

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ / LECTURES AND REVIEWS

УДК 616-003.829.1: 616-073.756

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-7-14>**СИНДРОМ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ. ЭТИОПАТОГЕНЕЗ. МЕТОДЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ: ОБЗОР**

¹Д. Е. Алибиев[✉], ¹В. Д. Завадовская[✉], ¹Т. В. Саприна[✉], ¹Н. Н. Мусина[✉], ¹Р. Я. Мурдинов[✉],
¹М. А. Зоркальцев[✉], ²О. Ю. Килина[✉]

¹Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

²Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова, г. Абакан, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Развитие синдрома перегрузки железом может быть обусловлено как наследственными, так и приобретенными факторами. Опасность этого состояния проявляется в необратимой утрате паренхиматозного пула в результате цирротической трансформации и выраженного фиброза, вызванных аккумуляцией комплексов железа в таких важных внутренних органах как печень и сердце. Оценка количества железа в организме производят путем выявления концентрации ферритина в сыворотке крови или через измерение концентрации железа в печени и сердце путем биопсии (LIC — liver iron concentration; HIC — heart iron concentration). Недостаточная диагностическая значимость критерия концентрации ферритина в сыворотке крови, а также инвазивность и травматизация биопсии, являются ограничениями для широкого применения этих методов.

ЦЕЛЬ: Представление сведений об основных этиопатогенетических факторах перегрузки железом, о влиянии данного метаболического нарушения на организм, а также отражение основных принципов диагностики и ведущей роли количественно МРТ в оценке перегрузки железом жизненно важных внутренних органов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: Выполнен поиск литературы на русском и английском языках за период с 2001 по 2022 г. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar по ключевым словам: синдром перегрузки железом (iron overload syndrome), печень, цирроз печени, ферритин, гемосидерин, МР-диагностика перегрузки железом, МР-релаксометрия, R2*/T2*, тезауризмозы, магнитно-резонансная томография, SIR (signal intensity ratio), LIC (liver iron concentration), биопсия, ХДЗП, DIOS.

РЕЗУЛЬТАТЫ: В окончательный анализ было включено 27 публикаций, посвященных различным этиопатогенетическим аспектам синдрома перегрузки железом. Представлены формы пребывания комплексов железа в паренхиматозной ткани печени. Охарактеризованы признаки поведения МР-сигнала в зависимости от выраженности неоднородности магнитного поля, создаваемого железосодержащими комплексами. Отражены области применения режимов сканирования магнитно-резонансной томографии в целях выявления и количественной диагностики перегрузки железом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Комплекс ферритин–железо, называемый также ферригидридом, обладает высокими парамагнитными свойствами, которые обеспечивают высокую контрастность МР-изображений в состоянии перегрузки железом ткани. Ведущими методами количественной оценки перегрузки железом выступают метод отношения интенсивности сигналов (SIR) и T2*/R2*-релаксометрия. Преимущества и недостатки этих методов, заключающиеся в границах определения степени перегрузки, позволяют, дополняя друг друга, охватить широкий спектр значений перегрузки. Также влияние нарушения архитектоники паренхимы и сопутствующие болезни накопления вносят свой вклад в формирование неточностей диагностики. И поэтому развитие комплексной качественно-количественной МР-диагностики с целью выделения высокоспецифичных биомаркеров сыграет немаловажную роль в МР-диагностике синдрома перегрузки железом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром перегрузки железом, МРТ (магнитно-резонансная томография), релаксометрия, SIR (signal intensity ratio), LIC (liver iron concentration)

*Для корреспонденции: Алибиев Думан Ерланович, e-mail: aisetyupegov777@gmail.com.

Для цитирования: Алибиев Д.Е., Завадовская В.Д., Саприна Т.В., Мусина Н.Н., Мурдинов Р.Я., Зоркальцев М.А., Килина О.Ю. Синдром перегрузки железом. Этиопатогенез. Методы магнитно-резонансной томографии для количественной оценки состояния перегрузки железом: обзор // Лучевая диагностика и терапия. 2024. Т. 15, № 1. С. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-7-14>.

IRON OVERLOAD SYNDROME. ETHIOPATOGENESIS. MAGNETIC RESONANCE IMAGING TECHNIQUES FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF IRON OVERLOAD STATUS: A REVIEW

¹Duman E. Alibiev[✉], ¹Vera D. Zavadovskaja[✉], ¹Tatiana V. Saprina[✉], ¹Nadezhda V. Musina[✉],
¹Ruslan Ya. Murchinov[✉], ¹Maxim A. Zorkal'cev[✉], ²Oksana Yu. Kilina[✉]

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Khakass State University named after N. F. Katanov, Abakan, Russia

INTRODUCTION: The development of iron overload syndrome may be due to both hereditary and acquired factors. The danger of this condition is manifested in the irreversible loss of parenchymatous pool as a result of cirrhotic transformation and marked fibrosis, caused by the consequent accumulation of iron complexes, of such important internal organs as the liver and heart. The amount of iron in the body is assessed by detecting serum ferritin concentration or by measuring liver and heart iron concentration by biopsy (LIC — liver iron concentration; HIC — heart iron concentration). Insufficient diagnostic significance of the serum ferritin concentration criterion, as well as the invasiveness and traumatization of biopsies, are limitations to the widespread use of these methods.

