

T2* МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСОМЕТРИЯ В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ НЕИНВАЗИВНОЙ ОЦЕНКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПЕЧЕНИ И СЕРДЦА

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Титова Анна Михайловна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: anisa33@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 25.09.2017
и принята к печати 14.11.2017.*

Резюме

С целью объективной оценки перегрузки железом печени и сердца у больных с гемохроматозами различного генеза 60 пациентам была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием методики T2*- релаксометрии. Исследование проводили на высокопольном магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Было проведено сопоставление данных МРТ с лабораторными данными пациентов, а именно, с концентрацией ферритина в сыворотке крови.

В результате проведенной работы доказано, что T2* магнитно-резонансная релаксометрия является высокоэффективной методикой, в настоящее время позволяет предоставить самую точную информацию о перегрузке железом печени и сердца из неинвазивных методов исследования, и требует обязательного включения в протокол обследования пациентов при подозрении на наличие перегрузки железом, особенно при планировании терапии хелаторами железа.

Ключевые слова: Магнитно-резонансная томография (МРТ), T2* магнитно-резонансная релаксометрия, перегрузка железом, гемохроматоз, печень, сердце.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (5): 37–45.

T2 * MAGNETIC-RESONANCE RELAXOMETRY IN NON-INVASIVE QUANTITATIVE IRON OVERLOAD ASSESSMENT OF LIVER AND HEART

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

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anna M. Titova
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341
E-mail: anisa33@mail.ru

Received 25 September 2017;
accepted 14 November 2017.

Abstract

For the purpose of an objective assessment of liver and heart iron overload in patients with hemochromatosis of various genesis, 60 patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) using the T2 *-relaxometry technique.

The study was performed on a high-field magnetic resonance scanner by induction of a magnetic field of 1.5 T.

A comparison was made of the data obtained during the MRI with the laboratory data of patients, namely, the concentration of serum ferritin.

As a result of the work it was shown that the technique T2 * MR -relaxometry is effective, to date provides the most accurate information from non-invasive methods for examining iron overload, and requires inclusion in the protocol of patients with suspicion of iron overload, especially when planning therapy with iron chelators.

Key words: magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance T2 * -relaxometry, iron overload, hemochromatosis, liver, heart.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (5): 37–45.

Введение

Перегрузка железом — состояние, формирующееся вследствие гиперабсорбции железа через желудочно-кишечный тракт, а также при многократных гемотрансфузиях эритроцитарной массы нуждающимся пациентам [1].

Перегрузка железом угрожает развитием таких патологических состояний, как сердечная недостаточность, прогрессирующий фиброз печени вплоть до цирроза, нарушение толерантности к глюкозе вплоть до сахарного диабета, нарушение функции и развития гипофиза и гонад у детей [2].

Диагностика перегрузки железом у пациентов с талассемией и онкогематологическими заболеваниями в последние десятилетия приобретает все большее значение в связи с возрастающим доступом к современным методам лечения, таким как трансплантация костного мозга и высокоэффективные линии химиотерапии. Применение данных методов

лечения позволяет достигать высоких показателей продолжительности жизни, определяет необходимость в улучшении качества жизни больных.

Избыточное накопление железа в организме при разнообразных заболеваниях системы крови — предиктор неблагоприятного исхода трансплантации костного мозга, которая является наилучшим методом лечения онкогематологических пациентов и пациентов с талассемией [3].

Способами оценки перегрузки организма железом в настоящее время являются (в порядке доступности): количественный гемотрансфузионный анамнез, сывороточная концентрация ферритина, степень насыщения трансферрина, магнитно-резонансная томография (МРТ) печени и сердца, пункционная биопсия печени [4].

Исследование сывороточного уровня ферритина является общедоступным методом оценки степени перегрузки железом, однако, у гематоло-

гических больных с перегрузкой железом не существует единого порогового значения уровня сывороточного ферритина, при котором следовало бы начинать терапию хелаторами, поскольку на него также влияют воспалительные и неопластические процессы. Необходимо дополнять изучение данного показателя другими исследованиями, дающими точную количественную оценку содержания железа в жизненно важных органах [1].

