 2023 года на заседании проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной трансфузиологии» (протокол №9).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки, и 2 тезисных сообщения (2 на русском языке).

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 157 страницах машинописного текста и включает разделы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение», «Практические рекомендации» и «Список литературы». Работа иллюстрирована 70 рисунками, содержит 35 таблиц. Список литературы включает 130 литературных источников: 11 отечественных и 119 зарубежных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для формирования групп проанализированы результаты обследования 180 пациентов с установленным в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России диагнозом ГМ за период с 2017 по 2021гг. с использованием лабораторной информационной системы (ЛИС) патологоанатомического отделения. Локализации выполненных биопсий кожи были выбраны лечащими врачами пациентов.

По результатам первичной селекции отобран 51 биоптат кожи больных с диагнозом ГМ на основании следующих критериев:

- большой объем диагностического материала;
- наличие сопроводительной медицинской документации.

На втором этапе отбора полученный материал проанализирован «слепым методом» в соответствии с критериями «Классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2017 года» и сопоставлен с клиническими данными. На основании вышеуказанных современных критериев диагностики ГМ все больные были разделены на три группы: 1 группа с пятнистой стадией – 18 пациентов; 2 группа с бляшечной стадией – 19 пациентов; 3 группа с опухолевой стадией – 14 пациентов.

Пациенты с эритродермической стадией ГМ составили малочисленную группу, поэтому не были включены в исследование.

Перспективно сформирована 4-я группа в составе 15 пациентов с установленным диагнозом ГМ, которые на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России получали терапию препаратами интерферона альфа (IFN α) с контрольной оценкой эффективности лечения через 3-6 месяцев и более 6 месяцев терапии. Полученный нами биопсийный материал был разделен на три подгруппы: 1 – до терапии, 2 – через 3-6 месяцев терапии, 3 – более 6 месяцев от начала терапии.

С целью изучения Tfh-популяции и сопоставления с пациентами с ГМ сформирована 5-я группа больных с установленным диагнозом: Первичное кожное CD4+ лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток. Всего проанализировано 28 биоптатов.

Отбор биоптатов проводился в соответствии с критериями:

- большой объем диагностического материала;
- наличие сопроводительной медицинской документации.

Клинико-anamнестические и лабораторно-инструментальные данные получены на базе научно-клинического отделения химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд., к.м.н. Я.К. Мангасарова), а также

отдела диагностики и лечения гематологических заболеваний (зав. отделом, к.м.н. А.В. Кохно) – клинико-диагностического отделения гематологии и химиотерапии с дневным стационаром (зав. отд., к.м.н. Т.Н. Моисеева).

Во всех случаях проведено сопоставление морфологической картины в биоптатах кожи со следующими клинико-лабораторными, молекулярными данными обследования: клинические проявления заболевания, длительность анамнеза, проведенная терапия.

Морфологическое, иммуногистохимическое исследование на материале биоптатов кожи проводилось в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд. д.б.н. А.М. Ковригина). Расширенные исследования с использованием морфологического, гистохимического и иммуногистохимического исследований были выполнены на срезах парафиновых блоков 62 биоптатов кожи. Для проведения морфологического исследования использовалось окрашивание гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование проведено с использованием иммуноштейнера Leica Bond-Max, реакций с антителами к T-bet, GATA3, CCR4, CXCR3, PD-1, ICOS, CXCL13, CD20, CD68, CD163, CD30, PD-L1. Характеристика антител представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика антител, примененных в исследовании

Наименование	Клон	Производитель	Разведение	Визуализация
CXCR3	PA5-33457	Invitrogen	1:80	Мембранная реакция
CCR4	PA5-32697	Invitrogen	1:100	Мембранная реакция
T-bet	368R-75	Cell Marque	1:100	Ядерная реакция
GATA3	390M-15	Cell Marque	1:100	Ядерная реакция
PD-1	315M-96	Cell Marque	1:20	Мембранная реакция
ICOS	MA5-16415	Invitrogen	1:100	Мембранная реакция
CXCL-13	MA801-500	Abcam RD Systems	1:10	Dot-like цитоплазматическая реакция
CD20	NCL-L-CD20-L26	Leica	1:100	Мембранная реакция
CD68	PA0273	Leica	RTU Bond	Мембранная реакция
CD163	163M-16	Cell Marque	1:50	Мембранная реакция
CD30	NCL-L-CD30-591	Leica	1:50	Мембранная/цитоплазматическая реакция
PD-L1	MA8C1120-100UG	Cell Marque	1:25	Мембранная реакция

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к T-bet, GATA3, CCR4, CXCR3, PD-1, ICOS, CXCL13, PD-L1, CD30 оценивалась доля позитивных лимфоидных Т-

клеток среди клеток лимфоидного инфильтрата (полуколичественная оценка с интервалом в 5%).

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD20 оценивалась доля CD20-позитивных лимфоидных В-клеток среди клеток лимфоидного инфильтрата (полуколичественная оценка с интервалом в 5%).

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD68 оценивалась доля CD68-позитивных макрофагов M1 среди клеток лимфоидного инфильтрата (количественное исследование клеток среди клеток лимфоидного инфильтрата в 5 полях зрения, увеличение x400).

