

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ТИТОВА
АННА МИХАЙЛОВНА

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ РЕЛАКСОМЕТРИЯ И КОМПЬЮТЕРНАЯ
ТОМОГРАФИЯ В МОНО- И ДВУЭНЕРГЕТИЧЕСКОМ РЕЖИМАХ
В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ И МОНИТОРИНГЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ И
ВТОРИЧНЫМИ ГЕМОХРОМАТОЗАМИ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Фокин Владимир Александрович

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Перегрузка железом и гемохроматоз.....	14
1.1.1 Первичный (наследственный) гемохроматоз.....	15
1.1.2 Вторичные гемохроматозы.....	18
1.2 Диагностика перегрузки железом	23
1.2.1 Клинико-анамнестические характеристики.....	24
1.2.2 Лабораторная диагностика перегрузки железом	25
1.2.3 Биопсия печени	26
1.2.4 Лучевые методы диагностики перегрузки железом.....	27
Магнитно-резонансная томография.....	28
Методики компьютерной томографии	38
1.2.5 МРТ- и КТ-характеристики перегрузки железом при различных нозологических формах	42
1.3 Терапия перегрузки железом.....	45
1.3.1 Гемозексфузии.....	45
1.3.2 Хелаторная терапия.....	45
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1 Общая характеристика исследования и распределение по группам	48
2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования	56
2.2.1 Лабораторные методы исследования.....	56
2.2.2 Магнитно-резонансная томография.....	56
Магнитно-резонансная томография печени.....	56
Магнитно-резонансная томография сердца	60
2.2.3 Компьютерная томография.....	64
2.3 Статистическая обработка результатов.....	66

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	68
3.1 Оценка перегрузки железом с использованием МРТ в режиме T2* релаксометрии в сопоставлении с ферритином сыворотки крови	68
3.2 Значение МРТ- и КТ-данных у больных с перегрузкой железом.....	80
3.3 Определение пороговых значений КТ для диагностики перегрузки железом .	83
3.4 Анализ показателей МРТ и КТ до и после терапии	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	97
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106
ПРИЛОЖЕНИЕ	127

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболевания, при которых имеет место перегрузка железом (ПЖ), наносящая повреждение органам и тканям человека, представлены спектром различных нозологических форм (Hsu C. C., 2022).

Первичная ПЖ возникает при наследственном гемохроматозе (НГХ), являющимся одним из самых распространенных генетических заболеваний в Северной Европе (Singh P., 2024), именуемым также первичным гемохроматозом (ПГ).

В исследовании Гематологического научного центра РАМН было показано, что у людей русских частота основных трех мутаций, характерных для НГХ, совпадает с показателями у всех европейцев (Кляритская И. Л., 2022).

Вторичная ПЖ может быть результатом ятрогенного введения железа, заболеваний печени, однако чаще выявляется при гематологических заболеваниях, которые характеризуются неэффективным эритропоэзом и/или требуют повторных переливаний эритроцитарной массы (Sawicka-Żukowska M., 2024), она приводит к развитию вторичного гемохроматоза (ВГ).

Успехи, достигнутые в лечении гематологических и онкогематологических заболеваний, позволили значительно увеличить продолжительность жизни при многих патологиях, а в части из них – добиться полного излечения или стойкой ремиссии (Нао Т., 2019). Несмотря на это, приводящее к ПЖ переливание компонентов крови, в особенности эритроцит-содержащих сред, остается важной опцией лечения (Hsu C. C., 2022). Многочисленные исследования последних лет посвящены тому, что ПЖ является предиктором неблагоприятного исхода трансплантации костного мозга (ТКМ) (Fenaux P., 2021).

При миелодиспластическом синдроме (МДС) ПЖ может привести к прогрессированию заболевания и развитию острого лейкоза (Fenaux P., 2021).

В исследовании (Ward J. L., 2022) была показана роль ПЖ в качестве фактора риска развития тяжелых форм течения вирусной инфекции, а также микотической инфекции у пациентов онкогематологического профиля (Valković T., 2022).

Активная миграция в европейские регионы населения из областей с высокой частотой носительства генов талассемии (ТЛ) привела к увеличению числа пациентов с данной патологией (Бабенко Ю.Д. с соавт., 2022). Наиболее частой причиной смерти пациентов с большой ТЛ в развитых странах остается сердечная недостаточность, обусловленная ПЖ сердца (Farmakis D., 2022). Тогда как наиболее эффективным методом и основой лечения первичного гемохроматоза (ПГ) являются систематические кровопускания, больные с вторичным гемохроматозом (ВГ) нуждаются в проведении адекватной хелаторной терапии (Cullis J. O., 2018). Однако в связи с наличием побочных эффектов применения препаратов, а также их высокой стоимостью необходима объективная обоснованность их назначения. С другой стороны, поскольку железо в организме выполняет ряд важнейших биохимических функций, а избыточное хелатирование может стать опасным, следовательно, мониторинг хелатирования является важным условием безопасного использования данной группы препаратов.

Таким образом, необходимость диагностики ПЖ сводится к предотвращению необратимых нарушений структуры и функции жизненно важных органов, профилактике канцерогенеза, тяжелого течения инфекций, снижению риска неблагоприятного исхода ТКМ, достоверному обоснованию назначения дорогостоящих препаратов, контролю их эффективности, в том числе принятию решения об отмене или возобновлению их приема. В связи с этим проблема ПЖ в данной группе пациентов остается крайне актуальной.

Степень разработанности темы

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) ключевую роль играет лабораторная диагностика патологий, связанных с перегрузкой железом. Особенно важна оценка уровня ферритина в сыворотке крови. Однако стоит учитывать, что ферритин не только выполняет функцию депонирования железа, но и является

белком острой фазы, а также может указывать на неопластические процессы в организме (Mahroum N. et al., 2021).

С развитием технологий магнитно-резонансной томографии (МРТ) диагностическая ценность ферритина сыворотки крови в контексте оценки состояния организма снижается. Тем не менее благодаря своей низкой стоимости и широкому распространению лабораторные маркеры сыворотки остаются незаменимыми. К настоящему времени МРТ стала доминирующим неинвазивным методом количественной оценки тканевого железа (Bardou-Jacquet E, 2022) , вытеснив ранее применяемую для этого инвазивную биопсию печени. На данный момент нет исследований, в которых комплексно оценивалась бы взаимосвязь ферритина сыворотки и показателей МРТ в наиболее подверженных перегрузке органах, при конкретных нозологиях, в разных гендерных группах.

Однако, метод МРТ с использованием нужной для количественной диагностики ПЖ методики доступен не повсеместно (Reeder S. B., 2023) и имеет ряд стандартных абсолютных и относительных противопоказаний.

Также у многих пациентов, нуждающихся в оценке ПЖ, присутствует постоянный анемический синдром (Sawicka-Żukowska M., 2024), длительные задержки дыхания, необходимые для адекватной четкости изображения, могут стать для них затруднительными. Это требует модификации протокола МР-исследования с сокращением времени сбора данных при сохранении полноты требуемой диагностической информации или внедрения метода визуализации к которому у данной группы пациентов будет более высокая толерантность.

С появлением в 2006 году двуэнергетических КТ-сканеров в литературе появились первые статьи по применению КТ в режиме Dual Energy (DECT, ДЭКТ) в качестве методики для дифференцировки элементов с высокой атомной массой на фоне мягких тканей (Flohr TG., 2006). Так, в 2011 г. Fischer M. A. et al. показали, что ДЭКТ может использоваться для точной оценки КЖП и исключить влияние распределенного в паренхиме печени жира.

В настоящее время не представляется ясным, какие именно показатели КТ-сканирования могут стать основой для создания автоматического вычисления ПЖ

по данным КТ в случае отсутствия возможности выполнить пациенту МРТ. Кроме того, требуется предложение методики КТ-исследования с минимальной лучевой нагрузкой при сохранении полноты требуемой диагностической информации.

До сих пор метод КТ не был рекомендован для инициации терапии перегрузки железом и мониторинга ее эффективности, в то время как в процессе лечения колебания уровня ферритина сыворотки крови, по причине присоединения воспаления или динамики опухолевого процесса, являются распространенным явлением, а выполнение МРТ безопасно не для всех пациентов.

Именно поэтому тема исследования представляется актуальной и может значительно способствовать более широкому внедрению МРТ и КТ в исследование ПЖ и мониторинг эффективности терапии.

Цель исследования

Оптимизировать диагностику перегрузки железом печени и сердца на основе выполнения магнитно-резонансной томографии в режиме T2*-релаксометрии и компьютерной томографии в моно - и двуэнергетическом режимах для улучшения результатов терапии первичного и вторичного гемохроматоза.

Задачи исследования

1. Установить взаимосвязь показателей T2* печени, T2* сердца, концентраций железа в печени и сердце, вычисленными по данными МРТ с уровнем ферритина сыворотки крови при различных видах гемохроматозов, в рамках конкретных нозологий, в разных гендерных группах.
2. Установить взаимосвязь между концентрацией железа в печени, вычисленную по данным МРТ в режиме T2*-релаксометрии и показателями КТ в моно- и двуэнергетическом режимах при первичном и вторичном гемохроматозах.
3. Рассчитать пороговые значения показателей, вычисленных по данным компьютерной томографии в моно- и двуэнергетическом режимах диагностики значимой перегрузки железом печени.

