

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации Луговской Светланы 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

Актуальность исследования обусловлена тем, что, несмотря на относительную редкость болезни Гоше (БГ) в структуре орфанных заболеваний, ее костно-суставные проявления представляют собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем. Даже на фоне широкого применения заместительной ферментной терапии (ЗФТ), которая существенно улучшает прогноз в отношении висцеральных и гематологических нарушений, поражения опорно-двигательной системы остаются ведущей причиной хронического болевого синдрома, стойкой деформации суставов и прогрессирующей инвалидизации пациентов.

Несмотря на многолетнюю историю изучения БГ, по-прежнему остается немало «белых пятен»: какова реальная распространенность костных проявлений заболевания в популяции пациентов в Российской Федерации, как соотносятся лучевая и морфологическая картины поражения костно-суставной системы, как влияет рекомбинантная глюкоцереброзидаза на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга, каковы причины геморрагических осложнений при выполнении оперативных вмешательств и как они соотносятся с длительностью патогенетического лечения, как обеспечить эффективное и безопасное лечение костно-суставных осложнений БГ и избежать послеоперационных осложнений. Решению этих и других актуальных проблем как с

точки зрения гематологической науки, так и травматологии и ортопедии посвящена диссертационная работа Василия Евгеньевича Мамонова, которая, несомненно, представляет интерес, не только с научной, но и с практической точки зрения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность результатов настоящего исследования определяется четко выстроенным дизайном работы, направленным на реализацию цели работы – разработке стратегии ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше на основании анализа клиничко- морфологических и лучевых характеристик поражения костно-суставной системы, а также результатов хирургических вмешательств. Методология исследования базируется на комплексном подходе и включает набор методов, используемых в клинической гематологии и травматологии и ортопедии, благодаря которым удалось решить поставленные задачи и достичь цели исследования. Диссертационная работа отражает комплексный подход к лечению пациентов с редкой патологией, нуждающихся в назначении дорогостоящего патогенетического лечения, позволяя эффективно и безопасно выполнять оперативные вмешательства при костно-суставных осложнениях БГ. Результаты исследования обработаны с помощью современных программ статистического анализа, проведено достаточное число наблюдений, что позволяет считать полученные данные достоверными. Выводы, практические рекомендации и научные положения логичны, обоснованы и аргументированы фактами, полученными в результате проделанной

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Необходимая степень достоверности результатов, обоснованность выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе, определяется достаточным количеством наблюдений (267 пациентов с болезнью Гоше, 75 оперативных вмешательств) и высоким методологическим уровнем исследования. Работа выполнена с использованием современных инструментальных, лабораторных и клинических методов исследования и лечения. Кроме того, для обработки полученных

данных использовались современные инструменты статистического анализа, что позволяет сделать вывод об обоснованности представленных выводов и практических рекомендаций. Все это делает полученные результаты и сформулированные на их основании выводы обоснованными, достоверными и значимыми.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость данного диссертационного исследования для науки заключается в том, что проведенные исследования расширяют теоретические основы выбора тактики ортопедического лечения различных вариантов поражения костно-суставной системы у взрослых пациентов с БГ. Впервые систематизированы костно-суставные осложнения БГ, изучена их распространенность и структура в российской популяции, проведен гистологический анализ костной ткани проксимального отдела бедренной кости и выявлены корреляции с лучевыми методами диагностики. Впервые экспериментально изучено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток, что объясняет некоторые необратимые изменения костей при длительной ЗФТ.

Разработаны подходы к хирургическому лечению, включая эндопротезирование тазобедренного сустава, с оценкой среднесрочных и отдаленных результатов. Предложены алгоритмы периоперационного ведения пациентов с БГ, учитывающие длительность ЗФТ и сопутствующие риски.

Диссертационное исследование Мамонова Василия Евгеньевича имеет несомненную практическую значимость. Прежде всего, работа позволила дополнить Российский регистр болезни Гоше новыми параметрами, детально отражающими состояние костно-суставной системы, что значительно улучшает мониторинг прогрессирования патологии и оценку эффективности лечения на национальном уровне. Дано определение костно-суставным осложнениям БГ и разработана оригинальная классификация, которая систематизирует их по степени тяжести, локализации и характеру поражений. Автором показано, что эскалация ЗФТ не оказывает влияния на течение и прогноз костно-суставных осложнений БГ при достигнутых терапевтических целях лечения.

Особое значение имеют обоснованные критерии выбора типа эндопротеза и методов фиксации при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава у

данной категории пациентов, учитывающие специфику костных изменений при болезни Гоше, что позволяет минимизировать риск послеоперационных осложнений и улучшает долгосрочные результаты хирургического лечения. Важным достижением стало определение мультидисциплинарного подхода к предоперационному обследованию, подготовке и послеоперационному ведению пациентов с БГ, который отражен в национальных клинических рекомендациях, что в совокупности способствует снижению частоты интра- и послеоперационных осложнений.

Результаты исследования успешно внедрены в клиническую практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, где используются при ведении пациентов с БГ, а благодаря своей универсальности и доказанной эффективности могут быть адаптированы и применены в других медицинских учреждениях как федерального, так и регионального уровня, что существенно повысит качество специализированной помощи этой сложной категории больных по всей стране.

Материалы исследований, начиная с 2005 года, представлялись на российских и международных научных конференциях и обсуждались с коллегами и научным сообществом. Цель, поставленная в диссертационной работе, реализована, сформированные задачи решены, положения, вынесенные на защиту, полностью обоснованы. Практические рекомендации научно обоснованы, достоверны и могут применяться в ежедневной практической работе гематологических и травматолого-ортопедических отделений многопрофильных медицинских учреждений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия».

