

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук,
профессора **Акуленко Ларисы Вениаминовны** на диссертацию
Вышегородцева Дмитрия Вячеславовича
на тему: «Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с
реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки», представленной
в диссертационный совет Д 208.021.01 при федеральном государственном
бюджетном учреждении «Государственный научный центр колопроктологии
им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)
и 03.02.07 – Генетика (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Вышегородцева Дмитрия Вячеславовича посвящена чрезвычайно важной проблеме колопроктологии и клинической генетики (онкогенетики) - улучшению результатов хирургического лечения больных семейным аденоматозом толстой кишки (САТК).

САТК представляет собой аутосомно-доминантный синдром предрасположенности к раку толстой кишки (РТК). По обобщенным литературным данным популяционная частота САТК составляет 1 на 6000-8000 населения (около 0,5% от всех случаев РТК).

Клинически синдром диагностируют по наличию более 100 колоректальных аденоматозных полипов или 10-100 полипов у больного, имеющего родственника с САТК. Аденоматозные полипы обычно появляются между 7-40 годами жизни и их количество быстро увеличивается. РТК развивается в возрасте 21 года у 7%, к 45 годам — у 87%, а к 50 годам — у 93% пациентов с САТК.

САТК явился первым заболеванием, ассоциированным с развитием РТК, для которого был выделен этиологический генетический фактор – герминальные мутации в гене *APC* (Adenomatous Polyposis Coli), локализованном на коротком плече хромосомы 5 (5q21). В норме ген *APC* выполняет ключевую роль в регуляции клеточного деления эпителия толстой кишки и других тканей. Белок APC регулирует транскрипцию, микротубулярный цитоскелет, адгезию, миграцию, апоптоз и пролиферацию клеток. Частота герминальных мутаций составляет 50-70%, а доля мутаций *de novo* - от 7% до 25%.

Высокая частота соматической утраты функции второго аллеля *APC* определяет САТК как аутосомно-доминантное заболевание. В семьях, где САТК не сцеплен с локусом 5q21, выявляется другой ген - *MUH* (*MutY Homologue*) на хромосоме 1p32-34, ассоциированный с аутосомно-рецессивной формой САТК.

У носителей мутаций гена *APC* риск развития аденоматозного полипоза и РТК достигает 100%. Однако не у всех пациентов, унаследовавших мутацию в гене *APC*, обязательно развивается РТК, они только предрасположены к развитию этого заболевания. Для образования аденомы и рака должны инактивироваться оба аллеля гена *APC*, что теоретически предполагает наличие шансов предупреждения развития этих опухолей. Если учесть, что у каждого пациента с САТК имеется 2-3 родственника, унаследовавших мутацию гена *APC*, становится понятным, что весьма значительная часть населения пополнила когорту потенциальных больных РТК, крайне нуждающихся в лечебной и профилактической помощи.

Для реализации профилактики и раннего выявления наследственного РТК необходимы хорошо поставленная служба специализированного медико-генетического консультирования, наличие молекулярно-генетической лаборатории и научно обоснованная программа профилактического мониторинга контингента лиц с наследственным онкориском.

В отношении больных с реализованной наследственной предрасположенностью к РТК наиболее актуальными являются исследования, направленные на разработку адекватных методов хирургического лечения, которое подразумевает удаление всей толстой кишки, что в свою очередь, приводит к снижению качества жизни оперированных больных. Принимая во внимание, что большинство больных САТК - люди молодого возраста, существует проблема улучшения результатов лечения с обеспечением качества жизни таких пациентов, чему и посвящено настоящее исследование.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Для улучшения непосредственных результатов хирургических операций по поводу САТК автором разработан новый метод, который предусматривает сохранение нижнеампулярного отдела прямой кишки. С одной стороны, этот метод значительно упрощает формирование резервуароректального анастомоза, с другой стороны позволяет избежать повреждения нервных сплетений малого таза. Для

предотвращения развития рака сохраненной части прямой кишки разработана методика реконструкции ее слизистой оболочки. С этой целью выполняется удаление слизистой оболочки прямой кишки и осуществляется аллотрансплантация суммарной культуры мезенхимы печеночного и костномозгового происхождения и фетальных клеток эпителиального происхождения. Эти фетальные клетки являются соматическими (тканеспецифичными), то есть прошедшими первичную дифференциацию в условиях развивающегося организма. Поэтому дальнейший процесс их дифференцировки становится управляемым и предсказуемым.