4. Оценить диагностические возможности МРТ и КТ в моно- и двуэнергетическом режимах в мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичным гемохроматозами.

Научная новизна исследования

Была проведена комплексная оценка показателей перегрузки железом по данным оценки ферритина сыворотки, МРТ печени и сердца, КТ печени у пациентов с различными нозологическими формами.

У мужчин продемонстрирована сильная связь между концентрацией железа в печени и сердце ($p < 0,001$), а также умеренная связь между концентрацией железа в сердце и уровнем ферритина ($p < 0,041$).

У пациентов с первичным гемохроматозом выявлены корреляционные связи между концентрацией железа в печени и в сердце, по данным МРТ, и ферритином сыворотки крови, в то время как у пациентов со вторичным гемохроматозом ферритин сыворотки не отражает степень поражения органов-мишеней. У пациентов с апластической анемией и талассемией, несмотря на признаки тяжелой перегрузки железом печени по данным МРТ и повышение ферритина, не отмечалось повышенного накопления железа в сердце.

Установлены корреляционные связи между плотностью печени по данным КТ в моно- и двуэнергетическом режимах с данными МРТ печени в режиме T2*-релаксометрии для подтверждения возможности выполнения КТ в случаях противопоказаний для выполнения МРТ в режиме T2* и при сомнительных лабораторных данных.

Были определены и научно обоснованы статистически достоверные пороговые значения для выявления тяжелой перегрузки железом при первичном и вторичном гемохроматозах при применении КТ в моно- и двуэнергетическом режимах.

Произведена оценка диагностической эффективности МРТ и КТ в моно- и двуэнергетическом режимах после проведения терапии. Показано, что после проведенной хелаторной терапии и/или терапии гемозексфузиями отмечено

снижение показателей, отражающих перегрузку печени железом, по данным МРТ и КТ при первичном гемохроматозе, в то время как при вторичном гемохроматозе значимые изменения прослеживались только по результатам МРТ и по одному из показателей двуэнергетического сканирования - $ДЭИ_{mean}$.

Теоретическая и практическая значимость

Усовершенствована методика МРТ печени и сердца, которая заключалась в адаптации параметров сканирования (за счет оптимизации ряда параметров и матрицы), применении технологии I-Pat (Integrated Parallel Acquisition Techniques), позволяющей сократить время сканирования иногда в два раза, что особенно важно для детей и пожилых пациентов, а также для пациентов со вторичным гемохроматозом, испытывающим хроническую гипоксию. Представлен оптимальный для пациентов по количеству и длительности задержек дыхания протокол сканирования МРТ печени и сердца. Показана важность последовательности выполнения МР-исследований печени и сердца.

Продемонстрированы различия во взаимосвязи показателей концентрации железа в печени и сердце по данным МРТ и ферритина сыворотки у пациентов с различными формами гемохроматоза, что может служить теоретической основой для создания оптимальных алгоритмов обследования на предмет перегрузки железом при различных нозологиях. Показаны гендерные различия взаимосвязи концентрации железа в печени, сердце и ферритина.

Установлено, что показатели компьютерной томографии (80_{mean} , 140_{mean} , $M0,3_{mean}$, двуэнергетический индекс (ДЭИ) и двуэнергетическая разность (ДЭР) связаны с концентрацией железа в печени, вычисленной по данным МРТ, что свидетельствует о том, что данные КТ как в моно- так и в двуэнергетическом режимах имеют диагностическую ценность при оценке перегрузки железом печени у пациентов с гемохроматозом и могут быть использованы для создания алгоритма автоматического вычисления степени выраженности перегрузки железом.

Методология и методы исследования

На основании обобщения имеющегося опыта и литературных данных были выбраны лучевые методы обследования пациентов, применение которых могло расширить спектр прогностических факторов, влияющих на эффективность терапии больных с гемохроматозом. В работе использованы клиничко-лабораторные, антропометрические, рентгенологические и статистические методы исследования. Набор использованных методов исследования соответствует современному методологическому уровню обследования пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами. Примененные методы статистической обработки данных отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Диссертационное исследование выполнялось в несколько этапов.

На первом этапе изучали отечественную и зарубежную литературу, посвященную данной проблематике. Всего проанализировано 184 источника, из них 22 отечественных и 162 зарубежных.

На втором этапе научной работы обследован 91 пациент с первичным (наследственным) гемохроматозом (НГХ) и вторичным (трансфузионно-зависимым) гемохроматозом (гемосидерозом) (ВГХ), получавший гемоксфузии или регулярные гемотрансфузии и терапию хелаторами железа соответственно.

МРТ выполняли на высокопольном томографе Magnetom Espree (Siemens Medical Systems, Эрланген, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и применением поверхностной матричной катушки для тела. Компьютерная томография выполнялась на двуэнергетическом компьютерном томографе Somatom Definition 128 (Siemens Medical Systems, Эрланген, Германия).

На третьем этапе исследования проводили статистический и сравнительный анализ лабораторных данных и данных, полученных при КТ и МРТ.

Положения, выносимые на защиту

1. МРТ в режиме T2*-релаксометрии с усовершенствованной методикой сканирования сердца и печени – достоверный высокоэффективный метод лучевой диагностики перегрузки железом. Применение данного метода позволяет оценить

степень перегрузки железом у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами и должно быть приоритетным при отсутствии противопоказаний.

2. У пациентов с гемохроматозами применение компьютерной томографии в моно- и двуэнергетическом режимах с расчетом количественных показателей позволяет достоверно оценить перегрузку железом при тяжелой степени выраженности.

3. Показатели магнитно-резонансной T2*-релаксометрии печени и компьютерной томографии в моно- и двуэнергетическом режимах могут применяться как в первичной диагностике перегрузки железом, так и для оценки эффективности терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

В связи с редкой встречаемостью изучаемых заболеваний в исследование вошли все пациенты, направленные на регулярные гемотрансфузии и терапию хелаторами железа, а также гемозексфузии при наследственном гемохроматозе, с 2016 по 2022 год. Объем выборки обследованных пациентов составил 91 человек. Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется применением современных методов исследования (КТ в моно- и двуэнергетическом режимах, высокопольная МРТ), а также обработкой полученных данных адекватными методами математической статистики. Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по «Онкологии и гематологии» и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 24 мая 2023, протокол No. 4.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Перечнем ВАК Российской Федерации.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, и внедрены в учебный процесс на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ИМО ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, а также в практическую и учебную работу на кафедре рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», отделения магнитно-резонансной томографии ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, рентгеновского отделения учреждения «Северо-западного окружного научно-клинического центра имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства», Медицинского Института им. Березина Сергея (базы кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБВОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова»).

Основные положения и результаты работы доложены: на заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (РОО СПРО) (Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и терапии перегрузки железом» (Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции «Современные КТ и МРТ-технологии в кардиологии» 6–7 октября 2017 года, IX Невском радиологическом форуме (Санкт-Петербург, 2017); XI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов (Москва, 2017), образовательном мероприятии ESOR Tutorial (Грац, 2017); Всероссийской молодежной медицинской конференции с международным участием «Алмазовские чтения – 2018» (Санкт-Петербург, 2018), конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2019), European Congress of Radiology (Вена, 2019), научно-практической конференции «Перегрузка железом и хелаторная терапия в гематологической практике» (Москва, 2019), Annual Meeting Radiological Society of North America (Чикаго, 2019), образовательном мероприятии «Современные возможности диагностики и терапии различных гематологических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2020), научно-практической конференции «Современные КТ- и МРТ-технологии

кардиологии» (Санкт-Петербург, 2023), Annual Meeting Radiological Society of North America (Чикаго, 2023).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по «Онкологии и гематологии» и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России 24 мая 2023, протокол No. 4.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке его цели и задач. Автором совместно с сотрудниками отделений лучевой диагностики и гематологии проводились набор пациентов и лучевые исследования; создана база данных; проанализированы и интерпретированы полученные результаты. В соавторстве написаны и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК и Scopus, в которых отражены научные результаты по теме диссертации.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 9 таблицами и 25 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты, обсуждение), заключения, содержит выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий 25 ссылок на отечественные и 160 ссылок на зарубежные источники.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ПЕРЕГРУЗКИ ЖЕЛЕЗОМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Перегрузка железом и гемохроматоз

Организм человека не располагает физиологическими механизмами для экскреции избыточного железа, поэтому его повышенное всасывание или парентеральное введение могут быстро привести к развитию перегрузки железом (Лукина Е. А. и соавт., 2014).

Избыточное накопление железа в организме, известное как перегрузка железом (ПЖ), приводит к повреждению различных органов и тканей (Румянцева А. Г., Токарева Ю. Н., 2004; Franchini M., 2006). ПЖ является достаточно распространенным типом нарушения обмена железа, характерным для большой группы заболеваний (Силивончик Н. Н., 2014).

Железо обладает высокой химической активностью и может менять своё состояние между Fe^{3+} и Fe^{2+} . В процессе этих переходов происходит получение и потеря электронов, что приводит к образованию свободных радикалов, которые могут наносить повреждение липидным мембранам, клеточным структурам и ДНК, вызывая гибель клеток и способствуя развитию фиброза. Железо, поступающее в организм извне, обычно безопасно благодаря его связыванию с белками, например, с трансферрином. Однако при некоторых патологических состояниях способность белков связывать железо нарушается. Однако, при патологических состояниях способность связывания железа нарушается. Образующееся в результате "свободное железо", в клетках или в плазме, повреждает ткани, приводит к дисфункции органов, и, в отсутствии лечения, может привести к летальному исходу. Свободное железо также увеличивает риск инфекционных осложнений и способствует развитию неопластических процессов (Farmakis D., 2022).