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации автором опубликовано 34 печатные работы, включая 14 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего Образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия», а также 1 монографию, 3 национальные клинические рекомендации, 2 главы в клинических руководствах. В Евразийском патентном ведомстве зарегистрирован 1 патент на изобретение. Промежуточные результаты диссертации неоднократно были доложены на всероссийских и международных конференциях в период с 2005 по 2025 гг.

Оценка содержания диссертации

Текст диссертации написан по традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста, содержит 89 рисунков и 19 таблиц. Список литературы состоит из 294 источников, из этого числа 32 отечественных работы и 262 иностранные.

Во «Введении» автор описывает актуальность научной проблемы, формулирует цель и задачи исследования, а также представляет информацию о научной новизне, теоретической и практической значимости работы. Также в этом разделе приведены основные положения, выносимые на защиту, представлены сведения о внедрении результатов в практическую деятельность и их апробации, указан личный вклад автора. Замечаний и комментариев по этой части диссертационной работы не возникло.

В главе «обзор литературы» содержатся сведения об этиологических и патогенетических механизмах развития БГ, его распространенности и современных методах лечения. Отдельное внимание автор уделяет вопросам лучевой и лабораторной диагностики, клеточным и молекулярным механизмам патогенеза костных проявлений БГ, влиянию спленэктомии на костно-суставную систему. Глава хорошо структурирована, написана грамотно, хорошим литературным языком, читается легко и интересно.

В главе «Материала и методы исследования» представлен дизайн исследования, которое включает 267 взрослых пациентов с БГ, 75 оперативных вмешательств у 42 пациентов, гистологическое исследование 22 образцов костной ткани больных с группой контроля, экспериментальное исследование *invitro*. Указаны критерии включения, использованные методики лабораторной и инструментальной диагностики, а также методология постановки экспериментальной работы. Приведен широкий арсенал статистических методов анализа данных. Виден высокий методический уровень автора, замечаний по данной главе нет.

В главе 3 изложены результаты популяционного исследования, проведенного с использованием современных методов статистического анализа. Описаны основные типы костных проявлений БГ, их распространенность и взаимная корреляция. В этой главе автором приводится важное уточнение, определяющее природу обратимости МРТ признака инфильтрации костного мозга. В главе впервые дано определение костно-суставным осложнениям БГ, как необратимым вторичным изменениям костно-суставной системы, которые развиваются на фоне костных проявлений заболевания. Предложена их оригинальная классификация.

В главе 4 проведён анализ лучевой и морфологической картины поражения проксимального отдела бедренной кости при БГ. Показаны основные виды структурно-анатомических изменений бедренной кости. Кроме того, выполнено гистологическое исследование 22 головок бедренных костей пациентов с БГ и проведено их сравнение с группой контроля, что позволило выявить различные типы ишемического поражения при асептическом некрозе головки бедренной кости. Полученные данные также позволяют подвести теоретическую базу под определение выбора ортопедических имплантов и тактики лечения костно-суставных осложнений БГ данной локализации.

В главе 5, посвященной результатам уникального экспериментального исследования, было изучено влияние глюкоцереброзидазы на мезенхимные стромальные клетки (МСК) костного мозга человека. На современном уровне определена экспрессия генов жировой и остеогенной дифференцировки МСК в условиях культивирования с различными концентрациями рекомбинантной

глюкоцереброзидазы, на различных сроках, с различной предварительной индукцией к дифференцировке. Показана предрасположенность неиндуцированных МСК к адипогенной дифференцировке при длительном культивировании в присутствии фермента, что может объяснять эффект обратимости инфильтрации костного мозга у пациентов с БГ при МРТ исследовании, который, в свою очередь, является важным критерием оценки эффективности проводимой ЗФТ. Продолжение исследований в данном направлении позволит точнее понять эффекты ЗФТ на клеточном уровне и представляется достаточно перспективным.

В главе 6 проведён подробный анализ хирургических операций, выявлены причины геморрагических периоперационных осложнений у пациентов не получающих ЗФТ и на ранних сроках лечения. Определены условия для безопасного выполнения плановых ортопедических операций у пациентов с БГ. Подведена научная база к выбору компонентов эндопротезов тазобедренного сустава и способу их фиксации. Проанализированы причины послеоперационных осложнений и костно-суставной инфекции. В разделе «Заключение» автор приводит ключевые результаты диссертационной работы. Заключение полностью отражает суть диссертацию и не требует изменений. Все 8 выводов диссертационной работы логичны, обоснованы и полностью вытекают из представленных результатов исследования. Практические рекомендации логично вытекают из результатов выполненной научной работы и будут востребованы специалистами, занимающимися лечением пациентов с БГ.

Автореферат диссертацию изложен на 43 страницах, и полностью отражает основные положения диссертацию. Существенных замечаний по методологическим подходам, обоснованности выводов, научной новизне и практической значимости нет.

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», является законченным научно-квалификационным

трудом, содержащим решение актуальной научной задачи по разработке и созданию научно-обоснованной стратегии ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше у взрослых пациентов, имеющем важное значение для клинической гематологии, травматологии и ортопедии, а также смежных областей науки.

По актуальности темы, организационно-методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему проведенного исследования и достоверности полученных результатов, полноте изложения материалов диссертации в работе и научных публикациях, полностью 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, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

 С.А. Луговская

Подпись д.м.н., профессора С.А. Луговской заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

« 12 » августа 2025 года





Т.А. Чеботарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1,

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Тел. +7 (495) 680-05-99 доб. 900