Разработанный метод реконструкции слизистой оболочки является уникальным и не имеет аналогов в мире. Эндоскопическое наблюдение за сохраненной частью прямой кишки показало, что формирование реконструированной слизистой прямой кишки происходит в ранние сроки после клеточной трансплантации. Через 4 недели после хирургического вмешательства у 77,2% больных эндоскопическая картина соответствовала нормальной, неизменной слизистой прямой кишки. Полная реконструкция слизистой оболочки у всех пациентов исследуемой группы отмечена через 3 месяца после операции.

Наблюдение в сроки 19 - 120 месяцев после операции (медиана – 44,3 мес.) показало отсутствие роста аденоматозных полипов в прямой кишке у всех пациентов. Изучение патогенетических механизмов и морфологических проявлений формирования слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации, а также сравнительный анализ показали, что восстановление реконструированной слизистой прямой кишки происходит в значительно более ранние послеоперационные сроки при использовании клеточных биотехнологий по сравнению с мукозэктомией прямой кишки без применения клеточной трансплантации. Иммуногистохимическое исследование показало участие в репарации слизистой клеток с признаками стволовых клеток.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Проведенное исследование показало, что трансплантация суммарной культуры фетальных клеток эпителиального происхождения и мезенхимы различного происхождения в демукозировавшую прямую кишку возможна, она не сопровождается синдромом отторжения, воспалительными и аллергическими реакциями организма пациентов и не оказывает отрицательного влияния на течение послеопера-

ционного периода. Новый метод хирургического лечения САТК продемонстрировал высокую эффективность, возможность реконструкции слизистой оболочки в сохраненной части прямой кишки после мукозэктомии и отсутствие роста аденоматозных полипов в отдаленные сроки после операции. Разработанный метод существенно минимизировал технические трудности при наложении резервуароректального анастомоза и позволил улучшить ближайшие результаты лечения, снизив частоту осложнений, соответствующих III степени сложности по Clavien-Dindo до 3,5%, а также добиться отсутствия несостоятельности резервуароректального анастомоза. Все это привело к улучшению отдаленных результатов и отсутствию снижения качества жизни оперированных пациентов. Хорошие функциональные результаты проведенного лечения отмечены у 90,6 % больных, а неэффективность резервуара диагностирована лишь у 3,8% пациентов. Результаты исследования качества жизни, указывающие на высокую эффективность примененного метода хирургического лечения семейного аденоматоза толстой кишки, удовлетворительное качество жизни пациентов, нормальную адаптацию их в социально-бытовых условиях позволяют рекомендовать данный метод для широкого клинического применения в специализированных колопроктологических центрах.

Результаты диссертационного исследования используются в образовательном процессе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертация выполнена на современном научно-методическом уровне, выводы основаны на результатах проведенных исследований и полностью соответствуют поставленным задачам. Анализ результатов диссертационной работы проводился с учетом существенного количества данных научных отечественных и зарубежных публикаций.

Достоверность исследований, подтвержденная современными методами статистического анализа, апробацией и обсуждением полученных результатов на конференциях и в опубликованных работах, не вызывает сомнений.

**Оценка содержания диссертации, ее завершенности в целом,
замечания по оформлению**

Исследование направлено на улучшение результатов хирургического лечения САТК. Диссертация изложена на 216 страницах в 6 главах, дополненных вводной частью, заключением, выводами и практическими рекомендациями. Работа включает в себя 23 таблицы, 46 рисунков. Библиографический список включает 283 источника, из которых 21 отечественный и 262 зарубежных.

Во введении изложена актуальность темы, четко сформулирована цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость результатов.

Первая глава диссертации посвящена обзору имеющихся данных литературы в отношении этапов развития лечения САТК. Проанализированы все имеющиеся аспекты хирургического подхода к лечению этого наследственного заболевания. Показано, что хирургические операции с формированием тонкокишечных резервуаров, по-прежнему, сопровождаются большим числом гнойных осложнений, что негативно сказывается на отдаленных функциональных результатах и качестве жизни оперированных пациентов. Кроме того, очевидно, что наиболее широко применяемая в настоящее время методика операции с сохранением наданальной транзиторной зоны прямой кишки чревата развитием рака. В главе раскрыты возможности и перспективы применения клеточных биотехнологий в лечении различных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Вторая глава характеризует методы исследования и клинический материал. В исследование включены 57 больных САТК, оперированных в соответствии с разработанным протоколом лечения. Для проведения сравнительных морфологических и иммуногистохимических исследований с целью изучения процессов и темпов репарации слизистой оболочки прямой кишки была сформирована контрольная группа больных САТК, состоящая из 19 человек. Клеточная трансплантация после мукозэктомии прямой кишки не производилась.