OBJECTIVE: The purpose of this review is to present the main etio-pathogenetic factors of iron overload, the impact of this metabolic disorder on the body, and to reflect the basic principles of diagnosis and the leading role of quantitative MRI in the assessment of iron overload of vital internal organs.

MATERIALS AND METHODS: Performed literature search in Russian and English languages for the period from 2001 to 2022 years in Medline/PubMed, RINC/Elibrary, CyberLeninka, Google Scholar databases by keywords: iron overload syndrome, liver, liver cirrhosis, ferritin, hemosiderin, MR diagnostics iron overload, MR relaxometry, $R2^*/T2^*$, thesaurismoses, magnetic resonance tomography, SIR (signal intensity ratio), LIC (liver iron concentration), biopsy, chronic diffuse liver diseases, DIOS.

RESULTS: The final analysis included 27 publications devoted to various etio-pathogenetic aspects of iron overload syndrome. The forms of iron complexes residence in liver parenchymatous tissue are presented. Characteristics of MR-signal behavior depending on the severity of inhomogeneity of the magnetic field created by iron complexes are characterized. The areas of application of magnetic resonance imaging scanning modes for detection and quantitative diagnostics of iron overload are reflected.

CONCLUSION: The ferritin-iron complex, also called ferrihydride, has high paramagnetic properties that provide high contrast MR images in the state of tissue iron overload. The leading methods for quantitative assessment of iron overload are the signal intensity ratio (SIR) method and $T2^*/R2^*$ -relaxometry. Advantages and disadvantages of these methods, consisting in the limits of determining the degree of overload, make it possible to cover a wide range of overload values by complementing each other. Also the influence of parenchyma architectonics disturbances and concomitant accumulation diseases contribute to the formation of diagnostic inaccuracies. Therefore, the development of complex qualitative-quantitative MR diagnostics in order to isolate highly selective biomarkers will play an important role in MR diagnostics of iron overload syndrome.

KEYWORDS: iron overload syndrome, MRI (magnetic resonance imaging), relaxometry, SIR (signal intensity ratio), LIC (liver iron concentration)

*For correspondence: Duman E. Alibiev, e-mail: aisetyupego777@gmail.com.

For citation: Alibiev D.E., Zavadovskaja V.D., Saprina T.V., Musina N.V., Murchinov R.Ya., Zorkal'cev M.A., Kilina O.Yu. Iron overload syndrome. Ethioptogenesis. magnetic resonance imaging techniques for quantitative assessment of iron overload status: a review // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024. Vol. 15, No. 1. P. 7–14, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2024-15-1-7-14>.

Введение. Магнитно-резонансная томография является одной из передовых технологий медицинской визуализации. Высокая контрастность между тканями исследуемой области достигается за счет принципа получения изображений, зависящих от суммарной намагниченности протонов этой области, находящихся в магнитном поле, создаваемым МР-катушкой. Благодаря лабильности настроек МР-томографа по принципу установки стандартных импульсных последовательностей создаются все новые направления в визуализации различных состояний. На сегодняшний день одно из таких направлений представляют собой методы визуализации комплексов железа в организме.

При нарушениях гомеостаза железа возникают заболевания, обусловленные либо железодефицитными состояниями, либо состояниями его перегруз-

ки. Известно, что при перегрузке железом организма в патологический процесс вовлекаются жизненно важные органы, такие как сердце и печень. При этом осложнения значимо коррелируют со степенью перегрузки [1, 2].

Цель. Представление основных этиопатогенетических факторов перегрузки железом и влияние данного метаболического нарушения на организм, а также отражение основных принципов диагностики перегрузки железом и ведущей роли количественной МР-томографии в оценке перегрузки железом жизненно важных внутренних органов.

Материалы и методы. Выполнен поиск литературы на русском и английском языках за период с 2001 по 2022 г. в базах данных Medline/PubMed, РИНЦ/Elibrary, КиберЛенинка, Google Scholar

по ключевым словам: синдром перегрузки железом (iron overload syndrome), печень, цирроз печени, ферритин, гемосидерин, МР-диагностика перегрузки железом, МР-релаксометрия, $R2^*/T2^*$, теау-рисмозы, магнитно-резонансная томография, биопсия, ХДЗП, DIOS.

