

ОТЗЫВ

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 диссертационной работы Мамонова Василия Евгеньевича обусловлена необходимостью переосмысления подходов к ортопедическому лечению костно-суставной патологии, развивающейся при болезни Гоше, в связи с накоплением практически двадцатилетнего опыта широкого применения заместительной ферментной терапии этого заболевания в России. Исследование посвящено I типу болезни Гоше, при котором отсутствуют неврологические нарушения, а основные клинические проявления связаны с увеличением количества тканевых макрофагов в местах их физиологического дома – селезенке, печени, костном мозге. Современное представление о патогенезе БГ как заболевании макрофагальной системы, позволяет лучше понять механизмы вовлечения в патологический процесс костно-суставной системы. Результаты воздействия сверхактивированных тканевых макрофагов, которые были названы клетками Гоше, связаны с нарушением регуляции костного метаболизма. Заместительная ферментная терапия рекомбинантной глюкоцереброзидазой, которая является патогенетическим лечением этой лизосомной болезни накопления, показала отличные терапевтические эффекты при гематологических и висцеральных проявлениях заболевания. Вместе с тем её действие на сформировавшиеся изменения костно-суставной системы оказалось малоэффективным, что привело к тому, что ортопедические проблемы при болезни Гоше на современном этапе стали ведущей патологией, определяющей качество жизни пациентов.

Обзор литературы, представленный в диссертации, посвящен состоянию проблемы болезни Гоше в целом и её костным проявлениям в частности. Подробно описаны клеточные и молекулярные механизмы поражения костей при болезни Гоше, лучевая семиотика и классификации. Вместе с тем обнажаются нерешенные проблемы, такие, как эффекты заместительной

ферментной терапии на котную ткань на клеточном уровне, корреляция между результатами лучевых методов исследования и морфологической картиной, решению которых посвящена значительная часть исследования Василия Евгеньевича.

В обзоре литературы большое внимание уделяется проблеме патогенеза остеонекрозов, в частности, асептическому некрозу головки бедренной кости, подробно разобраны его современные классификации и подходы к хирургическому лечению. Приведены интересные исторические данные, описывающие значительные трудности первого опыта эндопротезирования тазобедренного сустава при естественном течении болезни Гоше, когда заместительная ферментная терапия ещё не была разработана. Обращает на себя внимание небольшое число пациентов и проведенных оперативных вмешательств даже в публикациях израильских авторов, где болезнь Гоше является эндемичным и гораздо более распространенным заболеванием, чем в Российской Федерации. Это ещё раз показывает актуальность работы В.Е. Мамонова, которому удалось провести исследование на большом клиническом материале - 267 пациентов и 75 оперативных вмешательств у 42 больных, сконцентрированных в одном центре.

Диссертация Мамонова Василия Евгеньевича обобщает двадцатилетний опыт работы с болезнью Гоше и посвящена всестороннему изучению поражений костно-суставной системы, развивающихся у этих пациентов, включая их характеристику и распространенность, анализ лучевой и морфологической картины, эффекты заместительной ферментной терапии, анализ оперативных вмешательств, экспериментальное исследование влияния рекомбинантной глюкоцереброзидазы на пролиферацию и дифференцировку мезенхимных стромальных клеток костного мозга человека. Сочетание клинических, лучевых, морфологических и экспериментальных исследований определяет комплексный подход к достижению поставленной цели – разработке эффективной стратегии ортопедического лечения костно-суставных осложнений болезни Гоше.

Полученные в результате исследования данные безусловно определяют научную новизну представленной диссертационной работы.

На репрезентативной группе пациентов впервые изучены клинические и

лучевые характеристики поражения костно-суставной системы при болезни Гоше, выявлена их распространенность, дано определение костно-суставным осложнениям болезни Гоше, предложена их оригинальная классификация.

Впервые проведён сравнительный анализ лучевой и морфологической картины поражения проксимального отдела бедренной кости, как наиболее часто поражаемого при болезни Гоше. Полученные научные результаты позволяют лучше понять патогенез остеонекрозов, некоторые эффекты заместительной ферментной терапии, состояние регенеративного потенциала костной ткани у пациентов с болезнью Гоше, 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. Выявлено, что длительное культивирование в присутствии фермента способствует жировой дифференцировке этих клеток, что может способствовать пониманию патогенеза развития новых очагов остеонекрозов у пациентов, длительно получающих заместительную ферментную терапию, а также раннюю конверсию костного мозга, выявляемую у молодых больных, получающих патогенетическое лечение с детства.

Концентрация пациентов в одном лечебном учреждении и выполнение лично автором 75 оперативных вмешательств позволило провести на современном уровне статистический анализ среднесрочных и отдаленных результатов тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у пациентов с БГ. Василием Евгеньевичем показано, что лучшие результаты имели импланты с улучшенными трибологическими характеристиками в паре трения при их бесцементной фиксации, что, в прочем, согласуется с современными данными по эндопротезированию тазобедренного сустава в общей популяции.

Большой раздел диссертации посвящен анализу результатов хирургических вмешательств на костно-суставной системе у пациентов с болезнью Гоше. Автором выявлена зависимость интраопераационной кровопотери от длительности заместительной ферментной терапии, обусловленная сочетанной патологией плазменного и тромбоцитарного

гемостаза - тромбоцитопенией и антифосфолипидным синдромом. Показано, что 5 и более лет проведения патогенетического лечения позволяют достичь регресса тромбоцитопении и элиминации волчаночного антикоагулянта, что приводит к показателям интраоперационной кровопотери, сравнимым с контрольной группой. В данном разделе исследования автор доказывает, что тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава при болезни Гоше позволяет в 93 % случаев добиться хороших и отличных результатов, в 61 % случаев – 12-летней выживаемости эндопротеза, а разработанные подходы к выбору хирургической тактики и периоперационному обеспечению в 92,5 % позволяют восстановить физическую активность пациентов с исходной инвалидизирующей ортопедической патологией. Важным замечанием автора при рассмотрении случаев костно-суставной инфекции является необходимость исключения внелёгочного туберкулёза, который был выявлен в 44% случаев у пациентов с болезнью Гоше и инфекцией опорно-двигательной системы.

Достоверность результатов диссертационной работы определяется большим количеством наблюдений для такой орфанной патологии, как болезнь Гоше, современным уровнем проведенных исследований и статистического анализа, достаточным количеством публикаций в рецензируемых журналах и докладах на российских и международных научных конференциях, посвященных тематике исследования.

Практическая ценность диссертации отражена в практических рекомендациях, которые научно обоснованы и применяются в повседневной работе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Диссертационная работа Мамонова В.Е. представлена на высоком профессиональном уровне, полученные результаты тщательно, глубоко и всесторонне проанализированы, исследование является крайне важным как с теоретической, так и практической точки зрения.

Автореферат в полной мере отражает данные, представленные в диссертационной работе.

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

В.Е. Мамонова «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, полностью соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции), 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.

Доктор медицинских наук, профессор,
руководитель научного отдела метаболических
остеопатий и опухолей костей
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»
Минздрава России

Родионова С.С.

Дата: « 08 » 09 2025 г.

Подпись Родионовой Светланы Семеновны заверяю.

Ученый секретарь,
кандидат медицинских наук



Леонова О.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127299, г. Москва, ул. Приорова, 10
тел. +7(495) 744-40-10 e-mail cito@cito-priorov.ru
сайт: www.cito-priorov.ru