

На правах рукописи



Ширяев Григорий Андреевич

Применение магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике стеатоза печени в рамках метаболического синдрома и стеатогепатита

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Терновой Сергей Константинович**

Официальные оппоненты:

Труфанов Геннадий Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное учреждение «Национальный исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-исследовательский отдел лучевой диагностики, ведущий научный сотрудник; кафедра лучевой диагностики и медицинской визуализации, заведующий кафедрой

Никитин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра госпитальной терапии им. академика Сторожакова Г.И., заведующий кафедрой; Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор; Центральная клиническая больница Российской академии наук, руководитель терапевтического направления

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» июня 2022 года в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.06 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6 стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан: «__» _____ 2022

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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-Valadez, 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.

Степень разработанности темы

Жировой гепатоз печени — это синдром, возникающий при широком спектре патологических изменений печени, начиная с жировой инфильтрации печени, и заканчивая алкогольным стеатогепатитом. Распространенность этой патологии увеличивается, в связи с ростом заболеваемости метаболическим синдромом. Кроме того, играет свою роль рост потребления бедных клетчаткой продуктов, содержащих простые углеводы.

Очевидно, что ранняя диагностика неалкогольной жировой инфильтрации печени способствует своевременному предотвращению развития стеатогепатита и последующего фиброза печени, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Это особенно важно поскольку в настоящий момент не существует достоверных свидетельств об эффективности медикаментозного лечения НАЖБП. Несмотря на рост в популяции жирового гепатоза печени, критерии диагностики и оценки этого состояния остаются недостаточно разработанными.

В мире отмечается постоянный рост количества пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, ожирением, распространенность этих патологических поражений достигает в развитых странах 20-30% взрослого населения, аналогичная статистика существует и в России. Большинство исследований демонстрируют прямую связь этих заболеваний с неалкогольной жировой болезнью печени. Более чем у половины пациентов с НАЖБП отмечается метаболический синдром, который, в свою очередь, ассоциируется с рядом факторов риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, таких как снижение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия. Стеатоз печени – описательный термин, характеризующий избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в цитоплазме гепатоцитов (более 5,0% от массы печени) [52].

Выявление жировой инфильтрации печени является важной диагностической задачей в практике каждого врача терапевта. Дифференциальный ряд при жировой инфильтрации паренхимы печени включают в себя, прежде всего, жировую дистрофию печени (диффузную, очаговую и смешанную) и жиросодержащие опухоли (редкая патология при данной локализации поражения). Нетипичная картина распределения избыточного жира в печени на томограммах или при ультразвуковом исследовании может быть частой причиной диагностических ошибок.

До настоящего времени «золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается пункционная биопсия печени, которая проводится с целью оценки воспалительной активности заболевания, степени жировой инфильтрации органа, стадии и распространенности фиброза печени. Однако, морфологическое исследование является инвазивным. По этой причине и из-за скудности клинических проявлений для корректной верификации диагноза необходимо использовать неинвазивные инструментальные методики.

УЗИ имеет ограничения в диагностике как диффузного стеатоза печени, так и очаговых депозитов жира в паренхиме. Известно, что оно является операторозависимым и дает ограниченную визуализацию паренхимы органа в зависимости от акустического окна, что в свою очередь может привести к неправильной интерпретации изменений органа.

КТ является информативным методом для обнаружения и характеристики жировой инфильтрации печени, а также очаговых изменений паренхимы, содержащих депозиты жира (например, ангиомиолипомы). Однако, КТ печени направлена лишь на косвенную оценку степени стеатоза, количественная оценка степени инфильтрации (как при биопсии), при использовании этого метода невозможна.

Количественная оценка содержания жира в печени важна как для правильной диагностики НАЖБП, так и для динамического наблюдения пациентов с этой патологией, что в свою очередь является важным фактором в оценке эффективности терапии. Единственным неинвазивным методом, позволяющим количественно, с высокой чувствительностью и специфичностью (сравнимыми с морфологическим исследованием) определить степень жировой инфильтрации печени, является магнитно-резонансная томография.

Существует несколько методик МРТ, дающих возможность *in vivo* оценить изменения паренхимы печени на молекулярном уровне. Выделяют методику получения изображений в фазе/противофазе (IP/OP), методику Dixon, а также магнитно-резонансную спектроскопию по водороду (H^1 -MPC). Методики IP/OP и Dixon основаны на регистрации изменений сигнала от всей паренхимы печени под действием магнитных импульсов различной частоты, с последующим возникновением участков различной намагниченности ткани, оценка которой позволяет судить о структуре ткани органа, в том числе и оценивать содержание жира (в процентном отношении общему объему ткани). Следует отметить, что эти методики имеют низкую воспроизводимость, так как структура печени индивидуальна для каждого отдельного пациента и может меняться в зависимости от изменения алиментарных факторов (минеральный состав потребляемой жидкости, содержания простых углеводов в пище и т.д.). В связи с физическими особенностями получения изображений при МРТ наибольшее влияние на точность оценки содержания жира в паренхиме печени с использованием этих методик оказывают депозиты железа (присутствующие как в норме, так и в условиях патологии) и степень выраженности фиброзных процессов в ткани; эти факторы не оказывают влияния на корректность результатов, полученных с помощью протонной MPC, благодаря иному принципу получения данных.

При магнитно-резонансной спектроскопии по водороду информация собирается с резонанса в магнитном поле протонов небольших органических соединений (метаболитов), находящихся как в цитозоле клетки, так и межклеточном пространстве. Основными молекулами,

дающими наибольший сигнал в протонном спектре (графическое отображение концентрации протонов различных соединений), в соответствии с микроокружением протонов органических соединений, и последующим постпроцессингом данных, являются молекулы воды и липидов.

Протонная МРС с 1981 года применяется для исследований паренхимы печени в экспериментальной практике и используется, в частности, для оценки содержания жира в печени. В отличие от других методов, таких как УЗИ, компьютерная томография и других методик МР-томографии, методика протонной МР-спектроскопии способна обнаружить даже небольшое накопление липидов в паренхиме органа.