Роль железа и его метаболизм в организме человека. Синтез атомов железа в организме человека не происходит. До рождения плод получает железо через плаценту матери, в постнатальном периоде лактоферрин передается с молоком матери, позже организм получает его с пищей. Постоянная возрастная норма железа в организме составляет около 4 грамм, и данная концентрация поддерживается гомеостатическими процессами [2]. Пути потери железа: слущивание кожи и эпителия ЖКТ, потоотделение. Восполняется железо через всасывание в слизистой двенадцатиперстной кишки [2]. Опосредует этот процесс транспортный белок DMT 1 (divalent metal transporter 1), который, в свою очередь, регулируется белком гепсидином [2]. При нормальной концентрации или избытке железа в организме оно задерживается в энтероцитах. Недостаток железа восполняется из запасов в энтероцитах. Пройдя путь к воротной вене в связанном состоянии, часть железа депонируется в гепатоцитах в качестве запаса в составе ферритина [3]. Потери и восполнение объема железа составляет в среднем 2–2.5 мг в сутки. Нарушение данного баланса приводит либо к железодефицитным состояниям, либо к перегрузке железом [3].

Перегрузка железом. Основные причины и механизмы развития СПЖ. Перегрузка железом — это состояние, характеризующееся повышенной аккумуляцией железа в организме, которая возникает в результате генетически детерминированных заболеваний (таких как гемохроматоз, талассемия, миелодиспластический синдром, серповидно-клеточной анемии и др.), а также в результате приобретенного его накопления, как следствие нарушения всасывания железа, хронической трансфузионной терапии [4].

Основными этиопатогенетическими факторами являются: гемолиз эритроцитов, вызванный талассемией, микросфероцитозом, B_{12} -дефицитной анемией, недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, неэффективный эритропоэз; избыточное экзогенное поступление железа после многократных гемотрансфузий, бесконтрольный прием железосодержащих препаратов, заболевания печени, такие как алкогольная/неалкогольная жировая болезнь печени, кожная порфирия.

В состоянии перегрузки организм включает дополнительные пути доставки железа в связи с альбумином. Это возникает вследствие перенасыщения трансферрина. Такой комплекс с альбумином способствует депонированию железа в тканях, не предназначенных для этого. Также данный комплекс достаточно нестабилен и, как следствие, распад этого комплекса провоцирует процессы перекисного

окисления индуцированного свободным атомом железа. Синтез соединительной ткани и повреждение ядер клеток развиваются в результате повышенного накопления железа. С усугублением перегрузки железом становятся неэффективны защитные антиоксидантные системы клеток.

Гемохроматоз. Выделяют наследственную и приобретенную формы гемохроматоза. Этиопатогенез первичного или наследственного гемохроматоза основан на врожденном дефекте ферментных систем, который со временем приводит к депонированию железа в тканях внутренних органов. Существуют 4 формы первичного гемохроматоза: I — HFE-ассоциированный тип (более 95% случаев); II — ювенильный тип; III — наследственный HFE-неассоциированный тип (мутации в трансферриновом рецепторе 2-го типа); IV — аутосомно-доминантный тип. Наследственный гемохроматоз имеет высокую распространенность в популяции среди жителей Северной Европы, встречаемость его составляет 1:250, а манифестных форм — 2:1000 [5].

Приобретенный гемохроматоз возникает в связи с недостаточностью ферментных систем и вторичен на фоне других заболеваний. Выделяют следующие варианты: посттрансфузионный, алиментарный, метаболический, смешанный и неонатальный.

В патогенезе гемохроматоза немалую роль играют хромопротеиды. Хромопротеидами являются окрашенные белки или эндогенные пигменты. Патологические процессы, вовлекающие хромопротеиды, вызывают избыточное образование гемосидерина и, как следствие, гемосидероз. Такие проявления свойственны гемохроматозу [6].

При гемохроматозе органами поражения являются печень, селезенка, поджелудочная железа, экзокринные, паракринные органы, сердце, сетчатка глаза, синовиальные оболочки суставов [1, 7].

Талассемия. Бета-талассемия является генетическим нарушением синтеза гемоглобина, которое не позволяет организму производить достаточное количество гемоглобина и эритроцитов. Высокая распространенность наблюдается в популяциях Средиземноморья, Ближнего Востока, Закавказья, Центральной Азии, Индийского субконтинента и Дальнего Востока. Это также относительно распространено среди населения африканского происхождения. Наибольшая заболеваемость зарегистрирована на Кипре (14%) в Сардинии (12%) и в Юго-Восточной Азии [8].

Распознаются три клинических и гематологических состояния возрастающей тяжести заболевания: состояние носительства бета-талассемии, промежуточная талассемия и большая талассемия. Состояние носительства бета-талассемии и промежуточная талассемия протекают клинически бессимптомно или в виде заболевания легкой или умеренной степени тяжести и определяются специфическими гематологическими признаками [8].

Организм способен при этом поддерживать уровень гемоглобина на уровне 7 г/дл без регулярного переливания крови.

Большая, или трансфузионно-зависимая талассемия (TDT) представляет собой тяжелую трансфузионно-зависимую анемию. Исходя из того, что физиологическая регуляция железа зависит от его концентрации в организме, не исключено, что перегрузка железом является не только следствием гемотрансфузий, но и прямым следствием повышенного всасывания железа. Перегрузка железом при талассемии (NTDT), помимо повышенной абсорбции, обусловлена неэффективным эритропоэзом [8].

