

А.М. Титова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин

## T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия печени в количественной оценке перегрузки железом

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Для объективной количественной оценки перегрузки организма железом 60 пациентам, страдающим гемохроматозами различного генеза, выполнена T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия печени. Результаты последней сравнивались с концентрацией ферритина сыворотки крови, являющейся на сегодняшний день наиболее распространенным маркером перегрузки железом. Установлено, что T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия является неинвазивной, высокоэффективной методикой объективной количественной оценки перегрузки железом у пациентов гематологического профиля в сравнении с показателем сывороточной концентрации ферритина, не являющимся специфичным. На изменение последнего могут влиять воспалительные и неопластические процессы в организме, часто встречающиеся у пациентов онкогематологического профиля. По данным T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии печени все пациенты были разбиты на две группы: с перегрузкой железом печени и с отсутствием перегрузки, последних среди общего числа обследованных оказалось 13,3%. Объяснением повышения концентрации ферритина сыворотки крови этих больных стало наличие выявленных очагов воспаления в организме. У большей части пациентов (86,6%) перегрузка железом была подтверждена данными T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии. Однако при каждой степени перегрузки не определялось четкой закономерности пропорционального повышения концентрации ферритина сыворотки крови и интенсивности патологических изменений, выявленных по данным магнитно-резонансной T2\*-релаксометрии. Таким образом, ферритин не может оставаться надежным маркером перегрузки железом. В целом магнитно-резонансная T2\*-релаксометрия дает наиболее точную оценку степени перегрузки железом печени. Магнитно-резонансную T2\*-релаксометрию целесообразно включить в протокол обследования пациентов при подозрении на наличие перегрузки железом.

**Ключевые слова:** T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия, магнитно-резонансная томография, перегрузка железом, гемохроматоз, ферритин, печень, гемотрансфузия, миелодиспластический синдром, талассемия, первичный миелофиброз, апластическая анемия.

**Введение.** Перегрузка железом – патологическое состояние, которое характеризуется количественным увеличением в организме элементного железа, сопровождающимся повреждением органов и тканей вследствие токсического действия его избытка [2]. Перегрузка железом формируется как следствие:

– первичного (наследственного) гемохроматоза – генетически обусловленного заболевания, выражающегося в избыточной абсорбции элемента из желудочно-кишечного тракта с последующим отложением в органах и тканях;

– многократных трансфузий эритроцитарной массы и/или наличия неэффективного эритропоэза, характерного для больных с некоторыми формами наследственных гемолитических анемий ( $\beta$ -талассемия, серповидно-клеточная анемия) и миелодиспластическими синдромами [1].

Для профилактики и лечения перегрузки железом используют хелаторы ионов железа – препараты, связывающие ионы железа и способствующие их выведению из организма. Однако данные препараты имеют ряд побочных эффектов, в связи с чем их назначение должно быть строго аргументировано.

Железо в разной степени откладывается во всех органах и тканях, при магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) качественная оценка перегрузки легко осуществима для печени, сердца, поджелудочной железы, костного мозга, селезенки, гипофиза и прочих органов. Однако наибольший интерес для клинициста и лучевого диагноста представляет количественная оценка перегрузки железом печени [10].

Печень является основным органом для депонирования железа и обладает наибольшей способностью хранения его избытка [6]. Именно количественное определение железа в печени дает представление об общей перегрузке железом всего организма и рассчитывается по формуле Angelucci:

Общая нагрузка железом организма = 10,6 the LIC (мг/г) [11].

Концентрация ферритина сыворотки крови является наиболее широко используемым в мире биомаркером перегрузки железом, в первую очередь из-за низкой стоимости, однако данный показатель не является специфичным в связи с тем, что на его колебания влияют воспалительные и неопластические процессы, кроме того, нет закономерности пропорционального повышения уровня концентрации ферритина крови и степени перегрузки железом [3].

В настоящее время для неинвазивной количественной оценки концентрации железа в тканях ор-

ганизма используется МРТ, являющаяся основным стандартом диагностики данной патологии [4]. Диагностика основана на обнаружении в тканях отложений гемосидерина. Гемосидерин является продуктом распада ферритина, в своем составе он содержит трехвалентное железо, которое является ферромагнетиком и благодаря наличию которого создается гетерогенность магнитного поля, способствующая ускорению релаксации окружающих протонов водорода.

