

СТАТЬЯ

УДК 616-003.829.1

**ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
В КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКЕ ОБМЕННЫХ НАРУШЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ПЕРЕГРУЗКИ ПЕЧЕНИ ЖЕЛЕЗОМ****^{1,2}Богомякова О.Б., ^{1,2}Тулупов А.А., ³Белозёрова К.Т.**¹*ФГБУН Институт «Международный томографический центр»**Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск;*²*ФГБУН Институт гидродинамики имени М.А. Лаврентьева**Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск;*³*ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»,
Новосибирск, e-mail: ksenia1113@mail.ru*

Цель исследования – провести количественную оценку концентрации железа в печени у пациентов с синдромом перегрузки железом в сравнении с группой контроля по данным МР-релаксометрии. В исследовании приняли участие 5 пациентов в возрасте от 18 до 57 лет с признаками первичного или вторичного гемохроматоза печени, подписавшие информированное согласие. В группу контроля вошли добровольцы без хронических заболеваний в стадии обострения, без признаков объемно-очаговой патологии при рутинном МР-исследовании. Пациентам проводилось исследование печени на МР-томографе Philips INGENIA с напряженностью магнитного поля 3,0Т с использованием рутинного протокола: IP-OOP BH (axi), T2-TSE-SPAIR (axi), T2-TSE BH (cor), DWI 3b abd (axi), T2-релаксометрия (T2*). В ходе работы оценивались данные времени T2-релаксации ($SI = \exp(-TE/T2^*)$) с дальнейшим расчетом количественной перегрузки печени железом. Статистический анализ результатов проводился в программе IBM SPSS Statistics, использовались непараметрические методы исследования. При анализе данных времени T2-релаксации выявлено статистически значимое уменьшение показателей миллисекунд в группе пациентов по сравнению с группой контроля без стеатогепатоза. При расчете концентрации железа в печени показатели в группе контроля без стеатогепатоза находились в пределах допустимой нормы концентрации железа в печени; в группе пациентов выявлено повышение значений до легкой степени перегрузки печени железом. При оценке зависимости значений концентрации железа в печени (мг/г) от времени T2-релаксации (мс) выявлена статистически значимая сильная обратно пропорциональная корреляция в группе контроля и в группе пациентов. Таким образом, методика T2-релаксометрии позволяет количественно определить степень отложения железа в выбранном сегменте печени, представляя собой соотношение внутривнутрипеченочного железа к сухому весу паренхимы, выраженному в мг/г сухого вещества.

Ключевые слова: T2-релаксометрия, гемохроматоз, стеатогепатоз**THE POSSIBILITIES OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING
IN THE QUANTITATIVE ASSESSMENT OF METABOLIC DISORDERS
IN PATIENTS WITH LIVER IRON OVERLOAD SYNDROME****^{1,2}Bogomyakova O.B., ^{1,2}Tulupov A.A., ³Belozeroва K.T.**¹*International Tomographic Center of the Siberian Branch
of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk;*²*Lavrentiev Institute of Hydrodynamics SB RAS, Novosibirsk;*³*Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, e-mail: ksenia1113@mail.ru*

The purpose of the work was to quantify the concentration of iron in the liver in patients with iron overload syndrome compared with the control group according to MR relaxometry. The study involved 5 patients aged 18 to 57 years, with signs of primary or secondary hemochromatosis of the liver, who signed an informed consent. The control group included volunteers without chronic diseases in the acute stage, without signs of volume-focal pathology during routine MR examination. The patients underwent liver examination on a Philips INGENIA MRI scanner with a magnetic field strength of 3.0T using the routine protocol: IP-OOP BH (axi), T2-TSE-SPAIR (axi), T2-TSE BH (cor), DWI 3b abd (axi), T2-relaxometry (T2*). In the course of the work, the data of the T2 relaxation time ($SI = \exp(-TE/T2^*)$) were evaluated with further calculation of the quantitative overload of the liver with iron. Statistical analysis of the results was carried out in the IBM SPSS Statistics program, nonparametric research methods were used. Analysis of T2 relaxation time data revealed a significant decrease in milliseconds in the patient group compared with the control group without steatohepatosis. When calculating the concentration of iron in the liver, the indicators in the control group without steatohepatosis were within the permissible norm of iron concentration in the liver; in the group of patients, an increase in values to a mild degree of liver overload with iron was detected. When assessing the dependence of the values of iron concentration in the liver (mg/g) on the T2 relaxation time (ms), a statistically significant strong inversely proportional correlation was found in the control group and in the patient group. Thus, the T2-relaxometry technique makes it possible to quantify the degree of iron deposition in a selected segment of the liver, representing the ratio of intrahepatic iron to the dry weight of parenchyma, expressed in mg/g of dry matter.

