

## ОТЗЫВ

доктора медицинских наук, заведующего отделением клинической гематологии и иммунотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Митиной Татьяны Алексеевны на диссертационную работу Мамонова Василия Евгеньевича на тему «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 диссертационного исследования**

Болезнь Гоше (БГ) — редкая наследственная аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления липидов, обусловленная дефицитом активности глюкоцереброзидазы. В исследование включены пациенты с первым – взрослым – типом БГ, для которых характерны гематологические, висцеральные и костные проявления заболевания при отсутствии поражения центральной нервной системы. БГ относится к группе орфанных заболеваний с частотой встречаемости 1 случай на 50 - 100 тысяч человек.

Средний возраст больных ко времени манифестации БГ I типа варьирует от 30 до 40 лет. Трудности диагностики обусловлены вариабельностью клинических проявлений на ранних стадиях, а также их малой специфичностью. Это даёт возможность в полной мере развиваться тяжёлым костным проявлениям заболевания к моменту установления диагноза.

Патогенетическая заместительная ферментная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой кардинально меняет прогноз течения заболевания и улучшает качество жизни больных. Достижение терапевтических целей лечения в течение 2-5 лет позволяет минимизировать

гематологические и висцеральные проявления болезни Гоше при том, что костные проявления регрессируют значительно медленнее и часто являются необратимыми. Именно лечение необратимых костных проявлений и костно-суставных осложнений болезни Гоше в «эру заместительной ферментной терапии» остаётся актуальной научно-практической проблемой.

### **Научная новизна результатов диссертационного исследования**

Автором впервые дано определение костно-суставных осложнений БГ, выявлены их характеристики и распространенность среди взрослых пациентов в Российской Федерации.

Проведён гистологический анализ образцов костной ткани проксимального отдела бедра, выявлена его корреляция с лучевыми методами диагностики, в том числе после многолетней заместительной ферментной терапии.

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

Впервые проведён анализ среднесрочных и отдаленных результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с БГ.

Проведен анализ периоперационного обеспечения хирургических вмешательств на костно-суставной системе у взрослых пациентов с БГ с различной длительностью заместительной ферментной терапии. Дана оценка факторов риска ортопедических операций. Изучены этиологические особенности костно-суставной инфекции при БГ.

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

## **Степень достоверности и обоснованности научных результатов, выводов, практических рекомендаций**

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича является оригинальным научным трудом, в котором последовательно решены поставленные научные задачи и полностью достигнута цель исследования: на основании анализа клинических, лучевых и морфологических характеристик поражения костно-суставной системы, а также результатов хирургических вмешательств разработана стратегия ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше.

Степень достоверности полученных результатов подтверждается большим клиническим материалом, объемом лабораторных исследований и длительным периодом наблюдения. В исследование включены 267 пациентов, что составляет 73% от всех зарегистрированных в Российском национальном регистре взрослых пациентов с БГ. Прооперированы 42 пациента, у которых выполнено 75 оперативных вмешательств травматолого-ортопедического профиля. Длительность наблюдения за пациентами в исследовании достигает 20 лет. Первые пациенты были включены в исследование до 2007 года, когда заместительная ферментная терапия БГ ещё не была достаточно доступной и не получала государственного обеспечения.

В диссертационной работе использованы актуальные методы клинико-лабораторных и инструментальных исследований, включая запатентованный метод МРТ костей, т.н. «протокол Гоше». Для статистической обработки результатов и подтверждения выводов использованы современные методы статистики. Не вызывает сомнения непосредственное участие автора в проведении диссертационного исследования и публикации его результатов. Полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Научные положения и практические рекомендации полностью отражают полученные результаты, соответствуют цели и задачам исследования.

## **Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования**

Диссертационное исследование, проведенное Мамоновым Василием Евгеньевичем, имеет важное научно-практическое значение. Результаты исследования дополняют текущие представления о разнообразии костных проявлений БГ.

