

Протокол № 2
Заседания диссертационного совета Д 208.115.01
при ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России
от 29 июня 2016 года

Повестка: прием к защите диссертации Черныш Екатерины Сергеевны на тему «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

СЛУШАЛИ:

Заключение комиссии Диссертационного совета Д 208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по диссертации Черныш Екатерины Сергеевны «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

Комиссия утверждена на заседании диссертационного совета 08 июня 2016 года, протокол № 1 в составе: *председателя* доктора медицинских наук, Знаменской Л.Ф., *членов комиссии* докторов медицинских наук, профессоров Галлямовой Ю.А. и Матушевской Е.В.

Комиссия диссертационного совета в составе доктора медицинских наук Знаменской Л.Ф., доктора медицинских наук, профессора Матушевской Е.В., доктора медицинских наук, профессора Галлямовой Ю.А. рассмотрела диссертацию Черныш Екатерины Сергеевны «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», выполненную под руководством доктора медицинских наук Махневой Наталии Викторовны, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и установила, что она соответствует профилю Диссертационного совета Д

208.115.01 при ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Работа выполнена в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского" и отделе клинической патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертационная работа посвящена усовершенствованию диагностики болезни Хейли-Хейли на основании изучения клинических особенностей развития и течения данного заболевания, выявления циркулирующих и фиксированных антител (иммуноглобулинов) к антигенам тканевых структур кожи с помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции и определения экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата.

Работа выполнена на основании ретроспективного анализа историй болезни 36 пациентов, проспективного клинического исследования и изучения биологического материала 24 пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли.

Диссертантом выявлены клинические особенности болезни Хейли-Хейли у пациентов, госпитализированных в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского за период с 1993 по 2016 гг. Установлено, что женщины чаще страдают болезнью Хейли-Хейли, чем мужчины (соотношение женщин к мужчинам 1,4:1). Манифестация у женщин начинается с поражения кожи не только в области естественных складок (47,6%), но и туловища (57,1%), а у мужчин – в области естественных складок (60%) и шеи (53,8%). Наиболее характерными первичными морфологическими элементами при манифестации болезни Хейли-Хейли являются пузырьки (77,8%) и эритематозные пятна (30,6%), сопровождающиеся зудом в 27,8% случаев. Установлено, что наиболее частыми триггерными факторами являются

психо-эмоциональное перенапряжение, механическая травматизация (по 25%) и инсоляция (19,4%). Выявлено, что у наблюдаемых больных патологический процесс преимущественно (66,7%) носит распространенный характер с поражением нескольких анатомических областей с излюбленной локализацией на коже в области естественных складок (88,9%), туловища (66,7%) и заднебоковой поверхности шеи (52,8%). Сроки постановки диагноза с момента манифестации составляет в среднем $13,6 \pm 12,3$ года.

Диссертантом установлена роль циркулирующих (выявлены у 81,3% больных) и фиксированных антител класса G (выявлены у 83,3% больных) в патогенезе болезни Хейли-Хейли, при этом антигенами-мишенями являются не только белковые компоненты системы десмосомального аппарата кожи, но и антигены миокарда. Также диссертантом установлен факт участия ранних компонентов комплемента (C3 компонент комплемента, выявлен в 50% случаев) в патогенезе болезни Хейли-Хейли.

Циркулирующие и фиксированные антитела к антигенам десмосомального аппарата кожи при отсутствии клинических проявлений болезни и наличии семейного отягощенного анамнеза могут служить предикторами данного буллезного дерматоза у клинически здоровых родственников.

Диссертантом выявлено нарушение экспрессии ряда антигенов кожи (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин, цитокератин 5) у больных Хейли-Хейли с помощью метода меченых антител: в местах типичной локализации вплоть до их исчезновения с парадоксально выраженной экспрессией в очагах формирования пузырей, эрозивных дефектов и появление в местах, нетипичных для их локализации (цитоплазма, вокруг и/или внутри ядер кератиноцитов, скопление в роговом слое и на поверхности кожи). Наиболее выраженные изменения наблюдались в экспрессии белков кадгеринового комплекса и характеризовались ее полным подавлением в клинически интактных и ранее пораженных участках кожи больных. Подобные явления выявлены при

исследовании кожи и у здоровых родственников пациентов. Полученные сведения позволяют получить дополнительный диагностический критерий в дифференциальной диагностике болезни Хейли-Хейли.

Диссертантом модифицирована методика проведения исследования непрямой иммунофлюоресценции путем подбора дополнительных условий с целью выявления слабоаффинных циркулирующих антител (IgG) к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса.

Материалы и результаты диссертационного исследования, а также разработанный способ подготовки пробы для проведения иммунофлюоресцентного исследования при диагностике болезни Хейли-Хейли внедрены в практику отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Государственного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Государственного автономного учреждения здравоохранения Московской области «Королевский кожно-венерологический диспансер», в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», кафедры кожных и венерических болезней факультета послевузовского профессионального образования Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 7 - в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ...», рекомендуемых ВАК Российской Федерации.