Keywords: T2-relaxation, hemochromatosis, steatohepatosis

Введение

Избыток концентрации железа в печени приводит к гемохроматозу. Данное заболевание является распространенной клинической проблемой, возникающей в результате наследственного гемохроматоза или вторичного гемосидероза (в основном связанного с трансфузионной терапией), а также хронических заболеваний печени и нарушений обмена веществ. Без лечения у пациентов с нарушениями, связанными с перегрузкой железом, развиваются цирроз печени и диабет. Поэтому количественное определение железа имеет решающее значение не только для диагностики перегрузки железом, но и для мониторинга железоснижающей терапии [1].

В настоящее время для диагностирования данного заболевания используют клинические и гистологические данные. Однако с течением времени появляется все больше доказательств того, что МРТ является очень информативным методом визуализации для диагностики пациентов с подозрением на гемохроматоз [2]. Развитие методов МРТ с использованием соотношения интенсивностей сигналов или релаксометрии обеспечило неинвазивный и более точный подход к диагностике перегрузки печени железом, сократило список нозологий для дифференциальной диагностики [3].

В настоящее время в России специализированные протоколы для исследования печеночной системы находятся в стадии отработки, тогда как применяющиеся рутинные последовательности не всегда позволяют достоверно определить обострение и/или прогрессирование уже имеющегося заболевания. Именно поэтому усовершенствование современных МР-методик для исследования печени является актуальным направлением.

Материалы и методы исследования

Процедура привлечения добровольцев к обследованию была построена строго в соответствии с международными требованиями, которые включают в себя: информированность обследуемого, согласие его на проведение обследования в полном объеме и обеспечение конфиденциальности (декларация Всемирной Медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., г. Хельсинки; «Правила клинической практики в Российской Федерации», утвержденные Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Кроме того, все исследования проводились под контролем и сопровождением этического комитета Института «Международный томографический центр» СО РАН.

В исследовании приняли участие 5 пациентов (4 мужчин и 1 женщина) с признаками первичного или вторичного гемохроматоза печени, в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст: $39,8 \pm 3,1$ года). Критериями отбора являлась совокупность клинико-анамнестических данных.

Группу контроля составили 16 условно здоровых добровольцев (6 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 29 до 76 лет (средний возраст: $55,4 \pm 0,9$ года) без хронических заболеваний в стадии обострения, без признаков объемно-очаговой патологии при рутинном МР-исследовании.

Магнитно-резонансные исследования проводили на сверхвысокопольном томографе Ingenia фирмы Philips с индукцией магнитного поля 3,0 Тесла с применением поверхностной матрицы катушки для тела. Всем пациентам заранее были даны рекомендации по подготовке к исследованию с целью минимизации возникновения артефактов, затрудняющих интерпретацию изображений. Для стандартизации протокола исследования пациентам было рекомендовано воздержаться от приема пищи за 4 ч и от приема жидкости за 1 ч до начала исследования. Для корректировки респираторных артефактов использовались алгоритмы программного обеспечения для постпроцессорной обработки. Исследование начинали с рутинного протокола, включающего получение IP-OOP BH (axi), T2-TSE-SPAIR (axi), T2-TSE BH (cor), DWI 3b abd (axi).

Проведение T2-релаксометрии (T2*): МР-сканирование печени проводилось на задержке дыхания с получением срезов в аксиальной плоскости, где срез проходил через участки, наиболее обедненные интерстициальными элементами, с большим массивом паренхимы (сегменты S7, S8). На полученных сериях изображений T2* вручную обозначали область интереса по контуру печени, исключив как можно больше воротной вены (ВВ) и нижней полой вены (НПВ). Полученные данные интенсивности сигнала (SI) и времени эха (TE) вносили в электронный калькулятор isodense.com, посредством которого производили количественную оценку времени T2 релаксации. На основе математической формулы $SI = \exp(-TE/T2^*)$ данный калькулятор определял значение T2* (миллисекунды; мс) и осуществлял построение графика обратной экспоненциальной зависимости интенсивности сигнала от TE (рис. 1).