Интересной находкой стало выявление инфильтрации костного мозга клетками Гоше в образцах костной ткани пациентов, выраженность которой не коррелировала с длительностью заместительной ферментной терапии. Это позволило автору сделать вывод, что обратимость такого костного проявления БГ, как инфильтрация костного мозга, относится исключительно к МРТ признаку и связана с увеличением жировой фракции костного мозга в результате проводимой заместительной ферментной терапии.

Разработанная автором классификация костно-суставных осложнений болезни Гоше показала, что только у 25% взрослых пациентов развиваются тяжёлые костно-суставные осложнения, а у 35% больных они отсутствуют, что ещё раз подтверждает разнообразие клинического течения заболевания.

Морфологическое исследование костной ткани, выполненное у 22 пациентов, имеет не только научную ценность, подводя фактологическую основу под теорию развития остеонекрозов при БГ, но и сугубо практическое значение, объясняя возможность использования бесцементных компонентов эндопротезов тазобедренного сустава.

Экспериментальная часть диссертационной работы открывает новые возможности в изучении влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на мезенхимные стромальные клетки костного мозга человека – клетки-предшественники костной, соединительной, хрящевой и жировой ткани. Автором показано, что эти клетки небезразличны к воздействию фермента, в присутствии которого изменяется их пролиферативная активность и дифференцировочный потенциал. Указанные изменения могут служить важными звеньями патогенеза ранней конверсии костного мозга и образования

новых очагов остеонекроза у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию.

Несомненную практическую ценность имеют результаты клинической части работы, в которой автор показал зависимость рисков интраоперационных геморрагических осложнений от длительности заместительной ферментной терапии. Разработал подходы к обеспечению безопасного выполнения ортопедических операций у пациентов с БГ.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями в области гематологии и травматологии и ортопедии с перспективой их использования в научно-исследовательской работе, в практическом здравоохранении и в образовательной сфере. Практические рекомендации достоверны, научно обоснованы и могут использоваться в работе гематологических отделений и отделениях травматологии и ортопедии многопрофильных медицинских учреждений регионального уровня, а также в работе специализированных федеральных центров. Рекомендации по диагностике костных проявлений и костно-суставных осложнений болезни Гоше могут быть использована в первичном звене здравоохранения.

### **Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования**

Диссертационное исследование написано в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 294 литературных источника, из них 32 отечественные работы и 262 - зарубежные. Диссертация

изложена на 247 страницах машинописного текста, иллюстрирована 89 рисунками и 19 таблицами.

**Во введении** представлена актуальность избранной темы, степень её разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробации результатов, внедрение результатов. Для достижения поставленной цели соискателем определены 8 задач, решение которых отражено в результатах собственных исследований и положениях, выносимых на защиту.

**В обзоре литературы** представлено текущее состояние изучаемой проблемы: общие сведения и классификация БГ, сведения об основных типах костных проявлениях болезни, клеточных и молекулярных механизмах поражения костей при БГ, их патогенетической и непатогенетической терапии, результатах ортопедического лечения до и после появления заместительной ферментной терапии. Также в обзоре литературы подробно описана проблема остеонекроза, современные классификации, представления о его патогенезе, возможностях терапии и хирургического лечения.

В главе **«Материал и методы исследования»** подробно представлена характеристика 267 пациентов, критерии их включения. Представлен дизайн диссертационной работы, которая состоит из 4 частей: популяционного исследования, хирургической, гистологической и экспериментальной части. Приведены подробные описания всех использованных лабораторных и лучевых методов исследования, а также использованных статистических методов.

**Третья глава** посвящена распространенности и характеристикам костно-суставной патологии у пациентов с БГ, включенных в Российский национальный регистр.

Выявлена частота встречаемости таких костных проявлений БГ, как инфильтрация костного мозга, нарушение костного ремоделирования и остеонекрозы. Выявлена их корреляция между собой и с инвалидизирующей

костно-суставной патологией. Дано определение костно-суставным осложнениям БГ, как необратимым вторичным изменениям, развивающимся на фоне костных проявлений заболевания. Показано, что костно-суставные осложнения определяют тяжесть клинического течения ортопедической патологии при БГ, встречаются у 65% пациентов, а у 22% являются причиной инвалидизации.