Биопсия печени, хоть и является самым точным методом определения концентрации железа [5], является инвазивной, болезненной и несет потенциальный риск инфицирования. На сегодняшний день биопсия печени все больше отходит на второй план и приобретает историческое значение, повсеместно вытесняясь магнитно-резонансной томографией печени и сердца [1].

Печень в первую очередь подвержена избыточному накоплению железа. Именно поэтому концентрация железа в печени (Liver Iron Concentration/ LIC) принята стандартом для оценки общей перегрузки организма железом, и высчитывается по формуле Angelucci: Общая нагрузка железом организма (мг/кг) = $10,6 \times \text{LIC}$ (в мг/г) [4].

Оценка концентрации железа в миокарде (Myocardial Iron Concentration/MIC) производится по причине того, что перегрузка железом сердца является одной из главных причин летальности гемотранфузионно-зависимых больных [4]. Отсутствие перегрузки железом печени не говорит об отсутствии перегрузки железом сердца [6]. Перегрузка железом других органов имеет менее важное значение в клинической практике.

Физиологического механизма экскреции избыточного количества железа не существует. Хелаторы железа — единственная группа препаратов, способствующая выведению ионов железа из организма. Однако, в связи с наличием побочных эффектов у хелаторов железа, а также их высокой стоимости, необходима объективная обоснованность их назначения. Поскольку железо в организме участвует в выполнении ряда важнейших биохимических функций, избыточное хелатирование может быть опасным, т.е. мониторинг хелатирования является обязательным условием лечения.

В настоящее время для неинвазивной оценки концентрации железа в тканях и органах человека используется методика магнитно-резонансной T2*-релаксометрии. Методика основана на регистрации снижения интенсивности сигнала от участка ткани, насыщенного ионами трехвалентного железа. Для расчета содержания железа в печени и сердце используется оценка параметра времени релаксации T2*, являющегося временем поперечной

релаксации в GRE-последовательности, представляющей собой комбинацию «истинной» релаксации и релаксации T2, вызванной неоднородностью магнитного поля.

Применение методики магнитно-резонансной T2*- релаксометрии позволяет дать точную количественную оценку перегрузки организма железом, используя таблицы соответствия определенных значений T2* конкретным концентрациям железа в исследуемых органах [6, 7]. Многие исследователи [4, 8] убеждены в необходимости включения методики магнитно-резонансной T2*- релаксометрии в протокол обследования пациентов с подозрением на перегрузку железом, особенно при планировании терапии хелаторами железа.

Цель исследования

Оценить возможность использования методики магнитно-резонансной T2*-релаксометрии для объективной количественной оценки перегрузки железом печени и сердца у пациентов гематологического профиля, в качестве альтернативной или дополняющей методики, сравнить полученные данные с показателями концентрации ферритина сыворотки крови.

Материалы и методы

Магнитно-резонансная T2*-релаксометрия печени и сердца выполнена 60 пациентам с лабораторно подтвержденной перегрузкой железом. Среди них было 38 мужчин и 22 женщины. Средний возраст составил $44,8 \pm 1,5$ лет. Показатель концентрации ферритина сыворотки крови у всех пациентов получен за один месяц до выполнения МРТ.

Распределение нозологических форм заболеваний пациентов представлено в таблице 1.

Из таблицы 1 следует, что наибольшее число нозологических форм составляли пациенты с миелодиспластическим синдромом (14) и первичным гемохроматозом (10). Реже встречались пациенты с лимфопролиферативными заболеваниями, также были больные гемохроматозом неуточненного генеза.

Среди обследованных пациентов 44 (73,3%) человека имели факт трансфузии эритроцитарной массы в анамнезе, остальные 16 (26,7%) не имели.