Одновременно данный калькулятор также осуществлял расчет концентрации железа в печени, преобразуя мс в мг/г на основе уравнения: LIC (liver iron concentration) = $0,0175 \times (1000/T2^*)_{3,0T} - 0,536$ для напряженности магнитного поля 3,0 Тл [4].

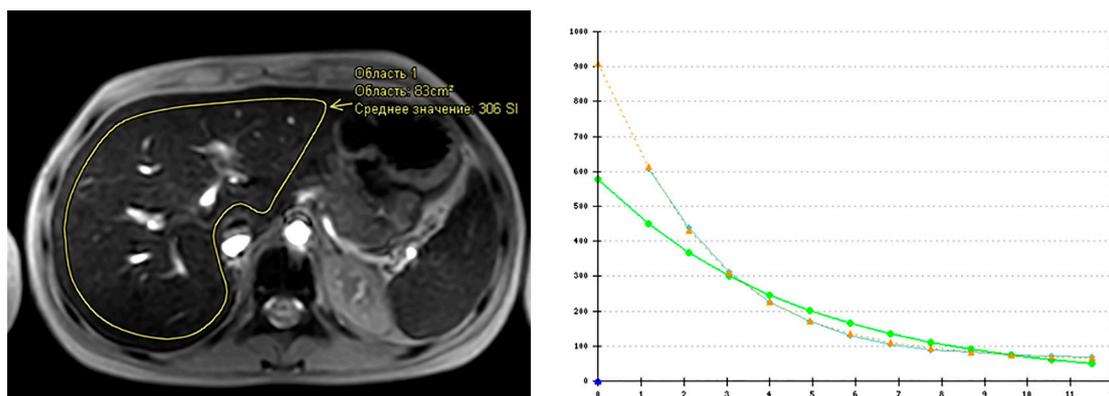


Рис. 1. Выбор области в печени; график падения интенсивности МР-сигнала от выбранной области в печени: на оси у – интенсивность сигнала, на оси x – время TE
 Источник: составлено авторами

Технические характеристики статических методик: IP-OOP ВН, T2*
 на томографе 3,0 Тл

| Параметр | IP-OOP ВН | T2* |
|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| TR | 152 мс | 16 мс |
| TE | 1,15 мс (OOP) 2,3 мс (IP) | 12 (шаг 0,93 мс), 16 точек |
| FA | 55° | 25° |
| Матрица | 212*146 | 140*140 |
| Толщина среза | 4,5 мм | 7 мм |
| Количество срезов | 54 | 10 |
| Длительность исследования | 35 сек | 15,5 с |
| Ориентация среза | аксиальная | аксиальная |

Источник: составлено авторами.

Первый электронный калькулятор был основан на исследовании, выполненном Y. Gandon et al., [5], где 139 пациентам была проведена чрескожная биопсия печени с биохимической оценкой концентрации железа и МРТ печени с различными последовательностями градиентного эхо-анализа на томографе с индукцией магнитного поля в 1,5 Тл. Произведенные расчеты соотносились с образцами биопсии печени. На основе полученных данных был разработан алгоритм для расчета концентрации железа в печени посредством магнитно-резонансной томографии, а затем применен к группе валидации. Таким образом, за счет метода T2-релаксометрии можно количественно определить степень отложения железа в отдельно взятом сегменте печени.

Для количественной оценки содержания внутриклеточных липидов использовались изображения со сбором сигнала в фазе (Signal In Phase) и противофазе (Signal Out Of Phase). Вручную производилось обозначение области интереса по контуру печени,

исключив как можно больше ВВ и НПВ, а также по контуру селезенки с исключением сосудов. Полученные данные интенсивности сигнала (SI) вносились в электронный калькулятор rcheng.org, который осуществлял расчет процентного содержания внутривнутрипеченочного жира (стеатогепатоза) на основе формулы FP (fat percentage) = $100 \times (SI \text{ в фазе печени} / SI \text{ в фазе селезенки} - SI \text{ в противофазе печени} / SI \text{ в противофазе селезенки}) / (2 \times SI \text{ в фазе печени} / SI \text{ в фазе селезенки})$ [6]. Потеря интенсивности сигнала от печени более 10% соответствовала диффузному стеатогепатозу. Более подробные параметры статических методик представлены в таблице.