Миелодиспластический синдром (МДС). Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой гетерогенную группу клональных нарушений гемопоэтических стволовых клеток, характеризующихся неэффективным гемопоэзом, что приводит к аномально низким уровням нормальных эритроцитов (эритроцитов), лейкоцитов, тромбоцитов или комбинаций этих клеток [9].

Перегрузка железом начинает развиваться у пациентов с МДС до того, как они становятся зависимы от переливаний крови. В связи с неэффективным эритропоэзом, который подавляет выработку гепсидина в печени, всасывание железа в кишечнике становится неконтролируемым. Однако наиболее важной причиной перегрузки железом при МДС является хроническая трансфузионная терапия. В то время как трансфузионная зависимость сама по себе является негативным прогностическим фактором, отражающим плохую функцию костного мозга, последующая трансфузионная перегрузка железом оказывает дополнительное дозозависимое негативное влияние на выживаемость пациентов [10].

Патологические процессы, возникающие вследствие перегрузки железом, сводятся к образованию активных форм кислорода (АФК), которые образуются в результате взаимодействия со свободными ионами железа. Уровень АФК регулируется ферментами: супероксиддисмутазой, глутатион-пероксидазой, каталазой. Однако при высоких концентрациях свободного (редокс-активного) железа, сдерживающий пул ферментов не способен удержать каскад реакций образования свободных радикалов [6]. Свободные радикалы опасны тем, что атакуют полиненасыщенные кислоты биомембран органелл и самой клетки и вызывают тем самым перекисное окисление липидов. Разрушение биомембран приводит к потере целостности клетки и ее органелл с выходом их ферментативных комплексов, которые попадают в межклеточное пространство и вызывают цитоллиз прилежащих клеток.

Характеристика этиопатогенетических факторов и значения для организма при перегрузке железом печени. Нарушения обмена железа на фоне ХДЗП, в большей степени связаны с перегрузкой железом печени, нежели с его дефицитом [11]. Особого вни-

мания среди данной группы заболеваний требует неалкогольная жировая болезнь печени.

Неалкогольная жировая болезнь печени — это заболевание, характеризующееся рядом патологических изменений печени, преимущественно крупнокапельным стеатозом, у пациентов, не употреблявших алкоголь в таких количествах, которое могло бы вызвать поражение печени [12]. НАЖБП является самостоятельной нозологической единицей. Однако его патогенез связан с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью [12].

Одним из вариантов патогенеза НАЖБП, а именно НАСГ, может выступать перегрузка железом паренхимы печени [13]. В отличие от первичного гемохроматоза, перегрузка железом выступает как вторичный процесс, обусловленный иными механизмами. Y. Deugnier и соавт. определили состояние, при котором наблюдается повышение концентрации трансферрина в организме с нормальным или повышенным насыщением трансферрина железом. Исследование биоптата печени этих пациентов показало повышенное содержание железа. Синдром дисметаболической перегрузки железом (DIOS) или перегрузка железом, ассоциированная с инсулинорезистентностью (IR-HIO), определяется следующими параметрами: наличие двух и более компонентов метаболического синдрома; нормальный уровень насыщения трансферрина железом; стеатоз печени [13].

На сегодняшний день параметрами, характеризующими особенности перегрузки железом на фоне метаболического синдрома, являются: легкое или умеренное повышение содержания железа в печени; повышенный уровень сывороточного ферритина; нормальный или слегка повышенный уровень насыщения трансферрина железом.

В результате перегрузки железом наблюдается оксидантный стресс, поддерживаемый продуктами окисления липидов и свободными радикалами. Так как печень — орган депо железа, механизмы повреждения, вызванные вышеуказанными предикторами, будут возникать в первую очередь в печени [12].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ранняя диагностика синдрома перегрузки железом у пациентов с хроническими заболеваниями печени позволяет предотвратить усугубление состояния печени до цирротической стадии и сильно снижает риск гепатоцеллюлярной карциномы.

Проблема диагностики синдрома перегрузки железом. Оценка количества железа в организме производится путем выявления концентрации ферритина в сыворотке крови и биопсией печени — измерение концентрации железа в печени LIC (liver iron concentration) [14]. Однако к ограничениям диагностического значения методов могут привести повышения ферритина в крови больного на почве воспалительных процессов или дефицита витамина С, а также малый размер биоптата, неоднородность паренхимы

печени, из-за фиброза или цирроза [14]. Не говоря уже о использовании биопсии при диагностике перегрузки в педиатрии.

Методики количественной оценки содержания железа в тканях с использованием МРТ стали доступны благодаря исследованиям ряда ученых [15–17]. Сегодня количественная оценка перегрузки железом в организме на основе МРТ диагностики используется для регуляции оптимальной эффективности хелаторной терапии у больных с перегрузкой железом различной этиологии.

Современные методы МР-диагностики СПЖ. МРТ чувствительна к накоплению железа в органах и тканях. На T2- и T2*-взвешенных изображениях отчетливо наблюдается снижение сигнала в участках органов и тканей, где идет накопление железа.