У всех пациентов были лабораторные исследования концентрации сывороточного ферритина, а у 44 трансфузионно зависимых пациентов были данные об общем количестве перелитой эритроцитарной массы.

Исследования проводили на высокопольном МР-томографе «Magnetom Espree» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с применением поверхностной матричной катушки для тела.

Таблица 1. Нозологические формы заболеваний и количество обследованных пациентов

Заболевание	Количество пациентов	
	Абс.	%
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
Миелолипролиферативные заболевания	6	10
Другие неуточненные заболевания	2	3,3
ВСЕГО	60	100

Исследования сердца на МР-томографе выполнялось с кардиосинхронизацией, исследования выполняли на задержке дыхания. Для получения МР-изображений применяли двухкамерную позицию по короткой оси, с применением 10 минимально отличающихся друг от друга значений TE (1,93...3,5...5,2...6,9...8,7...10,4...12,1...13,9...15,6...17,3 мс), TR = 600 мс, толщина среза — 10 мм. В области межжелудочковой перегородки (МЖП) выбирали участок ткани площадью не менее 1 см² (рис.1).

После получения МР-изображений с различным временем TE строили график спада интенсивности МР-сигнала (рис.1) с использованием встроенного приложения Mean Curve, а затем по времени T2* определяли концентрацию железа в сердце: $MIC = 45 \times (T2^*) - 1,22$ [6].

Рисунок 1. Выбор ROI в сердце для построения графика падения интенсивности МР-сигнала



Для оценки содержания железа в печени МР-сканирование осуществляли на задержке дыхания при получении срезов в аксиальной плоскости, срез проходит через участки, наиболее обеднённые 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, толщиной среза — 10 мм. Выбирали наиболее бессосудистый участок паренхимы не менее 2 см² (рис.3), не менее чем на трех уровнях. Использовали встроенное приложение Mean Curve, строили график спада интенсивности МР-сигнала (рис.4). Далее исходя из величины T2* и обратной для него R2* вычисляли концентрацию железа в печени: $LIC = 0,03 \times R2^* + 0,74$ [8].