Нарушения механизмов регуляции, ведущие к неконтролируемому накоплению железа, часто обусловлены наследственными дефектами его метаболизма. Существует четыре типа наследственного гемохроматоза (НГХ), отличающихся друг от друга генетическими дефектами и клиническими проявлениями. Наиболее распространенным и хорошо изученным типом является HFE-ассоциированный гемохроматоз, также известный как классический гемохроматоз (тип I).

Вторичная, или приобретенная, перегрузка железом возникает в результате избыточного разрушения эритроцитов, что характерно для таких состояний, как врожденные гемолитические анемии (например, β -талассемия и серповидноклеточная анемия), а также множественные гемотрансфузии, которые получают пациенты. Зависимость от переливания крови может наблюдаться у больных с миелодиспластическим синдромом (МДС), апластической анемией (АА), первичным миелофиброзом (ПМФ) (Силивончик Н. Н., 2014).

1.1.1 Первичный (наследственный) гемохроматоз

Первичный гемохроматоз представляет собой врожденное заболевание, с преимущественно аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующееся высоким всасыванием железа слизистой желудочно-кишечного тракта, ведущим к патологическому накоплению избытка железа в печени и других органах (Силивончик Н. Н., 2014; Bacon V. R., 2011). Наиболее часто НГХ обусловлен мутациями структурного HFE-гена, кодирующего синтез одноименного белка – гепсидина, благодаря которому осуществляется абсорбция железа в тонкой кишке и регуляция его всасывания слизистой оболочкой тонкой кишки. Генетические мутации приводят к недостаточности гепсидина.

Данные изменения являются наиболее распространенными генетическими мутациями в Северной Европе, (Румянцева А. Г., Токарева Ю. Н., 2004; Bacon V. R., 2011).

По сводным данным EASL (2022) гомозиготность мутации по варианту C282Y в HFE присутствует примерно у 80% лиц европейского происхождения с этим заболеванием, географически, распространенность носительства патологических генов увеличивается с юга на север.

Процесс накопления железа к больных НГХ начинается с рождения, имеет медленную динамику в течение всей жизни и крайне редко может быть диагностирован до возраста 40 лет (Румянцева А. Г., Токарева Ю. Н., 2004; Vason B. R., 2011). При гемохроматозе первоначально поражается печень, а по мере развития болезни железо начинает откладываться практически во всех внутренних органах (включая сердце, поджелудочную железу, железы внутренней секреции), а также в коже. К возрасту 40–60 лет в паренхиматозных органах и миокарде людей, страдающих гемохроматозом общая концентрация железа может составлять 20 и более (до 60) грамм (Deugnier Y., Turlin B., 2011), в этом возрасте, как правило, клиническая манифестация НГХ происходит у мужчин. Благодаря физиологическим кровопотерям симптомы заболевания у женщин начинают появляться только после менопаузы, поэтому выявление данного заболевания происходит от 2 до 10 раз чаще у мужчин (Силивончик Н.Н., 2014).

Наиболее широко используемым биохимическим маркером перегрузки железом является сывороточный ферритин (Beutler E., 2002), нормальные концентрации которого по существу исключают перегрузку железом. Однако этот показатель страдает низкой специфичностью, поскольку повышенные значения могут быть результатом целого ряда воспалительных, метаболических и неопластических состояний, таких как сахарный диабет, употребление алкоголя, некроз гепатоцитов или других клеток.

Несмотря на повышенное содержание ферритина и насыщение трансферрина железом в сыворотке крови у большинства пациентов гомозиготных по C282Y, эти тесты не могут являться надежным доказательством ПЖ. Мета-анализ данных отдельных пациентов, опубликованный в журнале сводных данных EASL 2010 года, включающий 1382 гомозиготных индивидуума с C282Y, о которых сообщалось в 16 исследованиях показал, что повышение концентрации ферритина

сыворотки крови не во всех случаях сопровождалось повышением концентрации железа в биоптатах печени.

Насыщение трансферрина, железо, не связанное с трансферрином, и лабильное сывороточное железо, являются потенциально привлекательными сывороточными маркерами риска токсичности железа. Информация о насыщении трансферрином широко доступна, но значения не могут быть интерпретированы, если в кровотоке присутствует хелатор железа, поэтому пациентов необходимо проинструктировать воздерживаться от хелатирования железа по крайней мере за 1 день до измерения. Что еще более важно, большинство пациентов с талассемией хронически находятся в зоне высокого риска (насыщение $>85\%$), и нет никаких доказательств того, что риск внепеченочного поступления железа возрастает пропорционально насыщению трансферрином выше этого порога (Piga A., 2009). Напротив, у пациентов с множественными переливаниями насыщение трансферрином $<85\%$; значения $>85\%$ могут потребовать более тщательного мониторинга на предмет внепеченочного отложения железа и осложнений. Для оценки железа, не связанного с трансферрином, требуется жидкостная хроматография высокого давления, что ограничивает ее широкое применение. Лабильное сывороточное железо можно измерить с помощью считывателей флуоресцентных пластин. Однако оба анализа не полностью стандартизированы, и существует высокая межлабораторная вариабельность (Jacobs E. M. G., 2005). Что еще более важно, многие факторы могут повлиять на данные показатели. Например, наличие лихорадки приведет к резкому снижению уровня сывороточного железа. Прием добавок с железом приведет к противоположному эффекту. Характер хелатирования железа особенно важен, поскольку лабильные формы железа отражают события предыдущих 24–48 часов (Cabantchik Z. I., 2005). Таким образом, на сегодняшний день эти показатели остаются важными и представляющими научный интерес инструментами исследованиями, однако, они не подходят для рутинного мониторинга. Рекомендации EASL 2022г. подчеркивают, что концентрация железа в сыворотке крови и насыщение трансферрина железом и не должны использоваться в качестве маркеров

перегрузки тканей железом. В клинической практике гиперферритинемия может рассматриваться как признак перегрузки железом у гомозигот C282Y при исключении других причин.

1.1.2 Вторичные гемохроматозы

Вторичная перегрузка железом возникает у пациентов вследствие повторных переливаний эритроцитов и/или при наличии нарушенного процесса образования красных кровяных телец, что характерно для некоторых видов наследственных гемолитических анемий (таких как β -талассемия и серповидноклеточная анемия) и миелодиспластических синдромов (Савченко В. Г., Лукина Е. А., Сметанина Н. С. [и др.], 2018). Длительное переливание крови и воспаление являются наиболее распространенными факторами, приводящими к перегрузке железом у пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Апластическая анемия (АА) — это патология, характеризующаяся панцитопенией, возникающей вследствие аплазии костного мозга. Заболевание обусловлено нарушениями работы иммунной системы, регулирующей кроветворение, а также количественным дефицитом и функциональными аномалиями стволовых кроветворных клеток (Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Козлов В. А., 2008; Савченко В. Г., Лукина Е. А., Сметанина Н. С. [и др.], 2018). Заболеваемость АА составляет 2–3 на миллион в год в Европе, но выше в Восточной Азии (Montané E., 2008). Существует двухфазное распределение с пиками в 10–25 лет и старше 60 лет. Перегрузка железом является важной особенностью пациентов с апластической анемией. Избыточные отложения железа способствуют подавлению костномозгового кроветворения и вызывают повреждение клеток. Используемая в лечении пациентов с тяжелой АА, которым противопоказана аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессивная терапия на основе антитимоцитарного глобулина, эффективна лишь у 30-40% пациентов. Большинство пациентов с АА зависят от

переливаний эритроцитарной массы, что приводит к вторичной перегрузке железом, особенно у пациентов, резистентных к ИСТ.

У пациентов с АА, получающих регулярное переливание эритроцитарной массы, развивается тканевая перегрузка железом (Giammarco S., 2018), клиническое значение которой обсуждается (Killick S. B., 2016).

Исследования показали неоднозначные результаты в отношении влияния перегрузки железом перед трансплантацией на приживление трансплантата и прогноз. В двух проспективных исследованиях Zhao (Zhao Y., 2019) и Malki (Malki M. M., 2020) и др., уровень ферритина сыворотки > 2000 нг/мл до ТГСК был определен как независимый неблагоприятный прогностический фактор. Напротив, в проспективном когортном исследовании с использованием МРТ печени для количественной оценки содержания железа в печени не было выявлено значимой корреляции между ПЖ (содержание железа в печени $> 1,8$ мг/г) до алло-ТГСК и кумулятивной частотой множественных осложнений или смертью, не связанной с рецидивом заболевания после ТГСК. Интересно, что использование ФС или содержания железа в печени в качестве маркера перегрузки железом, показало, что ПЖ не была связана с возникновением острой или хронической реакции трансплантат против хозяина (Man Y., 2022). Однако, анализ факторов прогноза способствует улучшению качества лечения и рациональному распределению ресурсов здравоохранения (Калашникова О.Б., 2020).