МРС является методом выбора для оценки концентрации жира в печени и по чувствительности и специфичности сравнима с биопсией. Однако, до настоящего времени методика не получила широкого распространения из-за сложности оптимизации спектрального протокола и отсутствия разработанных методических подходов, позволяющих получить воспроизводимые результаты.

Количество работ, посвященных динамической оценке содержания жира в печени методом МРС в мире ограничено. Эта задача разработана недостаточно. Поэтому необходимо проведение дополнительного клинического исследования для оценки значимости методики.

Цель исследования

Определить возможности использования протонной МРС в диагностике и оценке терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи исследования

1. Оптимизировать методику оценки содержания жира в печени в норме и при жировой инфильтрации методом протонной МРС.
2. Оценить информативность и достоверность методики протонной МРС печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом в сравнении с клинико-лабораторными данными, инструментальными исследованиям и морфологическими данными.
3. Изучить с помощью МРС динамику изменений содержания жира в печени при лечении стеатоза и неалкогольного стеатогепатита.
4. Определить место протонной МРС в динамическом наблюдении пациентов со стеатозом печени и стеатогепатитом.

Научная новизна

Научная новизна работы состоит в оптимизации и стандартизации 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 мониторинговании 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.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в исследовании данные о высокой воспроизводимости методики протонной МРС 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 МРС может дать возможность адекватно корректировать лечебные подходы у отдельных пациентов.

Продемонстрированы преимущества методики протонной МР-спектроскопии печени по сравнению с ультразвуковым исследованием и компьютерной томографией в динамическом наблюдении пациентов, выражающиеся в возможности получения воспроизводимых и повторяемых данных о количественном содержании жира в паренхиме печени, коррелирующих с морфологическим исследованием.

Полученные результаты могут создать научную основу для использования протонной МРС, как альтернативы биопсии печени, при исследованиях эффективности различных методов лечения пациентов с НАЖБП.

Методология и методы исследования

В исследование включены пациенты, которым за период октябрь 2011 года и июнь 2014 выполнялись морфологическое исследование печени, УЗИ брюшной полости, КТ органов брюшной полости на базе отдела томографии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ и клиники. Пациенты с отсутствием признаков жировой инфильтрации печени были исключены из исследования. Содержание жира в печени пациентов оценивалось методом протонной МРС. Спектральный воксель располагался в паренхиме печени, учитывая расположение крупных сосудов и протоков на 5 мм срезах T2-взвешенных изображений в 3-х перпендикулярных плоскостях, с учетом распределения жира в печени на T1-взвешенных изображениях «в противофазе». Обработка спектров проводилась на рабочей консоли томографа Phillips Achieva 3 тесла в стандартной программе фирмы Philips – SpectroView. Расчет содержания жира выполнялся с помощью сопоставления площадей под кривой пиков воды и сумма площадей под кривыми пиков жира на 0,9, 1,3 и 2,0 ppm. Было проведена оценка воспроизводимости и повторяемости методики протонной МРС печени. Оценен уровень корреляции между содержанием жира в печени, полученным методом МРС и морфологическим исследованием,

коэффициент корреляции между значениями, полученными двумя методами, рассчитывался по методу Спирмена для непараметрических критериев (r – коэффициент корреляции).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Показано, что методика одновоксельной протонной МРС печени с дыхательным триггером регистрации спектров и аппаратной T2 коррекцией позволяет достоверно оценить содержание жира в печени.

2. 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.

3. МРС исследования печени продемонстрировали нормализацию или значительное достоверное снижение содержания жира в печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которые в течение 6 месяцев применяли гипокалорийную диету, дозированные физические нагрузки со снижением веса на 5-10%, а также фосфолипидные гепатопротекторы.

4. 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 не было выявлено.

Внедрение результатов 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 синдром в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Личный вклад автора

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 МРС в диагностике и оценке терапии неалкогольной жировой болезни печени. Получены результаты, позволившие определить место МРС в ведении пациентов НАЖБП.

Апробация результатов работы

Основные положения диссертационной работы доложены на: European Congress of Radiology-ECR 2012, Невском радиологическом форуме 2013.

Апробации проводилась на заседании апробационной комиссии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол 86/21 от 21.12.2021.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По тематике, методам исследования (мультиспиральная компьютерная томография), предложенным новым научным положениям представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Публикации

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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений. Представленный материал иллюстрирован 13 рисунками, 5 таблицами, 11 графиками. Список литературы включает 140 источников, из них 33 русскоязычных и 107 англоязычных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа основана на результатах обследования 70 больных метаболическим синдромом и НАЖБП, добровольно согласившихся на участие в исследовании. Все пациенты наблюдались на амбулаторном и стационарном этапах в институте клинической кардиологии ФГБУ РКНПК МЗ РФ и клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития России в период с 2011 по 2014 годы.

На основании клинических и инструментальных методов и инструментальных методов исследования при наличии гепатомегалии (пальпаторно и/или при УЗИ), повышенной эхогенности печени (УЗИ), а также при наличии повышении сывороточного уровня ферментов цитолиза (АСТ, АЛТ) и/или фермента холестаза (ГГТ) все пациенты были разделены на две группы.

В первую группу (пациенты со стеатозом печени) вошло 37 пациентов мужского и женского пола со стеатозом, у которых диагноз верифицирован по результатам УЗИ печени. Данные по физикальным данным группы пациентов со стеатозом приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Физикальные данные пациентов группы с неалкогольной жировой инфильтрации печени в стадии стеатоза.