При иммуногистохимическом исследовании с антителами к CD163 оценивалась доля CD163-позитивных макрофагов M2 среди клеток лимфоидного инфильтрата (количественное исследование клеток среди клеток лимфоидного инфильтрата в 5 полях зрения, увеличение x400).

С использованием 2-х вышеописанных методов исследования для решения поставленной научной задачи всего изготовлено и проанализировано 62 гистологических, 612 иммуногистохимических препарата.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. лаб., д.б.н. А.Б. Судариков). Определение Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов цепей Т-клеточного рецептора, TCRG ($V\gamma$ - $J\gamma$). В части случаев, при отсутствии TCRG или при сомнительной реакции, определение Т-клеточной клональности проводили по реаранжировкам генов TCRB ($V\beta$ - $J\beta$, D β - $J\beta$), с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) с мультиплексными системами праймеров BIOMED-2. Для фрагментного анализа ПЦР-продуктов использовали автоматический анализатор нуклеиновых кислот Нанофор 05 (Россия) и капиллярный электрофорез высокого разрешения на полимере ПДМА-6 (ЗАО Синтол, Россия). Флуоресценция амплификатов и их профиль (распределение по длинам) оценивались при помощи компьютерной программы GeneMapper v. 4.0 (Applied Biosystems, USA).

Методы статистической обработки

Для сопоставления данные клинико-лабораторных, молекулярно-генетических исследований, результаты морфологического и ИГХ-исследований внесены в сводную таблицу. Статистический анализ полученных данных проведен при взаимодействии с информационно-аналитическим отделом ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (зав. отд., к.т.н. С.М.Куликов). В работе использованы классические методы статистического анализа:

описательный, частотный, корреляционный, событийный. Анализ проводился с использованием статистического пакета SAS 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика групп пациентов с грибвидным микозом

Группу с пятнистой стадией грибвидного микоза составили 18 пациентов. Медиана возраста 59 лет (возрастной диапазон 28-73 года), соотношение М:Ж 1:1,25. Длительность заболевания – от 1 месяца до 50 лет (медиана 72 месяца).

В группу пациентов с бляшечной стадией ГМ вошло 19 человек, с соотношением мужчин и женщин 1,375:1, медианой возраста 56 лет (возрастной диапазон от 19 до 80 лет). Длительность заболевания у данной группы составила от 6 месяцев до 32 лет (медиана 84 месяца).

В группу пациентов с опухолевой стадией грибвидного микоза вошло 14 человек. Медиана возраста пациентов – 60,5 лет (от 50 до 80 лет), соотношение мужчин и женщин 2,5:1. Длительность заболевания – от 1 до 23 лет (медиана 90 месяцев).

Распределение коэффициента mSWAP у пациентов на разных стадиях ГМ (Рисунок 1).

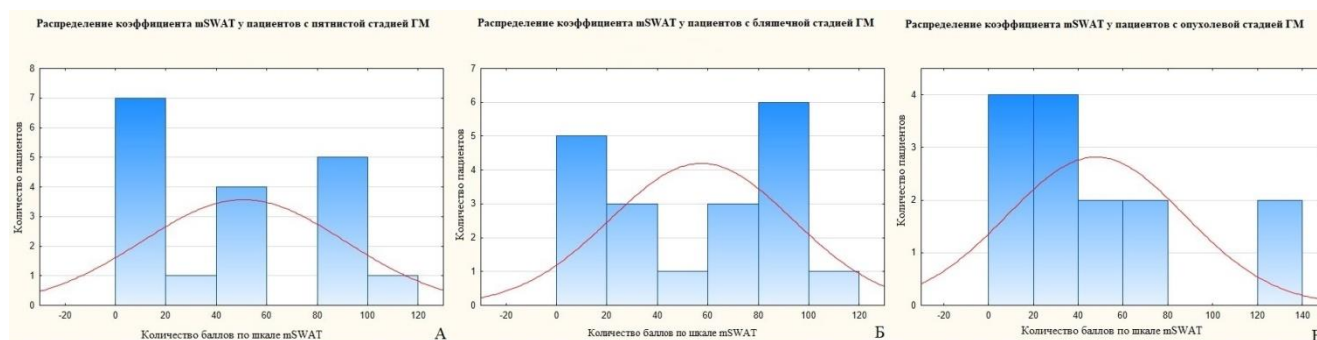


Рисунок 1 – Распределение коэффициента mSWAP у пациентов ГМ на разных стадиях А) пятнистая стадия; Б) бляшечная стадия; В) опухолевая стадия

Результаты молекулярно-генетических исследований биоптатов кожи у пациентов с грибвидным микозом

У пациентов с пятнистой стадией ГМ исследование реаранжировки генов γ -цепей TCR проведено 16/18 пациентам, β -цепей – 8/18 пациентам. У 13/16 (81,25%) пациентов выявлена T-клеточная клональность по γ - или β -цепям TCR, а именно: в 9/16 (56,3%) случаях выявлена

реаранжировка генов γ -цепей; у 8/10 (80%) пациентов - реаранжировка генов β - цепей. У 6/18 пациентов отмечалась реаранжировка генов γ - и β -цепей TCR.