До 45,8% больных АА с ПЖ достигают гематологического ответа после терапии хелаторами железа, что предполагает, что хелатирование железа может восстановить кроветворную функцию у пациентов с перегрузкой железом (Yang W., 2022). В исследовании Exjade была проведена однолетняя оценка хелатирования железа у пациентов с АА (Lee J. W., 2010) и показано, что хелатирование деферазироксом может снижать уровень ферритина в сыворотке крови у пациентов с АА и является безопасным и эффективным.

Миелодиспластические синдромы (МДС) представляют собой разнородную группу клональных заболеваний кроветворной системы, проявляющихся цитопенией, нарушениями миелопоэза и высоким риском развития острого

миелоидного лейкоза. (Кохно А.В., 2007). Перегрузка железом может способствовать дизэритропоэзу (Kittang A. O., 2021). Диспластический неэффективный эритропоэз является одним из наиболее частых проявлений МДС, приводящим к недостаточной выработке зрелых эритроцитов и потенциально к более высокому обороту эритроидных предшественников. Этот недостаточный эритропоэз приводит к секреции гепсидин-подавляющих цитокинов и, таким образом, может привести к дальнейшей перегрузке железом. Образуется порочный круг, в котором первичная дисфункция костного мозга вызывает перегрузку железом, что, в свою очередь, усиливает дисфункцию костного мозга (Weber S., 2020). Наличие этого механизма подтверждается данными Cui и соавторами, которые обнаружили повышенные уровни гепсидина и ферритина, но сниженное соотношение гепсидин/ферритин по сравнению со здоровым контролем в исследовании, включавшем 107 пациентов с МДС без предварительных переливаний. В том же исследовании повышенный уровень ферритина коррелировал со снижением пролиферативного потенциала эритропоэза *ex vivo* (Cui R., 2014).

Примерно у 60–80% пациентов с МДС наблюдается симптоматическая анемия, а среди пациентов, которым регулярно проводятся трансфузии эритроцитосодержащих сред, у 40–50% может развиваться трансфузионно-зависимая анемия (Mantovani L. F., 2019).

Повышение уровня ферритина сыворотки крови более 1000 нг/мл, согласно российским и международным публикациям, коррелирует с уменьшением выживаемости в группе пациентов с трансфузионной зависимостью. Превышение этого порога значимо связано не только с низкой выживаемостью (ОР 52,4; $p < 0,0001$), но и с повышенным риском трансформации МДС в ОМЛ (ОР 6,6; $p < 0,0001$) (Е. Н. Паровичникова, 2018). Было установлено, что перегрузка железом негативно влияет на выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС): риск смерти увеличивался приблизительно на 30% при каждом повышении уровня ферритина в сыворотке крови на 500 нг/мл сверх порогового значения 1000

нг/мл (Malcovati L., Della Porta M.G., Cazzola M., 2006). Не до конца ясно, при каких уровнях ферритина происходит перегрузка железом органов при МДС.

Первичный миелофиброз (ПМФ) является заболеванием, для которого характерны клональная пролиферация стволовых клеток, фиброзная трансформация костного мозга, гепатоспленомегалия как следствие экстрамедуллярного кроветворения, симптомы опухолевой интоксикации прогрессирование с исходом в острый лейкоз, для данного заболевания характерна невысокая выживаемость (Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., 2021).

Терапия ПМФ предполагает множественные трансфузии эритроцитарной массы (более 20-25 доз), что закономерно приводит к развитию перегрузки железом, наиболее частые проявления которой связаны с поражением сердца, печени, поджелудочной железы, сетчатки глаза (Меликян А. Л., 2014). Связанный с переливанием крови гемосидероз имеет неясный биологический и клинический эффект при первичном миелофиброзе, поскольку относительный вклад перегрузки железом в прогноз и исходы при этом состоянии не изучался.

Потребность в частых переливаниях эритроцитов является признанным плохим прогностическим маркером при ПМФ (Garcia-Manero G., 2014). Было показано, что уровень ферритина более 500 нг/мл независимо предопределяет низкую выживаемость у пациентов с данной патологией (Pardanani A., 2013). В работе G. Саосси с соавторами было продемонстрировано увеличение частоты инфекционных осложнений в группе пациентов с тяжелым трансфузионно-зависимым ПМФ до 45%, в том числе тяжелых – 19% (Саосси G., 2020). В исследовании IRON-M было показано, что использование деферазирокса в лечении ПЖ у пациентов с миелофиброзом на ранней стадии заболевания, улучшает ответ на терапию и выживаемость пациентов, однако для окончательного решения вопроса о влиянии хелаторной терапии на результаты лечения ПМФ необходимы дополнительные исследования (Elli E., 2019).

Талассемии (ТЛ) — это группа наследственных гемолитических анемий, при которых нарушается синтез одной или нескольких цепей гемоглобина, что ведет к снижению выработки нормального гемоглобина. Различают несколько типов

талассемий, классифицируемых по типу пораженных глобиновых цепей. Наиболее частые формы — это бета- (β -), бета-дельта- ($\beta\delta$ -) и альфа- (α -) талассемия.

Талассемии являются весомой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Осложнения, связанные с хронической трансфузионной терапией, многочисленны, затрагивают почти каждый орган и значительно варьируют у разных пациентов с течением времени (Galanello R., Origa R., 2010). Переливания эритроцитарной массы являются основной причиной ПЖ при большой талассемии. При промежуточной талассемии основная причина ПЖ - повышение всасывания железа из кишки.

Долгосрочный контроль ферритина является полезным ориентиром для оценки риска осложнений от перегрузки железом при ТЛ. Исследования показали связь между контролем сывороточного ферритина и прогнозом (Borgna-Pignatti C., 2004; Davis B. A., 2004).

Исследование Балласа и соавт. продемонстрировало отрицательное значение перегрузки железом при β -талассемии (Ballas S. K., 2001). Смертность среди пациентов с уровнем ферритина > 1500 нг/мл и насыщением трансферрина $>50\%$ составила 64% по сравнению с 5% у тех, у кого уровень ферритина <100 нг/мл и насыщение трансферрина $<50\%$. Аналогичным образом, органная недостаточность развивается у 71% пациентов при перегрузке железом по сравнению с 19% без нее. Исследование, проведенное Фунгом и соавторами показало, что из 34 пациентов с β -талассемией, которым переливали кровь, 70,7% также проходили хелатную терапию. Чем раньше начиналась хелаторная терапия, тем выше была общая выживаемость пациентов (26,8 года против 14,2 года, $p = 0,01$) (Fung E. B., 2007).

В этом же исследовании не было выявлено существенной разницы в уровнях ферритина в сыворотке крови или концентрации железа в печени между умершими и живущими пациентами (Fung E. B., 2007). У пациентов β -талассемией, получающих хелаторную терапию отмечаются более высокие показатели госпитализации и смертности, однако это не обязательно может быть связано с ПЖ, повышенный уровень ферритина может отражать большее количество гемотрансфузий у тяжелобольных пациентов (Ballas S. K., 2018).

При талассемии вариабельность количества железа в организме составляет всего 57% вариабельности сывороточного ферритина (Brittenham G. M., 1993).

Такая изменчивость может объясняться тем, что ферритин служит маркером острой фазы воспаления, либо она может быть связана с распределением железа между клетками печени, которое существенно влияет на уровень ферритина в сыворотке крови. Повышенный уровень ферритина требует дополнительного обследования пациента на предмет наличия гепатита и других воспалительных процессов. Геперферритинемия требует обследования на наличие гепатита и других воспалительных изменений у таких пациентов. Таким образом, отсутствие снижения ферритина при хелатировании не является свидетельством отсутствия ответа на терапию хелаторами железа (Farmakis D., 2022).

К ложному повышению ферритина сыворотки может привести воспаление, кроме того, взаимосвязь между железом в тканях и ферритином не всегда линейна (Adamkiewicz T. V., 2009), и уровень железа может значительно снизиться до того, как станет очевидным изменение уровня ферритина. Взаимосвязь между сывороточным ферритином и запасами железа в организме также может варьировать в зависимости от используемого хелатора (Ang A. L., 2010) и продолжительности хелатной терапии (Fischer R., 2003).

1.2 Диагностика перегрузки железом

Диагностика перегрузки железом имеет важное значение для установления эффективных режимов хелатирования железа, адаптированных к конкретным потребностям лиц с различными этиологическими факторами, способствовавшими развитию перегрузки железом (Лукина Е. А., Цветаева Н. В., Сметанина Н. С., 2014). Многократные кровопускания могут вызвать редкие побочные эффекты, такие как тромбоз. Другие побочные эффекты включают гематому в месте кровопускания. Гемоконцентрация, экстравазация, обмороки, петехии, чрезмерное кровотечение, отеки, боль и анемия – некоторые из побочных эффектов,

вызываемых терапевтической флеботомией, поэтому крайне важно не допускать переизбытка кровопусканий (Ahmad Dr.S., Arora Dr.S., Baqar Dr.T., 2023).

1.2.1 Клинико-анамнестические характеристики

Большинство осложнений ПЖ можно предотвратить или обратить вспять до того, как возникнут повреждения и тяжёлые дисфункции (Farmaki K., 2010). Распределение железа определяется основным заболеванием и кинетикой введения железа, а также режимом приема хелаторов, дозой и приверженностью к терапии.