Показатель	Значение	Интервал референсных значений
Мужчины / женщины	25 / 12	нет
Средний возраст, годы	44±11	нет
Индекс массы тела, кг/м ²	28±4,2	18,5 - 24,9
Окружность талии, см	112±14	≤ 80 см для женщин ≤ 94 для мужчин

У всех пациентов этой группы проведены стандартные исследования биохимии крови и показано, что значительных отклонений в биохимических анализах по 6 основным для данной нозологии показателям не выявлено, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Биохимический показатели у пациентов из группы с неалкогольной жировой инфильтрации печени в стадии стеатоза

Показатель	Значение	Интервал референсных значений
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±1,18	3,90 – 5,20

Продолжение Таблицы 2

Триглицериды, ммоль/л	3,09±2,00	0,57 - 1,70
АСТ, МЕ/мл	29 (23;43)	0 – 35
АЛТ, МЕ/мл	22 (15;32)	0 – 35
Гамма-ГТ, МЕ/мл	32 (24;46)	0 – 49
Щелочная фосфатаза, МЕ/мл	103±45	40 – 150

Во вторую группу анализа (пациенты с НСГ. включены 33 пациента мужского и женского пола с НАСГ, верифицированных по результатам УЗИ печени с выявленным повышением АЛТ в биохимическом анализе крови более чем в 1,5 раза на фоне жировой инфильтрации печени, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Биохимический показатели у пациентов из группы НАСГ

Показатель	Значение	Интервал референсных значений
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±1,18	3,90 – 5,20
Триглицериды, ммоль/л	4,3±1,8	0,57 - 1,70
АСТ, МЕ/мл	120±34	0 – 35
АЛТ, МЕ/мл	65±18	0 – 35
ГГТ, МЕ/мл	56±11	0 – 49
Щелочная фосфатаза, МЕ/мл	110±35	40 – 150

Данные по физикальным показателям группы пациентов с НАСГ приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Физикальные данные пациентов группы с НАСГ

Показатель	Значение	Интервал референсных значений
Мужчины / женщины	18 / 15	нет
Средний возраст, годы	40±14	нет
Индекс массы тела, кг/м ²	33,5±6,3	18,5 - 24,9
Окружность талии, см	97±17	≤ 80 см для женщин ≤ 94 для мужчин

Сопоставление физикальных данных двух групп не выявляет существенных различий, которые могли бы выступать дополнительными критериями диагностики.

Сопоставление результатов биохимического исследования крови преимущественно оценивалось показателями цитолиза: уровнем АЛТ и АСТ. У 37 пациентов (1 группа) уровень этих ферментов оставался в пределах нормальных значений. У 33 больных (2 группа) значения уровня АЛТ было повышено и в этой группе составляло 120 ± 34 ед.

В ходе процедуры отбора 5 пациентов, у которых по данным УЗИ печени верифицирован диагноз НАЖБП, были исключены из исследования на основании данных МРС, спектр одного из пациентов представлен на рисунке 1. Во всех этих случаях при МРС выявлено, что значение концентрации жира в печени укладываются в рамки нормы (концентрацию жира $3,5 \pm 2,5\%$), несмотря на отмеченную при УЗИ жировую инфильтрацию печени. 10 пациентов были исключены из наблюдения в основных группах в связи с декомпенсацией СД.

Таким образом протонная МРС печени выполнена 80 пациентам (40 мужчин, 40 женщин), средний возраст которых составил 48 ± 11 лет, и 15 здоровым добровольцам (10 мужчин, 5 женщин), средний возраст – 27 ± 5 лет и 10 пациентам исключенным из исследования (4 мужчин, 6 женщин), средний возраст – 45 ± 8 лет.

В данном исследовании использовалась одновоксельная спектроскопия в связи с диффузным характером жировой инфильтрации паренхимы печени у всех 80 обследованных пациентов.

Всем пациентам проводилось стандартное исследование брюшной полости, включавшее в себя: три последовательности T2-взвешенных изображений в трех перпендикулярных плоскостях, для позиционирования спектрального вокселя, две последовательности T1-взвешенных изображений в «фазе» и в «противофазе» для оценки распределения жира в паренхиме печени.

Для проведения исследований был выбран размер вокселя $1 \times 1 \times 1,5$ см. Такой объем ткани позволял получить хорошее соотношение сигнал-шум (на уровне 80%), учитывая аппаратные особенности томографа. В эксперименте был подобран протокол: TE (время эхо) – 50 мс, TR (время релаксации) – 3000 мс для исключения влияния T1-взвешенности, синхронизацией по дыханию с использованием триггера (количество повторений – 32). Данный протокол обеспечивал оптимальный уровень и качество сигнала в эксперименте.

В данном исследовании у части пациентов (15 человек) исследование выполнялось с задержкой дыхания длительностью 16 секунд. Учитывая, большое количество задержек дыхания на один протокол (порядка 8-10) и разный характер дыхательных движений пациентов, невозможно было гарантировать стабильность совмещения вокселя с выбранным участком паренхимы печени.

Для оценки воспроизводимости методики одновоксельной протонной МРС исследование проводилось у пятнадцати здоровых добровольцев и десяти пациентов, исключенных из исследования.

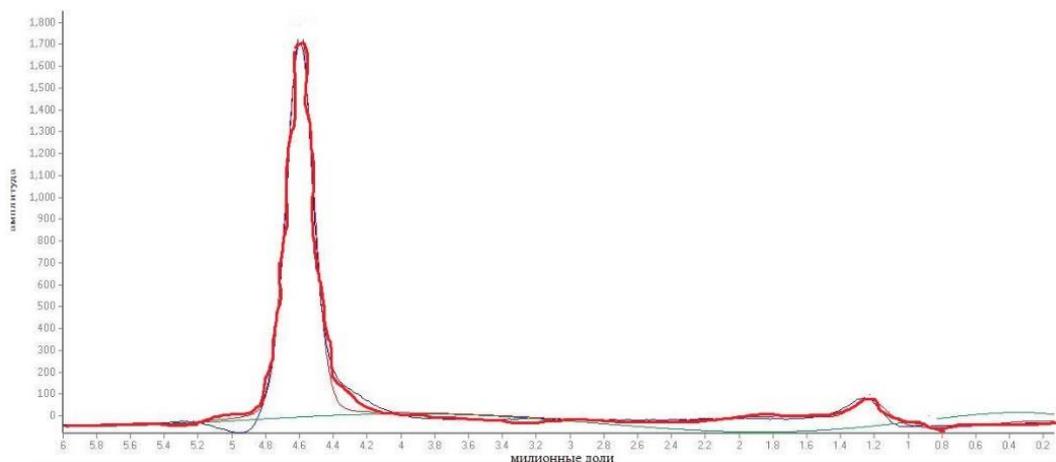


Рисунок 1 – Спектр протонной МР-спектроскопии добровольца с нормальным уровнем жира в печени (4,4%). Первый высокий пик отражает содержание воды в паренхиме органа, второй низкий пик – суммарное содержание жира

Для снижения количества артефактов на спектре и уменьшения толщины линий спектра у всех испытуемых, в том числе и добровольцев, при позиционировании вокселя избегали крупные сосуды (печеночные артерии и вены), а так же желчные протоки, так как попадание их в исследуемый объем приводило к выраженной деформации линий спектра, связанной с движущимися протонами метаболитов, находящихся в крови и желчи.