Статистический анализ

Соответствие измеренных параметров нормальному распределению проверялось с помощью теста Шапиро – Уилка. Данные показали распределение, отличное от нормального, были рассчитаны медиана (Me), 25 и 75% перцентиль, а также ин-

терквартильный размах. Различия между группами были проанализированы непараметрическими статистическими методами с применением U-критерия Манна – Уитни, коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимым считался уровень отличий $p < 0,05$. Статистический анализ результатов проводился в программе IBM SPSS Statistics.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении оценки процентного содержания внутривнутрипеченочного жира были получены следующие показатели: в группе контроля (общее количество) $4,8[-2,2; 13,1]\%$ и в группе пациентов – $16,6[-32,5; -5,8]\%$ (рис. 2).

Высокая чувствительность программы IP/OOP ВН к ионам трехвалентного железа в печени приводит к потере сигнала на изо-

бражениях IP (в фазу) по сравнению с изображениями OOP (в противофазу). В связи с этим были получены отрицательные значения при расчетах по формуле

$$FP = (100 \times (SIIP \text{ печени} / SIIP \text{ селезенки}) - (SIOP \text{ печени} / SIOP \text{ селезенки})) / (2 \times (SIIP \text{ печени} / SIIP \text{ селезенки}))$$

в группе пациентов.

Минимальные отрицательные значения в группе контроля связаны с артефактами неоднородности магнитного поля.

Так как при расчетах было выявлено увеличение индекса стеатогепатоза у нескольких добровольцев группы контроля, для оценки вклада индекса стеатогепатоза был проведен отдельный анализ времени T2-релаксации: в общей группе контроля в сравнении с группой пациентов и группе контроля без признаков стеатогепатоза в сравнении с группой пациентов (рис. 3).

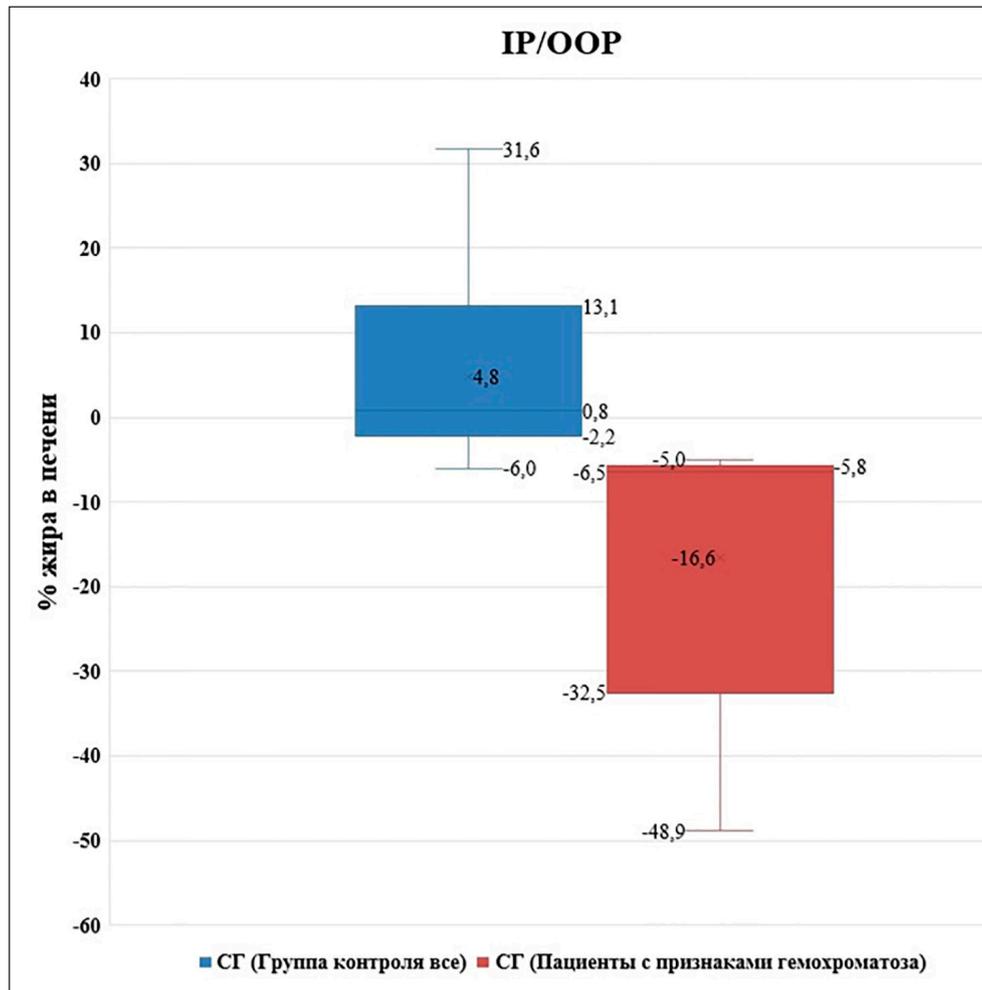


Рис. 2. Распределение по показателю содержания жира в печени в группах контроля (общее количество) и пациентов по данным IP/OOP ВН
Источник: составлено авторами