Трудность в диагностике пациента с НГХ заключается в широком спектре его клинических проявлений. Усталость и артралгии являются наиболее распространенными симптомами, встречающимися на ранних стадиях заболевания (Radford-Smith D. E. et al., 2018). Однако до 18% мужчин и 5% женщин могут иметь перегрузку железом в печени при отсутствии клинических симптомов. Симптомы заболевания обычно проявляются у мужчин раньше, чем у женщин, чаще всего между четвертым и пятым десятком лет (Powell L. W., 2006). У женщин клиническая картина обычно развивается после менопаузы, поскольку потеря железа через менструации, беременность и кормление грудью до этого момента компенсирует избыточное его усвоение организмом (Warne C. D., 2017).

Как правило, трансфузионная перегрузка железом (ПЖ) в первую очередь поражает систему макрофагов печени, селезёнки и костного мозга, после чего распространяется на гепатоциты печени. С ростом концентрации железа в печени (КЖП, Liver Iron Concentration – LIC) увеличивается насыщенность трансферрина. При этом уровень несвязанного с трансферрином железа в плазме обычно не превышает 70% насыщения. Несвязанное с трансферрином железо способствует более быстрому накоплению железа в эндокринных органах, а на поздних стадиях — в сердечной мышце (Olivieri N.F., Brittenham G.M., 1997). Клинически значимая ПЖ может возникнуть на ранних стадиях у маленьких детей с неэффективным или отсутствующим эритропоэзом. Пациенты с гемотрансфузионно-зависимой талассемией более склонны к развитию тяжелой ПЖ, по сравнению с другими

гемотрансфузионно-зависимыми пациентами (Berdoukas V., 2013; Roggero S., 2009), с большей склонностью к ПЖ миокарда и более высоким уровнем железа, не связанного с трансферрином (Porter J. B., 2014). При неоптимальном или отсутствующем хелатировании в раннем возрасте могут возникнуть ПЖ миокарда и эндокринные осложнения (Yang G., 2014; Teawtrakul N., 2018).

Осложнения при трансфузионно-независимой талассемии обычно встречаются позже из-за более медленных темпов накопления железа, что приводит к снижению токсичности соединений железа. КЖП может быть суррогатным маркером риска других осложнений, включая гипогонадизм, гипотиреоз, остеопороз, тромбоз и легочную гипертензию. Пациенты с трансфузионно-независимой талассемией с ПЖ также имеют более высокий риск развития почечной дисфункции, и железо может быть вовлечено в прямую тубулоинтерстициальную и клубочковую дисфункцию (Musallam K.M., Taher A.T., 2012).

1.2.2 Лабораторная диагностика перегрузки железом

Перегрузка железом проявляется следующими лабораторными признаками:

1. Повышение уровня ферритина в сыворотке крови (более 1000 мкг/л) при отсутствии воспалительных, деструктивных или опухолевых процессов.
2. Снижение концентрации трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки.
3. Увеличение коэффициента насыщения трансферрина железом (НТЖ > 60%).
4. Повышенное выведение железа с мочой как спонтанно, так и после применения дефероксамина («десфераловый тест») (Лукина Е. А. и соавт., 2014).

Сывороточный ферритин в целом коррелирует с ПЖ, анализ является доступным и его оценку можно проводить часто. Однако ферритин является белком острой фазы и может увеличиваться из-за повреждения тканей и воспаления, а также подавляется дефицитом аскорбата. На уровень ферритина

также влияют отдельные хелатирующие препараты (Ang A. L., 2010). При трансфузионно-независимой талассемии ферритин может недооценивать степень ПЖ (Origa R., 2007).

Долгосрочный контроль уровня ферритина с помощью терапии дефероксамином имеет прогностическое значение, а поддержание уровня ферритина ниже 2500 мкг/л связано с более низким риском сердечных заболеваний и смерти (Borgna-Pignatti C., 2004; Gabutti V., Piga A., 1996). Поддержание уровня ферритина ниже 1000 мкг/л может быть связано с дополнительными преимуществами при трансфузионно-зависимой талассемии (Farmaki K. et al., 2011). Изменения ферритина может быть использовано в качестве ориентира для модификации дозирования хелаторной терапии (Лукина Е. А. и соавт., 2014), но при высоких значениях (>3000 мкг/л) может быть ненадежным маркером. В то время как низкий уровень ферритина может выявить пациентов с риском чрезмерного хелатирования, дефицит аскорбата, вторичный по отношению к тяжелой ПЖ, также может сделать этот показатель ненадежным (Shah F. T., 2022).

1.2.3 Биопсия печени

До появления метода генотипирования HFE биопсия печени считалась "золотым стандартом" диагностики наследственного гемохроматоза (НГХ). Сейчас, с развитием этого метода, обнаружение гомозиготности по мутации C282Y у пациентов с повышенной концентрацией железа в организме и соответствующими клиническими симптомами позволяет установить диагноз HFE-ассоциированного НГХ (Европейская ассоциация по изучению печени, 2010).

Для диагностики перегрузки железом (ПЖ) часто используют морфологические признаки, такие как повышенное содержание гранул железа в макрофагах и гистиоцитах костного мозга, а также наличие колец сидеробластов при окрашивании по методу Перлса. Кроме того, учитываются отложения гемосидерина в тканях и повышение уровня железа в крови. Хотя биопсия является инвазивным методом, она считается относительно безопасной при правильном выполнении (Angelucci E., 2000). Изначально измерение концентрации железа в печени проводилось химическими методами на образцах ткани,

полученных при биопсии (Farmakis D., 2022). Однако недостаточные размеры образцов и неравномерное распределение железа в паренхиме (например, при циррозе) могут исказить результаты (Villeneuve J. P., 1996).

У пациентов с миелодисплазией (МДС) и другими состояниями, сопровождающимися тромбоцитопенией, существует повышенный риск кровотечений и инфекций после проведения биопсии печени (Konen E., 2007). Поскольку концентрация железа в печени остается ключевым показателем для оценки общего содержания железа в организме, необходимо разработать более безопасные методы диагностики ПЖ, особенно у пациентов с высоким риском осложнений от инвазивных процедур (Steensma D.P., Gattermann N., 2013; Temraz S., 2014).

При наличии гиперферритинемии смешанной этиологии все еще может потребоваться биопсия печени, чтобы выявить, увеличены запасы железа в печени или нет (Poullis A., 2003).

Биопсия печени по-прежнему играет важную роль в оценке фиброза печени. Отрицательное прогностическое значение сывороточного ферритина <1000 мкг/л и нормального уровня АСТ при отсутствии гепатомегалии для наличия тяжелого фиброза или цирроза печени составляло в среднем 95% у больных НГХ (Shah F. T., 2022).

1.2.4 Лучевые методы диагностики перегрузки железом

Наиболее распространенными методами диагностики перегрузки железом в печени и сердце являются магнитно-резонансные томограммы (МРТ), выполненные в режиме T2*. Национальные клинические рекомендации рекомендуют проводить мониторинг концентрации железа в печени и сердце с помощью МРТ каждые полгода у пациентов с умеренной и тяжелой перегрузкой железом (Савченко В. Г. и соавт., 2018).

Применение КТ-методик в диагностике перегрузки железом в настоящее время не до конца определено.

Применение УЗИ позволяет выявить фиброз при длительно существующей перегрузке, но не может оценить собственно степень перегрузки железом.

Другие методы лучевой диагностики (классическая рентгенодиагностика, ОФЭКТ, ПЭТ) в диагностике перегрузки железом не применяются.

Ультразвуковая диагностика

Применение ультразвуковых методик в диагностике перегрузки железом достаточно ограничено. УЗИ печени позволяет оценить такие физические характеристики как жесткость, упругость, эластичность, плотность (Борсуков А.В., 2023). Режим не прямой эластографии является эффективным неинвазивным методом оценки фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени различной этиологии и оценкой степени фиброза по шкале METAVIR (Gharibvand M., 2020). УЗИ печени при предварительном обследовании может помочь оценить степень фиброза печени, причиной развития которого, в частности, может стать ПЖ. Однако, ультразвуковое исследование не позволяет обнаружить саму перегрузку железом (Golfeyz S. et al., 2018).

Магнитно-резонансная томография

Концентрация железа в печени

Начиная с 2000-х годов, магнитно-резонансная томография (МРТ) стала основным стандартом для неинвазивной количественной оценки содержания железа в тканях организма (Anderson L.J., 2001). Эта диагностика основана на визуализации гемосидерина, который является производственным метаболизмом распада железа, содержащего в себе трехвалентное железо. В результате распада железа образуется гемосидерин, содержащийся в клетках печени и миокарда, что вызывает изменение магнитного поля в этих областях, что приводит к изменениям в поведении водородных протоков, что регистрируются в виде изменений времени релаксации (T2 и T2*).

Оценка времени релакции протоков водорода осуществляется с помощью мультикомпозиционных последовательностей: спин-эхо (SE) и градиент-эхо (GRE), которые измеряют время релактации сигнала и его ослабленного состояния соответственно. Эти показатели отражают степень накопления железа в ткани, что позволяет количественно оценить содержание железа в печени и миокарде. В результате на изображениях с постепенно изменяющимися временем эха (TE – time

echo) в режиме мульти-эхо, области с повышенной концентрацией ионов железа приобретают гипоинтенсивный сигнал быстрее (Титова А. М. и соавт., 2018).

