

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, доцента Белоусовой Ирены Эдуардовны 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.

Болезнь Хейли-Хейли является достаточно редким (1:50000) интраэпидермальным наследственным буллезным дерматоз, развитие которого связано с мутацией гена АТР2С1, однако механизм акантолиза до сих пор не ясен. Высыпания при болезни Хейли-Хейли локализуются преимущественно в складках кожи, а также на боковых поверхностях шеи, туловища. В настоящее время диагностика основывается на данных анамнеза (в том числе, семейного), клинической картины, результатах патогистологического исследования. Дифференциальная диагностика проводится с вирусными, грибковыми и бактериальными инфекциями, буллезной формой болезни Дарье, герпетиформным дерматитом Дюринга, микробной экземой, вульгарной пузырчаткой, субкорнеальным пустулезом Снеддона-Уилкинсона и другими кожными заболеваниями.

Принято считать, что при болезни Хейли-Хейли применение прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции для исследования биоптатов кожи и сывороток крови пациентов даёт отрицательные результаты, однако в литературе встречаются единичные сообщения о выявлении иммуноглобулинов класса G у пациентов с данной патологией, что позволяет предположить аутоиммунный характер данного заболевания. Изучение сложных механизмов развития и течения любого заболевания способствует не только совершенствованию диагностики, но и подбору патогенетически обоснованной терапии. В частности, доказательство аутоиммунного

характера болезни Хейли-Хейли будет являться обоснованием для назначения иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероидов, цитостатиков).

Работа Черныш Е.С., посвященная усовершенствованию диагностики болезни Хейли-Хейли путем выявления циркулирующих и фиксированных аутоантител, позволит уточнить механизм развития акантолиза при данной патологии, получить дополнительные диагностические критерии в дифференциальной диагностике болезни Хейли-Хейли. Таким образом, актуальность настоящего исследования не вызывает сомнений.

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

Результаты диссертационного исследования Черныш Е.С., выводы и практические рекомендации, а также положения, выносимые автором на защиту, логичны, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, обоснованы достаточным количеством клинических наблюдений и биологического материала, использованием современных методов исследования, применением новейших методов сбора и обработки исходных данных, достоверны в сравнении с группой контроля.

**Научная достоверность и новизна результатов диссертационной работы** убедительно подтверждаются использованием в качестве теоретической и методической базы трудов ведущих отечественных и зарубежных ученых в области темы диссертационного исследования, применением системного подхода, подтверждением достоверности полученных результатов с использованием современных статистических методов обработки.

В настоящей работе диссертантом впервые определены дополнительные диагностические критерии болезни Хейли-Хейли: циркулирующие и фиксированные иммуноглобулины класса G к антигенам системы десмосомального аппарата и к ряду антигенов многих структур органов и систем; нарушение экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгеринового комплекса, плакоглобина, десмосомального

протеина) и цитоскелета (цитокератина 5) многослойного плоского эпителия больных.

Разработан патент «Способ подготовки пробы для проведения иммунофлюоресцентного исследования при диагностике болезни Хейли-Хейли», заявка № 2015144570/15(068612) от 16.10.2015, позволяющий выявлять трудноуловимые слабоаффинные аутоантитела при данной патологии.

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

На основании результатов проведенных исследований диссертантом разработаны практические рекомендации по использованию методов меченых антител в диагностике болезни Хейли-Хейли, обследованию клинически здоровых родственников пациентов, страдающих данным заболеванием, ведению пациентов со смежными специалистами (в частности кардиологом) для исключения возможной патологии сердечно-сосудистой системы. Также 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.**

Автором самостоятельно выполнены все этапы диссертационного исследования: сбор и анализ литературы отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации, разработка дизайна исследования, постановка цели и задач, ведение пациентов с буллезными дерматозами, включая пациентов, страдающих болезнью Хейли-Хейли, госпитализированных в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им.

М.Ф. Владимирского (осмотр, обследование и лечение), участие в проведении лабораторных методов (прямой и непрямой иммунофлюоресценции) в условиях отдела клинической патологии ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, оценка полученных результатов. Все научные положения работы, выводы и рекомендации обоснованы диссертантом и вытекают из анализа клинических и объективных данных. Все результаты, используемые в работе, получены автором лично.