Для расчета времени релаксации окружающих ионы железа протонов используют градиентную мультиэхопоследовательность (GRE) с измерением параметра T2\* (T2 со звездочкой), отражающую время спада интенсивности сигнала от исследуемой ткани (измеряется в миллисекундах, мс), методика вычисления концентрации железа с использованием T2\* получила название T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия [7].

**Цель исследования.** Сопоставление данных T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии с концентрацией ферритина сыворотки крови у пациентов с перегрузкой железом для оценки эффективности методики T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии печени как основополагающей в диагностике перегрузки железом организма.

**Материалы и методы.** Проанализированы результаты T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии печени 60 пациентов с предполагаемой перегрузкой железом. В исследовании приняли участие 38 мужчин и 22 женщины в возрасте 44,8±1,5 года. Показатель концентрации ферритина сыворотки крови у всех пациентов получен не ранее одного месяца до выполнения МРТ. Распределение нозологических форм заболеваний пациентов представлено в таблице 1.

Таблица 1

Состав нозологических единиц в обследуемой группе пациентов

Заболевание	Количество пациентов	
	абс. число	%
Талассемия	9	15
Миелодиспластический синдром	14	23,3
Апластическая анемия	9	15
Первичный гемохроматоз	10	16
Первичный миелофиброз	8	13,3
Лимфопролиферативные заболевания	2	3,3
Миелопролиферативные заболевания	6	10
Другие неуточненные заболевания	2	3,3

Исследования проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе «Magnetom Espree» фирмы «Siemens» (Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с применением поверхностной матричной катушки для тела.

Для печени сканирование осуществляется на задержке дыхания, в аксиальной плоскости, срез

проходил через участки, наиболее обедненные интерстициальными элементами, с большим массивом паренхимы (как правило, сегменты S7, S8), с применением 12 минимально отличающихся друг от друга значений TE (1,3; 2,5; 3,6; 4,8; 5,9; 7,1; 8,3; 9,4; 10,6; 11,7; 12,9; 14,1 мс), TR – 200 мс, толщина среза – 10 мм. Выбирался наиболее бессосудистый участок паренхимы площадью не менее 2 см<sup>2</sup> – region of interest (ROI) (рис. 1), строился график спада интенсивности сигнала (рис. 2). Далее с использованием встроенного приложения Mean Curve высчитывали время спада интенсивности МР-сигнала, время T2\* и соответствующую ему концентрацию железа LIC=0,03×R2\*+0,74 (по M.W. Garbowski [5]).



Рис. 1. Выбор ROI в печени

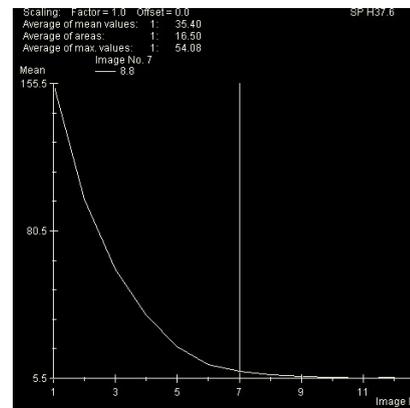


Рис. 2. График падения интенсивности МР-сигнала от выбранного ROI в печени

Результаты представлены в виде медианы (ME) и межквартильного интервала (LQ–UQ), для сравнения которых использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считался уровень p<0,05.

**Результаты и их обсуждение.** По результатам T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии печени пациенты были разбиты на две группы.

В первую группу вошли 8 (13,3%) человек, у которых перегрузки печени железом выявлено не было. Вторую группу составили 52 (86,7%) пациента с перегрузкой железом. Во вторую группу вошли:

- 21 (35%) пациент с перегрузкой печени железом лёгкой степени выраженности;
- 19 (36%) пациентов с умеренно выраженной перегрузкой печени железом;
- 12 (20%) пациентов с тяжелой перегрузкой печени железом.

Пять человек из первой группы не имели гемотрансфузионного анамнеза и пришли на исследование после положительной генетической пробы на наследственный гемохроматоз, остальные 3 пациента находились на начальных этапах гемотрансфузионной терапии (количество гемотрансфузий не превышало 10) и имели повышенные значения концентрации ферритина сыворотки крови, оказавшиеся во всех случаях неспецифичными, что, вероятно, указывало на сопутствующие воспалительные процессы в организме.

Данные лабораторных исследований 21 пациента были сопоставлены с результатами магнитно-резонансной T2\*-релаксометрии печени с легкой степенью выраженности перегрузки железом (время T2\*=4,5–15,4мс; LIC=2–7 мг/г) (рис. 3).