Магнитно-резонансная томография не отображает железо напрямую, а вместо этого отображает протоны воды, поскольку они диффундируют вблизи отложений железа в интересующей ткани [4]. Железо действует как маленькие магниты, локально изменяя однородность магнитного поля в нагруженных железом тканях. В связи с этим каждый из движущихся протонов воды претерпевает существенно разные магнитные моменты и десинхронизируются друг с другом. Это приводит к тому, что интенсивность изображения снижается со скоростью со скоростью, пропорциональной концентрации железа.

Способность гемового железа индуцировать РЧ эхо-сигнал различается в зависимости от химического состава молекулы гемоглобина. Оксигемоглобин — диамагнитный, поэтому существенно не влияет на степень поперечной релаксации. Однако дезоксигемоглобин обладает выраженными парамагнитными свойствами, но в нормоксическом состоянии организма влияние дезоксигемоглобина на тканевый T2* или фазовый контраст, слабеет [1]. Если говорить о негемовом железе, то оно представлено в виде трансферрина, ферритина, окислительных ферментов, среди которых наиболее выраженными парамагнитными свойствами обладает ферритин.

Ферритин и гемосидерин могут оказывать значительное влияние на интенсивность сигнала при использовании МРТ. Ферритин — сложный белковый комплекс, роль которого заключается в депонировании запасов железа. Известно, что около 20–25% всего железа в организме депонировано ферритином [3]. Сама молекула ферритина представляет собой сферическую молекулу, способную к накоплению железа которой достигает до 4500 атомов. Комплекс ферритин–железо является кристаллическим оксигидроксидом железа, называемым также ферригидридом. Ферригидрид обладает высокими парамагнитными свойствами, которые обеспечивают высокую контрастность МР-изображений в состоянии перегрузки железом ткани [18].

В исследовании А. М. Титовой и соавт. были проанализированы МРТ печени пациентов с заболева-

ниями, ассоциированными с перегрузкой железом печени, такими как: талассемия, МДС, гемохроматоз первичный и вторичный. Согласно результатам T2*-релаксометрии уровень ферритина и результаты биопсии печени коррелировали со степенью снижения интенсивности МР-сигнала. У 21 пациента с показателем LIC в диапазоне от 2–7 мг/г время T2* релаксации соответствовало диапазону от 4,5–15,4 мс и было определено как легкая степень перегрузки. Средняя степень перегрузки была охарактеризована при T2*, равной от 2,1 до 4,5 у 19 пациентов, что соответствовало LIC от 7–15 мг/г. А 8 случаев с перегрузкой более 15 мг/г при T2* менее 2,1 мс отнесли к тяжелой степени перегрузки [19].

В работе Э. Назаровой и соавт. проводился анализ посттрансфузионной перегрузки железом у пациентов от 2 до 18 лет. Приобретенная перегрузка железом возникла в результате ежемесячной заместительной терапии при лечении бета-талассемии, анемии Даймонда–Блекфена, наследственной гемолитической анемии неуточненной, дизэритропоэтической анемии 1-го типа. В результатах была отражена высокая корреляция между значениями R2* и значениями LIC полученными в результате оценки биоптатов печени атомно-адсорбционным методом. Авторы пришли к выводу, что для количественной оценки железа в печени рекомендуется выполнять сканирование последовательно быстрого градиентного эха на высокопольных томографах, 3Т и выше. Наблюдения также показали неравномерную аккумуляцию железа в паренхиме печени, что соответствует различным значениям R2* в разных сегментах. Оценка перегрузки всего органа методом R2* релаксометрии может дать более корректный результат, чем биопсия. В случае биопсии ограничениями выступают выраженность как степени перегрузки железом, так и фиброз в выбранном участке для забора биоптата [7].

Возможность отказаться от оценки перегрузки железом печени методом биопсии отражается и в исследовании R. Banerjee, M. Pavlides и соавт. (2014), где 79 пациентам было проведено МРТ перед биопсией. Оценка фиброза, жирового гепатоза, гемосидероза проводилась путем оценки карт T1-, T2-, T2*-релаксации. Результаты МРТ значимо коррелировали с результатами биопсии [20].

Также К. Tziomalos и соавт. [21] в своих исследованиях отражают роль в оценке перегрузки железом печени и сердца. Оценка поражения вышеуказанных органов при талассемии, других гемоглобинопатиях, приобретенной анемии и гемохроматозе показало отсутствие корреляции между запасами железа в печени и сердце. Это предполагает, что не следует ограничиваться оценкой только одного органа с целью выявления степени аккумуляции железа.

Метод отношения интенсивностей сигнала. Метод SIR (signal intensity ratio) основан на измерении отношения интенсивности сигнала органа-мишени, такого как печень или сердце, к интенсивности

сигнала эталонной ткани, такой как параспинальные мышцы и жир, путем очерчивания областей интереса (ROI). Наиболее часто используется протокол Gandon и соавт. [22] из Реннского университета (Ренн, Франция), который включает четыре последовательности GRE с различными TE (T1-взвешенный, средневзвешенный, T2-взвешенный и длинный TE T2) и одну последовательность спин-эхо, взвешенную по T1. Измерения интенсивности сигнала от каждой из этих последовательностей используются для расчета концентрации железа.