При проведении ПЦР-исследования в группе с бляшечной стадией ГМ клональная реаранжировка γ -цепей TCR обнаружена у 14/19 (73,7%) больных, β -цепей у 7/19 (31,6%) больных. У 17/19 (89,47%) пациентов выявлена клональность γ - или β -цепей. У 7/19 (31,6%) отмечалась реаранжировка генов γ - и β -цепей TCR одновременно.

При проведении ПЦР-исследования на наличие клональной реаранжировки генов цепей TCR у пациентов с опухолевой стадией ГМ выявлена T-клеточная клональность по γ -цепям в 10/14 (71,4%) случаях, и β -цепям - в 4/14 (28,6%) случаях. У 11/14 (78,57%) пациентов выявлена клональность реаранжировки генов γ - или β -цепей. У 4/14 отмечалась одновременно реаранжировка генов γ - и β -цепей TCR.

Только у 3/51 (5,9%) пациентов не было выявлено клональной реаранжировки при ПЦР-исследовании по обеим цепям TCR.

Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика пятнистой стадии грибовидного микоза

При проведении гистологического исследования в биоптатах кожи обнаружены следующие изменения. Эпидермотропизм обнаружен в большинстве наблюдений (16/18, 88,9%), однако, его выраженность была вариабельна: в 4/18 (22,2%) случаях присутствовали отдельные клетки, в 5/18 (27,8%) – формировались «цепочки» клеток в базальном слое эпидермиса, в 9/18 (50%) случаях были выражены массивные признаки эпидермотропизма. Микроабсцессы Потрие визуализировались в 6/18 (33,3%) случаях. В исследованных препаратах лимфоидный инфильтрат отмечался в сосочковом слое в биоптатах кожи всех пациентов 18/18 (100%), у 9/18 (50%) пациентов был поражен ретикулярный слой. Гиподерма не была вовлечена ни в одном случае. Лимфоидный инфильтрат представлен клетками небольшого и среднего размера, с неправильной формой ядер. В 6/18 (33,3%) случаях лимфоидная инфильтрация была скудной, в 7/18 (38,9%) – умеренно выраженной, в 5/18 (27,8%) – выраженной. Характер роста лимфоидного инфильтрата: 9/18 – периваскулярный (50%), 5/18 (27,8%) – полосовидный, очаговый характер роста – 4/18 (22,2%) случаях.

В Таблице 2 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к GATA3, PD-1, ICOS в клетках лимфоидного инфильтрата пятнистой стадии ГМ.

Таблица 2 – ИГХ-исследование с антителами к GATA3, PD-1, ICOS

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон), %
GATA3	50,0(30,0-65,0)
PD-1	30,0(10,0-60,0)
ICOS	17,5(10,0-35,0)

В Таблице 3 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к CD20, CD68, CD163 в клетках реактивного микроокружения лимфоидного инфильтрата.

Таблица 3 – ИГХ-исследование с антителами к CD20, CD68, CD163

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон)
CD20	5,0(5,0-10,0) %
CD68	77,0(59,4-107,0)
CD163	118,0(100,4-143,6)

Патоморфологическая характеристика бляшечной стадии грибовидного микоза

При детальном гистологическом исследовании отмечались следующие признаки. Явления эпидермотропизма выявлены в 18/19 (94,7%) случаях. Причем, в 10/19 (52,6%) отмечался эпидермотропизм отдельных клеток, в 4/19 (21,1%) опухолевые лимфоидные клетки формировали небольшие группы, в 3/19 (15,8%) отмечались признаки массивного эпидермотропизма, в 1/19 (5,3%) случае встретились явления эпидермотропизма педжетоидного типа. Микроабсцессы Потрие отмечены в 7/19 (36,8%) случаях. Лимфоидный инфильтрат в 6/19 (31,6%) наблюдениях скудный, в 7/19 (36,8%) умеренно выраженный, в 6/19 (31,6%) выраженный. Периваскулярный характер роста опухолевого инфильтрата встречался в 10/19 (52,6%) случаях, полосовидный характер роста – в 6/19 (31,6%), очаговый характер роста – 1/19 (5,3%), диффузный характер роста – в 2/19 (10,5%) случаях. Вовлечение ретикулярного слоя опухолевым инфильтратом определялось в 12/19 (63,2%) случаях, подкожно-жировой клетчатки- в 3/19 (15,8%) случаях. Лимфоидный инфильтрат представлен клетками небольшого и среднего размера, с атипичной морфологией.

В Таблице 4 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к GATA3, PD-1, ICOS в клетках лимфоидного инфильтрата бляшечной стадии ГМ.

Таблица 4 – ИГХ-исследование с антителами к GATA3, PD-1, ICOS

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон), %
GATA3	60,0(40,0-80,0)
PD-1	20,0(15,0-60,0)
ICOS	35,0(25,0-55,0)

В Таблице 5 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к CD20, CD68, CD163 в клетках реактивного микроокружения лимфоидного инфильтрата.

