

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

по науке и международным связям

ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

Е.П. Какорина

«31» октября 2023 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" в качестве ведущей организации о диссертации Шерстнева Андрея Алексеевича на тему «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибovidного микоза», предоставленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.3.2. «Патологическая анатомия».

#### Актуальность темы выполненной работы и ее связь с планами соответствующих отраслей науки

Диагностика грибovidного микоза, особенно ранней стадии заболевания, является для врача-патологоанатома трудной задачей, что вызвано высокой вариабельностью, как морфологической картины, так и клинических проявлений. Необходимость проведения дифференциальной диагностики грибovidного микоза с реактивными дерматитами/дерматозами и другими заболеваниями с поражением кожи обусловлена различием прогноза и применяемых терапевтических подходов. Схожесть клинических и морфологических признаков при неопухолевых дерматитах и первичных кожных Т-клеточных лимфомах обуславливает целесообразность

углубленного исследования морфологических и иммуногистохимических признаков на разных стадиях грибovidного микоза. Своевременное установление нозологической единицы на материале биоптатов кожи до начала лечения играет ключевую роль в прогнозе заболевания. В связи с длительным течением болезни при назначении неподходящей терапии пациентам с грибovidным микозом последующее развитие резистентности и прогрессирование заболевания значительно сокращают продолжительность жизни больных, а также сужают возможности применения других лечебных препаратов. Более того, понимание влияния таких препаратов, как интерферон  $\alpha$ , на опухолевый субстрат грибovidного микоза позволит улучшить дифференциальную диагностику в случаях повторного обращения пациентов в медицинские организации. Изучение новых иммунофенотипических признаков опухолевого субстрата грибovidного микоза, поиск критериев дифференциальной диагностики с первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток, неопухолевый аналог которого обозначен в классификации ВОЗ Опухолей гемопoэтической и лимфоидной тканей 2017 г. как фолликулярная Т-клетка-хелпер, могут послужить основой для разработки долгосрочной терапевтической тактики.

В связи с этим представленная диссертационная работа Шерстнева Андрея Алексеевича, посвященная изучению свойств грибovidного микоза на разных стадиях и в процессе терапии препаратами интерферона  $\alpha$ , проведению дифференциальной диагностики с первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток, является своевременной и актуальной.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании сопоставления и последующего анализа данных клинического, молекулярного, гистологического, иммуногистохимического исследований автором охарактеризованы разные стадии грибovidного микоза.

Проведено изучение опухолевого субстрата грибвидного микоза путем полуколичественной оценки экспрессии маркеров, характеризующих Т-хелперы 1-ого типа, Т-хелперы 2-ого типа, фолликулярные Т-клетки хелперы. Автором установлено различие в опухолевом субстрате разных стадий грибвидного микоза по количеству GATA3-позитивных клеток, макрофагов M1 и M2, также выявляется высокое количество (>20%) PD-1- и ICOS-позитивных клеток вне зависимости от стадии грибвидного микоза. На основании анализа морфологических и иммуногистохимических параметров автором были продемонстрированы дифференциально-диагностические различия между первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток и грибвидным микозом.

На основании данных сравнительного анализа клинических, морфологических и иммуногистохимических параметров автором обоснована связь признаков и охарактеризована динамика изменений кожи в процессе терапии препаратами интерферона  $\alpha$ .

#### **Практическая значимость работы для науки и практики полученных автором диссертации результатов**

По клиническим, молекулярным данным и морфологическим и иммуногистохимическим признакам автором охарактеризованы разные стадии грибвидного микоза, выявлены различия по количеству GATA3-позитивных клеток, макрофагов M1 и M2, что могут использоваться как дополнительный критерий диагностики опухолевой стадии.

Обнаруженная при сопоставлении иммуногистохимических результатов исследования отмечена выраженная экспрессия маркеров фолликулярных Т-хелперов, что может являться основой для разработки новых терапевтических подходов.