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

Диссертационная работа построена в традиционном стиле и состоит из 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.

Во *введении* автором обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, изложены научная новизна и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

В *первой главе* диссертант приводит обширный материал по эпидемиологии, этиологии болезни Хейли-Хейли, ее ассоциации с другими заболеваниями, характеризует клиническое течение данной патологии на протяжении всего периода жизни пациента от манифестации первых клинических проявлений, подробно освещает все вопросы патогенеза в свете современных представлений, в частности секреторно-проводящие пути кальциевых АТФаз в эукариотических клетках, гены и протеины кальциевых помп аппарата Гольджи (SPCA1) в эукариотических клетках, гаплонедостаточность кальциевых насосов SPCA1 при болезни Хейли-Хейли, а также дает взгляд в будущее – участие иммунной системы в патогенезе изучаемого заболевания. Все перечисленные данные хорошо

проанализированы диссертантом, что дало возможность четко обозначить круг рассматриваемых вопросов и определиться с перспективами научного поиска.

Во *второй главе* приводятся данные о материалах и методах исследования. Дана подробная характеристика группы больных, описаны клинико-anamnestические, физикальные и лабораторные методы обследования пациентов, а также протоколы методик обработки биопсийного материала, выявления циркулирующих и фиксированных аутоантител, определения экспрессии ряда антигенов десмосомального аппарата (кадгериновый комплекс, плакоглобин, десмосомальный протеин) и белка цитоскелета - цитокератина 5 многослойного плоского эпителия.

*Третья глава* посвящена детальному описанию клинико-морфологической картины болезни Хейли-Хейли у жителей Московской области. Приводятся данные эпидемиологии, описана клиническая картина заболевания на момент манифестации и госпитализации, указана излюбленная локализация патологического процесса, в том числе при сравнении данных между мужчинами и женщинами. Проанализированы данные анамнеза на предмет наследственности, провоцирующих факторов, сопутствующих патологий, лечения.

В *четвертой главе* описаны результаты выявления циркулирующих аутоантител и фиксированных иммунных комплексов, а также С3 компонент комплемента в структурах эпидермиса при болезни Хейли-Хейли. Обсуждаются данные, полученные с помощью методов иммунофлюоресценции. Кроме основных патогенетических антител выявлены дополнительные антитела к антигенам некоторых структур сердца. Наряду с фиксацией IgG отмечено присутствие иммуноглобулинов классов А и М. Самостоятельный интерес представляет собой система комплемента.

В *пятой главе* дана молекулярно-биологическая характеристика ряда белковых компонентов системы межклеточного соединения и цитоскелета кератиноцитов при болезни Хейли-Хейли. Обсуждаются данные, полученные

в результате изучения экспрессии белковых компонентов десмосомального аппарата и цитоскелета многослойного плоского эпителия. Отмечено, что наиболее интенсивное повреждение выявлено с молекулами кадгеринового комплекса: практически полное отсутствие экспрессии кадгеринового комплекса в непораженных участках кожи больных болезнью Хейли-Хейли.

Диссертация отличается хорошим оформлением, написана грамотным научным языком.

В качестве обсуждения результатов хотелось бы уточнить следующее:

Что входит в понятие экстракутанная патология и чем обусловлено ее возникновение?

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

#### **Заключение.**

Диссертационная работа Черныш Екатерины Сергеевны на тему: «Клинико-морфологические и иммунопатологические аспекты болезни Хейли-Хейли», выполненная под руководством доктора медицинских наук Махневой Наталии Викторовны и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 – кожные и венерические болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - усовершенствование диагностики болезни Хейли-Хейли, путем выявления дополнительных диагностических критериев болезни.

Представленные в работе теоретические 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  
Федерального государственного бюджетного  
военного образовательного учреждения  
высшего образования "Военно-медицинская академия  
им. С.М. Кирова" Министерства обороны  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, доцент

Белоусова И.Э.

194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6.  
Телефон +7 (812) 271-87-91  
«06» июля 2016 года

Подпись доктора медицинских наук доцента  
Белоусовой Ирины Эдуардовны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации

Заслуженный деятель науки РФ  
профессор доктор медицинских наук



Цыган В.Н.