

"УТВЕРЖДАЮ"

директор ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих»
Минздрава России,
проф. чл.-корр. РАН Ю.А. Шельгин
« 06 » _____ 05 _____ 2019



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Диссертация на тему «**Особенности диагностики и лечения синдрома Линча**»

Диссертация «Особенности диагностики и лечения синдрома Линча» была выполнена на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Соискатель, Семенов Дмитрий Александрович, в 2012 году окончил Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова по специальности «лечебное дело». С 2012 по 2013 год прошел интернатуру в Московском институте усовершенствования врачей, имеет сертификат по специальности «Хирургия». С 2013 по 2015 гг. прошел ординатуру по специальности «Колопроктология» на базе ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России. С 2015 года Семенов Дмитрий Александрович проходил аспирантуру в отделе онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н.Рыжих» Минздрава России.

Научные руководители:

Ачкасов Сергей Иванович – д.м.н., проф. руководитель отдела онкологии и хирургии ободочной кишки ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Цуканов Алексей Сергеевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

Оценка выполненной соискателем работы.

Работа посвящена изучению особенностей диагностики и лечения синдрома Линча. Основной акцент в работе сделан на описании клинической картины пациентов с редким видом наследственной патологии, выбору рациональной тактики лечения и разработке оптимального объема диспансерного наблюдения за данной группой больных.

Личное участие соискателя ученой степени в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Диссертационная работа, представленная Семёновым Д.А., является законченным научным исследованием, выполненным автором самостоятельно. Материалом для работы служили данные, полученные при лечении 41 больного с генетически подтвержденным синдромом Линча. Автор принимал личное участие в ходе обследования пациентов, их хирургическом лечении и в ведении больных в послеоперационном периоде. Автором проведена сравнительная оценка результатов лечения и статистический анализ полученных данных. Проведено тщательное обследование родственников больных с синдромом Линча и анализ структуры заболеваемости этой группы. Основные результаты проводимого исследования были доложены на конференциях, подготовлены публикации по теме выполненной работы в отечественных и зарубежных журналах.

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Научные положения, результаты исследования, выводы и практические рекомендации диссертации основаны на анализе достаточного числа клинических наблюдений, объективных методов диагностики и инструментального обследования, что и определяет достоверность результатов работы. В работе использованы современные методы исследования, они были обеспечены надлежащим контролем и обладают высокой степенью достоверности. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными, полностью отражают существо вопроса и отвечают целям и задачам, поставленным в работе.

Новизна и практическая значимость полученных результатов.

Впервые в РФ проведены исследования, направленные на изучение клинических особенностей пациентов с синдромом Линча.

К выявленным клиническим особенностям у больных с синдромом Линча относятся более ранний возраст развития первичного злокачественного новообразования – 38 лет, преимущественная локализация опухоли в левых отделах толстой кишки, высокая частота выявления низкодифференцированных аденокарцином.

Также важно отметить, что в структуре заболеваемости после колоректального рака у пациентов с синдромом Линча следуют злокачественные новообразования желудка, тела матки, молочной железы. В тоже время по данным мировой литературы после рака толстой кишки наиболее частыми органами – мишенями являются матка, предстательная железа, мочевого пузыря, почки, мочеточники и др.

По результатам исследования, с целью профилактики возникновения метакронного рака толстой кишки, рекомендуется выполнять колэктомию у пациентов с патологией генов системы репарации ДНК при обнаружении злокачественного новообразования данной локализации. Однако, учитывая высокую общую выживаемость у пациентов со

злокачественным новообразованием в толстой кишке на фоне синдрома Линча, при необходимости экстренного хирургического вмешательства или отказе пациента от расширенного объема хирургического вмешательства возможно проведение сегментарной резекции, при условии соблюдения разработанного алгоритма диспансерного наблюдения.

У больных с синдромом Линча наиболее часто была обнаружена мутация в генах *MLH1* и *MSH2* - 88% наблюдений, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. Однако в данном исследовании мутация в гене *MLH1* была выявлена в 50% случаях, в то время как у большинства европейцев наиболее часто диагностируется мутация гена *MSH2*.

При проведении исследования были впервые в мире описаны мутации:

В гене *MLH1*: с.947delT, с.2073_2074delAT (p.S692X), с.445dupC (p.Q149PfsX23), с.1896+1G>C.