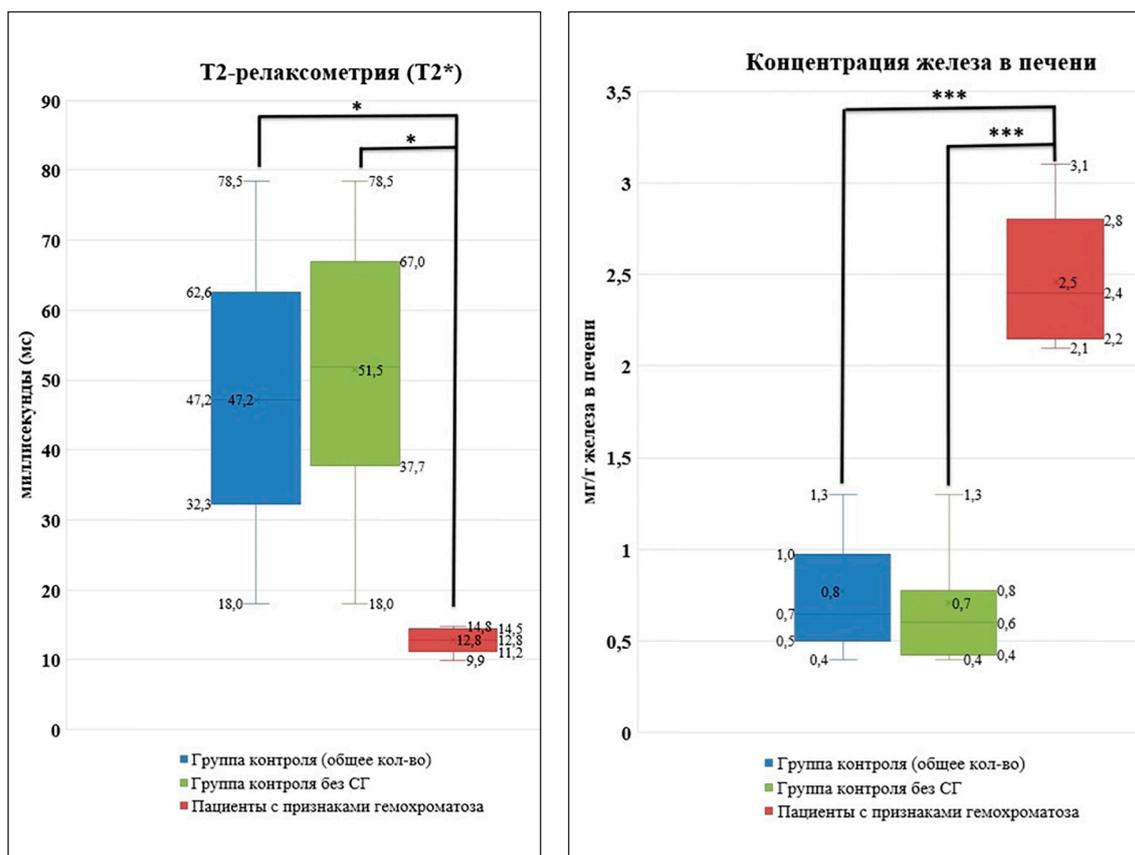


Рис. 3. Распределение по показателю миллисекунд (T2-релаксометрия) и концентрации железа в печени в группах контроля и пациентов по данным T2*
 Источник: составлено авторами