Области интереса на срезе исследуемого органа выбираются с учетом ряда факторов: однородность области интереса, низкая концентрация или отсутствие крупных и мелких сосудов, фиброза. Усредненные значения из областей интереса используются с целью выявления отношения последних к значениям параспинальных мышц (эталонной ткани). Низкий сигнал относительно эталонной ткани указывает на перегрузку железом.

Главным преимуществом данной методики является простота ее выполнения и наименьшее количество постобработки. Ограничениями служат невозможность точной оценки перегрузки железом свыше 19,5 мг/г сухой массы, ошибочные изменения значений в сторону завышения у пациентов с легкой и умеренной перегрузкой, а также наличие в эталонных тканях изменений, препятствующих корректной оценке перегрузки [23].

Метод релаксометрии. Данный метод заключается в получении нескольких изображений T2 или R2 (спин-эхо последовательность) и T2* или R2* (GRE-последовательность) с различными значениями TE [24].

Принцип T2*-релаксации используется во многих методах МР-визуализации таких как SWI — метод получения изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости, метод визуализации перфузии, функциональная МРТ. T2*-режим используется для визуализации кровотоков, кальцинатов, отложений железа в различных тканях и областях интереса [24].

Зачастую снижение МР-сигнала описывается как скорость релаксации — R2 или R2*, а не как постоянная времени. Скорость релаксации прямо пропорциональна постоянной времени, таким образом: $R2 = 1000/T2$, $R2^* = 1000/T2^*$. Значение 1000 включено в формулу, так как T2 и T2* выражены в миллисекундах, а скорость релаксации выражена в герцах (или s^{-1}). [25]. Следовательно, опосредованное железом снижение интенсивности регистрируемого сигнала можно охарактеризовать постоянными времени, такими как T2 и T2*, или скоростями релаксации, такими как R2 ($1/T2$) и R2* ($1/T2^*$). Методы релаксометрии включают расчет T2 или R2 (последовательность спинного эха) и T2* или R2* (последовательность GRE) путем получения нескольких изображений в разных TE.

Возможность визуализации перегрузки железом с помощью МР-релаксометрии основана на определении значений T2* исследуемого участка (ROI) на одних и тех же срезах, полученных с различными значениями TE. Корреляция между значениями T2* или R2* с результатами атомно-абсорбционной спектроскопии выступает преимуществом данного метода, открывающим доступ к применению МР-релаксометрии в клинической практике с целью выявления степени перегрузки ткани железом [7]. Однако минимальное первое время эха ограничивает границы определения степени перегрузки при значениях LIC более 25 мг/г [25]. Тем не менее использование ультракоротких значений TE (менее 1 мс) способно дать возможность повысить пороговое значение в 25 мг/г [26].

Закключение. Перегрузка железом представляет собой жизнеугрожающее состояние, которое требует своевременного установления степени перегрузки для определения тактики лечения или коррекции инфузионной терапии. Основными методами МР-визуализации и количественной оценки перегрузки железом выступают: метод отношения интенсивности сигналов (SIR), T2*/R2*-релаксометрия. Диагностика перегрузки железом печени и сердца являются наиболее востребованными, так как являются причиной летального исхода. Слабая корреляция показателей ферритина с запасами (отложением) железа и инвазивность биопсии, а также успехи в клинической практике, обосновали использование МРТ как ведущего метода для оценки перегрузки железом. Клинические исследования определили эмпирически установленные калибровочные кривые, которые служат как эталонные значения. Ведущими методами признаны опубликованные Gandon (SIR), St. Pierre (R2) и Wood (R2*). Метод St Pierre одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и известен под коммерческим названием «FerriScan», но требует много времени для выполнения. Метод Wood может иметь сравнимую точность, но требует задержки дыхания во время обследования, что усложняет диагностику при определенных состояниях или для пациентов раннего детского возраста. Метод Gandon прост в реализации и применим на большинстве МР-томографов, также требует наименьшего количества постобработки. Однако вышеуказанные методы несовершенны и требуют дополнительного сканирования печени, так как на корректные показатели перегрузки железом влияет: жировая дистрофия печени, фиброз (цирроз), возможные сопутствующие болезни накопления и т.д. [16, 27]. И поэтому развитие комплексной качественно-количественной МР-диагностики с целью выявления высокоселективных биомаркеров сыграет немаловажную роль в МР-диагностике синдрома перегрузки железом.

Сведения об авторах:

Алибиев Думан Ерланович — аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; e-mail: aisetupegog777@gmail.com; ORCID 0000-0002-8775-802X;

Завадовская Вера Дмитриевна — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; ORCID 0000-0001-6231-7650;

Саприна Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; ORCID 0000-0001-9011-8720;

Мусина Надежда Нурлановна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; ORCID 0000-0001-7148-6739;

Мурдинов Руслан Ялкунжанович — врач-ординатор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; ORCID 0009-0009-0479-0090;

Зоркальцев Максим Александрович — доктор медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2; ORCID 0000-0003-0025-2147;

Килина Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, директор медицинского института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова»; 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, пр. Ленина, д. 90; ORCID 0000-0002-8862-3282.