Рисунок 2. График спада интенсивности МР-сигнала от участка миокарда

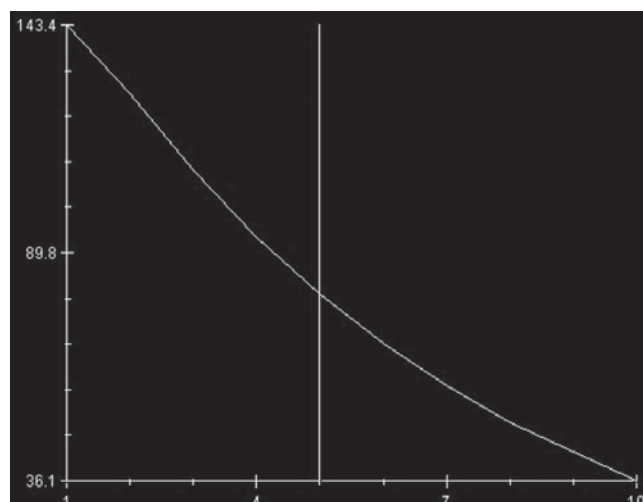


Рисунок 3. Выбор ROI в печени для построения графика падения МР-сигнала

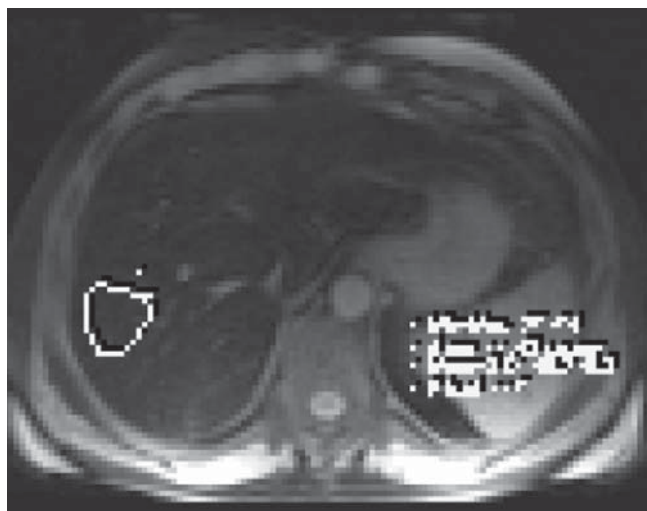
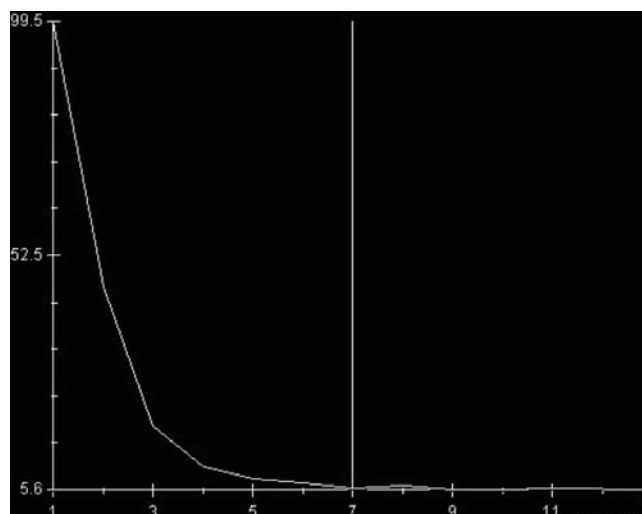


Рисунок 4. График спада интенсивности МР-сигнала от участка паренхимы печени



Результаты представлены в виде медианы (МЕ) и межквартильного интервала (LQ–UQ), с целью сравнения которых использован непараметрический критерий Манна–Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

В результате проведения магнитно-резонансной T2*-релаксометрии сердца пациенты были разбиты на две группы: I группа: с выявленной перегрузкой железом миокарда — 4 (6,6%); II группа: перегрузка железом миокарда не выявлена — 56 (93,4%).

В I группе была выявлена перегрузка железом миокарда у 4 больных (6,6%), во всех случаях перегрузка имела умеренную степень выраженности (время T2* — 10–15 мс, МПС — 1,65–2,71 мг/г).

Были сопоставлены данные лабораторных исследований (сывороточная концентрация ферритина, нормальные значения которой — до 1000 мкг/л) с концентрацией железа в миокарде у пациентов с выявленной перегрузкой железом сердца (табл. 2).

Таким образом, лишь у одного пациента наличие перегрузки железом миокарда со сред-

ней степенью выраженности не подтвердилось лабораторно, но было выявлено благодаря магнитно-резонансной T2*-релаксометрии, что потребовало немедленного назначения хелаторов железа.

Данный пациент, 27 лет, с диагнозом сидеробластная анемия, и колебаниями сывороточной концентрации ферритина 363–900 мкг/л за последний месяц (при норме до 1000 мкг/л) с более чем 100 гемотрансфузий в анамнезе, желтушными кожными покровами и повышением трансаминаз в крови, направлен на МРТ в связи с несоответствием клинической картины данным лабораторных исследований. Ниже представлены изображение участка межжелудочковой перегородки данного пациента (рис. 5) и график падения интенсивности МР-сигнала (рис. 6).

В результате проведения T2* магнитно-резонансной релаксометрии печени, пациенты были разбиты на следующие группы и подгруппы:

I группа: перегрузки железом печени не выявлено — 8 (13,3%), типичный график падения интенсивности сигнала представлен на рис. 7 (а);

Таблица 2. Сопоставление данных МРТ и лабораторных исследований

Пол и возраст пациента	Вид нозологии	Концентрация железа в миокарде (мг/г)	Концентрация ферритина в сыворотке (мкг/л)
Мужчина, 53 года	Первичный гемохроматоз	2,46	3825
Мужчина, 27 лет	Сидеробластная анемия	2,16	363-900
Мужчина, 39 лет	Талассемия	1,73	3223
Мужчина, 50 лет	Миелодиспластический синдром	2,15	2047