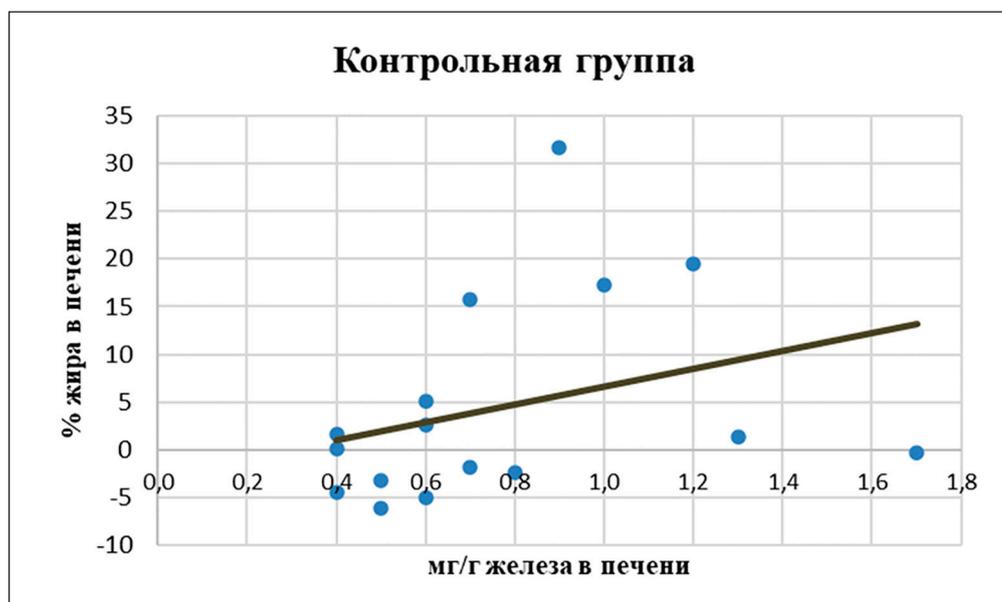


Рис. 4. График зависимости значений индекса стеатогепатоза от концентрации железа в печени в группе контроля (общее количество):
 на оси y – % жира в печени, на оси x – концентрация железа
 Источник: составлено авторами

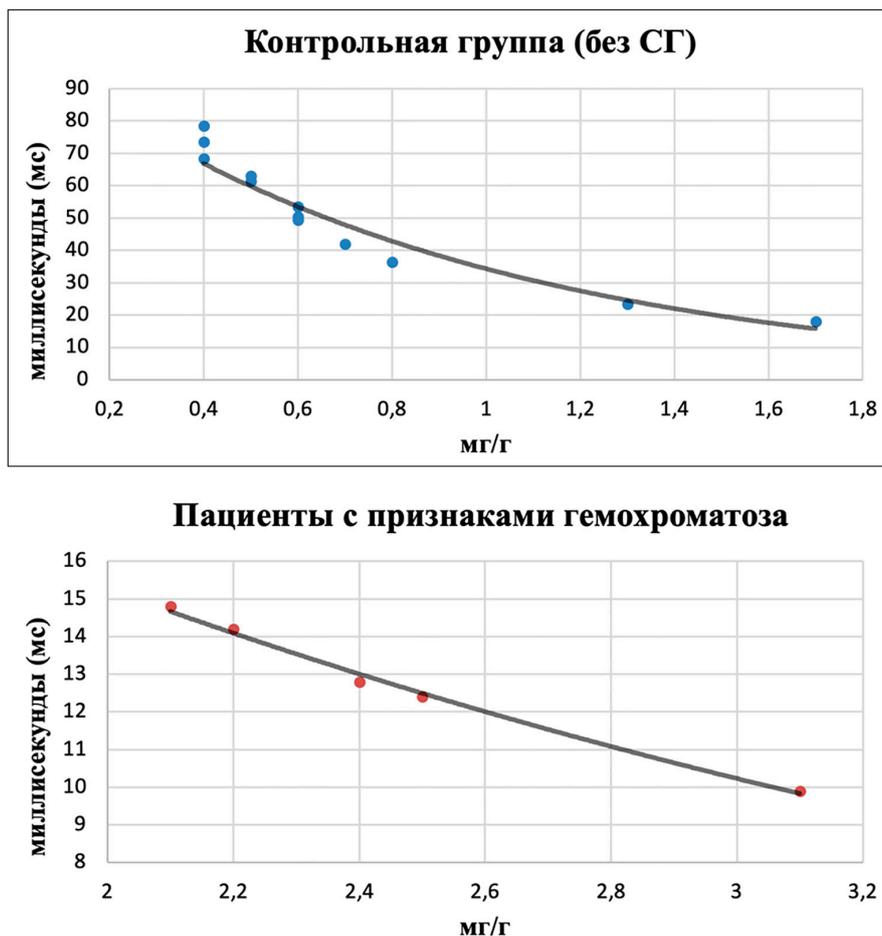


Рис. 5. Графики зависимости падения интенсивности МР-сигнала от концентрации железа в печени в группе контроля (без стеатогепатоза) и в группе пациентов: на оси у – t падения сигнала, на оси x – концентрация железа
 Источник: составлено авторами

