

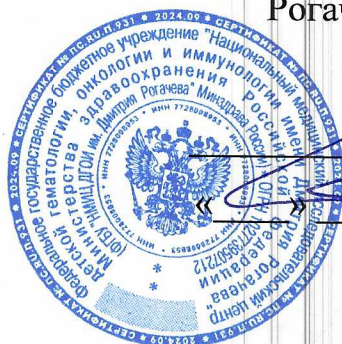
«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России

д.м.н., профессор

Грачев Н. С.

*Н. С. Грачев* 2025 г.



### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертационной работы Мамонова Василия Евгеньевича «Костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых: современная стратегия ортопедического лечения», представленной 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 исследования**

Диссертационная работа посвящена актуальной научно-практической проблеме – разработке стратегии ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше у взрослых пациентов. Поражение органов опорно-двигательной системы специфично для болезни Гоше I типа, т.н. взрослого типа болезни Гоше, характеризуется нарушением костного метаболизма, развитием остеонекрозов, остеопении, остеопороза, остеомиелита, в том числе. Специфического, что крайне затрудняет проведение хирургического лечения, особенно, эндопротезирования. Редкая встречаемость этой наследственной патологии ограничивает проведение исследований для выработки научно-обоснованного подхода к лечению костно-суставных осложнений заболевания. До настоящего времени оставались не выясненными распространенность и структура костных проявлений и костно-суставных осложнений болезни Гоше в Российской Федерации, не были изучены

эффекты длительной заместительной ферментной терапии на костную ткань и костно-суставную систему, расчёт и коррекция дозы высокоэффективных и дорогостоящих препаратов заместительной ферментной терапии в зависимости от развития костно-суставных осложнений заболевания. Не проведён анализ условий для эффективного и безопасного обеспечения оперативных ортопедических вмешательств пациентам с болезнью Гоше, включая эндопротезирование крупных суставов, учитывая такое грозное осложнение, как остеопороз, крайне затрудняющий их проведение. Неизученной оставалась проблема профилактики и лечения костно-суставной инфекции у взрослых пациентов с болезнью Гоше.

Всё вышеизложенное позволяет считать, что работа Мамонова Василия Евгеньевича посвящена актуальной научно-клинической проблеме, результаты решения которой высоко востребованы в гематологии и травматологии и ортопедии, а также смежных областей медицинской науки и практики.

**Оценка новизны исследования, достоверность и ценность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформированных в диссертационной работе**

В ходе проведения диссертационного исследования получены новые сведения о болезни Гоше, влияющие на выбор тактики лечения и коррекцию осложнений заболевания. В диссертации впервые дано определение и предложена собственная классификация костно-суставных осложнений болезни Гоше, выявлены их характеристики и распространенность среди взрослых пациентов в Российской Федерации. В Российский национальный регистр больных Гоше внесены дополнительные параметры, оценивающие состояние костно-суставной системы пациентов.

Проведён гистологический анализ образцов костной ткани проксимального отдела бедра у пациентов с болезнью Гоше с различной длительностью заместительной ферментной терапии, выявлена его корреляция с лучевыми методами исследования. Разработан способ

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

На новом методическом уровне изучено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека. Результаты экспериментального исследования позволяют объяснить некоторые изменения в костях, которые наблюдаются у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию.

Впервые проведён анализ результатов хирургического лечения поражений костно-суставной системы у взрослых пациентов с болезнью Гоше, включая среднесрочные и отдаленные результаты тотального эндопротезирования тазобедренного сустава, периоперационное обеспечение и послеоперационные осложнения.

Несомненно, важным аспектом работы является то, что подведена теоретическая основа под выбор тактики ортопедического лечения асептического некроза головки бедренной кости у взрослых пациентов с болезнью Гоше, включая выбор типа эндопротеза тазобедренного сустава. Определены подходы к периоперационному обеспечению хирургических вмешательств в зависимости от длительности заместительной ферментной терапии.

Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиций доказательной медицины.

Достоверность полученных результатов достигнута путем обеспечения методологических подходов к планированию каждого этапа исследования, выбора соответствующего цели и задачам дизайна исследования, формирования выборки исследуемых когорт, тщательным изучением современного состояния научной проблемы по публикациям в отечественных и зарубежных изданиях, использованием современных методов исследования и статистического анализа, основанного на изучении достаточного объёма

клинического материала, обработкой лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с современными международными рекомендациями. В работе подробно освещены все этапы исследования, сопровождаемые необходимым количеством иллюстративного материала, таблиц и графиков, что способствует повышению интереса и восприимчивости работы, а также воспроизводимости и проверяемости результатов.

Практические рекомендации актуальны для клинической практики, позволяют определять выбор имплантов и метод остеосинтеза переломов, выбор имплантов и способ фиксации компонентов эндопротезов, определяют тактики консервативной терапии при костном кризе медуллярного остеонекроза и костно-суставной инфекции, сроки плановых оперативных вмешательств и тактику коррекции их геморрагических осложнений. Аргументы автора в пользу защищаемых им положений убедительны и обоснованы. Список литературы полный и составлен по библиографическим правилам.