Таблица 5 – ИГХ-исследование с антителами к CD20, CD68, CD163

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон)
CD20	5,0(5,0-20,0) %
CD68	85,8(71,6-112,8)
CD163	128,0(93,0-161,6)

Патоморфологическая характеристика опухолевой стадии грибовидного микоза

Морфологические признаки эпидермотропизма определялись в 11/14 (78,6%) случаях. Эпидермотропизм отдельных опухолевых клеток был представлен в 4/14 (28,6%), выстраивание «цепочек» вдоль базального слоя эпидермиса отмечалось в 1/14 (7,1%), явления массивного эпидермотропизма в 4/14 (28,6%). Педжетоидный тип эпидермотропизма визуализировался в 2/14 (14,3%). Микроабсцессы Потрие были найдены в 3/14 (21,4%) случаях. Кератиноциты эпидермиса, подверженные вакуольной дистрофии, отмечены в 9/14 (64,3%) наблюдениях, явления дискератоза – в 1/14 (7,1%). Отек сосочкового слоя в 2/14 (14,3%), фиброз в 12/14 (85,7%). Лимфоидный инфильтрат затрагивал ретикулярный слой в 14/14 (100%), гиподерму в 1/14 (7,1%). Массивный лимфоидный инфильтрат отмечался в 11/14 (78,6%), умеренно выраженный в – 3/14 (21,4%). Характер роста был представлен в 9/14 (64,3%) случаях диффузным ростом, 1/14 (7,1%) - очаговым ростом, 2/14 (14,3%) – полосовидным ростом, 2/14 (14,3%) – периваскулярным. Лимфоидный инфильтрат состоял из клеток небольшого и среднего размера, неправильной формы, среди которых рассеяны в увеличенном количестве крупные лимфоидные клетки.

В Таблице 6 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к GATA3, PD-1, ICOS в клетках лимфоидного инфильтрата бляшечной стадии ГМ.

Таблица 6 – ИГХ-исследование с антителами к GATA3, PD-1, ICOS

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон), %
GATA3	70,0(60,0-90,0)
PD-1	35,0(20,0-70,0)
ICOS	35,0(15,0-70,0)

В Таблице 7 представлены данные ИГХ-исследования с антителами к CD20, CD68, CD163 в клетках реактивного микроокружения лимфоидного инфильтрата.

Таблица 7 – ИГХ-исследование с антителами к CD20, CD68, CD163

Параметры	Количество позитивных клеток; Медиана (Диапазон)
CD20	5,0(5,0-35,0) %
CD68	124,7(78,6-165,0)
CD163	199,0(168,4-231,2)

Сравнительный клиничко-патоморфологический анализ групп пациентов с разными стадиями грибовидного микоза

Основные различия групп пациентов с разными стадиями ГМ отмечались по признакам: выраженность эпидермотропизма, состояние сосочкового слоя, объем и характер лимфоидного инфильтрата, явления ангиоматоза, инфильтрация ретикулярного слоя дермы, по остальным признакам отсутствовали статистически значимые различия. Обобщенные результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Сводная таблица морфологических различий разных стадий ГМ

Признак	Пятнистая стадия ГМ (N)	Бляшечная стадия ГМ (N)	Опухолевая стадия ГМ (N)	p
Минимальные признаки эпидермотропизма	4/18 (22,2%)	10/19 (52,6%)	4/14 (28,6%)	0,0493
Умеренно выраженные признаки эпидермотропизма	5/18 (27,8%)	4/19 (21,1%)	1/14 (7,1%)	
Выраженные признаки эпидермотропизма	9/18 (50,0%)	3/19 (15,8%)	4/14 (28,6%)	
Педжетоидный тип эпидермотропизма	0/18 (0,0%)	1/19 (5,3%)	2/14 (14,3%)	
Отек сосочкового слоя	10/18 (55,6%)	5/19 (26,3%)	2/14 (14,3%)	0,0482
Фиброз сосочкового слоя	8/18 (44,4%)	14/19 (73,7%)	12/14 (85,7%)	
Периваскулярный инфильтрат	4/18 (22,2%)	10/19 (52,6%)	2/14 (14,3%)	0,0007
Полосовидный инфильтрат	5/18 (27,8%)	6/19 (31,6%)	2/14 (4,3%)	
Очаговый инфильтрат	9/18 (50,0%)	1/19 (5,3%)	1/14 (7,1%)	
Диффузный инфильтрат	0/18 (0,0%)	2/19 (10,5%)	9/14 (64,3%)	
Скудный инфильтрат	6/18 (33,3%)	6/19 (31,6%)	0/14 (0,0%)	0,0218
Умеренно выраженный инфильтрат	7/18 (38,9%)	7/19 (36,8%)	3/14 (21,4%)	
Выраженный инфильтрат	5/18 (27,8%)	6/19 (31,6%)	11/14 (78,6%)	
Ангиоматоз	7/18 (38,9%)	8/19 (21,1%)	0/14 (0,0%)	0,0098
Ретикулярный слой	9/18 (50,0%)	12/19 (84,2%)	14/14 (100,0%)	0,0034

При сравнении пятнистой, бляшечной и опухолевой стадий ГМ с использованием ИГХ-реакций были отмечены статистические различия только по показателям: GATA3, CD68, CD163. Обобщённые результаты сравнения ИГХ-признаков представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сводная таблица иммуногистохимических различий разных стадий ГМ

