

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующего отделением гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», профессора кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Барях Елены Александровны на диссертационную работу Шерстнева Андрея Алексеевича по теме «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибovidного микоза», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. – «Гематология и переливание крови» и 3.3.2. – «Патологическая анатомия».

### **Актуальность темы исследования**

Дифференциальная диагностика грибovidного микоза вызывает объективные трудности в практической деятельности врача-патологоанатома в связи с высокой схожестью проявлений заболевания, как с неопухолевыми дерматитами, так и другими периферическими Т-клеточными лимфомами. Целесообразность проведения дифференциальной диагностики обусловлена выбором терапевтической тактики с целью улучшения прогноза заболевания и повышения качества жизни пациентов.

Индолентное течение заболевания, а также развитие резистентности к проводимой терапии являются причиной поиска новых медицинских препаратов. Подробное изучение свойств грибovidного микоза позволяет дополнить знания о механизме развития заболевания, а, следовательно, создать новые терапевтические подходы к лечению грибovidного микоза.

Выделенное в классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2017 года первичное кожное CD4-позитивное лимфопролиферативное заболевание из мелких и средних клеток требует более подробного изучения критериев дифференциальной диагностики с другими первичными кожными Т-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. Разработка дополнительных критериев диагностики грибовидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток позволят упростить работу врача-патологоанатома.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Шерстнева А.А., посвященная изучению свойств грибовидного микоза является актуальной и своевременной.

### **Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций**

На основании сопоставления и последующего анализа данных клинического, молекулярного, гистологического, иммуногистохимического исследований автором охарактеризованы стадии грибовидного микоза – пятнистая, бляшечная и опухолевая. Проведена количественная оценка экспрессии маркеров Т-хелперов 1-ого типа, Т-хелперов 2-ого типа, фолликулярных Т-клеток хелперов опухолевым субстратом, изучение различных популяций реактивного микроокружения.

Применение анализа морфологических и иммуногистохимических параметров позволило автору определить дифференциально-диагностические различия между грибовидным микозом и первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток

Изучена динамика изменений кожи в процессе терапии препаратами интерферона  $\alpha$  путем сопоставления клинических данных с результатами гистологического и иммуногистохимического исследования.

## **Значимость для науки и практики результатов диссертации и конкретные пути их использования**

Автором охарактеризованы разные стадии грибовидного микоза, первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток на основании клинических, молекулярных, морфологических и иммуногистохимических признаков: обнаружены различия в морфологической картине, иммуногистоархитектонике, а также в количестве CD20-, PD-1, ICOS-позитивных клеток.

Применение результатов проведенного исследования дает возможность своевременно выделять опухолевую стадию грибовидного микоза, проводить дифференциальную диагностику грибовидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

Разработанные критерии позволяют усовершенствовать патоморфологическую дифференциальную диагностику, что крайне важно для практической медицины.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Цель, задачи диссертационного исследования, а также выводы и практические рекомендации обоснованы фактическими материалами диссертации, носят конкретный характер и не вызывают возражений. Результаты получены на достаточном объеме материала с использованием современной методологической и методической базы, в том числе адекватных приемов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту, четко аргументированы. В первом автор утверждает, что у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии препаратами интерферона  $\alpha$  клинические изменения соответствуют морфологическим изменениям. Данное положение основано на результатах анализа морфологической картины, статистически обосновано.

Во втором положении доказано, что изучение макрофагов М1 и М2 является дополнительным критерием дифференциальной диагностики опухолевой стадии грибвидного микоза от пятнистой и бляшечной стадий. Положение основано на результатах подробного анализа иммуногистохимической картины, статистически обосновано.

В третьем положении автор указывает, что на всех стадиях грибвидного микоза в большинстве случаев (70% пациентов) отмечается более 20% PD-1- и ICOS-позитивных клеток, что расценено как возможность отнесения части случаев грибвидного микоза к группе первичных кожных лимфопролиферативных заболеваний с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов. Третье положение подтверждается фактическими материалами работы.

В четвертом положении автор утверждает, что количество PD-1- и ICOS-позитивных клеток, выраженность В-клеточной популяции, формирование PD-1-позитивных «розеткоподобных» структур, полиморфизм ICOS-позитивных клеток могут служить дополнительными критериями дифференциальной диагностики грибвидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток. Данное положение основано на результатах гистологического и иммуногистохимического исследований и подтверждаются данными статистического анализа.