Рисунок 5. Контрольный участок в области межжелудочковую перегородку

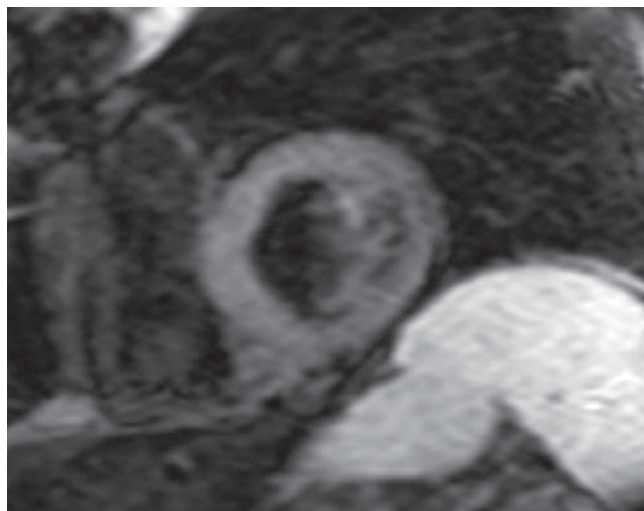


Рисунок 6. График спада интенсивности сигнала от участка в области межжелудочковую перегородку

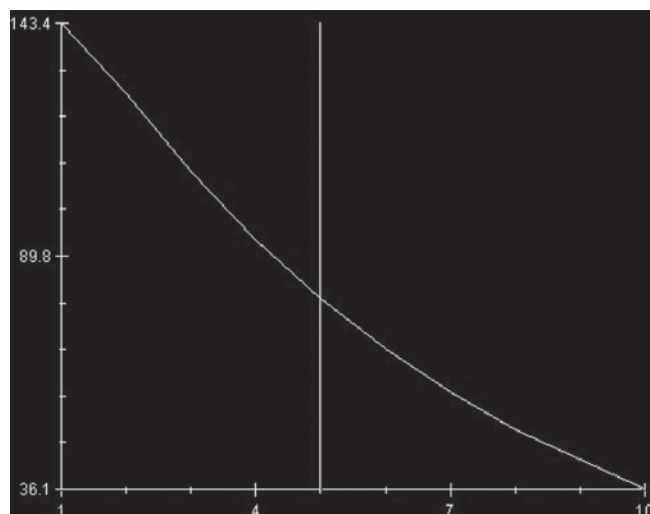
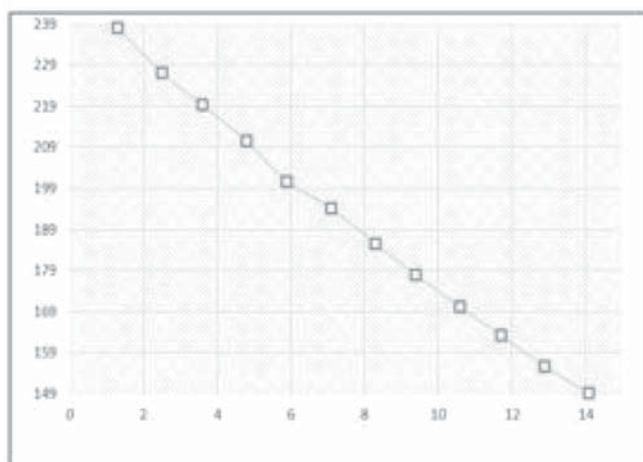
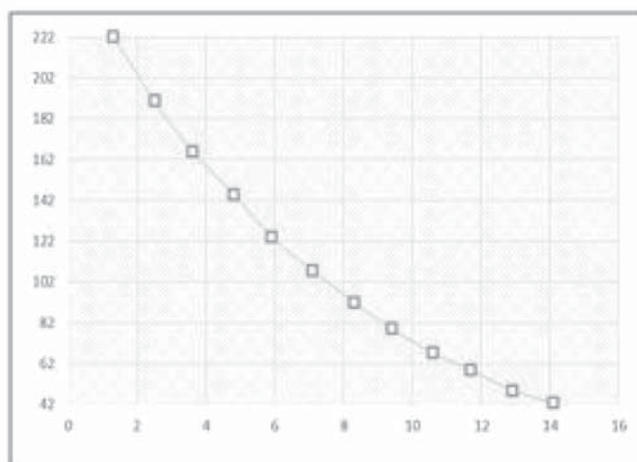