Место первичного позиционирования вокселя выбиралось на T1-взвешенных изображениях «в противофазе» в области наибольшего снижения сигнала от паренхимы печени. При каждом исследовании выполняли оценку правильности размещения вокселя по T2-взвешенным изображениям (избегая крупные сосуды и желчные протоки) во всех трех анатомических плоскостях, и качества спектров (т.е. отношение сигнал-шум).

Далее, в течение примерно 20 минут, выполняли обработку спектральных данных каждого пациента с помощью стандартной программы томографа.

Концентрацию жира рассчитывали из интегральных площадей пиков по стандартизированной формуле – $(S_2 / S_1 + S_2) \times 100$, где S_1 – это площадь под кривой пика воды, а S_2 – это сумма площадей под кривыми пиков жира на 0,9, 1,3 и 2,0 ppm.

Протонную МРС всем пациентам со стеатозом печени и стеатогепатитом выполняли до лечения и после шести месяцев терапии. И в первом и в повторном измерении для стандартизации протокола позиционирование вокселя у всех пациентов совпадало по местоположению.

15 пациентам было выполнено морфологическое исследование печени для оценки точности методики МРС в определении содержания жира в печени.

Статистическая обработка данных

При статистическом анализе полученных данных решались следующие задачи: формирование групп пациентов по выбранным критериям, оценка различий в количественных показателях внутри групп и между группами; оценка корреляции между показателями.

В ходе исследования применяли следующие процедуры и методы статистического анализа:

- определение числовых характеристик переменных;
- оценка соответствия эмпирического распределения количественных переменных теоретическому закону нормального распределения по критерию Колмогорова-Смирнова;
- оценка значимости различий средних значений количественных показателей в зависимых выборках по Вилкоксоу;
- оценка значимости различий средних значений количественных показателей в независимых выборках по критерию Манна-Утти;
- оценка параметрической корреляции методом корреляционного анализа по критерию Спирмена;
- результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$;
- данные описательной статистики представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% квартилей.

При этом использовались стандартные методики, широко освещенные в литературе.

Статистический анализ результатов исследования выполняли с использованием пакетов прикладных программ: Statistica 8.0 for Windows - для статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оптимизация методики протонной МРС печени

Проверка воспроизводимости методики

В группе здоровых добровольцев для определения воспроизводимости при первом исследовании выполненном первым исследователем концентрация жира в печени в среднем по группе составила $5,3 \pm 2,5\%$ (нижний и верхний квартили 2,4% и 5,3%). Также обследованы 10 пациентов, исключенных из основных групп, в среднем в этой группе концентрация жира в печени составила $16 \pm 3,4\%$ (нижний и верхний квартили 10,3% и 21,5%). У каждого отдельного исследуемого концентрация жира в печени определялась в пяти вокселях, три из них были расположены в правой доле печени, два - в левой доле, данные, полученные с пяти вокселей

изменялись в пределах 0,4-0,8% (менее 1%), что подтверждает диффузное распределение жира в паренхиме печени, стандартная ошибка составила 0,24% ($p=0,012$).

При повторном исследовании здоровых добровольцев первым исследователем концентрация жира в печени в среднем составила $5,1 \pm 2,1\%$ (нижняя и верхняя квартили 2,1% и 4,9%), коэффициент корреляции между исследованиями первого исследователя составил: $r=0,95$ ($p=0,0001$), стандартная ошибка повторяемости составила 1,73%, стандартная ошибка внутри одного исследования составила 0,11%. При исследовании группы здоровых добровольцев вторым исследователем концентрация жира в группе составила $4,8 \pm 2,9\%$ (нижняя и верхняя квартили 2,3 и 5,8%), при повторном исследовании – $5,0 \pm 2,9\%$ (нижняя и верхняя квартили 2,3 и 5,8%), коэффициент корреляции внутри исследования: $r=0,97$ ($p=0,0001$), стандартная ошибка повторяемости составила 1,63%, стандартная ошибка внутри одного исследования составила 0,15%. При сравнении результатов, полученных первым и вторым исследователями, коэффициент корреляции $r=0,91$ ($p=0,0001$), ошибка воспроизводимости методики составила $1,9\% \pm 0,8\%$. Данные представлены на графике 1.

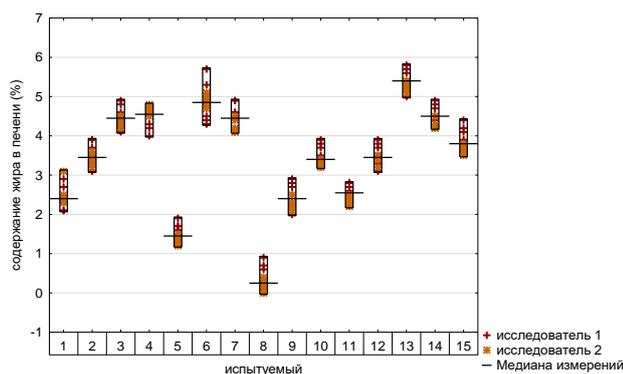


График 1 – Значение концентрации жира в печени у здоровых добровольцев при повторных измерениях двумя исследователями

При повторном исследовании группы исключенных больных первым исследователем концентрация жира в печени в среднем составила $15,5 \pm 3,1\%$ (нижняя и верхняя квартили 9,6% и 20,2%), коэффициент корреляции между исследованиями первого исследователя составил $r=0,94$ ($p=0,002$), стандартная ошибка повторяемости составила 2,15%, стандартная ошибка внутри одного исследования 1,34%. При исследовании группы больных вторым исследователем концентрация жира в группе составила $15,4 \pm 3,5\%$ (нижняя и верхняя квартили 9,3% и 19,8%), при повторном исследовании – $15,7 \pm 3,4\%$ (нижняя и верхняя квартили 9,6% и 20,1%), коэффициент корреляции внутри исследования: $r=0,95$ ($p=0,0003$), стандартная ошибка повторяемости составила 1,93%, стандартная ошибка внутри одного исследования – 1,26%. При сравнении результатов, полученных первым и вторым исследователями, коэффициент корреляции

$r=0,95$ ($p=0,0002$), ошибка воспроизводимости методики составила $2,3\pm 0,5\%$. Данные представлены на графике 2.

