

Методика проведения T2*-картирования печени у пациентов с вторичной перегрузкой железом

Э.Э. Назарова¹, Г.В. Терещенко¹, М.А. Абакумов², В.А. Сманцер¹,
Д.А. Куприянов^{1,3}, Н.С. Сметанина^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ Филипп Здравоохранение, Москва

Оценка накопления железа в организме необходима для определения степени перегрузки железом паренхиматозных органов и контроля хелаторной терапии. В данной статье рассматривается методика проведения неинвазивной диагностики накопления железа в печени с помощью магнитно-резонансной томографии. В исследовании принимали участие 55 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (медиана – 8 лет) с вторичной перегрузкой железом на фоне гематологических заболеваний. Анализ изображений проводился посредством создания релаксометрических карт для подсчета T2*-значений интенсивности МР-сигнала определенной зоны печени. Полученные результаты МР-картирования и определения содержания железа в биоптате печени позволили получить формулу пересчета релаксационных характеристик T2* ткани в количественное значение накопления железа в паренхиме печени. С использованием полученной зависимости МР-картирование позволяет проводить неинвазивную количественную оценку накопления железа в печени, что значительно улучшает точность определения концентрации железа в паренхиме печени и позволяет оптимизировать хелаторную терапию у пациентов с перегрузкой железом.

Ключевые слова: перегрузка железом, МР-диагностика, T2*-картирование.

Контактная информация:

Назарова Эвелина Эдуардовна, лаборант-исследователь отделения лучевой диагностики, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1. Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 1223. E-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-23-27

MRI T2*-mapping for liver iron assessment in pediatric patients with secondary iron overload

E.E. Nazarova¹, G.V. Tereshchenko¹, M.A. Abakumov², V.A. Smantser¹, D.A. Kupriyanov^{1,3}, N.S. Smetanina^{1,2}

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Department of Hematology, Oncology and radiotherapy Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Philips Healthcare, Russia

Iron accumulation assessment in the body is important for iron overload determination in parenchymal organs and also necessary for planning and monitoring the chelation therapy. In this article, we demonstrate non-invasive diagnostics of iron accumulation in the liver using magnetic resonance imaging. MRI investigation includes 55 patients (2–18 years, median 8 years) with secondary iron overload due to regular blood transfusions. Image analysis was conducted by special program of signal decay evaluation for automatically T2* values calculation in liver. We have received a linear regression equation between the biopsy data and T2* values and have obtained the grading system of T2* values based on siderosis grades. Non-invasive MRI diagnostics in patients with iron overload can introduce new approaches for quantitative estimation of body iron deposition.

Key words: Iron overload, MRI diagnostics, T2*-mapping.

Correspondence:

Evelina E. Nazarova, research assistant, radiology. Department of information technologies' development, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1. Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 1223. E-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru

Перегрузка железом развивается в результате избыточного его накопления в паренхиматозных органах, приводя впоследствии к их повреждению и дисфункции [1, 2]. Оценку запасов железа в организме проводят косвенно – путем определения концентрации ферритина в сыворотке крови [3] и прямым методом, измеряя содержание железа в печени (LIC – liver iron concentration) [3]. Однако концентрация ферритина в сыворотке крови больного связана с наличием воспаления, с дефицитом аскорбата, зависит от функции печени, что существенно ограничивает диагностическое значение. Вместе с тем недостаточный размер биоптата (менее 1 мг

сухого веса, менее 4 мг влажного веса или менее 2,5 см длины) или неравномерное распределение паренхимы печени, особенно при наличии фиброза/цирроза, может привести к неадекватному (заниженному) результату исследования [4]. В связи с инвазивностью прямое определение железа в веществе печени имеет весьма ограниченное применение, особенно в педиатрии. Современная хелаторная терапия, которую проводят больным с перегрузкой железом, требует тщательного контроля его содержания в организме для оценки эффективности проводимой терапии.

Железо по своей природе – ферромагнетик, его ядра обладают собственными магнитными момен-

тами, которые при попадании в сильное магнитное поле выстраиваются параллельно друг другу и сильно укорачивают время релаксации магнитного поля, что приводит к потере интенсивности МР-сигнала в ткани [5]: чем больше концентрация железа в ткани, тем ниже интенсивность полученного МР-сигнала от ткани [6].

