

**УТВЕРЖДАЮ**

Генеральный директор  
ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр  
им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
Академик РАН



Е.В. Шляхто

2018 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации ГРОМОВОЙ Елены Анатольевны «Метаболические изменения в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным позитронно-эмиссионной томографии с 2-18-фтордезоксид-глюкозой и протонной магнитно-резонансной спектроскопии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

#### **Актуальность темы**

Диссертационная работа Громовой Елены Анатольевны посвящена одной из актуальных проблем современной лучевой диагностики – метаболическим изменениям в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов. Тема ВИЧ-инфекции остается актуальной на протяжении последних лет. Общее число зарегистрированных пациентов с ВИЧ в России продолжает расти. При этом, в связи с активным применением в клинической практике высокоактивной антиретровирусной терапии увеличилась и продолжительность жизни данной категории пациентов. По частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции нервная система стоит на втором месте после иммунной. Различные проявления поражения нервной системы встречаются у 40% ВИЧ-инфицированных пациентов, а у ряда из них

неврологическая симптоматика становится первым клиническим проявлением болезни. Сегодня известны разные виды проявления мозговых нарушений при ВИЧ-инфекции, начиная от минимальных, которые выявляются только специальными нейропсихологическими методами, до тяжелых, приводящих к ранней инвалидизации.

Таким образом, диссертационное исследование Громовой Е.А., посвященное метаболическим изменениям в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов на ранних стадиях развития заболевания, является актуальным и соответствующим уровню задач, решаемых диссертациями на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Результаты диссертационной работы базируются на исследовании ВИЧ-инфицированных пациентов, разделенных на 5 подгрупп, которые были обследованы с помощью современных методов лучевой диагностики – МР-спектроскопии, воксельной морфометрии и позитронно-эмиссионной томографии. Полученные данные обработаны с применением современных методов статистики, которые позволяют получить представление об эффективности предполагаемых методик.

Выводы отражают поставленные задачи, логически вытекают из материалов диссертационной работы и подтверждены данными статистического анализа. Практические рекомендации обоснованы проведенными исследованиями и представляют значимость для практической деятельности.

### **Новизна полученных результатов, выводов, рекомендаций**

В диссертационной работе Громовой Елена Анатольевны проведено прямое сопоставление данных региональных уровней метаболизма глюкозы (по результатам ПЭТ-ФДГ) и данных мультивоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии о соотношениях основных метаболитов (N-ацетил аспартата, холина, креатина). Уточнена локализация функциональных и

метаболических нарушений в отдельных структурах головного мозга и выявлена динамика развития их у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Автором установлено, что начальные признаки гипометаболизма глюкозы и нарушения соотношений NAA, Cho, Cr появляются в переднем отделе поясной извилины уже на ранних (доклинических) стадиях заболевания, что находит подтверждение и при морфометрическом анализе.

Автором работы обоснованы паттерны метаболического повреждения ЦНС. Показано, что прогрессирование метаболических изменений носит неравномерный характер с точки зрения локализации нарушений метаболизма и времени их проявления. Доказано влияние экстракраниальных сопутствующих инфекций на особенности формирования нарушений энергетического метаболизма в структурах головного мозга, а именно, более выраженное снижение метаболизма глюкозы и нарушения соотношений метаболитов.

На основании исследований подгрупп ВИЧ-инфицированных пациентов результате выполненного исследования были получены данные, расширяющие представления о непосредственном влиянии вируса ВИЧ на метаболические процессы в головном мозге.

Очевидна новизна научного исследования:

- выявлены паттерны метаболического повреждения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов, выявлена динамика развития и уточнена локализация метаболических и функциональных нарушений у данной категории пациентов;

- установлено, что начальные признаки отклонения соотношений концентраций NAA, Cho, Cr от нормальных значений появляются в переднем отделе поясной извилины уже на доклинических стадиях ВИЧ-инфицирования, а затем усугубляются и распространяются на другие отделы головного мозга.

Таким образом, диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне, научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Работа Громовой Е.А. вносит существенный вклад в развитие методологии комплексного исследования функциональных метаболических изменений в веществе головного мозга на ранних этапах ВИЧ-инфекции.

В работе проанализированы диагностические возможности современных методов лучевой диагностики, на основании чего разработана карта метаболических изменений в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов на разных стадиях заболевания по областям интереса, соответствующих полям Бродмана. Полученные паттерны распределения скорости метаболизма глюкозы у ВИЧ-инфицированных пациентов и пороговые значения соотношения основных метаболитов, по данным МР-спектроскопии, могут быть использованы как предикторы развития нейрокогнитивных нарушений.

Уточнены представления о патологических механизмах когнитивных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Основные положения работы доложены на научно-практических конференциях, представлены в виде методических рекомендаций по применению апробированного метода диагностики пациентов и могут быть использованы при чтении лекций, проведении практических занятий.

Диссертационное исследование носит несомненную практическую направленность. Полученные данные обосновывают целесообразность раннего, возможно, на доклинической стадии, назначения нейропротекторной терапии, что может способствовать более продолжительной сохранности когнитивных функций, а, значит, и повышению качества жизни пациентов, их социальной активности, снижению риска потери трудоспособности, что является крайне важным практическим аспектом.

