

Отзыв

доктор медицинских наук, профессора кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Бут-Гусаима Александра Борисовича на диссертационную работу Мамонова Василия Евгеньевича **«Костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых: современная стратегия ортопедического лечения»**, представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. — гематология и переливание крови» и 3.1.8. — травматология и ортопедия.

Актуальность темы

Болезнь Гоше остается одним из наиболее сложных орфанных заболеваний, требующих междисциплинарного подхода. В своей диссертационной работе, расположенной на стыке двух специальностей - травматологии и ортопедии и гематологии и переливания крови, Василий Евгеньевич сосредоточился на костно-суставных осложнениях болезни Гоше, которые являются ведущей причиной инвалидизации пациентов, несмотря на доступность заместительной ферментной терапии. Это делает исследование крайне востребованным в клинической практике.

Поражение костно-суставной системы, наряду с гематологическими и висцеральными проявлениями специфично для болезни Гоше. Попытки проведения ортопедических операций у этих больных предпринимались с середины XX века, однако часто сопровождались избыточной кровопотерей, инфекционными осложнениями, расшатыванием имплантов при эндопротезировании суставов. Появление в конце XX века возможности патогенетической ферментной заместительной терапии значительно улучшили качество жизни пациентов с болезнью Гоше. Результаты

ортопедических операций у пациентов, длительно получающих лечение стали сопоставимы с результатами у пациентов без болезни Гоше. Однако трудности диагностики заболевания, связанные с его редкой встречаемостью и малой информированностью врачей, нередко приводят к позднему выявлению заболевания, когда взрослый пациент уже имеет весь спектр костно-суставных осложнений болезни.

Появляющиеся в последние годы публикации о появлении новых очагов остеонекрозов, включая асептический некроз головки бедренной кости, у пациентов длительно получающих заместительную ферментную требуют углубленного изучения патогенетических механизмов развития этого осложнения при болезни Гоше.

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича посвящена решению этих и многих других вопросов стратегии ортопедического лечения пациентов с болезнью Гоше.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Диссертантом впервые дано определение костно-суставных осложнений БГ, выявлены их характеристики и распространенность.

Проведено гистологическое исследование образцов костной ткани проксимального отдела бедра, выявлена его корреляция с лучевыми методами диагностики, в том числе после многолетней заместительной ферментной терапии.

Впервые в эксперименте изучено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека.

На большой для этого редкого заболевания группе больных проведён анализ среднесрочных и отдаленных результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава при болезни Гоше.

Определены периоперационные потребности обеспечения хирургических вмешательств на костно-суставной системе у взрослых

пациентов с различной длительностью заместительной ферментной терапии. Дана оценка факторов риска ортопедических операций. Изучены этиологические факторы и особенности течения костно-суставной инфекции при болезни Гоше.

Разработан способ определения степени выраженности патологической инфильтрации костного мозга при болезни Гоше, защищённый патентом Российской Федерации.

Практическая значимость результатов диссертации, возможные пути их использования

Василием Евгеньевичем при выполнении диссертационного исследования были внесены дополнения в Российский национальный регистр больных Гоше, отражающие состояние костно-суставной системы.

Предложена собственная классификация костно-суставных осложнений у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Подведена теоретическая основа под выбор тактики ортопедического лечения асептического некроза головки бедренной кости при болезни Гоше, включая выбор типа эндопротеза тазобедренного сустава.

Определены подходы к периоперационному обеспечению хирургических вмешательств на костно-суставной системе у взрослых пациентов с болезнью Гоше в зависимости от длительности заместительной ферментной терапии.

Разработанный алгоритм обследования костно-суставной системы при болезни Гоше и представленные принципы выбора лечебной тактики могут быть использованы в медицинских учреждениях первичного звена для диагностики и маршрутизации пациентов с подозрением на болезнь Гоше.

Полученные результаты внедрены в работу клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и могут быть использованы в отделениях гематологического и травматолого-ортопедического профиля специализированных федеральных центров,

лечебных учреждений регионального уровня, в образовательных учреждениях высшего медицинского образования.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

Опубликовано по теме диссертации 34 научные работы, из них 14 статей в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований по специальностям 3.1.28. - гематология и переливание крови и 3.1.8. - травматология и ортопедия, 1 монография, 3 национальные клинические рекомендации, 2 главы в клинических руководствах. Имеется 1 патент, зарегистрированный в Евразийском патентном ведомстве.

Основные положения выполненной работы доложены и обсуждены на российских и международных конференциях и.

Достоверность результатов работы, выводов и практических рекомендаций

Представленные диссертантом данные, учитывая редкую встречаемость патологии, получены на большой группе больных – 267 человек, достаточном объеме лабораторных и экспериментальных исследований. Длительность наблюдения достигает 20 лет. В клинической, лабораторной и экспериментальной частях исследования проведены сравнения с контрольной группой. Внутри исследуемой группы проведены сравнения пациентов, не получавших ранее лечение и на различных сроках заместительной ферментной терапии.