В последние два десятилетия магнитно-резонансную томографию (МРТ) активно используют для определения и подсчета количества накопленного железа в различных органах – печени [2, 7, 8], сердце [8, 9], поджелудочной железе [2, 9] и гипофизе [8]. Для визуализации отложений железа в различных тканях и органах-мишенях используется специализированная последовательность с градиентным эхом $T2^*$ -GRE, взвешенная по неоднородности магнитного поля и основанная на явлении $T2^*$ -релаксации [10]. Довольно много усилий прилагается для стандартизации определения LIC методом МРТ, получения формул пересчета $R2^*/T2^*$ -значений в мг [Fe]/г сухого вещества (далее по тексту – с.в.) для МР-томографов различной мощности (1Т; 1,5Т и 3Т) [6, 11, 12]. Все чаще стали использовать томографы мощностью 3Т для более четкого и быстрого получения результатов, однако стандартизованных программ для подсчета LIC пока недостаточно. Для клинического использования томографа мощностью 3Т при оценке содержания железа в печени нами проведено исследование по сопоставлению результатов, полученных путем пересчета $T2^*$ и при исследовании биоптата печени.

Цель работы: создать и верифицировать методику пересчета МР-сигнала, полученного при помощи МРТ $T2^*$ -картирования, в количественный показатель концентрации железа в печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании участвовали 55 пациентов в возрасте от 2 до 18 лет (медиана – 8 лет) с посттрансфузионной перегрузкой железом вследствие ежемесячных заместительных трансфузий эритроцитарной массы при лечении бета-талассемии ($n=36$), анемии Даймонда–Блекфена ($n=7$), наследственной гемолитической анемии неуточненной ($n=7$), дизэритропоэтической анемии 1-го типа ($n=5$). Исследование в динамике проведено у 14 пациентов.

Настоящее исследование одобрено Локальным этическим комитетом Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Все участники дали письменное информированное согласие на проведение исследований.

МР-сканирование. Все пациенты были обследованы на томографе *Philips Achieva* 3Т с ис-

пользованием поверхностной 16-канальной катушки для сканирования тела. В протокол исследования вошли следующие режимы сканирования: $T2$ ВИ TSE ($TR = 1800$ мс; $TE = 80$ мс; $\text{angle} = 0$) с использованием триггерного режима сканирования в коронарной проекции. Для получения $T2^*$ -карт использовалась последовательность быстрого градиентного эхо (*multi-phase fast gradient echo*) (декартовое заполнение k -пространства; $TR = 350$ мс; $TE = 0,9$ мс; $\Delta TE = 0,9$ мс; разрешение – $1,5 \text{ мм} \times 1,5 \text{ мм} \times 7 \text{ мм}$) с задержкой дыхания на 12 сек и подавлением сигнала от жировой ткани.

Маленьким детям МРТ-исследование проводили с анестезиологическим пособием – искусственной вентиляцией легких с контролируемой задержкой дыхания.

Подсчет $T2^*$. Для получения картированных изображений печени выполняли расчет $T2^*$ -карты с использованием программного научного приложения на базе IDL 6.3 (предоставлено компанией *Phillips*).

Выбор зон интереса (ROI) в печени проводили с учетом следующих критериев: отсутствие мелких и крупных сосудов, которые могут вносить искажения в полученные результаты; отсутствие фиброза, который также является причиной возникновения артефактов на МР-изображении. Одно из получаемых ROI включало область биопсии. Для выбранных с учетом данных критериев ROI проводили сбор данных $T2^*$ (мс) с использованием программного обеспечения на базе IDL 6.3 (рис. 1). Расчет средних значений $T2^*$ и среднеквадратических отклонений в ROI осуществлялся автоматически путем аппроксимации кривой затухания методом наибольшего правдоподобия [13].

Определение железа в биоптатах тканей. Для этой цели был использован метод атомно-адсорбционной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой [14]. Образцы тканей взвешивали на аналитических весах (точность 0,1 мг). Полученные образцы растворяли в 500 мкл смеси концентрированных HNO_3 и HCl (1:3) в течение 12 ч при 60 °С. К 200 мкл раствора добавляли 1,8 мл воды (*milliQ*) и проводили измерение на приборе *Agilent 4200* (*Agilent Technologies*, USA). Калибровочную кривую строили с использованием аналитического стандарта.