Information about the authors:

Duman E. Alibiev — Postgraduate of the Radiology and Radiotherapy Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0000-0002-8775-802X;

Vera D. Zavadovskaya — Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0000-0001-6231-7650;

Tatiana V. Saprina — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0000-0001-9011-8720;

Nadezhda N. Musina — Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Therapy with a Course of Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0000-0001-7148-6739;

Ruslan Ya. Murdinov — Resident-physician of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0009-0009-0479-0090;

Maxim A. Zorkaltsev — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 634050, Tomsk, st. Moscow tract, 2; ORCID 0000-0003-0025-2147;

Oksana Yu. Kilina — Dr. of Sci. (Med.), Director of the Medical Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Khakass State University named after N. F. Katanov»; 655017, Republic of Khakassia, Abakan, Lenin Avenue 90; ORCID 0000-0002-8862-3282.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: концепция и план исследования — Д.Е. Алибиев, В.Д. Завадовская; сбор и анализ данных — Т.В. Саприна, Н.Н. Мусина, Р.Я. Мурдинов, М.А. Зоркальцев, О.Ю. Килина; подготовка рукописи — Д.Е. Алибиев.

Authors' contributions. All authors confirm their authorship according to the international ICMJE criteria (all authors made substantial contributions to the conception, research, and preparation of the article, and read and approved the final version before publication). Special contribution — DEA, VDZ; aided in the concept and plan of the study — TVS, NNM, RYam, MAZ, OYuK; preparation of the manuscript — DEA.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to conflict of interests: The authors declare that they have no competing interests.

Поступила/Received: 11.05.2023.
Принята к печати/Accepted: 29.02.2024.
Опубликована/Published: 29.03.2024.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Еремина Е.Ю. Гемохроматоз в практике клинициста // *Медицинский альманах*. 2015. № 1. Т. 36. С. 74–78. [Eremina E.Yu. Hemochromatosis in the practice of a clinician. *Medical Almanac*, 2015, No. 1. Vol. 36, pp. 74–78 (In Russ.).]
- Суслова А.И., Егорова И.Э., Бахтairoва В.И. Механизмы регуляции гомеостаза железа в организме // *Инновационные технологии в фармации*. 2019. С. 114–118. [Suslova A.I., Egorova I.E., Bakhtairova V.I. Mechanisms of regulation of iron homeostasis in the body. *Innovation Technologies in Pharmacy*, 2019, pp. 114–118 (In Russ.).]
- Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2015. Т. 8, № 4. С. 355–361. [Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron metabolism in norm and pathology // *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*, 2015, Vol. 8, No. 4, pp. 355–361 (In Russ.).]
- Wood J.C., Ghugre N. Magnetic resonance imaging assessment of excess iron in thalassemia, sickle cell disease and other iron overload diseases // *Hemoglobin*. 2008. Vol. 32, No. 1–2. P. 85–96. doi: 10.1080/03630260701699912.
- Скворцов В.В., Горбач А.Н. Поражения печени при гемохроматозе: клинические проявления и диагностика // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16, № 1. С. 74–78. [Skvortsov V.V., Gorbach A.N. Liver lesions in hemochromatosis: clinical manifestations and diagnosis. *Effective Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 16, No. 1, pp. 74–78 (In Russ.).] doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-74-78.
- Струков А.И., Серов В.В. *Патологическая анатомия: учебник* / под ред. В.С. Пакукова. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 880 с.: ил. [Strukov A.I., Serov V.V. *Pathologic anatomy: textbook*; ed. by V.C. Paukov. 6th ed., revised and supplements. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 880 p.: ill. (In Russ.).] ISBN 978-5-9704-4926-4.