В работе использованы современные методы статистики, позволившие провести статистический анализ даже на небольших группах сравнения. Не вызывает сомнения непосредственное участие автора в представленной диссертационной работе. Практические рекомендации логично вытекают из результатов исследования. Полученные результаты достоверны, выводы

обоснованы. Научные положения и практические рекомендации отражают результаты, соответствуют цели и задачам исследования.

Оценка содержания диссертации, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича написана по классическому образцу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, представленных в четырёх главах, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 294 литературных источника, из них 32 работы отечественных авторов и 262 - зарубежных. Диссертация содержит 247 страниц машинописного текста, 89 рисунков и 19 таблиц.

Введение включает в себя: актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научную новизну, научно-практическую значимость, методологию и методы исследования, основные положения, степень достоверности и апробации результатов работы и их внедрение. Замечаний к данному разделу нет.

В главе «Обзор литературы» подробно представлены как исторические, так и современные данные об изучаемой проблеме: эволюция научных знаний об этиологии и патогенезе болезни Гоше, возможностях её патогенетической терапии, клеточных и молекулярных механизмах формирования костных проявлений заболевания, рассмотрены подходы к лечению поражений костно-суставной системы при естественном течении болезни и в так называемую «эру заместительной ферментной терапии». Глава написана хорошим литературным языком и содержит много исчерпывающей информации. Возможно, несколько избыточно представлены современные представления об этиологии и патогенезе, а также подходы к лечению асептического некроза головки бедренной кости. Однако, учитывая важное клиническое значения

данной патологии при болезни Гоше, это может быть вполне уместно. Других замечаний к данной главе нет.

В главе «Материал и методы» автор описывает дизайн исследования, в которое включены 267 пациентов. Представлены критерии их включения, использованные лабораторные, инструментальные и статистические методики. Исследование включает 4 части: - анализ характеристик и распространенности костных проявлений болезни Гоше; - экспериментальное исследование *in vitro* в культуре мезенхимных стромальных клеток человека; - гистологическое исследование образцов костной ткани пациентов с болезнью Гоше; - анализ собственных результатов хирургического лечения поражений костно-суставной системы у пациентов с болезнью Гоше.

В третьей главе, посвященной результатам исследования, автор впервые даёт определение костно-суставным осложнениям болезни Гоше, обосновывает его клиническое значение для оценки степени тяжести ортопедической патологии у этих пациентов. В этой главе диссертантом проведен статистический анализ данных, полученных в популяции пациентов с болезнью Гоше, включающей 267 человек, что составляет более 70% от всех зарегистрированных в России взрослых пациентов с этим орфанным заболеванием. Даны клинические и лучевые характеристики костных проявлений болезни Гоше, проанализирована их распространенность и корреляция с имеющейся ортопедической патологией. Также в этой главе автор предлагает к рассмотрению собственную классификацию степени тяжести костно-суставных осложнений болезни Гоше.

Несмотря на значительный объем данных, исследование проводилось в одном центре, что может ограничивать репрезентативность результатов. Расширение сотрудничества с другими медицинскими учреждениями могло бы усилить доказательную базу.

В 4 главе «Лучевая и морфологическая картина поражения проксимального отдела бедренной кости при болезни Гоше» автором рассмотрена ключевая ортопедическая патология, приводящая к

инвалидизации более, чем у 20% этих пациентов. Это остеонекроз головки бедренной кости и ассоциированные с ним патологические переломы и костно-суставная инфекция. Для обоснования выбора оперативной тактики автором проведен подробный анализ лучевых и гистологических данных, полученных в результате исследования. Показано, что гистологическая картина остеонекроза при болезни Гоше отличается от таковой в группе контроля, что позволяет предположить различия патогенеза ишемических повреждений. Автор предлагает гипотезу о внутрикостной внесосудистой компрессии, как вероятную причину развития остеонекрозов при болезни Гоше. Диссертантом показано, что у взрослых пациентов с болезнью Гоше сохраняется достаточный репаративный потенциал костной ткани, что позволяет использовать бесцементные компоненты эндопротезов тазобедренного сустава, а также ожидать консолидации переломов в физиологические сроки.

В этой главе автор указывает, что такие структурно-анатомические изменения, как колбовидное расширение проксимального участка диафиза бедра и остеосклероз спонгиозной кости проксимального метафиза определяют проблему выбора ортопедической тактики и технические трудности при выполнении оперативных вмешательств, требуют индивидуального подхода в подборе имплантов для остеосинтеза и эндопротезирования.