Контрольные данные. В качестве контрольных значений для получения статистических зависимостей использовали результаты LIC, полученные после исследования биоптата печени.

Тонкоигольную биопсию печени с использованием пистолета выполняли этим же пациентам сразу после МР-сканирования – из правой доли печени по передней подмышечной линии на уровне 9–10-го межреберья [15].

Полученные фрагменты печени (8 фрагментов для каждого пациента) направляли на морфологи-

ческое исследование (2 фрагмента) для гистологической оценки степени гемосидероза и фиброза и атомную абсорбционную спектрометрию (6 фрагментов). Результаты LIC выражены в виде мг [Fe]/г с.в. Значения LIC, равные 0,1–2,0 мг/г с.в., расценивали как норму; 2–7 мг/г с.в. – как легкую перегрузку

Рисунок 1

Интерфейс ПО на базе IDL 6.3. Выбор ROI из зоны биопсии (слева); картированное изображение перегруженной железом печени (справа); усредненная кривая затухания T2* (внизу)

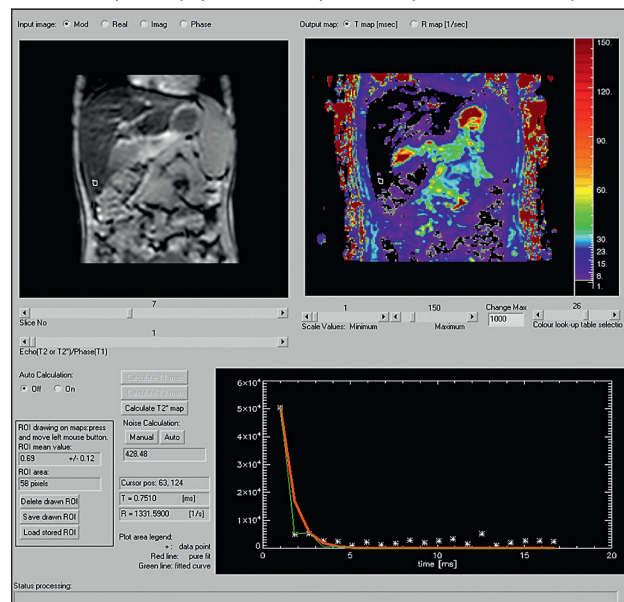
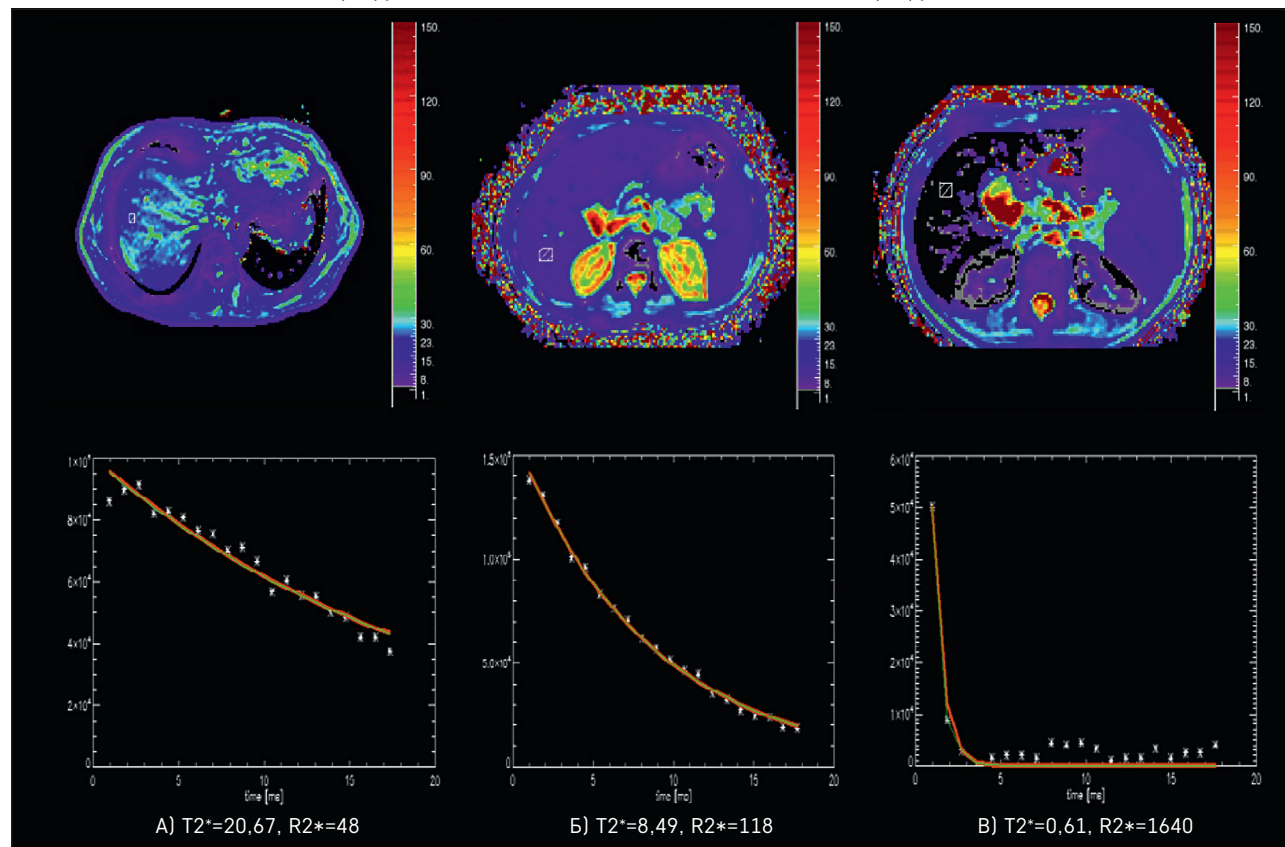