Параметр	Пятнистая стадия ГМ Медиана (диапазон)	Бляшечная стадия ГМ Медиана (диапазон)	Опухолевая стадия ГМ Медиана (диапазон)	p
GATA3	50,0 (30,0-65,0) %	60,0 (40,0-80,0) %	70,0 (60,0-90,0) %	0,0820
CD68	77,0 (59,4-107,0)	85,8 (71,6-112,8)	124,7 (78,6-165,0)	0,0260
CD163	118,0 (100,4-143,6)	128,0 (93,0-161,6)	199,0 (168,4-231,2)	0,0049

Статистические достоверные различия отмечены в группах пятнистой стадии и опухолевой стадии по показателю экспрессии GATA 3 ($p = 0,0319$).

По результатам анализа кривых чувствительности – специфичности оптимальным порогом выбрано значение CD163, равное 190. При этом пороге достигается оптимальное для решаемой задачи соотношение чувствительности и специфичности (специфичность 95%, чувствительность 60%).

На разных стадиях ГМ количество PD-1-позитивных и ICOS-позитивных клеток превышало 20% более чем в >70% (Рисунок 2).

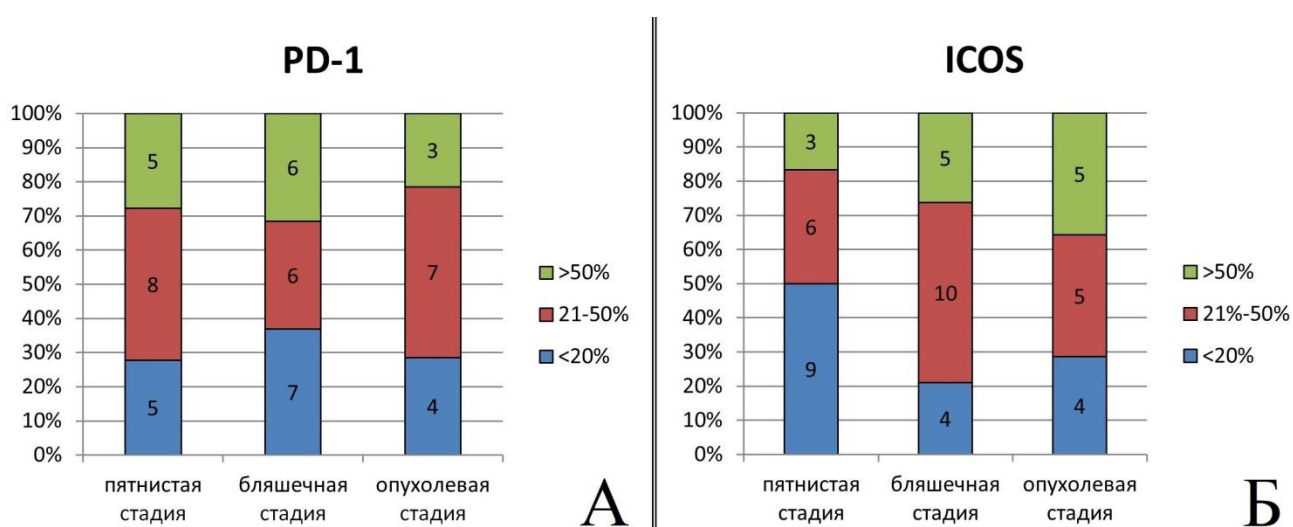


Рисунок 2 – Распределение количества PD-1-позитивных клеток в зависимости от стадии

Клинико-патоморфологическая характеристика первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток

В исследование включено 28 пациентов в возрасте от 23 до 75 лет, медиана возраста - 51,5 год, соотношение мужчин и женщин 1:1,15 (13 мужчин и 15 женщин).

ПЦР-исследование на наличие клональной реаранжировки генов γ -цепи TCR проведено 11/28 пациентам, из них у 4/11 (36,3%) обнаружена моноклональная Т-клеточная популяция. ПЦР-исследование на наличие клональной реаранжировки генов β -цепи TCR проведено 4/28 пациентам, моноклональная Т-клеточная популяция не обнаружена.

В 23 случаях (82,1%) новообразование визуализировалось в виде единичного очага, в 2 случаях (7,1%) – множественных, у 3 (10,7%) пациентов число новообразований не известно.

При проведении гистологического исследования отмечен нодулярный (11 случаев/39,3%), очагово-диффузный (6 случаев/21,4%) и диффузный (11 случаев/39,3%)

инфильтрат из клеток небольшого (15 наблюдений/53,6%) и среднего (13 наблюдений/46,4%) размера. Поражение гиподермы отмечалось в 19 наблюдениях (67,9%). В исследованных случаях признаков эпидермотропизма не обнаружено. Явления экзоцитоза встречались в 21 случаях (75%).