1. Махнева Н.В. Болезнь Хейли-Хейли и антитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции эпидермиса / Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник тезисов VI Международного форума дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2013 г. – С. 134.

2. Махнева Н.В. Клинические исследования и анализ результатов 19 пациентов семейной доброкачественной хронической пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли Московской области / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник статей Итоговой научно-практической конференции дерматовенерологов ЦФО РФ и МО «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии», Москва, 2014 г. – С. 48-51.

3. Черныш Е.С. Клинико-морфологические особенности болезни Хейли-Хейли в Московском регионе / Черныш Е.С., Махнева Н.В. - // Сборник статей молодых специалистов Департамента Здравоохранения города Москвы, выпуск № 3 (под редакцией д.м.н. С.А. Федотова), 2014 г. – С. 10-14.

4. Махнева Н.В. Доброкачественная семейная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли в аспекте иммунопатологии / Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014 г. – № 2. – С. 32-37.

5. Махнева Н.В. Клинико-эпидемиологическая особенность болезни Хейли-Хейли в московской области / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Доктор.Ру, Аллергология, Дерматология. – 2015 г. – № 7 (108). – С. 27-33.

6. Махнева Н.В. Вопросы эпидемиологии и манифестации болезни Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Тезисы научных работ XV Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2015 г. – С. 20.

7. Махнева Н.В. Особенности манифестации и диагностики болезни Хейли-Хейли у больных Московской области / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015 г. – № 4. – С. 24-28.

8. Махнева Н.В. Болезнь Хейли-Хейли: эпидемиология и характер клинического течения / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015г. – № 5. – С. 16-21.

9. Махнева Н.В. Роль кальциевых насосов аппарата Гольджи и иммунной системы в патогенезе Семейной доброкачественной хронической пузырчатки Гужеро-Хейли-Хейли/ Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2015 г. – № 6. – С. 18-25.

10. Махнева Н.В. Случаи клинических проявлений сегментарных форм болезни Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (1). – С. 58-63.

11. N.V. Makhneva. Antibodies to some antigens of heart structures in patients with Hailey-Hailey disease / N.V. Makhneva, E.S. Chernysh, V.A. Zaidenov, L.V. Beletskaya - // International Journal on Immunorehabilitation. Proceedings and abstracts X World Congress On Asthma, COPD & Immunopathology. XXII World Congress On Clinical Pathology And Rehabilitation In Medicine. Dubai, UAE. February 6-9, 2016. Edited by Professor Revaz I. Sepiashvili. – 2015. – Vol. 17. – № 2. – P. 89.

12. Махнева Н.В. Миокардиальные антитела и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных болезнью Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Полякова Е.А., Белецкая Л.В. - // Сборник тезисов XXXIII Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 170-летию со дня рождения А.И.

Поспелова "Рахмановские чтения: от дерматологии А.И. Поспелова до наших дней - 170 лет", Москва, 2016 г. – С. 2 .

13. Махнева Н.В. Иммуноморфологическая картина при доброкачественной семейной пузырчатке Гужеро-Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник тезисов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2016 г., – С. 18.

14. Махнева Н.В. Иммунные комплексы в клинически интактных и пораженных участках кожи у больных, страдающих семейной доброкачественной пузырчаткой Гужеро-Хейли-Хейли. / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Сборник статей Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии, дерматоонкологии и косметологии», Москва, 2016 г. – С. 35-37.

15. Махнева Н.В. Молекулярно-биологическая характеристика ряда структур системы межклеточного соединения при болезни Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Черныш Е.С., Белецкая Л.В. - // Тезисы научных работ XVI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, Москва, 2016 г. – С. 23.

16. Махнева Н.В. Способ подготовки пробы для проведения иммунофлюоресцентного исследования при диагностике болезни Хейли-Хейли / Махнева Н.В., Белецкая Л.В., Черныш Е.С. - // Заявка на патент №2015144570/15(068612) от 16.10.2015.

В диссертации отсутствует материал без ссылок на авторов и источники заимствования, материалы других авторов, использованные автором для сравнения со своими результатами, снабжены соответствующими ссылками.

Работа Черныш Екатерины Сергеевны «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли» соответствует требованиям пункта 9 «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.

Заключение комиссии:

1. Диссертацию Черныш Е.С. «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли» принять к защите.

2. Официальными оппонентами утвердить:

- Белоусову Ирину Эдуардовну, доктора медицинских наук, профессора кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

- Теплюк Наталию Павловну, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ГБУ ВПО Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Их согласие на участие в защите получено.

3. На отзыв о научно-практической значимости направить диссертацию в ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет» Минздрава России.

4. Разрешить печатание автореферата на правах рукописи.

Председатель диссертационного совета

д.м.н., академик РАН



Кубанова А.А.

Ученый секретарь

диссертационного совета

к.м.н.

29.06.2016

Карамова А.Э.