Рисунок 2

Результаты картирования пациентов с различной степенью перегрузки железом: неоднородное накопление железа в паренхиме у всех пациентов. ROI на T2*-картах отмечены квадратами, внизу указаны значения для этих зон: А – пациент без перегрузки железом; Б – пациент с легкой степенью перегрузки железом; В – пациент с тяжелой степенью перегрузки железом



печени железом; 7–15 мг/г с.в. – как умеренную перегрузку; значения более 15 мг/г с.в. считали тяжелой перегрузкой печени железом [16].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью программного пакета StatSoft STATISTICA 10.0 и Microsoft Office Excel 2010 для расчета числовых параметров. Анализ воспроизводимости оценивали путем подсчета среднего значения и стандартного отклонения (SD) по методу Бланда–Альтмана. Корреляционный анализ проведен с использованием критерия Пирсона. Линейную регрессию использовали для оценки наклона линии регрессии, построенной при сравнении LIC, измеренной методом T2* и определенной в биоптате.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты прошли МР-сканирование без осложнений, все исследования были успешно проанализированы. Данных, исключенных из анализа, не было. Значения T2* печени находились в диапазоне от 0,6 до 26,6 мс (медиана – 1,32 мс). На рисунке 2 представлены результаты картирования у трех пациентов с различной степенью перегрузки железом. Количество пациентов с тяжелой степенью перегрузки железом составило 36% общего числа обследуемых.

Для неинвазивной диагностики концентрации железа в печени мы получили уравнение линейной регрессии (рис. 3) между результатами LIC, полученными путем биопсии, и значениями $R2^*$ ($R2^* = 1/T2^*$) с коэффициентом корреляции 0,86 ($R^2 = 0,74$; доверительный интервал (ДИ) – 49–56%; коэффициент доверия (КД) – 95%), медиана $R2^*$ – 897,8 Гц (минимум – 108,8 Гц, максимум – 897,8 Гц).

Данные сопоставления LIC, $T2^*$ и гистологической степени гемосидероза (*Grade hemosiderosis*) представлены в таблице. Используя полученное уравнение ($y = 137 + 61 \cdot x$), провели расчет LIC с учетом результатов МРТ-исследования. На рисунке 4 отражена взаимосвязь результатов LIC, полученных разными методами. Данные, выходящие за пределы ДИ (отмечены овалами на рис. 4), свидетельствуют о зависимости метода измерения LIC в биоптате печени от недостаточного размера биоптата или неравномерного распределения паренхимы печени при наличии фиброза/цирроза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение значения $R2^*$ при увеличении мощности магнитного поля было предсказано теоретически [17] и продемонстрировано в экспериментах [18, 19]. Этот факт еще больше привлекает внимание к клиническому использованию магнитных томографов мощностью 3Т. В случае высокой концентрации железа в печени для корректного измерения времени релаксации $T2^*$ тканей требуется использование сверхбыстрых методик градиентного эха с параметром TE менее 1 мс [20, 21]. Технически это проще реализовать на высокопольных МР-системах с индукцией поля 3Т [21]. Похожий подход к использованию 3Т МРТ для измерения LIC у пациентов с перегрузкой железа различной интенсивности был успешно применен группой исследователей (P. Storey, et al.) в 2007 году [21].