В третьей главе подробно изложена техника нового метода операции и клеточная биотехнология клеточной реконструкции слизистой оболочки прямой кишки. Представлена морфологическая и иммуногистохимическая характеристика клеточного материала. Глава хорошо иллюстрирована.

В четвертой главе автор анализирует результаты клинко-инструментального мониторинга реконструкции слизистой оболочки прямой кишки. С этой целью регулярно, начиная уже через 2 недели после операции, проводились эндоскопические исследования с биопсией репарирующей слизистой оболочки. Для изучения патогенетических механизмов и морфологических проявлений репарации слизистой оболочки прямой кишки после мукозэктомии и применения клеточной трансплантации проводились морфологические и иммуногистохимические исследования. С этой целью проведен сравнительный анализ проявлений и сроков репарации слизистой оболочки в двух группах пациентов. Эндоскопическое исследование позволило выявить значительные различия в динамике репарации слизистой оболочки прямой кишки в основной группе пациентов с применением клеточной трансплантации по сравнению с контрольной группой пациентов без применения клеточных биотехнологий. Эти данные были убедительно подтверждены морфологическими и иммуногистохимическими исследованиями. В отдаленные сроки после операции роста полипов в прямой кишке не отмечено ни у одного оперированного больного САТК.

Пятая глава посвящена анализу ближайших и отдаленных послеоперационных осложнений. Автор отмечает, что при анализе течения ближайшего послеоперационного периода не выявлено каких-либо выраженных реакций организма на введение клеточного материала в демукозировавшую прямую кишку. Детально проведен анализ ближайших послеоперационных осложнений и определены причины их возникновения. Приводятся клинические наблюдения. Поздние осложнения возникли у 5 (9,4%) больных, среди которых наиболее часто встречалась спаечная кишечная непроходимость. Осложнения в области резервуара диагностированы только в 3,8% случаев.

В шестой главе проведен анализ отдаленных функциональных результатов лечения и оценка качества жизни оперированных больных, который оценивался перед операцией, через 3 и 12 месяцев после закрытия илеостомы на основании анкетирования при помощи опросника SF-36. Выполнялись физиологические методы обследования.

Заключение диссертационной работы представляет собой краткую интерпретацию диссертации с обобщением полученных данных. Выводы логично выте-

кают из представленного материала, соответствуют поставленным задачам, что впоследствии отражено в автореферате.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертации. Автореферат и диссертация оформлены надлежащим образом и соответствуют существующему ГОСТу Р 7.0.11 -2011.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты выполненной исследовательской работы достаточно полно отражены в научных публикациях автора, что позволяет судить об их научно-практической значимости.

По материалам исследования опубликовано 24 научные работы, в том числе **10 публикаций** в ведущих отечественных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации материалов докторских диссертаций. Получено 4 патента на изобретение.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки) и 03.02.07 – Генетика (медицинские науки).

Следует отметить, что диссертационная работа представляет собой инновационное исследование, в котором реализована идея целесообразности использования потенциала клеточных технологий для замещения клеток, тканей и органов с целью восстановления утраченных ими функций вследствие генетического дефекта. Работа заслуживает самой высокой оценки.

Замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Вышегородцева Дмитрия Вячеславовича на тему: «Хирургическое лечение семейного аденоматоза толстой кишки с реконструкцией слизистой оболочки прямой кишки» является научно-квалификационной работой, в которой



на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в решении актуальной проблемы, имеющей важное научно-практическое значение для хирургии и онкогенетики.

Диссертация полностью соответствует п. 9 Постановления Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 (в редакции Постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.16, №1168 от 01.10.2018), а её автор - **Вышегородцев Дмитрий Вячеславович** достоин присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.17 – Хирургия, 03.02.07 – Генетика.

Заведующая кафедрой медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор

 Акуленко Лариса Вениаминовна

Подпись д.м.н., профессора Акуленко Л.В. «заверяю».
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский
государственный медико-стоматологический
университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

127473, г. Москва ул. Делегатская д.20, стр.1
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им А.И. Евдокимова» МЗ РФ
Сайт университета: [www. msmsu.ru](http://www.msmsu.ru),
E-mail университета: msmsu@msmsu.ru
тел. университета: 8 (495) 609-67-00
E-mail оппонента: akular@list.ru

18 февраля 2020г.