В-клеточная инфильтрация CD20+ составила 10% – 70% реактивного микроокружения. Во всех наблюдениях экспрессия ICOS отмечалась в 25% – 80% клеток лимфоидного инфильтрата, представлена клетками разного размера. ICOS-позитивные клетки были расположены разрозненно (24 случая), периваскулярно в виде небольших кластеров (22 случая) и/или крупных скоплений (6 случаев). Экспрессия антител к PD-1 отмечалась в 15% – 35% позитивных клеток лимфоидного инфильтрата. PD-1-позитивные клетки располагались преимущественно разрозненно и формировали скопления небольшого и крупного размера периваскулярно и вокруг крупных клеток («розеткоподобные» структуры).

Сопоставление грибовидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток

При сравнении морфологических признаков субстрата ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток и ГМ отмечены статистически значимые различия по признакам: состояние рогового слоя, акантоз, эпидермотропизм, удлинение эпидермальных отростков, нейтрофильные гранулоциты, ангиоматоз, эластоз, инфильтрация ретикулярного слоя. Также отмечались различия в количестве PD-1- и ICOS-позитивных клеток, выраженности В-клеточной популяции. В отличие от ГМ для ПК CD4+ Т-ЛПЗ из мелких/средних клеток характерно формирование PD-1-позитивных «розеткоподобных» структур и полиморфизм ICOS-позитивных клеток. Обобщенные данные представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Сводная таблица морфологических различий ПК CD4+ Т-клеточного ЛПЗ из мелких/средних клеток и ГМ

Признаки	ГМ (N)	ПК CD4+ Т-клеточное ЛПЗ (N)	p
Ортокератоз	17/51 (33,3%)	23/28 (82,1%)	0,00004
Гипер-ортокератоз	5/51 (9,8%)	1/28 (3,6%)	
Паракератоз	14/51 (27,5%)	3/28 (10,7%)	
Гипер-паракератоз	15/51 (29,4%)	0/28 (0,0%)	
Акантоз	41/51 (80,4%)	11/28 (39,3%)	0,0010
Эпидермотропизм	45/51 (88,2%)	0/28 (0,0%)	<0,0000

Продолжение Таблицы 10

Удлинение эпидермальных отростков	19/51 (37,3%)	3/28 (10,7%)	0,0152
Отек сосочкового слоя	17/51 (33,3%)	22/28 (78,6%)	<0,0000
Фиброз сосочкового слоя	34/51 (66,7%)	4/28 (14,3%)	
Ангиоматоз	15/51 (29,4%)	4/28 (14,3%)	0,0080
Эластоз	3/51 (14,3%)	25/28 (89,3%)	<0,0000
Нейтрофильные гранулоциты	16/51 (31,4%)	3/28 (10,7%)	0,0402
Ретикулярный слой	35/51 (68,6%)	13/28 (46,4%)	0,0080
Придатки кожи	5/51 (9,8%)	12/28 (42,9%)	<0,0000

Статистические достоверные различия в группах сравнения были определены по показателям экспрессии CD20, PD-1, ICOS ($p=0,0003$, $p=0,0001$, $p=0,0210$, соответственно), представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение экспрессии PD-1, ICOS клетками лимфоидного инфильтрата, и CD20 – клетками реактивного микроокружения

Параметры	ГМ, Медиана (диапазон)	ПК CD4+ Т-клеточное ЛПЗ, Медиана (диапазон)	p
CD20	10,0 (5,0-20,0)	30,0 (10,0-70,0)	0,0003
PD-1	20,0 (10,0-60,0)	12,5 (5,0-35,0)	0,0081
ICOS	35,0 (20,0-55,0)	15,0 (5,0-80,0)	0,0036

Клинико-патоморфологическая характеристика пациентов грибовидным микозом до проведения терапии интерфероном α

В группу наблюдавшихся в процессе терапии IFN α вошло 15 пациентов, соотношение М:Ж = 1:1,5, медиана возраста – 55 лет (диапазон 36-75 лет). У 5/15 (33,3%) пациентов верифицирована пятнистая, у 6/15 (40,0%) – бляшечная, у 4/15 (26,7%) – опухолевая стадия ГМ. ПЦР исследование для обнаружения/исключения реаранжировки генов γ - и β - цепей TCR проведено 12/15 пациентам.

Признаки эпидермотропизма определялись во всех гистологических препаратах (14/14, 100,0%). Минимальные явления эпидермотропизма отмечались в 7/14 (50,0%) случаях. Умеренно выраженные признаки эпидермотропизма встречались в 4/14 (28,6%) случаях.

Выраженный эпидермотропизм присутствовал в 3/14 (21,4%) случаях. Микроабсцессы Потрие определялись в 7/14 (50,0%) случаях. Характер роста лимфоидного инфильтрата представлен в 7/15 (46,7%) случаях периваскулярным характером роста, в 4/15 (26,7%) – полосовидным характером роста, в 2/15 (13,3%) – очаговым характером роста, у 2/15 (13,3%) пациентов отмечался диффузный характер роста. Объем лимфоидного инфильтрата в 2/15 (13,3%) случаях был отнесен к скудному, в 7/15 (46,7%) – умеренно выраженному, в 6/15 (40,0%) – к выраженному.