Для пересчета значения LIC по результатам МРТ общепринято строить калибровочные кривые. Полученные нами калибровочные кривые согласуются с данными литературы [22, 23]; на $T2^*$ -картах наблюдается неравномерное накопление железа паренхимой печени, что соответствует различным значениям $T2^*$ в разных ее регионах (сегментах) (см. рис. 2). За счет анализа всего органа $T2^*$ -картирование дает более аккуратную оценку накопления железа в печени, чем атомно-абсорбционная спектроскопия фрагмента печени, полученного при биопсии, что важно для оценки эффективности хелаторной терапии.

В последние годы МРТ как неинвазивный метод диагностики все шире используют для оценки накопления железа в различных органах с целью коррекции хелаторной терапии у пациентов разно-

Рисунок 3

Зависимость между значениями $R2^*$ и результатами LIC, полученными из биоптата печени

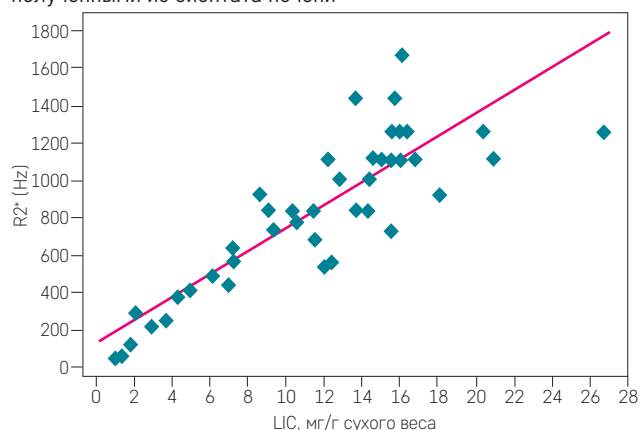
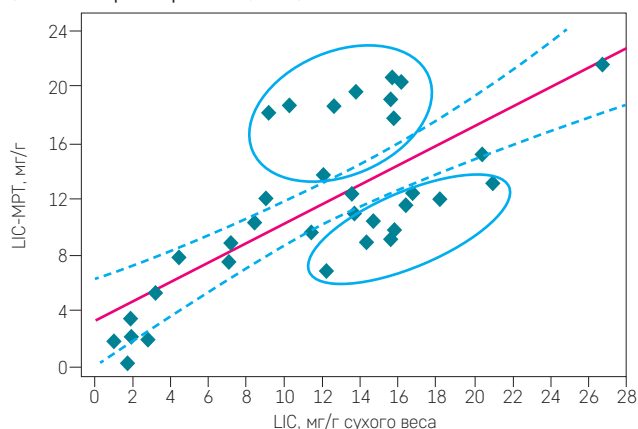


Рисунок 4

Концентрация железа в печени (LIC), полученная методом МРТ (по вертикали) и измеренная в биоптате печени (по горизонтали): красная линия – лучшее соответствие; синяя линия – 95%-ный доверительный интервал (ДИ); овалами отмечены результаты пациентов, выходящие за пределы ДИ и свидетельствующие о неоднородности накопления железа в паренхиме печени, а также о технических погрешностях биопсии (биоптаты размером 2–2,5 см)



Таблица

Результаты исследования печени у больных с перегрузкой железа

Гистологическая степень гемосидероза	Значение $T2^*$	LIC, полученная после исследования биоптата печени
Grade 1	> 7 мс	0,1–2 мг [Fe]/г
Grade 2	2,5–7 мс	2–7 мг [Fe]/г
Grade 3	1–1,5 мс	7–15 мг [Fe]/г
Grade 4	0–1 мс	> 15 мг [Fe]/г