Таким образом, чем больше содержание ионов железа в исследуемой ткани, тем меньше время T2 и T2*. Для того чтобы сделать эту зависимость не обратно, а прямо пропорциональной, в литературе часто используются значения R2 и R2*, отражающие частоту колебаний протонов, приводящую к их релаксации, (измеряется в герцах, Гц или сек⁻¹). Эти величины являются обратными для T2 и T2* рассчитываются как (1):

$$R2 = 1000 / T2, R2^* = 1000 / T2^* \quad (1)$$

где коэффициент 1000 используется для преобразования миллисекунд в секунду.

Исторически сложилось что КЖП в заключении МРТ пишется в мг/г с R2 и R2* в Гц или сек⁻¹, а КЖС в мг/г с временем T2 и T2* в мс (Farmakis D., 2022).

К количественным методам относится измерение соотношения интенсивностей сигнала (SIR — Signal Intensity Ratio), включая метод Гандона. Этот метод базируется на предположении о том, что сигнал в тканях с избытком железа снижается быстрее, чем в тканях с низким содержанием железа или без него (Gandon Y., 2004). Разница в сигнале часто оценивается путем сравнения между печенью и паравертебральными мышцами, поскольку предполагается, что в мышцах нет отложений железа даже при состояниях высокой перегрузки железом. Кроме того, сигнал печени обычно немного повышен по сравнению с паравертебральными мышцами, таким образом, почти любое снижение сигнала печени по сравнению с паравертебральными мышцами будет указывать на наличие повышенной концентрации железа в печени (Labranche R., 2018; Gandon Y., 2004). Наиболее широко используемым методом SIR является метод, первоначально описанный Gandon и коллегами, который использует 5 различных последовательностей GRE с изменяющимся временем эхо (Echo Time – TE) от 4 до 21 миллисекунды (мс) и постоянным временем повторения (Repetition Time – TR)

120 мс на 1,5 Тл томографе. Эти настройки сбора данных создают взвешенные последовательности T1 для исходного изображения с TE 4 мс, взвешенную по плотности протонов последовательность с изменением угла импульса на последующем изображении и все более взвешенные последовательности T2* для последующих трех последовательностей с увеличением TE (9 мс, 14 мс и 21 мс) (Gandon Y., 2004). В этой настройке использование катушки для тела является ключевым для обеспечения однородной передачи и приема сигнала. Поверхностные катушки могут ложно увеличивать интенсивность сигнала вблизи катушки, что часто коррелирует с паравертебральными мышцами. На полученных изображениях 3 области интереса (ROI) расположены в печени, исключая сосуды. Две ROI помещаются на паравертебральные мышцы. Соотношение интенсивности сигнала от печени к мышцам каждой из 5 последовательностей затем анализируется с помощью алгоритма для корреляции со значением КЖП. Первоначальный метод был точным для значений КЖП от 3 до 375 мкмоль железа/г сухого веса печени (0,17-20,9 мг железа/г сухого веса). Однако при более высоких значениях КЖП метод становится ненадежным (Hernando D., 2014). Таким образом, основным ограничением метода является его верхний предел обнаружения в 350 мкмоль/г (равный 20 мг/г): изменения выше этого порога не могут быть измерены. Это дает другим методам МРТ преимущество перед SIR у пациентов с трансфузионным гемосидерозом, когда значения КЖП могут легко превышать 350 мкмоль/г. Впоследствии в предварительный протокол были внесены дополнительные изменения, в том числе для адаптации к изменяющейся напряженности поля и повышения точности в состояниях с высокой ПЖ. Тем не менее, с достижениями в области последовательностей GRE, метод SIR в настоящее время считается менее точным, чем, например, R2* релаксометрия (Henninger B., 2020). Тем не менее при более высокой перегрузке железом, особенно при использовании сканеров 3 Тл, метод SIR все еще может быть использован для преодоления ограничений R2*.

Для анализа КЖП разработаны онлайн калькуляторы, в основе которых лежат формулы, выведенные несколькими учеными, так существуют несколько

методов вычисления концентрации железа по R^* :
 метод Андерсона $LIC = 0.0146(R2^*) - 0.27$, метод Вуда $LIC = 0.0254(R2^*) + 0.202$,
 Ханкинса $LIC = 0.028(R2^*) - 0.45$, метод Гарбовски $LIC = 0.032(R2^*) - 0.14$
 (Garbowski M. W., 2009).

В том виде, в каком в настоящее время данные методы откалиброваны и практикуются, они могут быть не эквивалентны друг другу. Первый описанный метод диагностики перегрузки железом по $T2^*$ был изобретен L. J. Anderson в 2001 году, где для калибровки метода использовалась биопсия печени. Из-за таких факторов, как длительное время эхо-сигнала ($TE\ 2,2-20,1$ мс) и многократная задержка дыхания, данная калибровка хотя и используется для расчета КЖП, но может занижать показатели, в отличие от более поздних методов, иногда в два раза. Таким образом, выполняя расчеты с использованием этой калибровки КЖП может быть недооценено (Garbowski M. W., 2009).

Ранние корреляционные исследования показали линейную зависимость между $R2$ и КЖП по данным МРТ, однако, более поздними исследованиями было установлено, что эта зависимость нелинейна, что приводило к неточности измерений КЖП на основе $T2^*$ или $R2^*$ при тяжелой степени выраженности перегрузки железом (Amin K. et al., 2022).

Применение $T2$ -релаксометрии для оценки концентрации железа в тканях было описано в 2005 году T. Saint-Pierre (St. Pierre T. G., 2005). Им был предложен набор параметров сканирования и калибровка аппарата с помощью специальных фантомов с использованием спинного эхо для оценки ПЖ печени, методика получила коммерческое название FerriScan® и запатентована (Healy G. M., 2021).

Метод FerriScan, основанный на показателе $R2$, показывает высокую линейность и воспроизводимость результатов вплоть до концентрации железа в печени около 30 мг/г сухого веса. Он обеспечивает среднюю чувствительность свыше 85% и специфичность более 90% при уровне железа в печени около 15 мг/г сухого веса. Данный метод получил одобрение в Европейском Союзе и США.

FerriScan® одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и стал популярным неинвазивным методом мониторинга

концентрации железа в печени (КЖП) у пациентов из групп риска, включая тех, кто страдает талассемией. Во многих медицинских учреждениях этот метод заменил биопсию печени для оценки уровня железа. Успех FerriScan обусловлен его точностью и воспроизводимостью на разных платформах МРТ. Пациенты проходят сканирование по протоколу FerriScan, а полученные данные затем отправляются в систему FerriScan в электронном формате. Результаты КЖП возвращаются в направляющее учреждение по истечении определенного времени обработки. Хотя система точна и эффективна, она связана с небольшой временной задержкой между получением изображения и его результатами и сопряжена с финансовыми затратами (Chan W. C., 2014). Данный способ измерения является более длительным (время сканирования составляет 9 минут), чем обычная МРТ, вследствие чего может быть использован только для оценки концентрации железа в печени, но не в сердце, важным преимуществом метода является более низкая чувствительность к артефактам.

Однако, по данным исследований, проведенных позднее, измерение КЖП с помощью FerriScan сопоставимо с методиками $T2^*$ (Peng P., 2022; Garbowski M. W., 2014). В методе $R2^*$, опубликованном Wood et al. (Wood J. C., 2005) КЖП, полученный из значений $R2^*$, в целом аналогичен значениям $T2^*$ -КЖП, полученным в исследовании M. W. Garbowski et al. (Garbowski M. W., 2014). Пациентам и клиницистам удобнее, если КЖП можно оценить с помощью МРТ одновременно с оценкой $T2^*$ печени и миокарда, а также методика $T2^*$ менее затратна по времени исследования, а также не требует установки специального программного обеспечения. Также большим преимуществом является отсутствие больших финансовых затрат на приобретение программного обеспечения, что делает оценку более доступной для многих медицинских учреждений.

Некоторые недостатки релаксометрии $T2$ или $R2$ потенциально могут быть устранены с помощью релаксометрии $T2^*$ или $R2^*$. Присутствие железа способствует потере сигнала в $T2^*$ за счет укорочения $T2$, а также восприимчивости. Таким образом, падение сигнала является более устойчивым на изображениях, взвешенных по $T2^*$. Этот метод использует GRE или градиент-эхо

с очищением (spoiled gradient echo sequences – SPGR) для определения времен $T2^*$ и $R2^*$. Концепция аналогична релаксометрии $T2$, где для определения затухания сигнала используются различные TE . Для релаксометрии $T2^*$ начальный TE в идеале должен быть как можно короче (1 мс или меньше), а интервал между эхо-сигналами должен быть достаточно коротким, чтобы зафиксировать затухание сигнала в случаях сильной перегрузки железом (например, 1 мс). Как правило, всего имеется не менее 8 эхо-сигналов, но в некоторых методах используется 12 или более, примерно до 10–15 мс. Техника может выполняться в виде отдельных последовательностей с отдельными задержками дыхания или, как это обычно делается сейчас, в рамках одной задержки дыхания (Henninger B., 2020). После получения данных о затухании необходимо применить алгоритм подбора средней интенсивности сигнала при различных временах эхо-сигнала, чтобы сгенерировать значение $T2^*$ или $R2^*$.