7. Назарова Э.Э., Куприянов Д.А., Новичкова Г.А. и др. Неинвазивная диагностика перегрузки железом методом магнитно-резонансной томографии // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 158–163. [Nazarova E. E. et al. Noninvasive diagnosis of iron overload by magnetic resonance imaging. *Hematology/oncology and immunopathology issues in pediatrics*, 2020. Vol. 19, No. 3, pp. 158–163 (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-158-163.
8. Mangia A., Bellini D., Cillo U. et al. Hepatocellular carcinoma in adult thalassemia patients: an expert opinion based on current evidence // *BMC gastroenterology*. 2020. Vol. 20.1. P. 1–14. doi: 10.1186/s12876-020-01391-z.
9. Oliva E.N., Huey K., Deshpande S. et al. A systematic literature review of the relationship between serum ferritin and outcomes in myelodysplastic syndromes // *Journal of Clinical Medicine*. 2022. Vol. 11, No. 3. P. 895.
10. Kasprzak A., Nachtkamp K., Gattermann N. et al. Assessing the Prognosis of Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) // *Cancers*. 2022. Vol. 14, No. 8. P. 1941. doi: 10.3390/cancers14081941.
11. Гаус О.В., Ливзан М.А. Заболевания, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени: что мы знаем о них? // *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019. № 3. С. 45–51. [Gaus O.V., Livzan M.A. Diseases associated with nonalcoholic fatty liver disease: what do we know about them? *Gastroenterology. Surgery. Intensive therapy. Consilium Medicum*, 2019, No. 3, pp. 45–51 (In Russ.)]. doi: 10.26442/26583739.2019.3.190481.
12. Одинец Д.Ф., Качар И.В., Плотникова и др. Значение метаболического синдрома и синдрома дисметаболической перегрузки железом в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени // *III Гродненские гастроэнтерологические чтения: сборник материалов областной научно-практической конференции*. Т. 66. Гродно, 2012. С. 121. [Odinets D.F., Kachar I.V., Plotnikova et al. The significance of metabolic syndrome and dysmetabolic iron overload syndrome in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease // *III Grodno gastroenterological readings: collection of materials of the regional scientific and practical conference*. T. 66. Grodno, 2012. P. 121 (In Russ.)].
13. Deugnier Y., Bardou-Jacquet É., Lainé F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) // *La Presse Médicale*. 2017. Vol. 46, No. 12. P. e306-e311. doi: 10.1016/j.lpm.2017.05.036.
14. Назарова Э.Э., Терещенко Г.В., Абакумов М.А. и др. Методика проведения T2*-картирования печени у пациентов с вторичной перегрузкой железом // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017. Т. 16, № 3. С. 23–27. [Nazarova E.E. et al. Methodology of T2*-mapping of the liver in patients with secondary iron overload. *Hematology/oncology and immunopathology issues in pediatrics*, 2017, Vol. 16, No. 3, pp. 23–27 (In Russ.)]. doi: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-23-27.
15. Anderson L.J., Holden S., Davis B., Prescott E. et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload // *European heart journal*. 2001. Vol. 22, No. 23. P. 2171–2179. doi: 10.1053/euhj.2001.2822.
16. Sirlin C.B., Reeder S.B. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron // *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2010. Vol. 18, No. 3. C. 359–381. doi: 10.1016/j.mric.2010.08.014
17. Титова А.М., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. T2*-магнитно-резонансная релаксометрия печени в количественной оценке перегрузки железом // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018, № 2. С. 55–58. [Titova A.M., Trufanov G.E., Fokin V.A. T2*-magnetic resonance liver relaxometry in the quantitative assessment of iron overload. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*, 2018, No. 2, pp. 55–58 (In Russ.)].
18. St Pierre T. G., Clark P. R., Chua-anusorn W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron-loaded liver // *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2004. Vol. 17, No. 7. P. 446–458. doi: 10.1002/nbm.905.
19. Alustiza J.M., Artetxe J., Castiella A. et al. MR quantification of hepatic iron concentration // *Radiology*. 2004. Vol. 230, No. 2. P. 479–484. doi: 10.1148/radiol.2302020820.
20. Banerjee R., Pavlides M., Tunnicliffe E.M., Piechnik S.K. et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // *J. Hepatol*. 2014. Vol. 60, No. 1. P. 69–77. doi: 10.1016/j.jhep.2013.09.002.
21. Tziomalos K., Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16, No. 13. P. 1587–1597. doi: 10.3748/wjg.v16.i13.1587.
22. Gandon Y., Olivie D., Guyader D. et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI // *The Lancet*. 2004. Vol. 363, No. 9406. P. 357–362. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6.
23. Chavhan G.B., Babyn P.S., Thomas B. et al. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications // *Radiographics*. 2009. Vol. 29, No. 5. P. 1433. doi: 10.1148/rg.295095034.
24. Milic S., Mikolasevic I., Orlic L. et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease // *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2016. T. 22. P. 2144. doi: 10.12659/MSM.896494.
25. Serai S.D., Fleck R.J., Quinn C.T. et al. Retrospective comparison of gradient recalled echo R2* and spin-echo R2 magnetic resonance analysis methods for estimating liver iron content in children and adolescents // *Pediatric radiology*. 2015. Vol. 45, No. 11. P. 1629–1634. doi: 10.1007/s00247-015-3378-9.
26. Wood J.C., Fassler J.D., Meade T. Mimicking liver iron overload using liposomal ferritin preparations // *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2004. Vol. 51, No. 3. P. 607–611. doi: 10.1002/mrm.10735.
27. Шапиева З.М., Кучерук О.В., Синицын В.Е. и др. Магнитно-резонансная томография печени и селезенки в диагностике болезней накопления // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015, № 4. С. 54–61. [Shapieva Z.M., Kucheruk O.V., Sinitsyn V.E. et al. Magnetic resonance imaging of the liver and spleen in the diagnosis of storage diseases. *Bulletin of radiology and radiology*, 2015, No. 4, pp. 54–61 (In Russ.)].