го возраста. В недалеком будущем, возможно, МРТ полностью вытеснит использование биоптата печени. Построение T2*-карт в сочетании с развитием постобработки может значительно ускорить и повысить точность определения концентрации железа в органах и тканях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Примененный нами метод расчета LIC позволяет с большой точностью неинвазивно оценить содержание железа в печени, что поможет оптимизировать хелаторную терапию у детей с перегрузкой железа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки. Определение железа в биоптатах проводили с использованием ЦКП «Медицинские нанотехнологии» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Э.Э. Назарова <http://orcid.org/0000-0002-0014-9345>

Г.В. Терещенко <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

М.А. Абакумов <http://orcid.org/0000-0003-2622-9201>

Д.А. Куприянов <http://orcid.org/0000-0002-5662-896X>

Н.С. Сметанина <http://orcid.org/0000-0002-8805-1499>

Литература

- Powell L.W. Hereditary hemochromatosis and iron overload diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 191–5.
- Angelucci E., Brittenham G.M., McLaren C.E., Ripalti M., Baronciani D., Giardini C., et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343 (5): 327–31.
- Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V., Powell L.W., Tavill A.S. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 328–43.
- Villeneuve J.-P., Bilodeau M., Lepage R., Côté J., Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996; 25: 172–7.
- Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003, с. 256.
- Alustiza J.M., Artetxe J., Castiella A., Agirre C., Emparanza J.I., Otazua P., et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004; 230 (2): 479–84.
- Hankins J.S., McCarville M.B., Loeffler R.B., et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload. *Blood* 2009; 113: 4853–5.
- Argyropoulou M.I., Kiortsis D.N., Astrakas L., Metafratzi Z., Chalissos N., Efremidis S.C., et al. Liver, bone marrow, pancreas and pituitary gland iron overload in young and adult thalassemic patients: A T2 relaxometry study. *Eur Radiol* 2007; 17 (12): 3025–30.
- Gabutti V., Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95 (1): 26–36.
- Chavhan G.B., Babyn P.S., Thomas B., Shroff M.M., Haacke E.M. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2009; 29 (5): 1433–49.
- Alústiza E.J., Castiella E.A., Zapata M.E., Jáuregui G.L., Gabilondo A.A., Paloc C. Quantification of liver iron concentration using 1-Tesla MRI. *Radiologia* 2008; 50 (4): 303–7.
- Paisant, A., Boulic, A., Bardou-Jacquet, E., Bannier, E., D'assignies, G., Lainé, F., et al. Assessment of liver iron overload by 3 T MRI. *Abdominal Radiology* 2017; 42 (6): 1713–20.
- Андерсон Т. Введение в многомерный статистический анализ [An introduction to multivariate statistical analysis]. – 1963.
- Butensky E., Fischer R., Hudes M., Schumacher L., Williams R., Moyer T.P., et al. Variability in hepatic iron concentration in percutaneous needle biopsy specimens from patients with transfusional hemosiderosis. *Am J Clin Pathol* 2005; 123 (1): 146–52.
- Rockey D.C., Stephen H.C., Zachary D.G., Rendon C.N., Alastair D.S. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49 (3): 1017–44.
- Telfer P.T., Prestcott E., Holden S., Walker M., Hoffbrand A.V., Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110 (4): 971–7.
- Yablonskiy D.A., Haacke E.M. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn Reson Med* 1994; 32: 749–63.
- Gati J.S., Menon R.S., Ugurbil K., Rutt B.K. Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue. *Magn Reson Med* 1997; 38: 296–302.
- Tumkur S., Vu A., Prasad P.V. Evaluation of intrarenal oxygenation at 3.0T using 3-dimensional multiple gradient-recalled echo sequence. *Invest Radiol* 2006; 41: 181–4.
- Hall-Craggs M.A., Porter J., Gatehouse P.D., Bydder G.M. Ultrashort echo time (UTE) MRI of spine in thalassemia. *Br J Radiol* 2004; 77: 104–10.
- Storey P., Thompson A.A., Carqueville C.L., Wood J.C., de Freitas R.A., Rigsby C.K. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T. *J Magnet Reson Imag* 2007; 25: 540–7.
- Wood J.C., Enriquez C., Ghugre N., Tyzka J.M., Carson S., Nelson M.D., et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106 (4): 1460–5.
- St Pierre T.G., Clark P.R., Chua-anusorn W., Fleming A.J., Jeffrey G.P., Olynik J.K., et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood* 2005; 105 (2): 855–61.