После получения значения $T2^*$ или $R2^*$ это значение может быть переведено в КЖП на основе уравнения преобразования. Поскольку количественное определение железа не является прямым показателем, как при количественном определении жира, полученные значения $T2^*$ и $R2^*$ должны быть откалиброваны с концентрациями, полученными при биопсии, чтобы составить уравнение, которое впоследствии можно использовать для прогнозирования КЖП. Предыдущие исследования создали уравнения, основанные на этом сравнении с биопсией, однако уравнение зависит от параметров сканирования, используемого алгоритма подбора и даже методов биопсии, используемых каждым учреждением, и, следовательно, может варьироваться (Storey P., 2007; Wood J. C., 2014). Измерения $R2$ и $R2^*$ в печени были откалиброваны с помощью биоптатов в нескольких исследованиях. Пределы согласия между неинвазивными и инвазивными измерениями КЖП составили 53% для $R2$ и 45% для $R2^*$ (Wood J. C., 2014).

Недавно были разработаны и внедрены последовательности DIXON, в которых одновременно получают протонная плотность жировой фракции (proton density fat fraction – PDFF) и $T2^*/R2^*$. Они по-разному называются в зависимости от производителя, например, “LiverLab” от Siemens, “IDEAL-IQ” от General Electric

и “StarQuant” от Philips. Существует ограниченная литература о клинической полезности и точности этих подходов, но первоначальные исследования кажутся многообещающими (Henninger B., 2017; Henninger B., 2021). Как правило, эти последовательности могут быть выполнены с минимальным количеством времени, обычно в течение одной задержки дыхания. Карта печени T2* или R2* получается путем попиксельной реконструкции, которая может быть использована для оценки значений в различных областях печени. Это значение R2* затем может быть преобразовано в КЖП, аналогичное вышеупомянутым уравнениям. Ошибки могут включать замену жира/воды, и пользователям следует выбирать короткий начальный TE ($< 1,2$ мс), чтобы избежать недооценки КЖП в случаях высокой перегрузки. Кроме того, необходимо проверить наличие МР-сигнала в печени на первых 2 эхо-сигналах необработанных данных, прежде чем использовать карту R2*. Даже при соблюдении этих мер, может возникнуть ряд ошибок при подборе, особенно в условиях высокой перегрузки железом, что обычно проявляется в виде неоднородности по всей паренхиме печени (Henninger B., 2020).

Количественное картирование восприимчивости (Quantitative Susceptibility Mapping – QSM) – концентрации железа повышают магнитную восприимчивость тканей. Это можно измерить с помощью специальных детекторов SQUID, но доступность этих устройств ограничена. МРТ также может быть использован для оценки распределения восприимчивости с помощью QSM. Этот метод использует градиентные мультиэхо последовательности для измерения поля B0, которое имеет математическую зависимость от лежащего в основе распределения магнитной восприимчивости (De Rochefort L., 2010). С помощью вычислительного анализа можно оценить лежащую в основе восприимчивость тканей, которая может быть использована для оценки КЖП. Этот метод продемонстрировал хорошую корреляцию с показателями КЖП на основе R2* и R2, хотя в настоящее время он преимущественно используется в качестве метода исследования. Необходимы дальнейшие исследования до клинического внедрения этого метода (Hernando D., 2014).

Ультракороткие последовательности TE – методы релаксометрии T2*/R2* были скомпрометированы в условиях высокой КЖП из-за быстрого затухания сигнала. Чтобы скомпенсировать это быстрое падение, значения TE снижаются, в идеале менее 1 мс. Несмотря на это, при очень высоком КЖП (> 25 мг Fe / г сухой печени) измерения все еще неточны. Недавно были проведены исследования с ультракоротким TE, чтобы преодолеть это ограничение. В этом методе модификация радиочастотного импульса, градиентов и метода считывания допускает сверхкороткое TE в 0,1 мс, что, в свою очередь, позволяет точно оценить массивную перегрузку железом даже при 3 Тл (Krafft A. J., 2017). Требуются дальнейшие исследования этого метода, но представляется перспективным оценить высокую перегрузку железом или провести оценку концентрации железа в печени, более достижимой на 3 Тл сканерах в будущем.

Изменчивость в измерениях КЖП инвазивно и при помощи МРТ объясняют пространственными ошибками выборки в образцах биопсии печени, однако это не так. Распределение железа в печени у разных пациентов варьирует, создавая у конкретного пациента различия в зависимости между значением R2 или R2* и КЖП. Это полностью аналогично переменной зависимости между ферритином сыворотки и КЖП, но имеет гораздо меньшую величину. Хотя эти два метода оценки линейно коррелируют друг с другом ($r^2 = 0.75$), существует небольшое систематическое смещение (КЖП-R2 на 11% выше, чем КЖП-R2*), при этом интервалы достоверности достаточно широкие. В результате КЖП по R2 и КЖП по R2* не могут использоваться взаимозаменяемо у одного и того же пациента (Wood J. C., 2014).

Индукция магнитного поля измеряется в Международной системе единиц (СИ) в Тесла. Большая часть изображений выполняется на 1,5Т аппаратах, но 3 Т аппараты дают лучшее соотношение сигнал/шум. Однако аппараты 3Т более восприимчивы к артефактам, и максимальный обнаруживаемый уровень железа также снижается вдвое (что является слишком низким показателем для многих пациентов с тяжелой перегрузкой железом) (Wood J.C., Ghugre N., 2008; Storey P., 2007).

Количественная оценка перегрузки железом, по возможности, должна оцениваться с использованием томографов 1,5 Тл, так как значения $R2$ и $R2^*$ увеличиваются вместе с силой индукции магнитного поля, а калибровочные кривые должны быть скорректированы для этих эффектов. При наличии тяжелой степени перегрузки железом $T2$ и $T2^*$ становятся экстремально низкими, что приводит к слишком быстрому падению сигнала и невозможности произвести расчет. Хотя, безусловно, калькуляторы железа, разработаны как для 1,5 Тл, так и для 3 Тл аппаратов (Alam M. H., 2016). 3 Тл МР-томографы имеют преимущества, когда уровни железа в тканях низки, и есть необходимость в хорошем разрешении получаемого изображения (например, для визуализации структур головного мозга, например, гипофиза) (Wood J. C., 2014).

На сегодняшний день методика $T2^*$ валидирована, рекомендована и внедрена в активное использование в странах Европы, но до конца не апробирована и внедрена в Российской Федерации в качестве облигатного диагностического алгоритма для ПЖ (Zoller H., 2022; Лукина Е. А. и соавт, 2014).

Концентрация железа в миокарде

Впервые способ оценки перегрузки железом миокарда по МРТ с применением мульти- GRE и параметра $T2^*$ был описан в 2001 году Л. Андерсоном. Преимуществом данного метода была высокая скорость сканирования, что позволило проводить исследования не только паренхиматозных органов, но и подвижной сердечной мышцы (Anderson L. J., 2001).

Принципы МР-диагностики перегрузки железом сердца сходны с таковыми для печени, миокард в процессе исследования остается движущимся объектом, и методы $T2^*$ (или $R2^*$) в данном случае имеют преимущество перед $T2$ или $R2$. Оно заключается в том что для исследования требуется более короткое времени сбора данных, это может происходить на одной задержке дыхания (Kirk P., 2010). Преимущество применения МРТ миокарда $T2^*$ ($mT2^*$) первоначально было подчеркнуто при выявлении укороченных значений $T2^* < 20$ мс у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) (Anderson L. J., 2001).

Надежные данные, относящиеся к уровню железа в миокарде, могут быть получены с использованием последовательностей GRE и измерения значения T2*.

Данный подход играет важную роль в разработке стратегий и контроле хелаторной терапии у пациентов с трансфузионно-зависимыми анемиями (Kondur A.K., 2009). Как правило, используются последовательности T2-взвешенного изображения с задержкой дыхания (Menacho K., 2019). Кроме того, было показано, что существует корреляция между измеряемой концентрацией железа в сердечной мышце и показателем T2* миокарда на образцах, полученных после смерти (Carpenter J.-P., 2011). Среднее содержание железа в миокарде, вызывающее тяжелую сердечную недостаточность у 10 пациентов при вскрытии, составило 5,98 мг/г сухого веса (в диапазоне от 3,2 до 9,5 мг/г) – уровни, которые в печени не будут рассматриваться как высоко токсичные.

Обратная корреляция между концентрацией железа и значениями T2 была подтверждена предыдущими исследованиями (Anderson L. J., 2001). Предыдущие исследования также доказали независимость между концентрацией железа в сердечной ткани и уровнем железа в сыворотке крови (Eghbali A., 2014). Исследование Zhou H. et al. (2021) подтвердило, что T2*-картирование МРТ сердца, по сравнению с концентрацией железа, концентрацией ферритина и процентом насыщения трансферрина, представляет собой более надежный и ценный метод количественного определения железа в сердечной мышце (Zhou H., 2021).

Зависимость концентрации железа в сердечной мышце (КЖС) от показателя T2* выражается следующим уравнением: $\text{КЖС (мг/г сухого веса)} = 45 * (\text{T2* мс})^{(-1,22)}$ (Kirk P., 2009).