При анализе данных времени T2-релаксации выявлено статистически значимое уменьшение показателей в группе пациентов до 12,8 [11,2; 14,5] мс, показатели в группе контроля без стеатогепатоза (СГ) составили 51,5 [37,7; 67,0] мс ($p < 0,05$), в группе контроля (общее количество) составили 47,2 [32,3; 62,6]. При расчете концентрации железа в печени показатели в группе контроля без СГ составили: 0,7 [0,4; 0,8] мг/г, что является допустимой нормой концентрации железа в печени; в группе пациентов выявлено повышение значений до 2,5 [2,2; 2,8] мг/г ($p < 0,001$), что соответствует легкой степени перегрузки печени железом.

В группе контроля дополнительно проведен корреляционный анализ для оценки вклада наличия стеатогепатоза в показатели концентрации железа в печени. Достоверной корреляции между значениями индекса стеатогепатоза и концентрации железа

в печени в группе контроля не выявлено ($r = 0,32$; $p < 0,2$) (рис. 4).

Также при оценке зависимости значений концентрации железа в печени (мг/г) от времени T2-релаксации (мс) наглядно продемонстрирована статистически значимая сильная обратно пропорциональная корреляция зависимости времени падения МР-сигнала от перегрузки печени железом в группе контроля без СГ ($p < 0,01$) ($r = -0,91$) и в группе пациентов ($p < 0,01$) ($r = -0,99$) (рис. 5).

Поскольку в ряде исследований [7–9] было подтверждено, что существует доказанная линейная корреляция между значениями скорости релаксации T2* и содержанием железа в печени, это делает релаксometriю надежной методикой неинвазивной количественной оценки перегрузки печени железом. Полученные результаты корреляции в ходе исследования также согласуются с литературными данными.

В ходе исследования обнаружена легкая степень перегрузки печени железом в группе пациентов (до 2,2–2,8 мг/г), отобранных по результатам клинично-анамнестических данных, что согласуется с литературными данными о возможности точной количественной оценки более легкой перегрузки печени железом на сверхвысокопольном томографе с индукцией магнитного поля 3,0 Тл [10]. Выявлено статистически значимое уменьшение времени T2-релаксации при увеличении перегрузки печени железом в 4 раза ($p < 0,05$) и увеличение концентрации железа в печени в группе пациентов в 3,5 раза ($p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой без признаков стеатогепатоза.

В цитированных выше научных трудах не рассматривался вопрос о необходимости учета индекса стеатогепатоза при расчете концентрации железа в печени, также подобные результаты ранее не обсуждались, встречаются лишь отдельные исследования по спектроскопии, показывающие влияние эффектов T2* от железа, приводящие к потере сигнала на IP-изображениях относительно ООР-изображений [11]. В ходе настоящего исследования обнаружено, что индекс стеатогепатоза не внес достоверного вклада по данным корреляционного анализа в группе контроля и его значения существенно не влияют на концентрацию железа в печени. Полученные отрицательные значения процентного содержания внутрипеченочного жира в группе пациентов объясняются тем, что на фоне гемохроматоза интенсивность сигнала в паренхиме печени и селезенки снижается в саму фазу по сравнению с противофазой, вследствие чего методика IP-ООР ВН не определяет должным образом процентное содержание жира в печени. Полученные данные говорят об ограничении самого метода и требуют дальнейшего поиска корригирующего коэффициента. Минимальные отрицательные значения процентного содержания внутрипеченочного жира в группе контроля объясняются артефактом неоднородности магнитного поля, представляя собой допустимую погрешность, что также необходимо учитывать в работе.

Заключение

Таким образом, получили, что методика T2-релаксометрии позволяет количественно определить степень отложения железа в выбранном сегменте печени, представляя собой соотношение внутрипеченочного железа к сухому весу паренхимы, выраженному в мг/г сухого вещества. Методика IP-ООР ВН позволяет определить процент-

ное содержание внутриклеточных липидов в печени в группе контроля, но ограничена в определении процентного содержания жира в печени в группе пациентов. Вышеизложенное подчеркивает необходимость обстоятельного рассмотрения вопроса по поиску корригирующего коэффициента для пациентов с синдромом перегрузки печени железом.