На основании данных сравнительного анализа морфологических и иммуногистохимических данных автором выделены дополнительные критерии диагностики между грибвидным микозом и первичным кожным CD4-

позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационной работе результаты и выводы могут быть использованы для патоморфологической диагностики грибовидного микоза, дифференциальной диагностики первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания, планирования тактики лечения, а также продолжения исследовательской работы в этом направлении. Данные, полученные в ходе изучения, могут служить основой для разработки практических и методических рекомендаций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа Шерстнева А.А. изложена на 157 страницах машинописного текста, оформлена согласно предъявляемым требованиям, содержит введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов, главу собственных результатов, описания двух клинических случаев, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Иллюстративный материал включает 30 таблиц и 70 рисунков, которые удачно дополняют текстовую информацию. Список литературы содержит 130 источников литературы, из которых 11 русскоязычные и 119 на английском языке.

В литературном обзоре приводится современное представление о состоянии проблемы дифференциальной диагностики грибовидного микоза, дана историческая справка. Дана характеристика первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

В результате проведенного исследования автор демонстрирует статистически достоверные различия морфологических и иммуногистохимических характеристик биопсийного материала пациентов на разных стадиях грибовидного микоза. Выделен дополнительный критерий

дифференциальной диагностики опухолевой стадии грибвидного микоза с использованием иммуногистохимического исследования с антителами к CD163.

Автор отмечает статистические значимые различия при сравнении морфологических и иммуногистохимических параметров у пациентов с грибвидным микозом и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

В результате анализа результатов морфологического и иммуногистохимического исследований и клинических данных в динамике после проведения терапии препаратами интерфероном  $\alpha$  больным с грибвидным микозом, автор описывает соответствие между клиническими и морфоиммуногистохимическими проявлениями.

Заключение охватывает весь объем исследования и выстраивает полученные данные в единую логическую схему. Выводы соответствуют цели и задачам.

#### **Личный вклад автора**

Автор проводил первичную диагностику; выполнял гистологическое и иммуногистохимическое исследования; анализ клинических и молекулярных данных; подготовил основные публикации по выполненной работе, выступал с докладами на научно-практических конференциях.

#### **Печатные работы**

По теме диссертации опубликованы 4 работы, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки, и 2 тезисных сообщения. Основные положения диссертации были представлены на конференциях, в том числе с международным участием.

#### **Недостатки по содержанию и оформлению работы**

Работа заслуживает положительной оценки. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования, выбору методических подходов,

обоснованности положений и выводов, научной новизне и практической значимости нет.

### **Заключение**

Диссертация Шерстнева Андрея Алексеевича на тему «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибовидного микоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается актуальная и важная научно-практическая задача. Основные научные положения и практические рекомендации диссертационного исследования четко аргументированы, обоснованы и достоверны. Для статистической обработки материалов и анализа результатов использованы современные методы. Обоснованность и значимость полученных в результате исследования выводов и положений, выносимых на защиту, не вызывает сомнений.

Таким образом, представленная диссертационная работа Шерстнева Андрея Алексеевича, по своей актуальности, объему, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями и дополнениями) в редакции от 26 января 2023 г., предъявляемым к диссертациями на соискание ученой степени кандидата наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.3.2. «Патологическая анатомия».

Отзыв обсужден на совместной научной конференции сотрудников отделения клинической гематологии и иммунотерапии, дерматовенерологического отделения, кафедры гематологии и клинической трансфузиологии, кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии, отделения морфологической диагностики и отдела планирования,

координации и внедрения научных исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им.  
М.Ф. Владимирского от 23.10.2023 г.

Руководитель отделения  
клинической гематологии и иммунотерапии  
ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук

 Татьяна Алексеевна Митина

Руководитель отделения  
морфологической диагностики  
ГБУЗ МО МОНИКИ  
им. М.Ф. Владимирского,  
доктор медицинских наук

 Галия Равильевна Сетдикова

**Сведения об организации:**

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

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2

Официальный сайт:  
<https://www.monikiweb.ru>

Электронная почта  
[moniki@monikiweb.ru](mailto:moniki@monikiweb.ru)

Телефон: +7 (499) 684-57-63

Подпись *д.м.н. Митиной Т.А.* *д.м.н. Сетдиковой Т.Р.*  
ЗАВЕРЯЮ  
Ученый секретарь института  
д.м.н., профессор Берестень Н.Ф.  