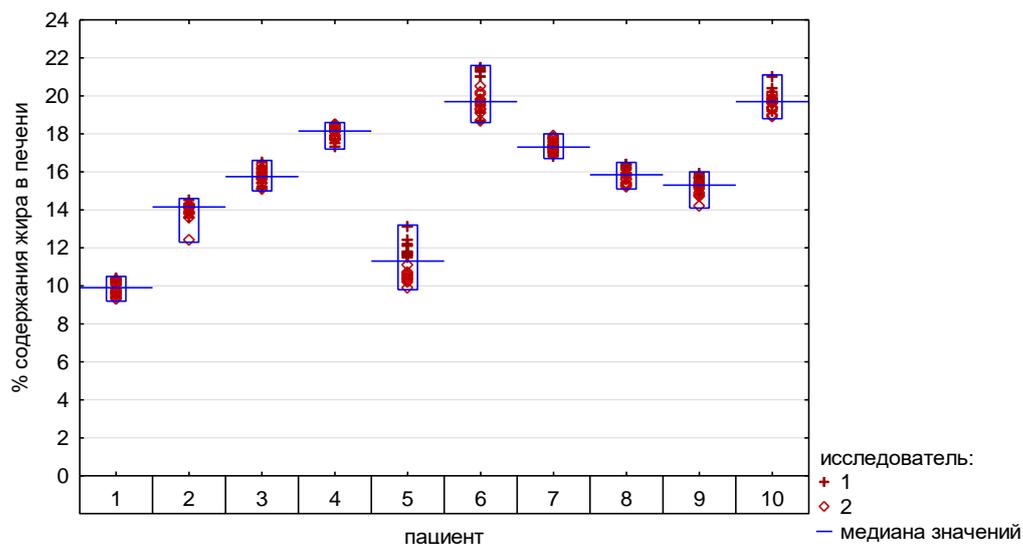


График 2 – Значение концентрации жира в печени у пациентов при повторных измерениях двумя исследователями

Таким образом была продемонстрирована и высокая внутриследовательская и межисследовательская воспроизводимость методики МРС в оценке содержания жира в печени. Это позволяет использовать эту методику для обследования пациентов с НАЖБП.

Оптимизация методики синхронизации по дыханию

У 15 пациентов со стеатозом печени выполнялась отработка методики задержки дыхания. У этих пациентов спектральное исследование, проведенное до начала терапии выполнялось по двум методикам: с задержкой дыхания и с использованием триггера. Спектры регистрировались в течение одного обследования с интервалом 20 минут.

Получено, что среднее значение содержания жира в печени в протоколе с задержкой дыхания составляло $21,9\pm 13\%$, а в спектроскопическом протоколе с использованием триггера – $20,6\pm 14\%$, представлено на графике 3. Статистически значимых различий получено не было, рассчитанный коэффициент корреляции составляет – $r=0,93$ ($p<0,05$). Таким образом, имеется возможность собирать спектральные данные как при задержке дыхания, так и с использованием триггерной синхронизации.

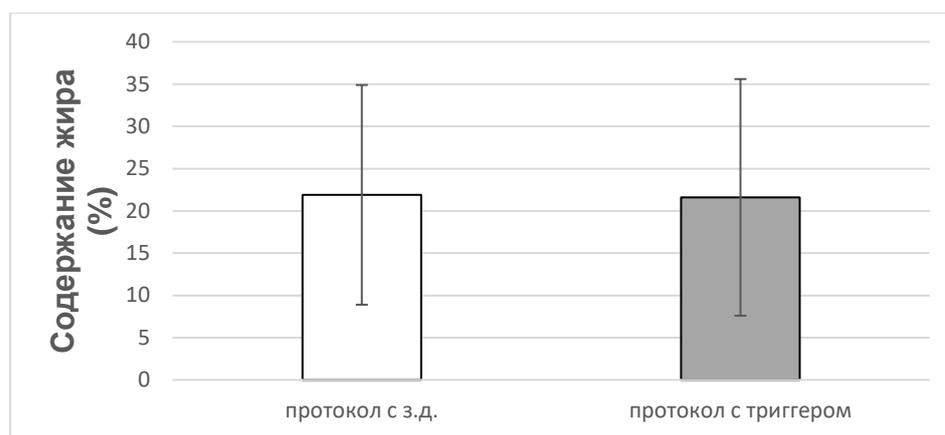


График 3 – Значение концентрации жира в печени у пациентов в протоколе с задержкой дыхания и по результатам протокола с триггером. Результаты указаны в среднем с указанием стандартного отклонения

Оценка точности метода протонной МРС

Для оценки диагностической точности метода протонной МРС при НАСГ нами проведено сравнение результатов инструментального обследования пациентов тремя методиками: пункционной биопсии, протонной МРС, мультиспиральной компьютерной томографии. Был проведен корреляционный анализ полученных данных.

У всех 15 пациентов с НАСГ, перенесших биопсию, выявлена жировая инфильтрация печени. Факт жировой инфильтрации печени подтвержден как данными биопсии, так и протонной МРС, данные представлены в графике 4.

