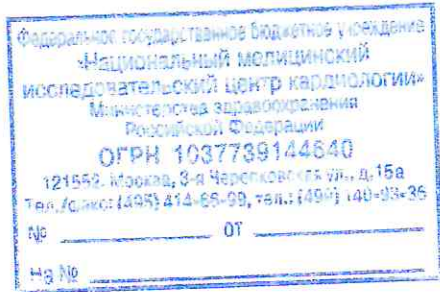




УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
академик РАН, профессор,
д.м.н. Бойцов С.А.

« 14 » января 20 22 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

на основании решения заседания
апробационной комиссии НИИ клинической кардиологии им. А.Л.
Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Диссертация «Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита» выполнена на базе отдела Томографии НИИ клинической кардиологии им А.Л. Мясникова

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ширяева Григория Андреевича, 1987 года рождения, гражданство Российское,

окончил Факультет Фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова в 2009 году по специальности «Лечебное дело».

В 2011 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в

аспирантуре по специальности «Лучевая диагностика, лучевая терапия». Отчислен(а) из аспирантуры в 2014 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №4-2016 от 15 апреля 2016 года выдана в ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

С 2014 года работает в должности врача-рентгенолога кабинета компьютерной томографии отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Научный руководитель:

Терновой Сергей Константинович, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, руководитель отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «Лучевая диагностика, лучевая терапия», принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертация «Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита» является законченной научно-квалификационной работой, в которой получены данные, позволяющие решить важную актуальную научную задачу неинвазивного определения содержания жира в печени, оценки степени стеатоза, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС).

Доказано, что методика одновоксельной протонной МРС печени с дыхательным триггером регистрации спектров и аппаратной T2 коррекцией позволяет достоверно оценить содержание жира в печени. Показано, что МРС печени по водороду является высокоинформативной неинвазивной методикой количественного определения содержания жира в печени у пациентов с НАЖБП и хорошо соотносится с клинико-лабораторными данными и результатами биопсии. С помощью МРС печени были продемонстрированы нормализация или значительное достоверное снижение содержания жира в печени у пациентов с НАЖБ, которые в течение 6 месяцев применяли гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки со снижением веса на 5-10%, а также фосфолипидные гепатопротекторы. С помощью протонной МРС печени показано, что у пациентов с неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) при использовании в течение 6 месяцев на фоне медикаментозной

терапии в сочетании с гипополипидемической диетой достоверного снижения количества жира в печени выявлено не было.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

На протяжении последних десятилетий в мире наблюдается устойчивый рост количества пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом второго типа, ожирением. Согласно статистическим данным, в развитых странах эти заболевания диагностируются у 20-30% взрослого населения. Отмечается прямая связь ожирения с развитием неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [R.J.F.Loos, D.B.Savage, 2009]. В частности, более чем у половины пациентов с НАЖБП обнаруживают метаболический синдром. Метаболический синдром ассоциируется с высоким риском развития атеросклероза и ишемической болезни сердца [G.Tarantino, C.Finelli, 2013]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, но наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет.

Основным методом диагностики и оценки тяжести поражения печени при НАЖБП является биопсия [В.Т.Ивашкин, 2016]. Инвазивность, высокий риск осложнений, малый объем исследуемого материала, возможность различной и неоднозначной трактовки результатов и необходимость оценки в динамике ограничивают применение биопсии печени. В связи с этим поиск других альтернативных и неинвазивных методов оценки стеатоза печени представляет большую актуальность.

В настоящее время активно изучаются лучевые методы исследования, в том числе и протонная магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), в оценке содержания жира в ткани печени. Протонная МРС используется, в первую очередь, для диагностики онкологических заболеваний, однако, в последнее десятилетие обсуждают ее использование при заболеваниях печени [I.S.Idilman, O.Keskin et al., 2016]. В отличие от компьютерной томографии и ультразвуковых методов, высокая чувствительность протонной МРС позволяет выявить даже незначительные изменения содержания жира в ткани [E. Roldan-Valadez1, R. Favila, 2010]. При НАЖБП содержание жира в ткани печени заметно варьирует, и, как правило, коррелирует с тяжестью поражения органа. Оценка содержания жира в ткани печени играет важную роль в диагностике и оценке эффективности лечения НАЖБП.

