

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, заведующего кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, руководителя Научно-клинического центра патоморфологии, заведующего патологоанатомическим отделением №2 (гематопатологии) ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России» **БАЙКОВА ВАДИМА ВАЛЕНТИНОВИЧА** на диссертационную работу **ШЕРСТНЕВА АНДРЕЯ АЛЕКСЕЕВИЧА** на тему «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибовидного 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

Первые упоминания о грибовидном микозе в научной литературе появились в начале XIX века. Уже в течение около 100 лет заболевание классифицируется как лимфома (ист. - лимфосаркома, ретикулез). Современное представление о грибовидном микозе формировалось параллельно с развитием представлений о лимфоидных опухолях в целом. Грибовидный микоз - самая частая Т-клеточная лимфома с первичным поражением кожи. Диагностика первичных кожных лимфом очень сложна, особенно в ранних стадиях, в связи с вариабельностью клинических и морфологических проявлений, а также тем обстоятельством, что многие неопухольевые дерматозы с лимфопролиферативным компонентом демонстрируют клональность (олигоклональность) и выпадение элементов иммунофенотипа в Т-клеточной популяции. Поэтому диагностика кожных лимфом проводится совместно дерматологом и патологоанатомом и может занимать несколько лет. До настоящего времени многие аспекты патогенеза и механизмов развития заболевания, а также дифференциальной

диагностики, особенно в ранней стадии заболевания, не решены. Постоянно совершенствуются подходы к лечению, однако работ, посвященных терапевтическому патоморфозу опухоли при различных вариантах терапии в мировой литературе немного. Совершенствование методов исследований, выделение новых нозологических групп, относящихся к первичным кожным Т-клеточным лимфомам, требуют постоянной модернизации алгоритмов диагностики. Появление публикаций, посвященных классификации Т-клеточных лимфом неспецифицированных с помощью маркеров, характеризующих Т-хелперы 1-го типа и Т-хелперы 2-го типа, позволяет предположить, что подобные подходы могут применяться и в случае первичных кожных Т-клеточных лимфом. Кроме того, имеются немногочисленные описания грибовидного микоза с иммунофенотипом фолликулярных Т-клеток хелперов, которые не были систематизированы и обобщены.

Таким образом, автором в качестве предмета исследования была выбрана сложная и актуальная тема – изучение свойств опухолевого субстрата разных стадий грибовидного микоза, в том числе в процессе терапии. Необходимость в дифференциальной диагностике грибовидного микоза с первичным кожным CD4+ лимфопрлиферативным заболеванием из мелких и средних клеток возникает редко, систематизация критериев дифференциальной диагностики этих заболеваний заслуживает внимания.

Научная новизна основных положений, выводов и практических рекомендаций

На основании анализа данных клинического, молекулярного, гистологического, иммуногистохимического исследований автором изучен опухолевый субстрат разных стадий грибовидного микоза с помощью маркеров, характеризующих Т-хелперы 1-ого типа, Т-хелперы 2-ого типа, фолликулярные Т-клетки хелперы. Соискателем предложены

дополнительные критерии диагностики разных стадий грибовидного микоза, которые могут быть использованы как вспомогательные методы.

Автором предложены дополнительные критерии, основанные на морфологических и иммуногистохимических параметрах, для проведения дифференциальной диагностики между грибовидным микозом и первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток.

На основе результатов гистологического и иммуногистохимического исследований с учетом клинических данных продемонстрирована динамика изменений кожи в процессе терапии препаратами интерферона α .

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

Автором охарактеризован опухолевый субстрат разных стадий грибовидного микоза на основании клинических, молекулярных, морфологических и иммуногистохимических признаков, а также подробно изучено реактивное микроокружение. Предложены дополнительные критерии дифференциальной диагностики грибовидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток, основанные на морфологических и иммуногистохимических параметрах.

Продемонстрирована динамика изменений кожи у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии препаратами интерферона α путем сопоставления клинических данных с результатами гистологического и иммуногистохимических исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы ясно, 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.

Автор выносит на защиту 4 положения.

Первое положение констатирует наличие соответствия между клиническими и морфологическими изменениями у пациентов с грибовидным микозом в процессе терапии препаратами интерферона α . Оно основано на результатах анализа морфологической картины и подтверждается данными статистического анализа.

Во втором положении автор указывает на возможность использования количества макрофагов M1 и M2 как дополнительного критерия дифференциальной диагностики опухолевой стадии грибовидного микоза от пятнистой и бляшечной стадий. Второе положение является результатом анализа иммуногистохимической картины в биоптатах кожи пациентов исследованных групп, статистически обосновано.

В третьем положении автор утверждает, что при грибовидном микозе, независимо от стадии заболевания, в 70% случаев отмечается значительное количество PD-1- и ICOS-позитивных клеток. Полученные данные, по мнению автора, свидетельствуют о том, что часть случаев грибовидного микоза может быть отнесена к группе первичных кожных лимфопролиферативных заболеваний с иммунофенотипом фолликулярных Т-хелперов. Третье положение подтверждается фактическими материалами работы, основанными на тщательном анализе иммуногистохимических препаратов, проиллюстрировано микрофотографиями.