#### **Личный вклад автора**

Диссертационное исследование, систематизация и обработка полученных результатов, планирование и анализ результатов экспериментальной части исследования, определение тактики лечения и выполнение оперативных вмешательств произведены лично автором. Автор определял задачи работы, план и дизайн исследования. Автор лично проанализировал отечественные и зарубежные литературные источники. Автор принимал непосредственное участие в разработке дополнений к Национальному регистру Гоше, обследовании и оперативном лечении стационарных пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии Минздрава России. Автором сформулированы выводы и практические рекомендации.

## **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

На основании результатов диссертационной работы автор рекомендует не учитывать наличие у пациентов костно-суставных осложнений болезни Гоше при расчёте и коррекции дозы высокоэффективных и дорогостоящих препаратов заместительной ферментной терапии, особенно в тех случаях, когда терапевтические цели лечения достигнуты.

При планировании ортопедических операций у пациентов с болезнью Гоше предлагается учитывать сформированные в течение жизни структурно-анатомические изменения и деформации, такие как деформация по типу колбы Эрленмейера, расширение/вздутие костей, остеопороз, гошеромы, остеолитические очаги, участки остеосклероза, обширные участки медуллярного остеонекроза, последствия переломов, которые определяют выбор имплантов для остеосинтеза, компонентов эндопротеза и способ их фиксации.

При эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с болезнью Гоше предлагается отдавать предпочтение имплантам с бесцементной фиксацией и повышенными трибологическими характеристиками в узле трения.

Оперативные вмешательства, выполненные при костном кризе болезни Гоше, повышают риск развития остеомиелита. Автор рекомендует использовать консервативные методы лечения костного криза болезни Гоше.

Наличие костно-суставной инфекции у пациента с болезнью Гоше, помимо выполнения рутинных микробиологических исследований, в обязательном порядке рекомендуется исключение костно-суставного туберкулеза на основании клинико-лучевой картины, данных микробиологического (люминесцентная микроскопия, ПЦР, посевы на жидкие и твердые питательные среды) и гистологического исследования биоматериала, полученного из инфекционного очага.

Автором было установлено, что плановые ортопедические операции пациентам с впервые выявленной болезнью Гоше безопасно выполнять после проведения заместительной ферментной терапии на протяжении не менее 5 лет. При необходимости оперативного вмешательства у пациентов до 5 лет терапии необходимо провести углубленное предоперационное обследование системы гемостаза, включая исследования, направленные на выявление антифосфолипидного синдрома.

На основании анализа послеоперационных осложнений автором рекомендовано выполнение плановых оперативных вмешательств при костно-суставных осложнениях болезни Гоше осуществлять в учреждениях, имеющих опыт лечения таких больных, мультидисциплинарную команду экспертов и необходимое лабораторное, трансфузионное и лекарственное обеспечение.

Выдвинутые автором принципиальные положения и выводы, сделанные на основе полученных результатов, обоснованы и могут быть применены в отделениях травматологии и ортопедии специализированных федеральных центров, областных, республиканских и краевых больниц, а также в учебном процессе при подготовке студентов медицинских университетов, врачей гематологов и травматологов-ортопедов на этапе постдипломного образования. Следует отметить, что результаты диссертационного исследования уже внедрены в практическую работу подразделений ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

### **Структура, содержание и оценка диссертационной работы**

Диссертационная работа написана в соответствии с установленными требованиями и выполнена в традиционном стиле. Диссертация изложена на 247 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, в том числе обзора литературы, описания материала и методов исследования, распространенности и характеристики костно-суставной патологии у пациентов с болезнью Гоше в России, лучевой и морфологической картины поражения проксимального отдела бедренной кости при болезни Гоше,

экспериментального исследования влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на функцию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга, хирургического лечения и организации ортопедической помощи пациентам с болезнью Гоше, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 294 литературных источника, включая 32 отечественных и 262 – зарубежных. Полученные результаты иллюстрированы 89 рисунками и 19 таблицами.

Во введении описана актуальность исследуемой проблемы и степень её разработки, четко сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая ценность исследования.

Обзор литературы включает информацию о современных представлениях об этиологии и патогенезе болезни Гоше, включая подробное описание костных проявлений заболевания, механизмов их развития. Представлены основные подходы к лечению асептического некроза головки бедренной кости, изучен опыт зарубежных исследователей по оперативному лечению ортопедической патологии при болезни Гоше.

В главе, посвященной материалам и методам, автор подробно представляет характеристику пациентов, детально описывает лабораторные, инструментальные методы и статистические подходы к анализу результатов. В главе представлен дизайн исследования, которое включило 267 пациентов с болезнью Гоше, что составило 73% от общего числа взрослых пациентов, включенных в Российский национальный регистр больных Гоше, 75 оперативных вмешательств у 42 больных, гистологическое исследование образцов костной ткани от 22 пациентов, а также экспериментальную часть, представленную исследованием мезенхимных стромальных клеток доноров и пациента с болезнью Гоше.

В главах, посвященных результатам исследования, Василием Евгеньевичем Мамоновым в доступной и наглядной форме продемонстрированы полученные результаты и дан их подробный анализ.