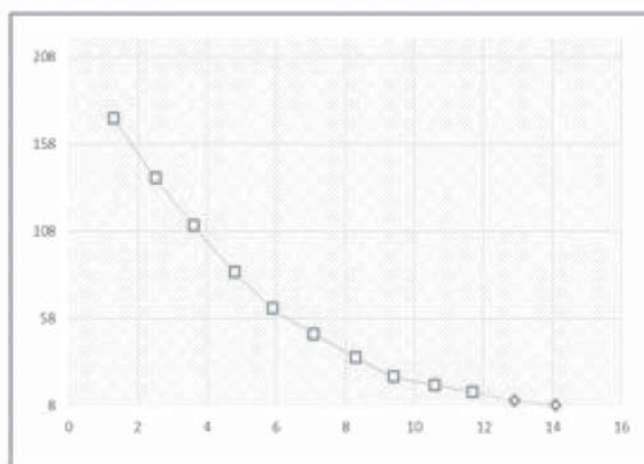
Рисунок 7. Графики падения МР-сигнала.



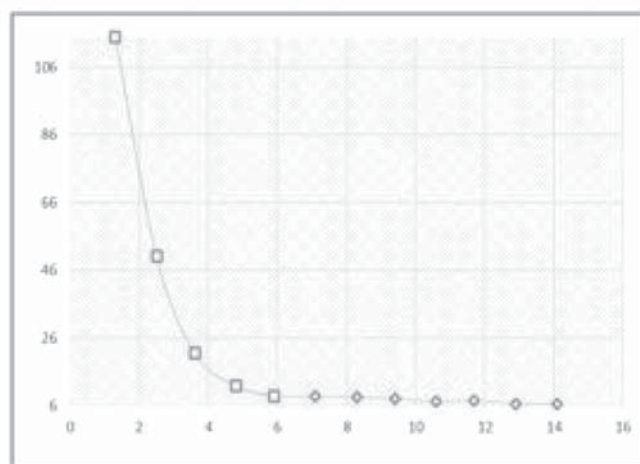
а



б



в



г

Ось Y — интенсивность сигнала, ось X — время TE. Четко прослеживается обратная зависимость: чем меньше время падения МР-сигнала, тем больше значение перегрузки железом

Таблица 3. Сопоставление данных МРТ у пациентов без выявленной перегрузки печени и лабораторных данных

Пол и возраст пациента	Диагноз	Концентрация железа в печени (мг/г)	Концентрация ферритина в сыворотке (мкг/л)
Женщина, 31 год	Гемолитическая анемия	0,24	124
Мужчина, 30 лет	Первичный гемохроматоз	1,31	1011
Мужчина, 62 года	Первичный гемохроматоз	1,31	170
Мужчина, 14 лет	Талассемия	1,0	1651
Женщина, 7 лет	Талассемия	1,21	168,5
Женщина, 57 лет	Миелодиспластический синдром	1,66	165
Мужчина, 25 лет	Первичный гемохроматоз	1,11	1051
Мужчина, 38 лет	Первичный гемохроматоз	1,31	1466

II группа: с выявленной перегрузкой железом печени — 53 (86,6%):

— перегрузка легкой степени выраженности — 21 (35% от общего числа обследованных), типичный график падения интенсивности сигнала на рис.7(б);

— умеренно выраженная перегрузка — 19 (31,6% от общего числа обследованных), типичный график падения интенсивности сигнала на рис.7 (в);

— тяжелая перегрузка - 12 (20% от общего числа обследованных), типичный график падения интенсивности сигнала на рис. 7 (г).