В гене *MSH2* был впервые описан вариант с.1174A>T (p.K392X), мутация с.345_348del4 (p.D116GfsX57), вариант с.2086C>T (p.P696S), инсерция с.2407dupA (p.T803NfsX6), миссенс-вариант с.989T>C (p.L330P).

В гене *MSH6* впервые описана нонсенс-мутация с.3577G>T (p.E1193X).

В гене *PMS2* была обнаружена одна наследственная мутация сайта сплайсинга с.1144+1G>A. Этот герминальный вариант также не встретился в базах данных "InSiGHT" и "Human Gene Mutation Database".

В гене *PMS1* обнаружена истинно патогенная, ранее не описанная мутация с.829C>T (p.R277X).

Значение полученных соискателем результатов исследования

Полученные результаты внедрены в клиническую практику ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Результаты исследования используются в практике ФНКЦ ФМБА России.

Ценность научных работ соискателя заключается в том, что был улучшен диагностический процесс выявления злокачественных новообразований у молодых пациентов, разработан алгоритм диагностики больных с подозрением на синдром Линча. Благодаря полученным данным удалось определить оптимальный объем хирургического вмешательства и последующего динамического контроля.

Область исследования, выполненного Семеновым Д.А., соответствует специальностям 14.01.17 – «Хирургия», 03.02.07 – «Генетика». Медицинские науки.

Полнота изложения материалов диссертации.

Материалы диссертации опубликованы:

1. Семенов Д.А. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики/ Д.А. Семенов, С.И. Ачкасов, А.С. Цуканов, О.И. Сушков // Колопроктология. – 2014. – №3, С. 57-61.
2. Семенов Д.А. Синдром Линча. Современное состояние проблемы / А.С. Цуканов, Ю.А. Шельгин, Д.А. Семенов, Д.Ю. Пикунов, А.В. Поляков // Медицинская генетика. – 2017. – №2. – С. 11-18.
3. Семенов Д.А. Синдром Линча у российских пациентов / А.С. Цуканов, В.П. Шубин, Н.И. Поспехова, С.И. Ачкасов, Д.А. Семенов, А.В. Варданян, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин // Вопросы онкологии. – 2017. – №1. – С. 110-114.
4. Семенов Д.А. Ликвидация обширного дефекта передней брюшной стенки после удаления местного рецидива рака ободочной кишки у больного с синдромом Линча / С.И. Ачкасов, И.В. Назаров, А.С. Цуканов, О.А. Майновская, Д.А. Семёнов, И.А. Калашникова // Колопроктология. – 2017. – №1. – С. 31-37.

Основные положения работы доложены на:

1. Втором всероссийском симпозиуме молодых учёных (Москва, Ноябрь 2014 г.)
 2. VI конференции молодых учёных РМАПО с международным участием (Москва, Апрель 2015)
 3. The First Meeting of the European Hereditary Tumor Group (ЕНТG) (Майорка, май 2016 г.)
- На проведение исследования получен грант президента РФ для молодых учёных МК-5597.2016.7.

Диссертация соответствует специальностям 14.01.17 — «Хирургия», 03.02.07 — «Генетика».

Диссертация «Особенности диагностики и лечения синдрома Линча», Семёнова Дмитрия Александровича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.17 – «Хирургия», 03.02.07 – «Генетика». Медицинские науки.

Заключение принято на совместной научно-практической конференции коллектива сотрудников отдела онкологии и хирургии ободочной кишки и онкопроктологии ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России 13.12.2018 г.

Присутствовали на заседании: д.м.н., проф. А.М. Кузьминов, д.м.н. проф. Рыбаков Е.Г., д.м.н. С.В. Чернышов, к.м.н. Д.В. Вышегородцев, к.м.н. Д.Ю. Пикунов, к.м.н. Л.Ю. Казиева, к.м.н. И.В. Костарев, сотрудники ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России, из них по специальности выполненной работы 14.01.17. – Хирургия, 15 человек, 03.02.07 — «Генетика», 2 человека.

Результаты голосования: «за» - 25 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет,
протокол № 12 от «13» декабря 2018 года.

Заместитель директора по научной работе
ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рьжих»
Минздрава России, д.м.н.

Ученый секретарь
ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рьжих»
Минздрава России, д.м.н.



Фролов Сергей Алексеевич

Титов Александр Юрьевич