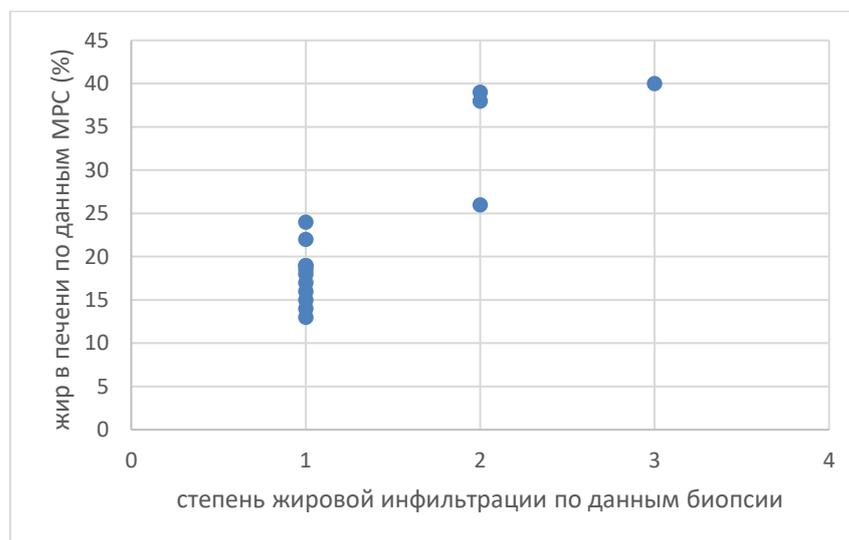


График 4 – Сравнение степени жировой инфильтрации печени по результатам биопсии и содержание жира по результатам МРС

Поскольку пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» при оценке наличия жировой инфильтрации, то можно констатировать достоверность применения методов

КТ и протонной МР-спектроскопии при диагностике этого заболевания, однако, использование для этих целей метода КТ не целесообразно в связи со сложностью измерений. Среднее количество жира в печени оцененное методом протонной МРС составило $22,6 \pm 9,2\%$ (нижний и верхний квартили, 17.5% и 27.7%). Среднее количество жира по результатам биопсии составило $20,2 \pm 8,7\%$ (нижний и верхний квартили, 16.5%, 28.7%). На графике 5 показана высокая положительная достоверная корреляция была получена между значениями относительных уровней содержания жира, измеренных с помощью протонной МРС и при пункционной биопсии $r = 0,91$, $p < 0,0001$.

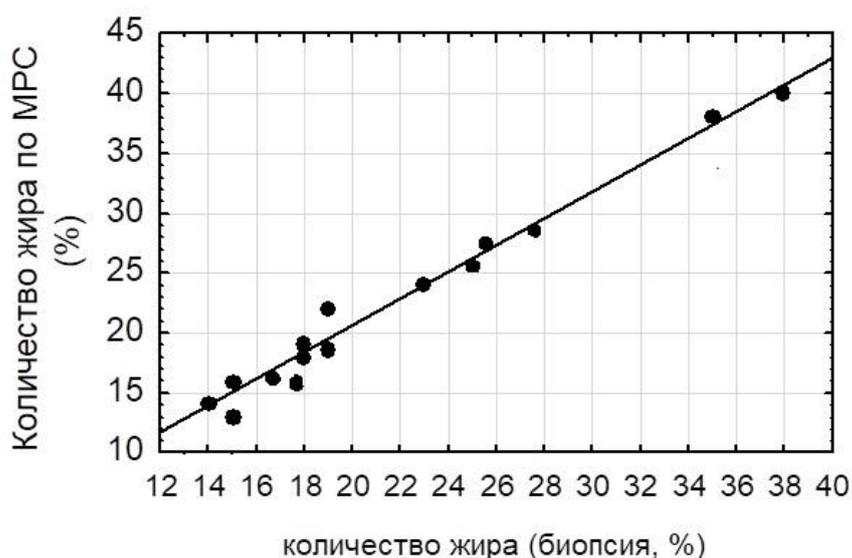


График 5 – Корреляция значений количества жира в печени, измеренного методикой протонной МРС и данных пункционной биопсии печени

Результаты МРС в группе пациентов со стеатозом печени

У всех пациентов первой группы в количестве 37 человек концентрация жира в печени оценивалась дважды: до начала лечения и по истечении 6 месяцев лечения. Пациенты получали эслидин (метионин 100 мг, липоид ППА-400 – 300 мг) по 2 капсулы 3 раза в сутки на фоне сбалансированной гипокалорийной диеты, направленной на снижение веса, и умеренной физической активности. Снижение веса в этой группе составляло 7%, ИМТ в начале лечения составлял – $33,5 \pm 6,3$, через 6 месяцев после начала лечения – $31,1 \pm 5,2$.

В этой группе пациентов содержание жира в печени по результатам МРС варьировала от 7,5% до 58,4%, среднее значение составило $22,4\% \pm 11,5\%$ (нижняя и верхняя квартили 14,9% и 28,7%). При этом концентрация жира в печени у 15 пациентов колебалась от 7,5% до 20%, у 14 пациентов – от 20% до 35%, в 4 случаях превышала 35% (рис. 8,9,10). При регистрации спектральных характеристик после комбинированной терапии, концентрация жира в печени варьировала от 1,5% до 43,7%, в среднем составляла $13,5 \pm 10\%$ (нижняя и верхняя квартили -

5,54% и 18,9%). Сравнительные результаты спектральных исследований представлены на графике 6.

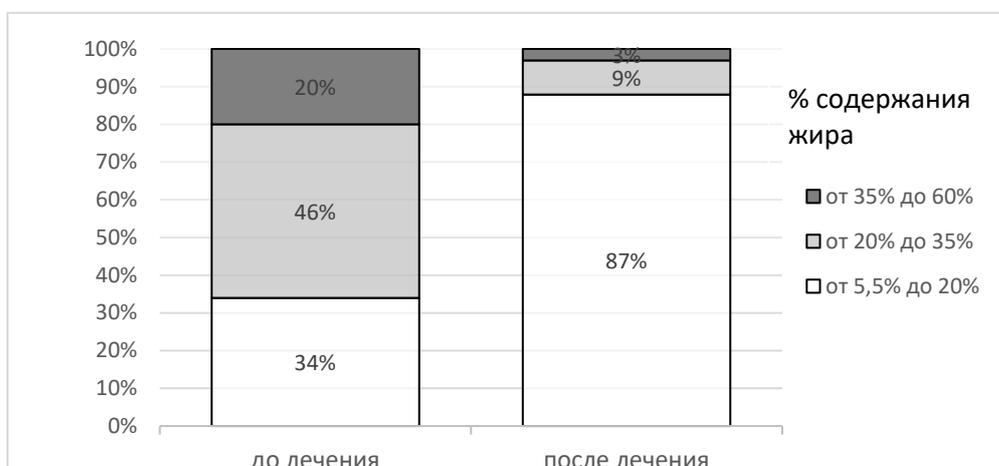


График 6 – Содержание жира в печени в первой группе пациентов до начала лечения и по истечении 6 месяцев, в процентах от общего количества пациентов в группе