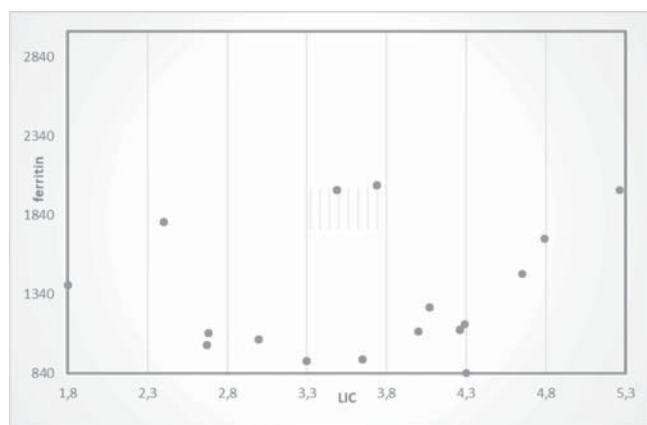
Были сопоставлены данные лабораторных исследований (сывороточная концентрация ферритина, нормальные значения которой — до 1000 мкг/л) с данными магнитно-резонансной T2* релаксометрии

печени, при которой перегрузки железом органа выявлено не было ($T2^* > 15,4$ мс, LIC > 2 мг/г). Данные представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 следует, что повышение сывороточной концентрации ферритина у 50% обследованных пациентов без перегрузки железом было неспецифическим (вероятно, указывало на сопутствующие воспалительные процессы в организме).

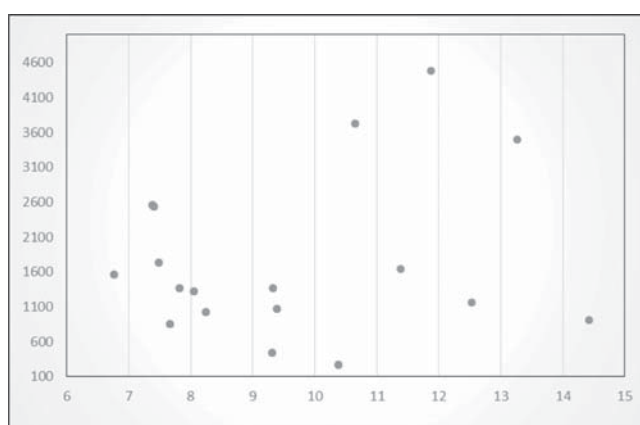
Были сопоставлены данные лабораторных исследований (сывороточная концентрация ферритина, нормальные значения которой — до 1000 мкг/л) с результатами магнитно-резонансной T2* релаксометрии печени у 21 пациента, при которой была получена легкая степень перегрузки железом органа (время $T2^* = 4,5 — 15,4$ мс; LIC = 2-7 мг/г) (график 1)

График 1. Сопоставление результатов МРТ (T2*-релаксометрии) у пациентов с выявленной легкой степенью перегрузки и данных лабораторных исследований



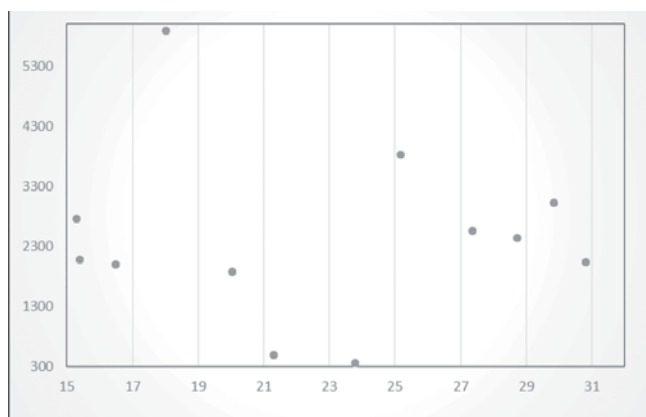
Ось X — LIC, ось Y — концентрация ферритина сыворотки крови.