В четвертом положении автор доказывает, что иммуногистохимическое исследование с маркерами PD-1, ICOS, CD20, а также сопоставление

иммуногистоархитектоники являются дополнительными критериями дифференциальной диагностики грибovidного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопротиферативного заболевания из мелких и средних клеток. Положение основано на результатах подробного анализа гистологических и иммуногистохимических препаратов, обосновано 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. Работа построена в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, собственных результатов, описания двух клинических случаев, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. Иллюстративный материал включает 30 таблиц и 70 рисунков. Список литературы – 11 отечественных и 119 зарубежных источников.

Постановка задач адекватна поставленной цели. В раздел «Введение» традиционно включены разделы «научная новизна» и «положения, выносимые на защиту».

Глава 1 содержит полноценный обзор литературных данных. В необходимом объеме приводится историческая справка, подробно изложено современное состояние проблемы дифференциальной диагностики грибвидного микоза и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, критерии формирования исследуемых групп и критерии отбора пациентов, подробно описаны методика и этапы проведения гистологического и иммуногистохимического исследования, методики молекулярно-генетического исследования и статистического анализа. Условия включения позволили сформировать репрезентативные группы, достаточные для решения поставленных задач. В исследование вошел материал биоптатов кожи 84 пациентов, проведен анализ морфологических параметров при исследовании 843 стеклопрепаратов.

Глава 3 содержит подробно и последовательно изложенные результаты проведенного исследования. Показаны морфологические особенности кожи пациентов с грибвидным микозом на разных стадиях и первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток. Автор кропотливо сравнивает параметры клинических, молекулярных, гистологических и иммуногистохимических исследований.

Автору удалось продемонстрировать различия морфологических и иммуногистохимических признаков у 3-х групп пациентов с грибвидным микозом. Выделены отличия в количестве GATA3-позитивных клеток и количестве макрофагов M1 и M2. Предложен дополнительный диагностический критерий опухолевой стадии грибвидного микоза, основанный на количестве CD163-позитивных клеток. Обычно определение стадии заболевания основывается на макроскопических и гистологических данных, факт увеличения количества макрофагов представляет безусловный интерес в аспекте изменений микроокружения при прогрессии опухоли. В качестве маркера макрофагов M2 используется антиген CD163. Такой подход

возможен, особенно если учитываются клетки с очень ярким окрашиваем. В то же время для выявления макрофагов M2 надежнее использовать одновременное двойное маркирование CD163/c-maf, что существенно увеличивает специфичность процедуры.

Автор демонстрирует отличительные особенности первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток от грибвидного микоза, основанные на сравнении морфологических и иммуногистохимических препаратов.

Отдельное внимание автора уделено подробному описанию и сопоставлению клинических, гистологических и иммуногистохимических изменений в биоптатах кожи пациентов с грибвидным микозом на фоне терапии препаратами интерферона α . Проведен тщательный сравнительный анализ морфологических и иммуногистохимических параметров биоптатов кожи в процессе лечения; отмечен регресс лимфоидного инфильтрата в случаях позитивного течения заболевания.

В качестве иллюстрации к работе приведены 2 клинических случая.

В первом клиническом случае представлен ретроспективный анализ истории болезни пациента с первичным кожным CD4-позитивным лимфопролиферативным заболеванием из мелких и средних клеток с выраженной В-клеточной инфильтрацией. Эти особенности морфо-иммуногистохимической картины осложняют диагностический поиск. Во втором случае приведены клинические и морфологические данные пациентки с грибвидным микозом на фоне лечения препаратами интерферона α в течение 6 лет с прогрессированием заболевания. При последовательном изучении биоптатов кожи, взятых на разных этапах, с помощью гистологического и иммуногистохимического исследования отмечались признаки прогрессирования заболевания, несмотря на терапию. Иллюстративный материал, представленный в описании случая, достаточен, информативен, все микрофотографии высокого качества.

В «Обсуждении» автор обобщает полученные результаты и сопоставляет их с литературными данными, что позволяет выстроить единую логическую схему работы.

Выводы соответствуют цели и задачам работы, полностью отражают ключевые результаты проведенного исследования.

Недостатки по содержанию и оформлению работы

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

Заключение

Диссертационная работа Шерстнева Андрея Алексеевича на тему «Сравнительная клиническая и морфоиммуногистохимическая характеристика разных стадий грибовидного микоза», выполненная под руководством доктора медицинских наук Ковригиной Аллы Михайловны и кандидата медицинских наук Горенковой Лилии Гамилевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной самостоятельно выполненной квалификационной научной работой, в которой решена актуальная для гематологии и патологической анатомии задача: изучение свойств грибовидного микоза на разных стадиях и в процессе терапии; улучшение качества диагностики первичного кожного CD4-позитивного лимфопролиферативного заболевания из мелких и средних клеток.

Таким образом, 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 3.3.3. – патологическая анатомия),

заведующий кафедрой патологической анатомии

с патологоанатомическим отделением

руководитель Научно-клинического центра патоморфологии,

заведующий патологоанатомическим отделением №2 (гематопатологии)

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России»

Байков В.В.

17 ноября 2023

197022 Санкт-Петербург
Ул. Льва Толстого, 6-8
ПСПбГМУ им. Павлова
+7812 3387043
baikov02@mail.ru



подпись руки заверяю: Байков В.В.
специалист по кадрам
Пищелёва
11.11.2023