

ОТЗЫВ НА АВТОРЕФЕРАТ

диссертации Мамонова Василия Евгеньевича

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «КОСТНО-СУСТАВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГОШЕ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ»

по специальностям 3.1.28. Гематология и переливание крови и 3.1.8.

Травматология и ортопедия.

Болезнь Гоше – одна из наиболее распространенных лизосомных болезней накопления липидов, относится к группе орфанных заболеваний, для которой разработана эффективная заместительная ферментная терапия. Клинические проявления болезни Гоше у взрослых очень разнообразны и требуют тщательного обследования для подтверждения диагноза и назначения патогенетического лечения. Тем не менее, даже у пациентов, достигших терапевтических целей, сохраняются необратимые костно-суставные осложнения, не отвечающие на заместительную ферментную терапию, требующие, нередко, оперативного вмешательства.

Проблема, рассмотренная в диссертации, находится на стыке двух специальностей – гематологии и переливания крови и травматологии и ортопедии, что подразумевает мультидисциплинарный подход к её решению. Именно такой подход был продемонстрирован диссертантом. На пути к достижению цели исследования автором рассмотрены актуальные вопросы современного состояния проблемы гематологических и костных проявлений болезни Гоше, молекулярные и клеточные механизмы поражения костной ткани, лучевая семиотика, современные подходы к патогенетическому лечению болезни Гоше, а также современные возможности ортопедического лечения.

Дизайн исследования выделяет части, посвященные характеристике и распространенности костных проявлений болезни Гоше, анализу хирургического лечения костно-суставных осложнений, экспериментальную часть, и часть, в которой проводится сравнительный анализ морфологической и лучевой картины поражения проксимального отдела бедренной кости при болезни Гоше.

Научная новизна диссертационной работы В.Е. Мамонова определена проведением анализа на большой группе, включающей 267 пациентов, что составляет более 70% всех взрослых больных, зарегистрированных в Российском регистре болезни Гоше. Кроме того, концентрация пациентов с болезнью Гоше в одном центре позволила собрать репрезентативную группу для проведения статистической обработки результатов хирургических вмешательств на костно-суставной системе, что является сложной проблемой для орфанных заболеваний. Проведение сравнительного анализа морфологической и лучевой картины поражения костей при болезни Гоше позволило получить новые знания, необходимые для оценки состояния костно-суставной системы пациентов и определения тактики хирургического лечения, включая определение показаний к операции и выбор имплантов. Экспериментальное исследование на культуре мезенхимных стромальных клеток подводит фундаментальную научную базу для лучшего понимания эффектов заместительной ферментной терапии рекомбинантной глюкоцереброзидазы.

В результате проведения ряда исследований впервые систематизированы костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых пациентов в России, дано их определение, классификация и распространенность. Проведен гистологический анализ образцов костной ткани, выявивший корреляцию с данными лучевой диагностики. Впервые экспериментально изучено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на мезенхимные стромальные клетки костного мозга человека, что помогает объяснить некоторые обратимые и необратимые изменения костей на фоне длительного патогенетического лечения. Разработаны практические рекомендации по хирургическому лечению, включая выбор типа эндопротезов и тактику периоперационного ведения.

Важным научным достижением автора стало лучшее понимание природы обратимости такого костного проявления болезни Гоше, как инфильтрация костного мозга. Феномен обратимости инфильтрации костного мозга при МРТ исследовании служит фундаментальным критерием оценки эффективности заместительной ферментной терапии. В проведенном сравнительном гистологическом и лучевом исследовании было показано, что при длительном

патогенетическом лечении болезни Гоше увеличивается жировая фракция костного мозга, хорошо выявляемая при МРТ и динамика которой служит показанием эффективности лечения в то время, как количественные показатели инфильтрации костного мозга клетками Гоше, выявляемые в гистологических образцах костной ткани не изменяются. Эти данные подтверждаются в эксперименте, показывающем, что длительное культивирование мезенхимных стромальных клеток костного мозга в присутствии рекомбинантной глюкоцереброзидазы способствует их жировой дифференцировке.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Разработанные подходы к диагностике и лечению позволяют улучшить качество жизни пациентов, снизить риски осложнений и оптимизировать ортопедическую помощь.

Большую практическую ценность имеет вывод о том, что сформировавшиеся костно-суставные осложнения у взрослых пациентов с болезнью Гоше не отвечают на увеличение дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы при достигнутых целях терапевтического лечения. Это позволит сэкономить значительные средства, выделяемые из Федерального бюджета на проведение дорогостоящей заместительной ферментной терапии.

Кроме того, показана целесообразность концентрации пациентов с болезнью Гоше и поражением костно-суставной системы в центрах, обладающих необходимым материально-техническим обеспечением и мультидисциплинарной командой с опытом лечения этих больных при выполнении плановых ортопедических операций.

Рассматривая научную работу в целом, следует отметить, что В.Е. Мамоновым решена важная проблема разработки стратегии оказания ортопедической помощи при выявлении костно-суставных осложнений болезни Гоше у взрослых пациентов.

Автореферат в полной мере отражает данные, представленные диссертационной работе.

По своей актуальности, объёму клинического материала, достоверности результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций, а также по научной новизне и практической ценности диссертационная работа В.Е.