Выявлено, что у данных пациентов с нормальными, но пограничными показателями ферритина сыворотки крови уже имелась легкая степень перегрузки. В случае с одним из пациентов, сывороточный ферритин которого превышал 10500 мкг/л (значение вне области графика), можно было бы ожидать пропорционально большее значение перегрузки печени железом. Факт легкой степени перегрузки печени железом свидетельствует о наличии в организме источника воспаления.

У 19 пациентов с умеренными (средними) степенями перегрузки железом (время T2\*=2,1–4,5 мс; LIC=7–15 мг/г) также встречались как пограничные с нормой показатели ферритина сыворотки крови, так и экстремально низкие (265 мкг/л, нормальные в отсутствии патологии) для данной степени перегрузки (10,38 мг/г) значения ферритина сыворотки крови. В 84,2% случаев тенденция подъема ферритина все-таки отражала наличие перегрузки железом, однако не была им пропорциональна (рис. 4).

Среди 12 пациентов с тяжелой степенью перегрузки печени железом (время T2\* <2,1 мс; LIC > 15 мг/г) (рис. 5) также определяется случай отсутствия повышения ферритина сыворотки крови (363 мкг/л) при концентрации железа в печени 21,3 мг/г. В основном же тенденция повышения ферритина при тяжелой степени перегрузки отвечает ожиданиям, при этом в 83,3% тяжелых перегрузок печени значения ферритина были выше 2000 мкг/л.

Аналогичные результаты были получены в исследованиях, посвященных изучению применения стандартных протоколов МРТ печени и ферритина сыворотки крови, еще в 1995 г. [8], а также в более поздних исследовательских работах, в которых МРТ было выполнено уже с использованием T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии [9].

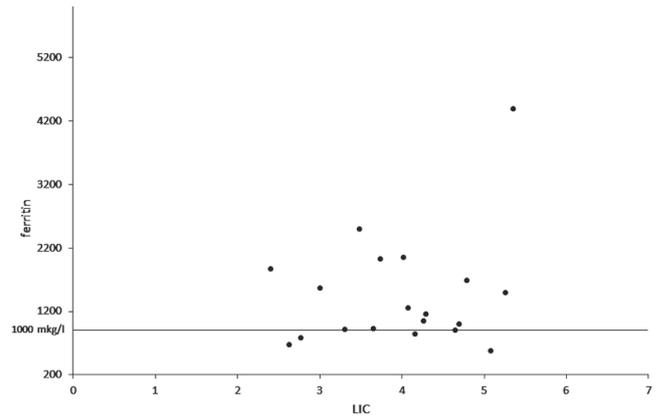


Рис. 3. Результаты T2\*-магнитно-резонансной релаксометрии у пациентов с легкой степенью перегрузки печени железом

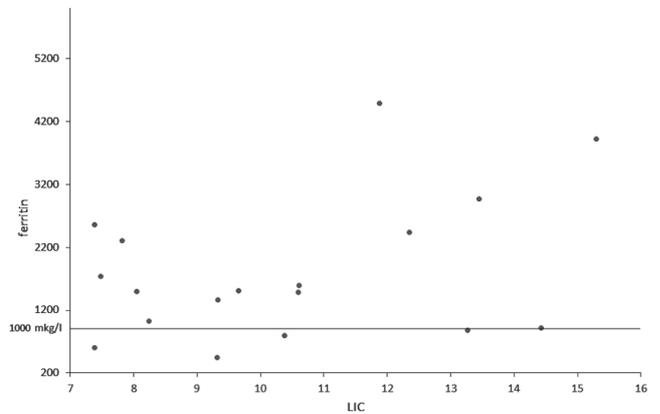


Рис. 4. Результаты МРТ у пациентов с умеренной степенью перегрузки печени железом