В практике отечественного здравоохранения методика протонной МРС по водороду для исследования печени до настоящего времени не применялась; целый ряд методических и технических вопросов остаются неизученными. В доступных научных публикациях отсутствуют данные о неинвазивных количественных подходах, позволяющих оценить эффективность лечения НАЖБП как принятыми в мировой практике методами, так и рекомендованными в нашей стране диетами и препаратами.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, сформулирована проблема, требующая разрешения, обоснована степень ее разработанности, в связи с чем поставлена следующая цель – определить возможности

использования протонной МР-спектроскопии в диагностике и оценке терапии неалкогольной жировой болезни печени.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов основана на рациональном дизайне исследования, адекватных, соответственно эпидемиологии заболевания, группах клинических наблюдений, сформированных с целью неинвазивной оценки содержания жира в печени у пациентов с НАЖБП.

В исследование был включен 70 пациент с установленным диагнозом НАЖБП с применением данных неинвазивных методов обследования (клиническое обследование, УЗИ брюшной полости, биохимический анализ крови). Всем пациентам были рекомендованы дозированная физическая нагрузка, соблюдения режима питания (гиполипидемическая диета), были даны рекомендации по использованию лекарственных препаратов (лечащими врачами), направленных на снижение содержания жира в печени, коррекции инсулин-резистентности, коррекции уровня сахара (при наличии сахарного диабета 2 типа).

Для оценки содержания жира в печени до и после лечения (шестимесячный срок) использовались результаты МРС (спектры). С целью морфологической верификации у 15 пациентов из «2ой группы пациентов с НАСГ» была проведено морфологическое исследование печени. У 15 пациентов из «1ой группы пациентов со стеатозом» и «2ой группы с НАСГ» для подтверждения результатов УЗИ и сравнения с результатами МРС была выполнена компьютерная томография.

Были применены современные инструменты статистического анализа. При сравнении показателей двух независимых групп использовался непараметрический тест Манна-Уитни, при сравнении двух зависимых групп – непараметрический тест Вилкоксона. При сравнении показателей трех независимых групп был использован непараметрический тест Краскела-Уоллиса, при подтверждении гипотезы о различии групп применялось их попарное сравнение с применением метода Манна-Уитни и поправкой Бонферрони. Оценка корреляционных связей проводилась при помощи непараметрического теста Спирмена. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8,0 (StatSoft, Россия). Данные описательной статистики представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% квартилей. При применении статистических тестов достоверными признавались различия при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведена оптимизация и стандартизация методики протонной МРС печени, с использованием многоступенчатого подхода, которая позволяет получать воспроизводимые и повторяемые результаты. Устойчивость получаемых результатов позволила сделать вывод о целесообразности применения одновоксельной спектроскопии с триггерной дыхательной регистрацией для повторных исследований при мониторинге эффективности лечебных

мероприятий. Впервые количественно неинвазивно оценена динамика изменения содержания жира в печени у пациентов с жировой инфильтрацией. Это дало возможность определить роль методики протонной МРС печени в оценке динамики выраженности стеатоза печени и, соответственно, динамики течения НАЖБП.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Полученные в исследовании данные о высокой воспроизводимости методики протонной МР-спектроскопии печени в определении содержания жира позволяют использовать эту методику в оценке динамики НАЖБП в клинической практике.

Адекватная количественная оценка результатов и эффективности лечения пациентов с НАЖБП и НАСГ с помощью протонной МР-спектроскопии может дать возможность адекватно корректировать лечебные подходы у отдельных пациентов.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

В настоящем исследовании было показано. С помощью МРС печени были продемонстрированы нормализация или значительное достоверное снижение содержания жира в печени у пациентов с НАЖБ, которые в течение 6 месяцев применяли гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки со снижением веса на 5-10%, а также фосфолипидные гепатопротекторы. С помощью протонной МРС печени показано, что у пациентов с НАСГ при использовании в течение 6 месяцев на фоне медикаментозной терапии в сочетании с гипополипидемической диетой достоверного снижения количества жира в печени выявлено не было. Таким образом научная работа создает базу для внедрения МРС в алгоритм обследования пациентов с НАЖБП и использования для динамического контроля содержания при оценке медикаментозного лечения, в том числе и экспериментальными препаратами.