График 2. Сопоставление результатов МРТ с умеренной степенью перегрузки и данных лабораторных исследований



Ось X — LIC, ось Y — концентрация ферритина сыворотки крови

График 3. Сопоставление результатов МРТ (T2*-релаксометрии) у пациентов с тяжелой степенью перегрузки и данных лабораторных исследований



Ось X — LIC, ось Y — концентрация ферритина сыворотки крови

Из данного распределения следует, что у 14,2% пациентов с нормальными, но пограничными показателями ферритина сыворотки крови уже имела 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, однако перегрузка легкой степени, вероятнее всего, свидетельствует о наличии в организме источника воспаления.

Были сопоставлены данные лабораторных исследований (сывороточная концентрация ферритина, нормальные значения которой — до 1000 мкг/л) с результатами магнитно-резонансной T2* релаксометрии печени у 19 пациентов, при которой была получена умеренная степень перегрузки железом органа: (время T2* = 2,1–4,5 мс; LIC = 7–15 мг/г) (график 2).

Из графика 2 следует, что у пациентов с умеренными (средними) степенями перегрузки железом 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 тенденции подъема ферритина все-таки отражала наличие перегрузки железом, однако не были им пропорциональны.

Были сопоставлены данные лабораторных исследований (сывороточная концентрация ферритина, нормальные значения которой — до 1000 мкг/л) с результатами магнитно-резонансной T2* релаксометрии печени у 12 пациентов, при которой была получена тяжелая степень перегрузки железом органа (время T2* <2,1 мс; LIC > 15 мг/г) (график 3).

В группе пациентов с тяжелой перегрузкой 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, 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 году [9], а также более поздних исследовательских работах, в которых МРТ было выполнено уже с использованием T2*-релаксометрии [10].

Вывод

Магнитно-резонансная T2*-релаксометрия является неинвазивным, высоко эффективным методом объективной количественной оценки перегрузки железом у пациентов гематологического профиля, в сравнении с показателем сывороточной концентрации ферритина, не являющимся специфичным. Магнитно-резонансную T2*-релаксометрию целесообразно включить в протокол обследования пациентов при подозрении на наличие перегрузки железом, особенно при планировании терапии хелаторами железа.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wood J. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology*. 2014; 210–215.
2. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *International Journal of Hematology*. 2008; 88 (1): 7–15.
3. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 42: 799–805.
4. Wood J. Estimating tissue iron burden: current status and future prospects. *British Journal of Haematology*. 2015; 170: 15–28.
5. Sucak G, Yegin Z, Ozkurt Z. The role of liver biopsy in the workup of liver dysfunction late after SCT: is the role of iron overload underestimated? *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 42: 461–467.
6. Carpenter J, He T, Kirk P. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation*. 2011; 123 (14): 1519–1528.

7. Anderson L, Holden S, Davis B. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *European Heart Journal*. 2001; 22: 2171–2179.

8. Garbowski M, Carpenter J, Smith G. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014; 16: 40–51.

9. Mazza P, Giua R, De Marco S. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica*. 1995; 80 (5): 398–404.

10. Wood J. Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging. *Am J Hematol*. 2007; 82 (12): 1132–1135.

Информация об авторах:

Титова Анна Михайловна, аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуа-

лизации, врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заведующий НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Фокин Владимир Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»;

Author information:

Anna M. Titova, PhD student, radiologist, National Almazov North-West Medical Research Centre ;

Gennadiy E. Trufanov, MD, Dr Sci., Prof., National Almazov North-West Medical Research Centre ;

Vladimir A. Fokin, MD, Dr Sci., Prof., National Almazov North-West Medical Research Centre.