**В четвертой главе** проводится подробный анализ лучевой и морфологической картины поражения проксимального отдела бедренной кости при БГ. Выделение отдельной главы диссертационной работы проксимальному отделу бедренной кости связано с тем, что костно-суставные осложнения БГ этой локализации наиболее часто встречаются, наиболее часто приводят к инвалидизации и требуют хирургического лечения. Данные, полученные в результате этого анализа, подводят научную базу под выбор хирургической тактики лечения ортопедической патологии у пациентов с БГ самой различной локализации.

**В пятой главе** приведены результаты экспериментального исследования. Показано влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферативную активность и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека. Проведенные измерения указывают на существенные нарушения в пролиферации и дифференцировке МСК после культивирования в присутствии рекомбинантной глюкоцереброзидазы. Повышенная экспрессия генов жировой дифференцировки при длительном культивировании МСК в присутствии глюкоцереброзидазы может объяснять некоторые клинические эффекты длительной заместительной ферментной терапии у пациентов с БГ, например, увеличение жировой фракции костного мозга и возникновение новых очагов остеонекрозов.

**В шестой главе** проведён анализ 75 операций на костно-суставной системе у 42 пациентов с БГ. Дана подробная характеристика выполненных хирургических вмешательств. Проведенная статистическая обработка данных,

полученных при эндопротезировании тазобедренного сустава, позволяет сделать выводы о зависимости выживаемости эндопротезов от способа фиксации компонентов и характеристик узла трения. Проведен анализ причин избыточной интраоперационной кровопотери, потребности больших ортопедических операций у пациентов с БГ в трансфузионном обеспечении. Подробное изучение этиологии костно-суставной инфекции при БГ показало высокую выявляемость костно-суставного туберкулёза у этих больных и необходимость проведения дополнительных исследований для его подтверждения или исключения. Определены условия для эффективного и безопасного выполнения плановых ортопедических операций при БГ. Описание 9 клинических случаев помогает лучше воспринимать изложенную информацию.

В разделе **«Заключение»** автором выполнено обобщение полученных результатов и сопоставление собственных данных с результатами исследований других авторов.

Представленные **выводы** соответствуют цели и задачам, отражают основные результаты диссертационного исследования.

**Практические рекомендации** логично вытекают из результатов выполненной научной работы и несомненно будут востребованы специалистами, занимающимися лечением пациентов с болезнью Гоше, как гематологами, так и травматологами-ортопедами.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует действующим требованиям.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 34 печатных работы: 14 полнотекстовых статей, все из них в рецензируемых журналах, 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 конференциях различного уровня – российских и международных.

### **Замечания и вопросы по диссертационной работе**

Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

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

1. В своей работе Вы приводите случаи возникновения новых очагов остеонекрозов у пациентов, длительно получавших заместительную ферментную терапию. Были ли выявлены подобные изменения у пациентов, получавших длительно субстратредуцирующую терапию болезни Гоше?

2. Как фактор высокого риска кровотечений в периоперационном периоде Вы описываете гипокоагуляцию обусловленную наличием волчаночного антикоагулянта у пациентов, не получавших заместительную ферментную терапию. Встречали ли Вы тромботические осложнения антифосфолипидного синдрома у пациентов 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 завершенной 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, заведующий отделением клинической гематологии и иммунотерапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Митина Татьяна Алексеевна

Подпись официального оппонента Митиной Татьяны Алексеевны заверяю:  
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, д.м.н.,  
профессор



Берестень Наталья Федоровна

Адрес учреждения: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д.61/2

Тел: +7(499)6740709, e-mail: mz\_moniki\_info@mosreg.ru

Сайт: <https://www.monikiweb.ru>

*30 июля 2025 г.*