В 14/15 (93,3%) случаях выявлены CD30-позитивные клетки реактивного микроокружения. Небольшие клетки лимфоидного инфильтрата экспрессировали CD30 в 13/15 (86,6%) случаях, клетки среднего размера визуализировались в 8/15 (53,3%), крупные клетки отмечались в 6/15 (40,0%) случаях. Среди пациентов с ГМ количество CD30-позитивных клеток менее 20% отмечалось в 12/15 (80,0%) случаях. Экспрессия CD30, превышающая 20% позитивных клеток лимфоидного инфильтрата, определялась в 3-х (20%) наблюдениях.

Изменения морфологических и иммуногистохимических параметров у пациентов с ГМ в процессе терапии препаратами IFN α

При оценке эффективности терапии пациентов с диагнозом ГМ препаратами IFN α в течение 6 месяцев по результатам обследования были выявлены некоторые позитивные изменения в отношении кожных проявлений на местах поражения и субъективных ощущений у 8/15 (53,3%) пациентов.

При сопоставлении клинической картины с помощью шкалы mSWAT изменения в количестве менее 10 баллов выявлены у 2/8 (25%) пациентов, от 10 до 50 баллов – 4/8 (50%) пациентов, более 50 баллов – у 2/8 (25%) пациентов.

У 7/15 (46,6%) пациентов наблюдалась отрицательная динамика течения заболевания.

При сравнении исследуемых групп по клиническим и морфологическим признакам статистически достоверных различий не обнаружено.

У 8/15 (53,3%) пациентов через 3-6 месяцев терапии препаратами IFN α выявлена положительная динамика в отношении кожных высыпаний. При сопоставлении изменений в биоптатах кожи до и после проведенного лечения у данной группы больных отмечено уменьшение объема опухолевого инфильтрата в 4/8 (50,0%) случаях и смена характера роста на менее выраженный – в 5/8 (62,5%). Из них у 1/8 (12,5%) пациента была выявлена положительная динамика, как в изменениях характера роста, так и объема лимфоидного инфильтрата. В 1/8 (12,5%) случае изменений морфологической картины в процессе лечения не обнаружено.

Количество CD30-позитивных клеток через 3-6 месяцев терапии препаратами IFN α увеличилось в 3/8 (37,5%) случаях, уменьшилось в 4/8 (50,0%) случаях, то есть, была выявлена разнонаправленная динамика.

Через 6-12 месяцев терапии препаратами IFN α 4 пациентам выполнена повторная биопсия кожи. У 3/4 пациентов отмечалась положительная динамика в отношении кожных проявлений, в 1/4 случае изменений обнаружено не было. Морфологическая картина в тех 3/4 случаях также визуализировала положительные изменения объема лимфоидного инфильтрата и характера роста. Количество CD30-позитивных клеток снизилось в 1/3 случае; увеличилось – 1/3 случае. У 1/4 пациента динамики изменений клинической и морфологической картины отмечено не было (морфологическая картина была идентично при сопоставлении гистологических препаратов до и после лечения), однако, количество CD30-позитивных клеток значительно уменьшилось по данным ИГХ-исследования.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при гистологическом исследовании разные стадии грибовидного микоза различаются как по объему опухолевого инфильтрата, так и по выраженности эпидермотропизма. Массивный опухолевый инфильтрат отмечен у 78,5% пациентов с опухолевой стадией, против 27,8% и 31,6% у пациентов, соответственно, с пятнистой и бляшечной стадиями. Массивные признаки эпидермотропизма обнаружены у 50% пациентов с пятнистой стадией ГМ, против 15,8% и 28,8% у пациентов, соответственно, с бляшечной и опухолевой стадиями.

2. При оценке эффективности с использованием индекса mSWAT клиническое улучшение в процессе терапии препаратами интерферона альфа отмечено у 53% пациентов. Положительный противоопухолевый ответ был сопоставим с изменениями при гистологическом (уменьшение выраженности лимфоидного инфильтрата) и иммуногистохимическом исследовании (увеличение количества CD30+ клеток как маркера активации собственного противоопухолевого иммунитета).

3. Определено статистически значимое различие в количестве GATA3+ клеток между опухолевой и пятнистой стадиями грибовидного микоза (70% против 50%). Использование алгоритма с включением маркеров T-bet и CXCR3 (Th 1 типа), GATA3 и CCR4 (Th 2 типа) не может рассматриваться в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике разных стадий грибовидного микоза.

4. У пациентов с грибовидным микозом при изучении реактивного микроокружения доказано, что по мере прогрессирования заболевания увеличивается количество макрофагов M1

и M2. Для дифференциальной диагностики опухолевой стадии с пятнистой/бляшечной стадиями определен оптимальный порог, соответствующий 190 CD163-позитивных макрофагов (чувствительность метода 95%, специфичность метода 60%).

5. Установлено, что на всех стадиях грибovidного микоза количество позитивных клеток с Tfh-иммунофенотипом составило в среднем 30% (экспрессия PD-1 на пятнистой стадии – 30%, бляшечной стадии – 20%, опухолевой стадии - 35%; экспрессия ICOS отмечалась в 17,5%, 35% и 35%, соответственно). На разных стадиях ГМ количество Tfh-позитивных клеток >20% определяется у большинства пациентов (>70%).

