

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук Теплюк Наталии Павловны на диссертационную работу Черныш Екатерины Сергеевны «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни.**

### **Актуальность темы.**

Семейная доброкачественная хроническая пузырчатка Гужеро-Хейли-Хейли - редкий буллезный генодерматоз с аутосомно-доминантным типом наследования и рецидивирующим течением. Первичным морфологическим элементом при данном заболевании является пузырь. Высыпания локализуются преимущественно в крупных складках и на боковых поверхностях шеи, однако возможна генерализация патологического процесса с захватом слизистых оболочек полости рта, пищевода, гортани, вульвы, перианальной области. Заболевание часто имитирует клиническую картину бактериального или грибкового поражения кожи, что затрудняет его диагностику.

В основе патогенеза семейной пузырчатки лежит мутация гена ATR2C1, расположенного на хромосоме 3q21-q24. Но только у 70% пациентов прослеживается отягощенный семейный анамнез, что говорит о вариабельности пенетрантности гена и существовании дополнительных патогенетических факторов. Ранее проводимые исследования, направленные на изучение десмосомальных систем и молекул адгезии кератиноцитов у пациентов, страдающих данным заболеванием, позволили выявить диффузию десмосомальных протеинов в цитоплазму клетки с последующим перераспределением антигенов, однако механизм этого явления до конца не изучен.

Исследование методом прямой иммунофлюоресценции биоптатов кожи пациентов, страдающих семейной пузырчаткой, в большинстве случаев не выявляет межклеточного отложения антител. Однако в литературе встречаются единичные случаи обнаружения иммунных комплексов по десмосомам и циркулирующих антител в сыворотки крови больных, что позволяет предположить участие иммунной системы в патогенезе данного заболевания. Исследование роли антител к антигенам межклеточной субстанции позволит детально изучить механизм акантолиза при данном заболевании и найти дополнительные диагностические критерии.

Таким образом, актуальность диссертационного исследования Черныш Екатерины Сергеевны, целью которого является усовершенствование диагностики болезни Хейли-Хейли путем выявления циркулирующих и фиксированных аутоантител, не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Все результаты, выводы и положения, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют поставленной цели и задачам; подтверждены достаточным количеством клинического материала, применением надежных методов статистической обработки, использованием современных лабораторных методов исследования (таких, как прямой и непрямой методы иммунофлюоресценции). Практические рекомендации логичны, базируются на статистически достоверных данных, полученных в ходе научного исследования.

**Научная достоверность и новизна результатов диссертационной работы.**

В ходе диссертационного исследования впервые были получены дополнительные диагностические критерии семейной пузырчатки, такие как выявление циркулирующих IgG к антигенам системы десмосомального аппарата и к ряду антигенов структур органов и систем, фиксированных антител класса G в системе межклеточных соединений и других тканевых структур эпидермиса, а также нарушения экспрессии ряда антигенов

десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия пациентов.

Диссертантом впервые установлен и подтвержден аутоиммунный характер семейной пузырчатки.

Разработана методика подготовки пробы для проведения непрямой иммунофлюоресцентной диагностики семейной пузырчатки, позволяющая определять слабоаффинные аутоантитела в сыворотки крови больных.

### **Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов.**

Диссертантом подготовлены практические рекомендации по диагностике и дифференциальной диагностике семейной пузырчатки (в частности, использованию методов прямой и непрямой иммунофлюоресценции), ведению пациентов совместно со смежными специалистами, а также обследованию клинически здоровых родственников больных. Значимость полученных результатов подтверждается их внедрением в практику отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО МОККВД и ГАУЗ МО «Королёвский кожно-венерологический диспансер», а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского и кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

### **Личный вклад.**

Все этапы научного исследования были выполнены диссертантом лично. Автор провел сбор и анализ научной литературы по теме исследования, сформулировал цель и задачи, определил необходимый объем материала. В условиях кожного отделения вел пациентов с семейной пузырчаткой (осуществлял осмотр, сбор анамнеза, проводил обследование и лечение больных, забор биологического материала). Полученные результаты

диссертант анализировал, применяя современные методы статистической обработки, лично сформулировал выводы и положения.

### **Достоинства и недостатки содержания диссертации.**

Диссертация состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 176 страницах машинописного текста, иллюстрирована 3 таблицами и 120 рисунками, заключающими в себе 30 фотографий и 74 микрофотографии. Библиографический указатель включает в себя 36 отечественных и 221 иностранных источников.

В главе «**Введении**» диссертант обосновывает актуальность темы, определяет цель и задачи исследования, описывает научную новизну и практическую значимость работы, приводит положения, выносимые на защиту.

**Первая глава** посвящена эпидемиологии, этиологии семейной пузырчатки и ее ассоциации с другими заболеваниями. Подробно описывается клиническая картина болезни от манифестации до перехода ее в хроническую форму и госпитализации. Детально обсуждаются все звенья патогенеза и патогенетические факторы. Приводятся последние данные о кальциевых АТФазах, гаплонедостаточности кальциевых насосов SPCA1, возможной роли иммунной системы в патогенезе генодерматоза.

**Вторая глава** отражает данные о материалах и используемых методах исследования. Подробно описана группа больных, указаны клиничко-анамнестические данные. Приводятся протоколы всех лабораторных методов: выявления циркулирующих и фиксированных аутоантител, определения экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и белка цитоскелета - цитокератина 5 многослойного плоского эпителия.

**В третьей главе** описана клиничко-морфологическая картина семейной пузырчатки в исследуемой группе. Обсуждаются вопросы

эпидемиологии, клинической картины пациентов на момент манифестации и госпитализации, семейного анамнеза, сопутствующей патологии. Детально проанализированы данные локализации высыпаний с указанием частоты встречаемости. Проводится сравнение данных среди мужчин и женщин.

*Глава четвертая* посвящена обсуждению данных, полученных в результате выявления циркулирующих аутоантител и фиксированных иммунных комплексов, а также С3 компонент комплемента в структурах эпидермиса при семейной пузырчатке, полученных с помощью методов иммунофлюоресценции. Также дискутируется вопрос определения дополнительных антител к антигенам некоторых структур сердца: иммуноглобулинов классов А и М. Рассматривается роль системы комплемента в патогенезе изучаемого заболевания.

*Пятая глава* описывает данные, полученные в результате изучения экспрессии белковых компонентов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия. Приводится детальная молекулярно-биологическая характеристика белковых компонентов системы межклеточного соединения и цитоскелета. Диссертантом было выявлено наиболее интенсивное повреждение в кадгериновом комплексе молекул.

Диссертация оформлена в традиционном стиле, написана академическим языком, хорошо иллюстрирована фотографиями и микрофотографиями, что имеет несомненную ценность.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не влияют на положительную оценку данной работы.

Интересно продолжить исследования совместно с кардиологами по корреляции уровня дополнительных антител к антигенам некоторых структур сердца и клиническими проявлениями.

#### **Заключение.**

Диссертация Черныш Екатерины Сергеевны на тему: «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли»,

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой. Работа несет в себе решение актуальной научной задачи - усовершенствование диагностики болезни Хейли-Хейли, путем выявления дополнительных диагностических критериев болезни.

Представленные в диссертации выводы, положения и практические рекомендации имеют важное значение для дерматовенерологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, а ее автор Черныш Е.С. достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - кожные и венерические болезни.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
Первого Московского государственного  
медицинского университета имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,

доктор медицинских наук (14.01.10 - кожные и венерические болезни)

*Александр*  
  
Теплюк Наталия Павловна

119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1.

8 (495) 609-14-00

«26» августа 2016 года