Рассмотрена распространённость и характеристики костно-суставной патологии у пациентов с болезнью Гоше. Предложено определение и классификация костно-суставных осложнений болезни Гоше, проведён статистический анализ их корреляции с костными проявлениями заболевания и ответом на заместительную ферментную терапию. Подробно исследована лучевая и морфологическая картина поражения проксимального отдела бедренной кости, как наиболее частой локализации патологии, приводящей к тяжёлым костно-суставным осложнениям болезни Гоше. В экспериментальном исследовании влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мультипотентных мезенхимных стромальных клеток костного мозга выявлен возможный механизм возникновения новых очагов остеонекрозов у пациентов длительно получающих высокие дозы препаратов заместительной ферментной терапии.

Получены новые знания в представлении об инфильтрации костного мозга при болезни Гоше. Показано, что обратимость инфильтрации костного мозга следует рассматривать, как обратимость МРТ признака, при том, что в гистологических препаратах костной ткани у этих пациентов сохраняется инфильтрация костного мозга клетками Гоше не зависимо от длительности заместительной ферментной терапии. Также в экспериментальном исследовании выявлено влияние рекомбинантной глюкоцереброзидазы на мезенхимные стромальные клетки костного мозга человека, заключающееся в предрасположенности к адипогенной дифференцировке, нарушении реакции на индукторы жировой и остеогенной дифференцировки, которые находились в зависимости от концентрации фермента и длительности культивирования.

Важным с практической точки зрения представляется положение о том, что костно-суставные осложнения болезни Гоше, как вторичные изменения, развивающиеся на фоне необратимых костных проявлений заболевания, не отвечают на повышение дозы препаратов заместительной ферментной терапии. Проведен анализ результатов хирургического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше. Оперативные вмешательства,

выполненное в специализированном центре, обладающим опытом лечения пациентов с болезнью Гоше, позволяют в 92,5 % восстановить физическую активность пациентов с исходной инвалидизирующей ортопедической патологией. Определена тактика выбора имплантов и сопроводительного лечения остеопороза, позволяющая достичь наивысшей выживаемости эндопротезов тазобедренного сустава, снизить количество ревизионных операций, разработана и внедрена тактика коррекции геморрагических периоперационных осложнений, определены риски оперативных вмешательств на костно-суставной системе при болезни Гоше, оптимальный срок выполнения хирургического лечения.

Выводы диссертации отражают основные полученные результаты исследований и соответствуют поставленной цели и задачам.

Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК Министерства образования и науки РФ, хорошо иллюстрирована, выполнена на современном методическом уровне, написана литературным языком, практически не содержит стилистических погрешностей и опечаток.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, а тема исследования – специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия».

Диссертационная работа Мамонова Василия Евгеньевича заслуживает положительной оценки и соответствует высоким требованиям по критериям актуальности, научной новизны и научно-практической значимости.

Вопросов и принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

#### **Полнота изложения результатов исследования в опубликованных работах**

По теме диссертации опубликовано 34 печатные работы, включая 14 научных статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных (Scopus) и включенных в перечень рецензируемых научных изданий,

рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 монография, 2 главы в книгах, 3 клинических рекомендации, зарегистрирован 1 патент в Евразийском патентном ведомстве. Основные положения диссертации доложены на российских и международных конференциях.

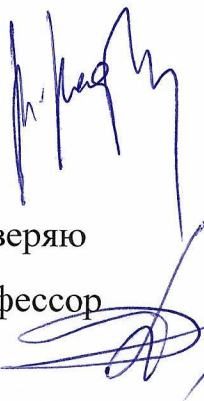
### **Заключение**

Диссертационное исследование Мамонова Василия Евгеньевича «Костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых: современная стратегия ортопедического лечения», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора Лукиной Елены Алексеевны и доктора медицинских наук, профессора Очкуренко Александра Алексеевича, представленное на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия», 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.

По своей актуальности, научной новизне, методическому уровню, объёму исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Мамонова В.Е. «Костно-суставные осложнения болезни Гоше у взрослых: современная стратегия ортопедического лечения», отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 года (в ред. 16.10.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. «Гематология и переливание крови» и 3.1.8. «Травматология и ортопедия».

Отзыв обсужден и одобрен на совместной конференции института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, кафедры гематологии и клеточных технологий и кафедры хирургии с курсом онкологии, детской и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, протокол № 2 от «11» июля 2025 г.

Доктор медицинских наук, профессор  
Заместитель генерального директора  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России



Масчан Михаил Александрович

Подпись Масчан М.А. удостоверяю  
Ученый секретарь, д.м.н., профессор



Блинов Дмитрий Сергеевич

Доктор медицинских наук,  
Заместитель директора по консультативной  
работе Лечебно-реабилитационного научного  
центра «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ  
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Петриченко Анна Викторовна

Подпись Петриченко А.В. удостоверяю  
Ученый секретарь, д.м.н., профессор



Блинов Дмитрий Сергеевич

**Сведения об организации:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1. Тел. +7 495 287 65 70; e-mail: info@fnkc.ru