Снижение содержания жира до нормальных значений выявлено у 18 пациентов (60%), у 7 пациентов (23%) выявлено снижение более чем в два раза и не было выявлено у 5 пациентов (17%). При подробном опросе выяснено, что эти 5 пациентов не соблюдали рекомендованной диеты и режима физической активности, что и объясняет отсутствие изменений. В целом, между подгруппами разница содержания жира в печени, показанное методом протонной МРС до и после лечения была статистически достоверна (Критерий Вилкоксона, $p < 0,001$), представлена на графике 7.

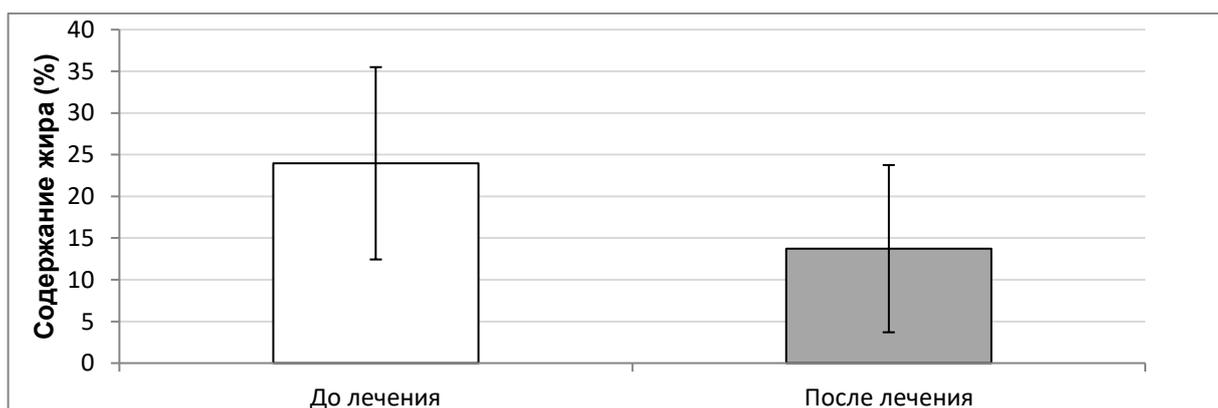


График 7 – Изменение концентрации жира в печени пациентов 1 группы до и после лечения. Приведены показатель среднего со стандартным отклонением до лечения, и медианы с обозначение верхнего и нижнего квартиля после лечения

В наших исследованиях получено достоверное снижение содержания жира при стеатозе на фоне снижения веса на 5-7 % в течение 6 месяцев. Причем, у пациентов, не соблюдавших условия исследования (диета + физические нагрузки) и не добившихся снижения веса, не

выявлено снижения содержания жира по данным МРС. Это демонстрирует возможность применения методики МРС для оценки приверженности пациентов со стеатозом печени рекомендованному лечению.

Результаты МРС в группе пациентов с НАСГ

У всех пациентов второй группы в количестве 33 человек концентрация жира в печени оценивалась дважды: до начала лечения и по истечении 6 месяцев лечения.

Пациенты с НАСГ в течение всего периода наблюдения получали урсофальк и метформин в терапевтических дозах, соблюдали гиполипидемическую диету. Значимых изменений ИМТ в этой группе пациентов получено не было, несмотря на проводимую терапию и модификацию образа жизни. ИМТ составлял $34 \pm 5,2$.

В группе пациентов со стеатогепатитом содержание жира в печени по результатам протонной МРС варьировала от 10,5% до 60%, в среднем составила $28,86 \pm 19\%$ (рис.21). При этом концентрация жира в 10 случаях колебалась от 5,5% до 20%, в 15 случаях отмечена в интервале 20-35%, в 6 случаях – в интервале 35-60%, данные представлены на графике 8.

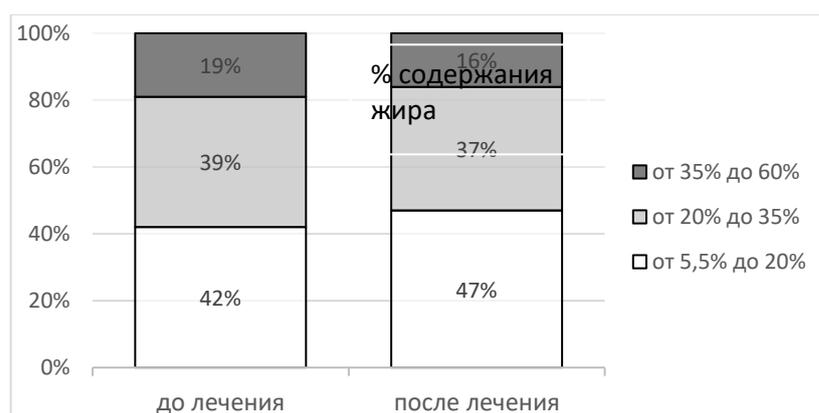


График 8 – Содержание жира в печени в группе пациентов с неалкогольным стеатогепатитом до начала лечения и по истечении 6 месяцев, в процентах от общего количества пациентов в группе

Статистически значимых различий между содержанием жира в печени в группе пациентов с неалкогольной жировой инфильтрацией и НАСГ не было выявлено ($p=0,18$).

При повторном обследовании содержание жира в печени по результатам протонной МРС варьировала от 7,5% до 60% и, в среднем, составляла $26,7 \pm 15\%$. У 29 пациентов на фоне гиполипидемической диеты и вышеуказанной терапии снижения концентрации жира в печени до нормальных значений не наблюдалось. При этом у 7 пациентов отмечена нормализация биохимических показателей, а у 19 – значительное снижение АЛТ. В то же время, у 8 пациентов произошло снижение концентрации жира в печени около 20% от исходного значения, и

находилось в пределах стандартного отклонения (не являлось статистически достоверным). У 25 пациентов этой группы статистически достоверного снижения содержания жира не отмечалось, колебание содержания жира находилось в пределах ошибки метода, что представлено на графике 9.

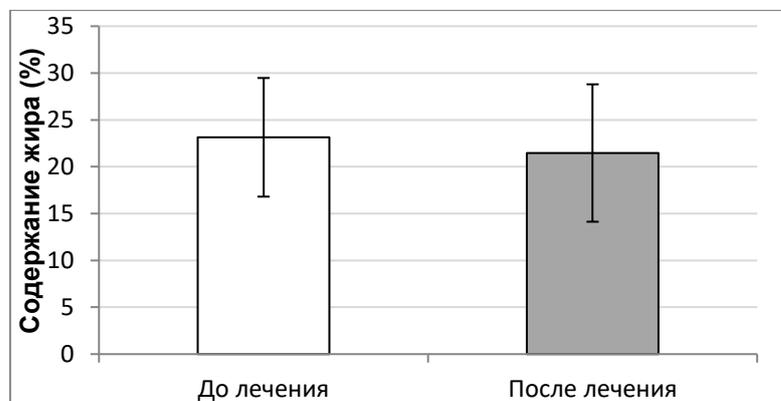


График 9 – Изменение содержания жира в печени пациентов 2 группы до и после лечения. Приведены показатель среднего со стандартным отклонением

В нашем исследовании наблюдалась разная динамика изменения содержания жира в печени в группе пациентов со стеатозом печени и в группе пациентов с НАСГ. Подобные различия, в первую очередь, могут быть связаны со структурными изменениями паренхимы органа из-за развивающегося воспаления, это, в свою очередь приводит к замедлению выведения жира. В патогенезе НАСГ на первом месте находит активность воспаления паренхимы. Следует отметить, что в работах, посвященных оценке динамики изменений в паренхиме печени, контрольное исследование проводят не ранее чем через 8-12 месяцев после начала лечения. Вероятно, основным критерием ранней оценки эффективности лечения НАСГ должны выступать другие методики.

Резюмируя результаты исследований групп пациентов со стеатозом печени и НАСГ можно утверждать, что методика протонной МРС может быть применена при оценке эффективности терапии этих патологических состояний.

Современный этап развития метода МРТ дает основания предполагать, что в ближайшем будущем она может занять одно из ведущих мест в диагностике НАЖБП. Использование протонной спектроскопии печени в рамках стандартного МРТ обследования с целью оценки степени жировой инфильтрации, представляется обоснованным и перспективным.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная нами оптимизированная методика выполнения протонной МРС позволяет получить воспроизводимые результаты, высокий уровень повторяемости (стандартная ошибка – 0,15% в группе здоровых добровольцев и 1,26% в группе пациентов) и воспроизводимости (ошибка воспроизводимости методики – $1.9\% \pm 0,8\%$ в группе здоровых добровольцев и $2,3\% \pm 0,5\%$ в группе пациентов).

2. Сравнение данных протонной МРС с результатами биопсии больных с неалкогольной жировой болезнью печени показало достоверность метода в выявлении жира в печени и при оценке степени выраженности жировой инфильтрации. Коэффициент корреляции данных с результатами биопсии составил: $r = 0,94$, $p < 0,0001$.

3. В результате лечения больных со стеатозом отмечалось уменьшение содержания жира в печени по данным МРС (с $22,4 \pm 11,5\%$ до $13,5 \pm 10\%$, $p < 0,001$). У 18 пациентов отмечалась нормализация содержания жира в печени ($< 6,5\%$). Достоверного снижения содержания жира в печени по данным МРС в печени у пациентов с НАСГ по прошествии 6 месяцев терапии выявлено не было (до начала лечения – $28,86 \pm 19\%$, через 6 месяцев – $26,7 \pm 15\%$, при $p = 0,19$).

4. МРС может быть использована для оценки терапии пациентов со стеатозом печени в шестимесячный срок. Ранняя оценка эффективности лечения у пациентов НАСГ с помощью МРС нецелесообразна.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Представленный в работе оптимизированный протокол односельной спектроскопии с триггерной методикой синхронизации по дыханию, и аппаратная коррекция T2-релаксации позволяет использовать одновоксельную спектроскопию для получения достоверных и воспроизводимых результатов при протонной МРС печени и может быть использован для динамической оценки степени жировой инфильтрации у больных с НАЖБП.

2. При отсутствии вирусной инфекции клинических, лабораторных признаков гепатита, фиброзных изменений паренхимы печени по результатам МРС возможно подтвердить диагноз НАЖБП и исключить необходимость выполнения пункционной биопсии при нормальном уровне маркеров цитолиза печени.

3. Выполнение протонной МРС печени показано всем пациентам с НАЖБП при доступности соответствующего оборудования.

4. Выявление низкого содержания жира в печени (менее 5,0-6,5%) по данным протонной МРС ставит под сомнение диагноз НАЖБП и требует дальнейшего обследования пациента.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Shiryayev, G.A.** Using localized proton magnetic resonance spectroscopy AAR criteria for diagnosis obesity-related nonalcoholic fatty liver disease / **G.A. Shiryayev, M.A. Shariya** // European Congress of Radiology-ECR 2012. – 2012. DOI: 10.1594/ecr2012/C-0117.
2. **Shiryayev, 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. Shiryayev, 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. **Shiryayev, 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. Shiryayev, 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 [**Scopus**]
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>. [**Scopus**]
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. [**ВАК**]
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. [**Scopus**]
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 [**ВАК**]

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. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липиды высокой плотности
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СД – сахарный диабет
ТГ – триглицериды
УЗИ – ультразвуковое исследование