## Общая характеристика работы

Диссертация состоит из 5 глав, в том числе введения, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также списка используемой литературы. Данная работа содержит 232 источника (29 отечественных и 203 зарубежных). Текст диссертации изложен на 152 листах машинописного текста. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 15 рисунками.

Во **введении** автором убедительно показана актуальность проблемы диагностирования ВИЧ-инфекции на ранней стадии. Задачи соответствуют поставленным целям. Содержатся четко сформулированные сведения по научной новизне, практической значимости и положениям, выносимым на защиту.

Обзор литературы является **первой** главой. Автором изучено достаточное количество современных отечественных и зарубежных литературных источников. Актуальные вопросы изложены логично и свидетельствуют об умении автора работать с научной литературой.

Во **второй** главе «Материалы и методы исследований» приводится четкое описание и характеристики клинических групп, описываемых в рамках диссертационной работы. Разделение пациентов на группы обосновано и понятно, в полной мере дает возможность анализа результатов методов исследований.

В **третьей** главе «Результаты исследований» подробно описаны полученные результаты, предложена методика исследования, повышающая информативность диагностики пациентов.

Результаты исследования и их сопоставление представлены в **четвертой** главе, которые отражают поэтапное решение поставленных задач. В главе оценивается практическое применение разработанного метода, его диагностические возможности для оценки состояния пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Главы «**Обсуждение результатов**» и «**Заключение**» представлены на 15-ти и 2-х страницах, соответственно, и содержат резюме работы.

Выводы диссертации вытекают из ее содержания, соответствуют цели и задачам исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание работы и оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ. По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, из них 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Замечания по содержанию и оформлению диссертационного исследования, вопросы**

Диссертация актуальна, четко структурирована, написана ясным языком, читается легко. Стилистические неточности, имеющиеся единичные орфографические и пунктуационные ошибки, не влияют на качество работы и полученные результаты (так в ссылках на публикации иногда пропущены инициалы авторов). Для более убедительной демонстрации полученных результатов, ряд диаграмм желательно было бы разбить на отдельные структурные элементы и увеличить. Принципиальных замечаний к работе не возникло, но тем не менее имеется ряд дискуссионных вопросов.

1. Чем Вы объясняете повышенный захват 18-ФДГ в первичной зрительной коре у пациентов второй групп со сниженным содержанием CD4-лимфоцитов?
2. По данным морфометрического анализа при помощи пакета FreeSurfer у пациентов без оппортунистических инфекций были выявлены начальные атрофические изменения с уменьшением толщины коры и снижением уровня метаболизма глюкозы в поле Бродмана 24. Чем Вы можете объяснить такое одновременное снижение этих 2 показателей в этой группе и это было ли это истинное снижение функциональной активности и получилось ли верифицировать выявленные изменения (атрофия коры) на морфологическом субстрате или другими методами?



3. В таблице 3.2 диссертации приведены значимые различия в соотношениях Cho/Cr группе 0 по сравнению с группами 1, 2, 3 в областях интереса №1 и №4 – белое вещество левого и правого полушария. Увеличение соотношения Cho/Cr чаще характерно для деструкции с повреждением клеточных мембран. В выводе 4 указывается, что повышение соотношения Cho/Cr у пациентов, не принимающих ВААРТ, обусловлено влиянием нейровоспаления. Чем Вы можете объяснить, что у пациентов в группах 1, 2 (при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфицирования, не получающих антиретровирусную терапию) и 3 (принимающих терапию) имеется повышение соотношения Cho/Cr, при отсутствии изменений соотношений других метаболитов и видимых изменений по данным структурной МРТ?

#### **Заключение**

Диссертация Громовой Елены Анатольевны «Метаболические изменения в головном мозге у ВИЧ-инфицированных пациентов по данным позитронно-эмиссионной томографии с 2-18-фтордезоксид-глюкозой и протонной магнитно-резонансной спектроскопии» по специальности 14.01.13-лучевая диагностика, лучевая терапия является самостоятельной, законченной научной квалификационной работой, выполненной на достаточно высоком научно-методическом уровне, в которой решена важная научно-практическая задача – выявлены характерные паттерны изменений метаболического состава в веществе головного мозга у ВИЧ-инфицированных по данным позитронно-эмиссионной томографии, воксельной морфометрии и МР-спектроскопии, что будет способствовать более ранней коррекции терапии и, соответственно, большей сохранности когнитивных функций у этой группы пациентов.

По актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, практической значимости, диссертационная работа Громовой Е.А. полностью соответствует критериям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 1 от 26 января 2018 года).

Заведующий отделом лучевой диагностики  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ  
д. м. н., профессор

В.А.Фокин

Адрес ведущей организации:

197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д.2;

Тел.: 8(812)702-37-03, 8(812)702-37-06

Сайт: [www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)

*Подпись В.А.Фокина заверено*  
*Ученый секретарь*  
*института*



*Иванов А.А.*