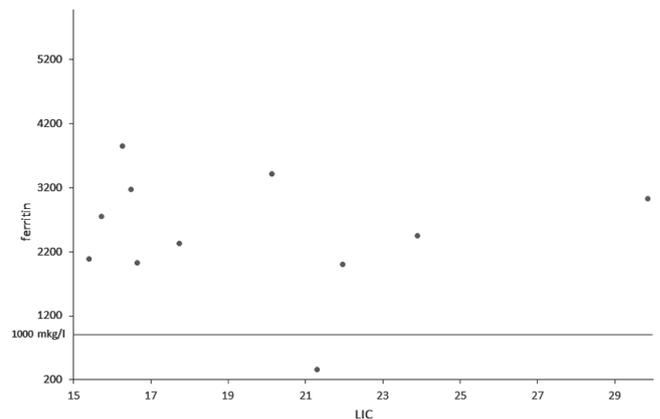


Рис. 5. Результаты МРТ у пациентов с тяжелой степенью перегрузки печени железом

**Выводы**

1. Магнитно-резонансная T2\*-релаксометрия является неинвазивной, высокоэффективной методикой объективной количественной оценки перегрузки железом у пациентов гематологического профиля в сравнении с показателем сывороточной концентрации ферритина, не являющегося специфичным.

2. Магнитно-резонансную T2\*-релаксометрию целесообразно включить в протокол обследования пациентов при подозрении на наличие перегрузки железом.

### Литература

1. Воробьев, А.И. Руководство по гематологии / А.И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 409 с.
2. Румянцев, А.Г. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей / А.Г. Румянцев, Ю.Н. Токарева. – М.: Медпрактика, 2004. – 328 с.
3. Титова, А.М. T2\*-магнитно-резонансная релаксометрия в количественной неинвазивной оценке перегрузки железом печени и сердца / А.М. Титова [и др.] // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, № 5. – С. 37–45.
4. Anderson, L. Cardiovascular T2-star (T2\*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload / L. Anderson [et al.] // European Heart Journal. – 2001. Vol. 22. – P. 2171–2179.
5. Garbowski, M.W. Biopsy-based calibration of T2\* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan / M.W. Garbowski [et al.] // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2014. – Vol. 10. – P. 16–40.
6. Kohgo, Y. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo [et al.] // Int. J. Hematol. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 7–15.
7. Liu, W. Ultrashort T2\* Relaxometry for Quantitation of Highly Concentrated Superparamagnetic Iron Oxide (SPIO) Nanoparticle Labeled Cells / W. Liu [et al.] // Magn. Reson. Med. – 2009. – Vol. 61, №4. – P. 761–766.
8. Mazza, P. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver / P. Mazza [et al.] // Haematologica. – 1995. – Vol. 80, № 5. – P. 398–404.
9. Wood, J. Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging / J. Wood // Am. J. Hematol. – 2007. – Vol. 82, № 12. – P. 1132–1135.
10. Wood, J. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects / J. Wood // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 170. – P. 15–28.
11. Wood, J. Guidelines for quantifying iron overload / J. Wood // Hematology. – 2014. – P. 210–215.

A.M. Titova, G.E. Trufanov, V.A. Fokin

### T2\*-magnetic resonance relaxometry of the liver in the quantitative assessment of iron overload

**Abstract.** For objective quantitative assessment of iron overload in 60 patients with hemochromatosis of different genesis, T2\*-magnetic resonance relaxometry of the liver was performed. The results of the latter were compared with the concentration of serum ferritin, which is by far the most common marker of iron overload. It has been established that T2\*-magnetic-resonance relaxometry is a non-invasive, highly effective method of objective quantitative assessment of iron overload in patients of the hematological profile, in comparison with the serum ferritin concentration, which is not specific, since its change can be influenced by inflammatory and neoplastic processes in The organism, often found in patients with oncohematological profile. Thus, according to T2\*-magnetic resonance relaxometry of the liver, all patients were divided into two groups: with iron overload and with no overload, the latter among the total number of subjects was 13,3%. The explanation of the increase in serum ferritin concentration in these patients was the presence of identified inflammatory foci in the body. In most patients (86,6%), iron overload was confirmed by T2\*-magnetic resonance relaxometry measurements. However, at each degree of overload, there was no clear regularity in the proportional increase in serum ferritin concentration of the intensity of pathological changes revealed by T2\*-magnetic resonance relaxometry. Thus, ferritin cannot remain a reliable marker for iron overload. In general, magnetic resonance T2\*-relaxometry provides the most accurate estimate of the degree of iron overload in the liver. T2\*-magnetic resonance relaxometry should be included in the protocol of examination of patients with suspicion of the presence of iron overload.

**Key words:** T2\*-magnetic-resonance relaxometry, magnetic-resonance imaging, iron overload, hemochromatosis, ferritin, liver, hemotransfusion, myelodysplastic syndrome, thalassemia, primary myelofibrosis, aplastic anemia.

Контактный телефон: +7-962-721-51-80; e-mail: anisa33@mail.ru