6. При проведении морфологического сопоставления по гистологическим и иммуногистохимическим параметрам инфильтрат грибovidного микоза отличается от первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток по следующим признакам: отек сосочкового слоя ($p < 0,0000$), удлинение эпидермальных отростков ($p = 0,0152$), наличие/отсутствие эпидермотропизма ($p < 0,0000$), экспрессия PD-1 ($p = 0,0081$), ICOS ($p = 0,0036$), выраженность популяции CD20+ В-клеток ($p = 0,0003$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

На основе проведенного патоморфологического и иммуногистохимического исследования полученные данные обосновывают отнесение части случаев грибovidного микоза к группе первичных кожных Т-клеточных лимфом с Tfh-иммунофенотипом.

Использование антител к CD163 при проведении иммуногистохимического исследования служит дополнительным критерием диагностики опухолевой стадии грибovidного микоза.

Иммуногистохимическое исследование с использованием антител к GATA3 позволит усовершенствовать диагностику разных стадий грибovidного микоза.

Использование морфологических критериев (наличие/отсутствие эпидермотропизма), а также проведение иммуногистохимического исследования с антителами к PD-1, ICOS и CD20 позволят усовершенствовать дифференциальную диагностику первичного кожного CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток с различными стадиями грибovidного микоза.

В результате обнаруженной тенденции к увеличению количества CD30+ активированных клеток на фоне терапии препаратами IFN α возможно применение иммуно-таргетной терапии (интерферон α +анти-CD30 антитело).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шерстнев, А.А. Морфо-иммуногистохимические особенности различных стадий грибovidного микоза: обзор литературы / А.А. Шерстнев., А.М. Ковригина // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2023. – Т. 16. – №. 2. – С. 109-118. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-2-109-118
2. Шерстнев, А.А. Патоморфологическая диагностика первичного кожного CD4-позитивного Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток: серия из 28 случаев / А.А. Шерстнев, А.М.Ковригина, Л.Г. Горенкова // Научно-практический рецензируемый журнал Клиническая и экспериментальная морфология. – 2023. – Т. 12. – №. 2. – С. 54-60. DOI: 10.31088/СЕМ2023.12.2.54-60
3. Шерстнев, А.А. CD4+ Т-клеточного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток / А.А. Шерстнев, А.М. Ковригина // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. – №. S2. – С. 326-326.
4. Шерстнев, А.А. Гистологические и иммуногистохимические характеристики биоптатов кожи у пациентов с грибovidным микозом в процессе терапии интерфероном-альфа: оценка противоопухолевого ответа и предпосылки к новым вариантам лечения / А.А. Шерстнев, Л.Г. Горенкова, А.М. Ковригина // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67. – №. S2. – С. 148-148.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ГМ – грибovidный микоз
- ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование
- ЛК – лимфомы кожи
- Макрофаги М1 – активированные макрофаги
- Макрофаги М2 – альтернативно активированные макрофаги
- ПТКЛ – первичные кожные Т-клеточные лимфомы
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- CCR4 – C-C chemokine receptor type 4 – C-C хемокиновый рецептор 4
- CD4 – Cluster of Differentiation 4 – мономерный трансмембранный гликопротеин, маркер Т-лимфоцитов хелперов
- CD8 – Cluster of Differentiation 8 – мембранный белок главного комплекса гистосовместимости I класса, корецептор, маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

CD20 – Cluster of Differentiation 20 – белок на поверхности В-лимфоцитов, продукт гена MS4A1, маркер В-лимфоцитов

CD30 – Cluster of Differentiation 300 – TNFRSF8 (TNF receptor superfamily member 8) – мембранный белок из семейства рецепторов факторов некроза опухоли

CD68 – Cluster of Differentiation 68 – гликопротеин из семейства LAMP, маркер макрофагов M1

CD163 – Cluster of Differentiation 163 – белок, клеточный рецептор, продукт *CD163*, маркер макрофагов M2

CXCL13 – C-X-C ligand 13 – хемоаттрактант В-лимфоцитов

CXCR 3 – C-X-C chemokine receptor type 3 – C-X-C хемокиновый рецептор 3

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака

GATA3 – GATA Binding Protein 3 – транскрипционный фактор, кодируемый *GATA3*, ключевой регулятор Т-хелперов 2-го типа

ICOS – Inducible T Cell Costimulator – белок, продукт *ICOS*

IFN α – интерферон α

PD-1 – Programmed cell death protein 1 – белок программируемой клеточной смерти 1

PD-L1 – Programmed death-ligand 1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1

STAT – Signal Transducers and Activators of Transcription – белок – внутриклеточный актор транскрипции

T-bet (TBX21) – транскрипционный фактор, ключевой регулятор дифференцировки Т-хелперов 1-го типа

TCR – T-cell receptor – Т-клеточный рецептор

TCR β – T-cell receptor β – β -цепь Т-клеточного рецептора

TCR γ – T-cell receptor γ – γ -цепь Т-клеточного рецептора

Tfh – T follicular helper cells – фолликулярные Т-клетки хелперы

Th1 – Type 1 T-helper cells – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Type 2 T-helper cells – Т-хелперы 2 типа

WHO – ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения