

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой госпитальной хирургии №2 ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – **Шаповальянца Сергея Георгиевича** о диссертационной работе Тобоевой Маргариты Хетаговны: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9 – Хирургия, 1.5.7 — Генетика.

Актуальность.

Совершенствование диагностики заболеваний толстой кишки постоянно пополняет представления о характере, закономерностях развития и рациональных схемах лечения опухолей этой локализации. Диссертация Тобоевой М.Х. посвящена исследованию особенностей диагностики, мониторинга и лечения редкого наследственного синдрома - *MutYH*-ассоциированного полипоза (МАП).

Заболевание характеризуется развитием множественных полипов в толстой кишке с высоким риском возникновения колоректального рака на их фоне при несвоевременном выполнении хирургического вмешательства, достигающим 80%.

Учитывая сложность и дороговизну генетического исследования, возникает необходимость в создании критериев скрининга данного заболевания.

Кроме этого, до настоящего времени нет четких клинко-диагностических критериев для своевременной диагностики, мониторинга и лечения данной категории пациентов, что связано с низкой частотой МАП в популяции и небольшой выборкой в каждом исследовании. Важно подчеркнуть, что в отечественной литературе публикации, посвященные клинко-генетической картине МАП, практически отсутствуют.

Научная новизна исследования.

Научная работа является первым отечественным исследованием, направленным на изучение и выявление как клинических, так и генетических особенностей *MutYH*-ассоциированного полипоза в российской популяции.

Автором были выявлены клинические и генетические особенности у российских больных с *MutYH*-ассоциированным полипозом, такие как поздний возраст диагностики заболевания, достигающий 48 лет, медиана числа полипов толстой кишки, которая составила 48, их преимущественно равномерное распределение во всех отделах толстой кишки. Так же изучены генетические особенности заболевания, при этом обнаружена низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H. Так же описано 2 новых варианта мутаций в гене *MutYH*.

У 58% пациентов (14/24) пациентов, включенных в исследование, имелся колоректальный рак на фоне МАП. При этом установлен поздний возраст выявления рака толстой кишки, составляющий 60 (26-70) лет.

Кроме того, проведенный автором систематический обзор и метаанализ данных литературы продемонстрировал относительно благоприятное клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза. В результате исследования получены данные, что колоректальный рак при МАП имеет не агрессивное течение, что дает возможность выполнения органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Обоснованность научных положений. Практическая значимость.

Сформулированные научные положения, выносимые на защиту, являются научно обоснованными, определяются достаточным числом наблюдений, а использованные современные методы статистической обработки позволяют оценить достоверность полученных результатов. Практическая значимость исследования связана с разработкой оптимального алгоритма диагностики МАП, предложенной методикой клинического мониторинга и лечения данной категории пациентов. Указанные разработки могут быть приняты для широкого применения в клинической практике.

Продemonстрировано, что всем пациентам, имеющим подозрение на аденоматозный полипозный синдром, рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*. Выполнение колоноскопии рекомендовано ежегодно с 18 лет, гастроскопии с 25–30 лет. Диагностику опухолей внекишечной локализации рекомендуется выполнять в соответствии со стандартами диспансерного наблюдения, а всем кровным родственникам пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом рекомендуется выполнение молекулярно-генетического исследования на наличие мутаций в гене *MutYH*, а так же проведение колоноскопии, гастроскопии. Пациентам с моноаллельными мутациями в гене *MutYH* рекомендуется тот же алгоритм диагностики, мониторинга и лечения, что и носителям биаллельных мутаций.

Достоверность полученных результатов.

Достоверность и обоснованность научной работы определяется достаточной выборкой пациентов, адекватными задачами исследования и выбором клиничко-лабораторных и инструментальных методик. Корректно проведена статистическая обработка материала.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и материалам исследования.

Структура работы. Содержание диссертации.

Основные результаты.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и изложена на 111 страницах текста. Содержит 16 таблиц и 27 рисунков. Список цитируемой литературы включает ссылки на 132 источника, из которых 19 отечественных и 113 зарубежных.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, формулирует цель, задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость исследования.

Обзор литературы основан на анализе 132 источников, большая часть из которых – зарубежные. Подробно описана история изучения заболевания, генетические аспекты, особенности клинической картины, в том числе колоректального рака на фоне МАП, вопросы диагностики и мониторинга заболевания. Особое внимание так же уделяется вопросу носительства моноаллельных мутаций в гене *MutYH*.

Во второй главе представлена характеристика клинических наблюдений и методы исследования. Научная работа основана на изучении клинической картины, семейного анамнеза и генетического профиля 24 пациентов с диагнозом *MutYH*-ассоциированного полипоза, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации с января 2012 г. по январь 2021 г.

В третьей главе представлены результаты проведенного обсервационного исследования. Было выявлено, что российские пациенты с *MutYH*-ассоциированным полипозом имеют как клинические, так и генетические особенности. При анализе семейного анамнеза выяснилось, что у 15 (62,5%) пациентов прослеживался отягощенный семейный анамнез. Из 11 семей проспективной группы было обследовано 8, при этом моноаллельные мутации были выявлены у 10 родственников, у 2 родственников – биаллельные мутации, установлен диагноз *MutYH*-ассоциированный полипоз.

Основными генетическими особенностями *MutYH*-ассоциированного полипоза у российских пациентов стали: более низкая частота встречаемости мутаций p.G382D и p.Y165C, которая составила 28% и 17%, в сравнении с европейской популяцией, где она достигает 80%, а также высокая частота встречаемости миссенс-мутаций p.G169D и p.R231H, которая составила 15% и 13% соответственно. Кроме того, найдено 2 новых варианта мутаций в гене *MutYH*.

У всех пациентов, включенных в исследование, были выявлены множественные полипы в толстой кишке, при этом, характерным для пациентов российской популяции, стало их равномерное распределение во всех отделах толстой кишки и встретилось в 75% случаев.

У 14 из 24 пациентов (58%) имелась клиническая картина колоректального рака. Средний возраст диагностики МАП без КРР составил 38 (19–50) лет, а средний возраст выявления КРР на фоне МАП – 60 (26–70) лет. Так же в главе подробным образом описана патоморфологическая характеристика удаленных препаратов и спектр внекишечных проявлений у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом.

Особое внимание в 3 главе уделяется пациентам с обнаруженными моноаллельными мутациями в гене *MutYH*. Учитывая противоречивость и неоднозначность данных литературы в отношении данной категории больных, автором было решено подробно описать имеющиеся клинические данные. Указанная выборка включает 7 пациентов, у 6 из которых был установлен диагноз колоректального рака.

В четвертой главе представлены данные о лечении клиническом мониторинге пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом. Проведен подробный анализ и обоснование хирургической тактики как для больных с раком толстой кишки на фоне МАП, так и без него. Важным является и то, что автором проведен систематический обзор и метаанализ хирургической тактики у пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, что позволило сделать вывод о том, что клиническое течение *MutYH*-ассоциированного полипоза является относительно благоприятным, несмотря на развитие КРР, который так же имеет не агрессивное течение. Следовательно, данной категории пациентов возможно выполнение органосохраняющего лечения с постоянным динамическим наблюдением.

Обсуждение полученных результатов представлено как краткое содержание работы и отражает все этапы и результаты исследования.

Завершают диссертацию 6 выводов и практические рекомендации, обоснованно вытекающие из содержания работы и согласующиеся с целью и задачами исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Содержание автореферата отражает основные положения диссертации, в опубликованных научных работах полностью отражены основные материалы исследования.

Заключение.

Диссертация Тобоевой Маргариты Хетаговны на тему: «Диагностика и лечение *MutYH*-ассоциированного полипоза», выполненная под руководством доктора медицинских наук Фролова Сергея Алексеевича и доктора медицинских наук Цуканова Алексея Сергеевича, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена актуальная задача, имеющая значение, как для хирургии, так и для генетики.

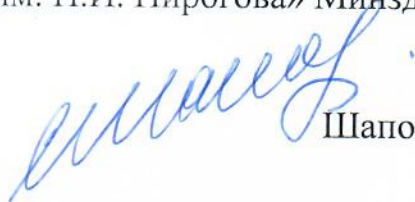
Диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. N 335, от

01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Тобоева Маргарита Хетаговна заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.9– Хирургия, 1.5.7 — Генетика.

«14» 09 2021 г.

Заведующий кафедрой госпитальной хирургии №2
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

д.м.н., профессор



Шаповальянц Сергей Георгиевич

Подпись д.м.н., профессора Шаповальянца С.Г. «заверяю».

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава
России

Кандидат медицинских наук, доктор Демина Ольга Михайловна



ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
email: rsmu@rsmu.ru
тел.: +7 (495) 434-14-22
сайт: <https://rsmu.ru>