Список литературы

- Girelli D., Marchi G., Busti F. Diagnosis and management of hereditary hemochromatosis: lifestyle modification, phlebotomy, and blood donation // *Hematology*. 2024. Vol. 2024. Is. 1. P. 434–442. URL: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/by/year> (дата обращения: 02.04.2025). DOI: 10.1182/hematology.2024000568.
- Alustiza J.M., Castiella A., Zapata E., Urreta I., Salvador E., Emparanza J.I. Non-invasive measurement of liver iron concentration by magnetic resonance imaging and its clinical usefulness // *Archives of Medical Science*. 2023. Vol. 19, Is. 3. P. 784. URL: <https://www.archivesofmedicalscience.com / Archive> (дата обращения: 02.04.2025). DOI: 10.5114/aoms/119118.
- Henninger B., Alustiza J., Garbowski M., Gandon Y. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI // *European radiology*. 2020. Vol. 30. P. 383–393. URL: <https://link.springer.com/journal/330> (дата обращения: 05.04.2025). DOI: 10.1007/s00330-019-06380-9.
- Pickles E., Kumar S., Brady M., Telford A., Pavlides M., Bulte D. Comparison of liver iron concentration calculated from R2* at 1.5 T and 3 T // *Abdominal Radiology*. 2023. Vol. 48, Is. 3. P. 865–873. URL: <https://link.springer.com/journal/261> (дата обращения: 05.04.2025). DOI: 10.1007/s00261-022-03762-4.
- Gandon Y., Olivie D., Guyader D., Aubé C., Oberti F., Sebillé V., Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI // *The Lancet*. 2004. Vol. 363, Is. 9406. P. 357–362. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/journal/01406736> (дата обращения: 06.04.2025). DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6.
- Starekova J., Hernando D., Pickhardt P.J., Reeder S.B. Quantification of liver fat content with CT and MRI: state of the art // *Radiology*. 2021. Vol. 301, Is. 2. P. 250–262. URL: <https://pubs.rsna.org/journal/radiology> (дата обращения: 05.04.2025). DOI: 10.1148/radiol.2021204288.
- Hernando D., Levin Y.S., Sirlin C.B., Reeder S.B. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014. Vol. 40, Is. 5. P. 1003–1021. URL: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1522-2586](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1522-2586) (дата обращения: 02.04.2025). DOI: 10.1002/jmri.24584.
- Gomori J.M., Horev G., Tamary H., Zandback J., Kornreich L., Zaizov R., Freud E., Krief O., Ben-Meir J., Rotem H., Kuspel M., Phillip R., Rachmilewitz E.A., Loewenthal E., Gorodetsky R. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging // *Radiology*. 1991. Vol. 179, Is. 2. P. 367–369. URL: <https://pubs.rsna.org/journal/radiology> (дата обращения: 05.04.2025). DOI: 10.1148/radiology.179.2.2014276.
- França M., Carvalho J.G. MR imaging assessment and quantification of liver iron // *Abdominal radiology*. 2020. Vol. 45, Is. 11. P. 3400–3412. URL: <https://link.springer.com/journal/261> (дата обращения: 06.04.2025). DOI: 10.1007/s00261-020-02574-8.
- d'Assignies G., Paisant A., Bardou-Jacquet E., Boulic A., Bannier E., Lainé F., Ropert M., Morcet J., Saint-Jalmes H., Gandon Y. Non-invasive measurement of liver iron concentration using 3-Tesla magnetic resonance imaging: validation against biopsy // *European radiology*. 2018. Vol. 28. P. 2022–2030. URL: <https://link.springer.com/journal/330> (дата обращения: 29.04.2025). DOI: 10.1007/s00330-017-5106-3.
- Elfaal M., Supersad A., Ferguson C., Locas S., Manolea F., Wilson M.P., Sam M., Tu W., Low G. Two-point Dixon and six-point Dixon magnetic resonance techniques in the detection, quantification and grading of hepatic steatosis // *World Journal of Radiology*. 2023. Vol. 15, Is. 10. P. 293. URL: <http://www.wjgnet.com/1949-8470/> (дата обращения: 05.04.2025). DOI: 10.4329/wjr.v15.i10.293.