Значимость научной работы соискателя подтверждается широким обсуждением полученных результатов в авторитетных отечественных медицинских журналах, интересом, проявляемым к этим публикациям врачами-гастроэнтерологами, врача-рентгенологами.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Полученные результаты используются в научной работе отдела томографии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и используются в алгоритме обследования пациентов с метаболическим синдромом в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (акт внедрения от 21.01.2022)

- **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований, протокол №271 от 27 сентября 2021 года.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Выполненное диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия» (отрасли наук – биологические науки, медицинские науки), а также п. N 1 «Лучевая

диагностика: диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п. № 3 «Область применения: диагностика любых заболеваний».

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 10 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 2 (из них 1 – обзорная); статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2; кроме того по теме диссертации опубликовано 3 клинических случая, при этом 2 из них – входящие в МБД Scopus; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 3.

1. Shiryaev, G.A. Using localized proton magnetic resonance spectroscopy AAR criteria for diagnosis obesity-related nonalcoholic fatty liver disease / G.A. Shiryaev, M.A. Shariya // European Congress of Radiology-ECR 2012. – 2012. DOI: 10.1594/ecr2012/C-0117.
2. Shiryaev, G.A. Noninvasive determination of concentration of fat in the liver using localized MRI-proton spectroscopy in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / G.A. Shiryaev, M.A. Shariya // European Congress of Radiology-ECR 2012. – 2012. DOI: 10.1594/ecr2012/C-0056.
3. Ширяев, Г.А. Неинвазивное определение концентрации жира в печени методом протонной спектроскопии МРТ у пациентов жировым гепатозом / Г.А. Ширяев, М.А. Шария // Невский радиологический форум 2013. Под ред. Н.А. Карловой. Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб. – 2013. С. 101.
4. Shiryaev, G.A. A case of noninvasive diagnosis and evaluation of treatment in patient with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using localised proton MRI spectroscopy / G.A. Shiryaev, M.A. Shariya // EURAD. – 2013. DOI: 10.1594/EURORAD/CASE.10683
5. Шария, М.А. Опыт неинвазивного определения концентрации жира в печени с помощью магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с жировым гепатозом до и после лечения препаратом Эслидин / М. А. Шария, Г. А. Ширяев, В. Н. Титов, К. В. Иванова // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2013. – № 2. – С. 50-54
6. Шария, М.А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностическом алгоритме у пациента с неалкогольной жировой болезнью печени при комплексном подходе к лечению / М.А. Шария, Г.А. Ширяев, Д.В. Устюжанин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4. – № 3. – С. 91-94. URL: <http://www.rejr.ru/nomer/vol-4-3-2014.html>.

7. Терновой, С. К. Диагностическое значение протонной магнитно-резонансной спектроскопии печени по водороду в оценке терапии стеатоза и стеатогепатита / С. К. Терновой, Д. Т. Абдурахманов, Г. А. Ширяев // Кардиологический вестник. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 105-110.
8. Терновой, С.К. Применение магнитно-резонансной спектроскопии по водороду у пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией печени/ С.К. Терновой, Г.А. Ширяев, Д.В. Устюжанин // Клиническая медицина. – 2015. – №6(93). – С. 62-67.
9. Терновой, С.К. Определение содержания жира в печени у пациентов с жировым гепатозом и стеатогепатитом методом протонной МР-спектроскопии / С. К. Терновой, Г. А. Ширяев, Д. В. Устюжанин и др.// Медицинская визуализация. – 2018. – Т. 22. – № 4. – С. 50-58. – DOI 10.24835/1607-0763-2018-4-50-58.
10. Ширяев, Г.А. Возможности протонной МР-спектроскопии в диагностике неалкогольного стеатогепатита / Г.А. Ширяев, Д.В. Устюжанин // REJR. – 2021. – Т. 4. – № 11. – С. 169-175. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-4-169-175.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) European Congress of Radiology-ECR 2012
- 2) Невский радиологический форум 2013.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Ширяева Григория Андреевича «Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита»

рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – «Лучевая диагностика, лучевая терапия».

Заключение принято на заседании апробационной комиссии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Присутствовало на заседании 20 чел.
протокол № 86/21 от 21 декабря 2021 г.

Председательствующий на заседании

д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор
руководитель отдела проблем атеросклероза
НИИ клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России.

Кухарчук Валерий
Владимирович

Подпись председателя ЗАВЕРЯЮ.

Ученый секретарь
НИИ клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
д.м.н.



Жернакова Ю.В.

«14» января 2022 года