В главе 5, посвященной экспериментальной части работы автор показывает влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы – препарата, используемого для проведения заместительной ферментной терапии болезни Гоше - на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека - клеток предшественников соединительной, костной, хрящевой и жировой тканей. В экспериментах на клеточной культуре показано, что большие дозы фермента угнетали пролиферацию мезенхимных стромальных клеток (МСК), а длительное культивирование недифференцированных МСК в присутствии фермента способствовало их

дифференцировке в направлении жировой ткани. Кроме того, рекомбинантная глюкоцереброзидаза оказывала влияние на клетки, предварительно дифференцированные в остеогенном, либо адипогенном направлении. Полученные автором экспериментальные данные помогают объяснить некоторые клинические эффекты длительной заместительной ферментной терапии.

В главе 6 «Хирургическое лечение костно-суставных осложнений болезни Гоше» автором представлены собственные результаты хирургического лечения костно-суставной патологии у 42 пациентов, которым было выполнено в общей сложности 75 хирургических вмешательств. Несомненный интерес представляет подробный анализ и статистическая обработка 39 случаев эндопротезирования тазобедренного сустава, что является уникальным исследованием для популяции российских пациентов с болезнью Гоше. Автор показал, что бесцементный способ фиксации компонентов не только возможен при болезни Гоше, но и обеспечивает более длительные сроки службы эндопротеза. Приведены данные, показывающие зависимость срока службы эндопротеза от трибологических характеристик в узле трения. Улучшенные трибологические характеристики в парах трения керамика по керамике и керамика по полиэтилену обеспечивали более продолжительный срок эксплуатации эндопротеза тазобедренного сустава, что, впрочем, согласуется с таковыми показателями и в популяции пациентов без болезни Гоше.

При выборе хирургической тактики лечения переломов длинных трубчатых костей автор акцентирует внимание на предпочтительном использовании блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза удлиненными конструкциями в сравнении с накостным остеосинтезом пластинами, объясняя это характерными для болезни Гоше структурно-анатомическими изменениями.

В главе проведен анализ этиологических факторов костно-суставной инфекции и инфекционных осложнений в области хирургических

вмешательств. Автором показано, что у 44% пациентов костно-суставная инфекция была представлена внелёгочным туберкулезом, что требует обязательного его исключения при выявлении гнойного очага у таких больных. Автор категорически не рекомендует выполнение хирургических вмешательств при костных кризах болезни Гоше по причине высокого риска развития послеоперационного остеомиелита в очаге остеонекроза.

Раздел «Заключение» посвящен анализу полученных данных, сопоставлению с имеющимися литературными данными. В этом разделе автором представлены необходимые условия для эффективного и безопасного выполнения плановых ортопедических операций у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Выводы гармонично вытекают из результатов диссертационной работы и соответствуют заявленным цели и задачам.

Представленные «Практические рекомендации» базируются на полученных результатах и уже вошли в клинические рекомендации «Болезнь Гоше», обновленные в 2024 году, и, несомненно, будут востребованы в клинической практике врачей травматологов-ортопедов, гематологов и смежных специальностей.

Представленная Василием Евгеньевичем диссертация заслуживает положительной оценки. Обзор литературы, результаты проведенных исследований, статистический анализ свидетельствуют о высоком уровне теоретических знаний и методической подготовленности автора, а также глубоком понимании клинических потребностей специалистов, занимающихся лечением взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Диссертация оформлена в соответствии с существующими требованиями к научным квалификационным работам на соискание учёной степени доктора наук. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

Автореферат диссертации соответствует основным положениям диссертационного исследования, а оформление - действующим требованиям.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

В ходе знакомства с диссертацией и авторефератом возникли несколько вопросов уточняющего и дискуссионного характера, которые не влияют на положительную оценку работы:

1. Учитывая наличие у пациентов с болезнью Гоше структурно-анатомических изменений и деформаций костей, почему Вы в своей работе не использовали метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Илизарову?

2. Несмотря на то, что статистические данные показывают лучшую выживаемость бесцементных компонентов эндопротезов, всё-таки в каких случаях Вы бы установили эндопротез цементной фиксации у пациента с болезнью Гоше?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича «Костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых: современная стратегия ортопедического лечения», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Лукиной Елены Алексеевны и доктора медицинских наук, профессора Очкуренко Александра Алексеевича, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная проблема современной гематологии и травматологии и ортопедии – разработка и создание научно-обоснованной стратегии ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше у взрослых пациентов.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия».

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»



Бут-Гусаим Александр Борисович

Подпись официального оппонента Бут-Гусаима Александра Борисовича
заверяю: Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России, к.м.н., доцент



Демина Ольга Михайловна

Адрес учреждения: 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел: +7(495)4340329, e-mail: rsmu@rsmu.ru
Сайт: <https://www.rsmu.ru>

09 сентября 2025 г.