### **Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати**

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.

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

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 с описанием двух клинических случаев, обсуждение, заключение, выводы и практические рекомендации. Иллюстративный материал включает 30 таблиц и 70 рисунков, которые удачно дополняют текстовую информацию. Библиографический список содержит 130 источников литературы, из которых 11 русскоязычных и 119 на английском языке.

Во введении аспирантом обоснована актуальность исследования, сформулирована цель и задачи, сформулированы научная новизна и практическая значимость.

В главе 1 диссертантом проведен подробный анализ имеющихся сведений о состоянии проблемы, дана краткая историческая справка, а также современный подход к проблемам диагностики грибovidного микоза.

В главе 2 изложены материалы и методы исследований, описаны критерии формирования исследуемых групп, подробно описана методика и этапы проведения гистологического и иммуногистохимического исследования. Изложены методики молекулярно-генетического исследования, статистического анализа. В рамках решения поставленных задач был изучен материал биоптатов кожи 84 пациентов, проведен анализ морфологических параметров 843 стеклопрепаратов.

Глава 3 содержит подробно и последовательно изложенные автором результаты проведенного исследования: морфологические особенности кожи пациентов каждой выделенной группы. Автор тщательно сравнивает параметры клинических, молекулярных, морфологических и иммуногистохимических исследований всех выделенных групп.

Автор выделяет 3 группы грибвидного микоза: пятнистую, бляшечную и опухолевую стадии. Отличием этих групп, помимо морфологических критериев, является количество GATA3-позитивных клеток, а также число макрофагов M1 и M2. Выделен дополнительный диагностический критерий опухолевой стадии грибвидного микоза, а именно: количество CD163-позитивных клеток.

Автором продемонстрированы морфологические и иммуногистохимические особенности первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток и его отличие от грибвидного микоза.

Представляет особый научный интерес сформированная группа пациентов с грибвидным микозом, которым проводилась терапия препаратами интерферона  $\alpha$ . Автор провел сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических параметров биоптатов кожи в процессе лечения. Выявленные различия в динамике позволяют говорить о морфологическом подтверждении лечения заболевания.

В работе приведены 2 клинических случая. В первом клиническом случае представлены данные клинического, гистологического и иммуногистохимического исследований пациента с первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток, у которого отмечалась выраженная В-клеточная инфильтрация. Вышеописанная особенность, определяемая при гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях картины значительно осложняют проведение дифференциальной диагностики заболевания. Второй клинический случай представляет собой ретроспективный анализ истории болезни пациентки с грибвидным микозом с последующим прогрессированием заболевания в процессе терапии препаратами интерферона  $\alpha$ . Иллюстративный материал, представленный в описании, достаточен, информативен, все микрофотографии высокого качества.

В Обсуждении соискатель подводит черту под выполненной научно-исследовательской работой путем обобщения результатов и сопоставления

собственных данных с данными других авторов, что, в итоге, аргументированно подводит читателя к выводу о правомочности сделанных заключений.

Выводы и рекомендации по практическому использованию результатов диссертационного исследования сформулированы четко, лаконично, научно обоснованы и логично завершают проделанную работу.

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

Работа выполнена на высоком методическом и профессиональном уровне. Существенных замечаний по смыслу выполненного исследования и содержанию, выбору методических подходов, обоснованности положений и выводов, практической и теоретической значимости нет.

### **Заключение**

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Шерстнева Андрея Алексеевича на тему «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибовидного микоза», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная для гематологии и патологической анатомии задача: улучшение качества диагностики грибовидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

По своей актуальности, уровню и объему проведенных исследований, научной новизне и практической значимости представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями) в редакции от 26 января 2023 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Шерстнев Андрей Алексеевич заслуживает

присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:  
3.1.28. – гематология и переливание крови, 3.3.2. – патологическая анатомия.

**Официальный оппонент:**

доктор медицинских наук

(шифр 3.1.28. – гематология и переливание крови), заведующий отделением гематологии и химиотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»,

профессор кафедры гематологии и трансфузиологии имени академиков И.А. Кассирского и А.И. Воробьева Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения

Российской Федерации



Барях Е.А.

Подпись Барях Елены Александровны заверяю:  
заместитель главного врача по медицинской части Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»,  
кандидат медицинских наук

«\_15\_» \_\_\_\_\_ 11 \_\_\_\_\_ 2023 г.

Самсонова Инна Владимировна