Эта зависимость является нелинейной, поэтому незначительные изменения mT2* при значениях менее 10 мс могут указывать на сравнительно значительные изменения концентрации железа в сердце (КЖС). Когда значение T2* становится меньше 10 мс, возрастает риск развития сердечной недостаточности (в 160 раз в течение последующих 12 месяцев) (Kirk P., 2009). Дальнейшее снижение T2* сопровождается прогрессирующим увеличением риска: среди пациентов с показателями T2* в диапазоне 8–10 мс, 6–8 мс и менее 6 мс, частота развития

сердечной недостаточности в последующие 12 месяцев составляла 18%, 31% и 52% соответственно. Эти риски были выявлены у пациентов, которые ранее не проходили регулярную хелаторную терапию или имели низкую приверженность к лечению, поэтому риск может быть ниже у пациентов, постоянно принимающих препараты-хелаторы. Например, в одном проспективном исследовании пациенты с тяжелой перегрузкой сердца железом ($T2^* < 10$ мс) не испытывали сердечной недостаточности в течение двух лет при использовании комбинированной терапии деферазироксом и дефероксамином (Aydinok Y., 2012).

Значение $T2^*$ может иметь прогностическую ценность при выявлении пациентов с высоким риском развития ухудшения ФВЛЖ, это позволяет целенаправленно интенсифицировать лечение до развития сердечной недостаточности. МРТ позволило быстро выявить пациентов группы риска, назначить им своевременное лечение и уменьшить число летальных исходов от кардиологических причин (Thomas A. S., 2010).

Несмотря на то, что методика ДЭКТ была предложена еще в 70-х годах (Hounsfield GN, 1973), ее широкое использование в клинической практике началось только в 2006 году (Wang Y., 2023, Graser A., 2009). Это объясняется тем, что у многих пациентов есть ограничения для проведения МРТ, такие как наличие металлических конструкций в организме, жизненно важных имплантатов, выраженная клаустрофобия, а также особенности пациентов с онкогематологическими заболеваниями, страдающих анемией, что затрудняет задержку дыхания и снижает качество сердечных изображений.

Все это требует включения в арсенал инструментальных исследований метод, который был бы более приемлемым для таких больных.

Методики компьютерной томографии

Первые публикации о возможностях КТ в диагностике перегрузки железом печени появились еще в 1970х годах, однако теоретические основы не получили широкого распространения, в связи с тем что не было понятно как именно

исключить влияние распределенного в паренхиме печени жира, хотя уже тогда отмечалась линейная зависимость с данными биопсии образцов (Houang MT, 1979).

Метод ДЭКТ был впервые описан несколькими авторами в 1970-х годах (Hounsfield G., 1973), но его широкое применение в клинической практике началось только в 2006 году (Wang Y., 2023, Graser A., 2009).

Применение метода двуэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) основано на том, что величина коэффициента ослабления рентгеновского излучения, которая выражается в единицах Хаунсфилда, HU, для мягких тканей зависит от изменения энергии рентгеновского излучения. Заметная вариабельность HU будет отмечаться с увеличением атомной массы элементов, составляющих исследуемую ткань (Капанадзе Л. Б. и соавт., 2017; Васильева Е.В., 2013).

Принцип ДЭКТ базируется на применении источника излучения, создающего рентгеновские лучи разной энергии, и детекторов, способных различать рентгеновские кванты с различными уровнями энергии. Сходный принцип используется в методике двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, необходимой не только для диагностики остеопороза, но и адаптированной рядом авторов для диагностики и мониторинга метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом (Венидиктова Д.Ю., 2023).

ДЭКТ впервые была описана несколькими исследователями в 1970-х годах, однако ее внедрение в клиническую практику началось лишь в 2006 году (Graser A., 2009). Этот метод основан на поглощении рентгеновского излучения, проходящего через тело, что позволяет различать ткани на основе двух основных физических эффектов: комптоновского рассеяния и фотоэлектрического поглощения.

Комптоновское рассеяние преимущественно наблюдается в органических веществах с низкой атомной массой (например, в мягких тканях) и главным образом определяется электронной плотностью материала. Оно зависит от плотности электронов в данном веществе.

Фотоэлектрическое поглощение, наоборот, преобладает в веществах с высокой атомной массой, таких как йод (атомный номер $Z = 53$), барий ($Z = 56$), ксенон ($Z = 54$) и, в меньшей степени, кальций ($Z = 20$). Если разница в значениях Z значительная, то исследуемые ткани можно отличить по их спектральным характеристикам. В ДЭКТ используются такие параметры, как:

1) двуэнергетический индекс (ДЭИ) $= (X_{80} - X_{140}) / (X_{80} + X_{140} + 2000)$, где X_{80} – плотность материала в НУ при напряжении на рентгеновской трубке 80 кВ, X_{140} – плотность при 140 кВ (Patel T., 2009).

2) Двуэнергетическое отношение (ДЭО) $=$ (плотность материала на низкоэнергетическом изображении / плотность на высокоэнергетическом изображении) (Primak A. N., 2009).

3) Двуэнергетическая разность (ДЭР) $=$ (плотность материала на низкоэнергетическом изображении – плотность на высокоэнергетическом изображении) (Primak A. N., 2009).

Основными методами ДЭКТ являются диагностика мочекаменной болезни и идентификация их химического состава конкрементов путем генерации различных уровней напряжения на рентгеновской трубке, что позволяет провести точную дифференциацию конкрементов по их химическому содержанию (Лебедев, Д. Г., 2016).

Двуэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) с использованием низкоэнергетических изображений (DE80) и отношения между низкоэнергетическими и высокоэнергетическими изображениями (DE80/140), а также расчет индекса двойной энергетической интенсивности (DEI) уже доказала свою эффективность в распознавании различных типов мягких тканей, кальцифицированных структур и йодсодержащих контрастных веществ (Zachrisson H., 2010). ДЭКТ с применением специализированного алгоритма, настроенного на железо, может игнорировать дополнительные объемы железа, что позволяет точно количественно оценить его содержание в печени независимо от плотности железа (Fischer M. A., 2011).

Жировую ткань следует принимать во внимание при использовании КТ для количественной оценки отложений железа в печени. Изображения виртуальной визуализации концентрации железа (VIC) в печени, полученные методом ДЭКТ, основываются на алгоритме распознавания трёх типов тканей, разработанным с учётом того, что печень состоит из трёх компонентов в различных пропорциях: железа, мягкой ткани (паренхимы печени) и жировой ткани. Результаты показали, что алгоритм VIC рассматривал жировую ткань как мешающий фактор при количественном определении железа в печени, однако при этом алгоритм VIC может устранить влияние жира на количественное определение железа (Ma J. et al., 2014). Однако количественное значение VIC при наличии жировой ткани в печени заслуживает дальнейшего клинического исследования и обсуждения.

До настоящего времени остается неясным, может ли показатель ДЭР полностью устранить жировую ткань при проведении исследования. Исследование Joe et al., использующее ДЭКТ для количественного определения железа как у реципиента, так и у донора при трансплантации печени, показало, что ДЭР может исключить влияние жира, поскольку ДЭР между значениями КТ высокого и низкого напряжения в основном объясняется высоким атомным весом железа, и влияние на ДЭР низкого содержания и низкого атомного номера таких веществ, как мягкие ткани и жир, можно игнорировать. Однако, при повышенной степени отложении жира, жировая ткань непосредственно препятствует точному количественному определению железа в печени. Следовательно, влияние жира на количественные параметры, такие как ДЭР, потребует дальнейшего изучения (Joe E., 2012; Ma Q., 2020).

Хотя применение компьютерной томографии (КТ) для диагностики перегрузки железом всё ещё ограничено, исследование Werner et al. продемонстрировало, что показатели функции печени, полученные с помощью протокола двуэнергетической компьютерной томографии, значительно коррелируют с уровнем ферритина в сыворотке крови и предполагаемым содержанием железа (Werner S., 2019). В исследовании Fischer et al. было продемонстрировано, что двойная энергетическая компьютерная томография

(ДЭКТ) с использованием специально разработанного для железа алгоритма (ДЭКИ, ДЭО) позволяет точно количественно определять уровень ферритина в печени, несмотря на наличие железа и йодсодержащего контрастного вещества (Fischer M. A., 2011).

В исследовании Joe E. была выявлена корреляция данных, полученных с помощью ДЭКТ, с тяжестью перегрузки железом (Joe E., 2012). Были выполнены исследования в которых данная МРТ и КТ дополняли друг друга. У пациентов с МДС тяжелой степенью выраженности перегрузки железом, (ферритин ≥ 5000 нг/мл), ДЭКТ стало более надежным методом в оценке тяжести перегрузки железом чем МРТ. При этом у пациентов с заведомо более низкой степенью выраженности перегрузки железом (ферритин <1000 нг/мл), МРТ более информативна, чем ДЭКТ. Следовательно, для более точной оценки содержания железа соответствующий метод обнаружения может быть выбран в соответствии с уровнем ферритина (Zhang Y., 2021). При этом не изучались особенности показателей ДЭКТ при других различных нозологических формах, сопровождаемых ПЖ.

1.2.5 МРТ- и КТ-характеристики перегрузки железом при различных нозологических формах

Существует обратная корреляция между сигналом МРТ и биохимической концентрацией железа в печени (КЖП) (коэффициент корреляции: от -0,74 до -0,98), позволяющая обнаруживать избыток железа в печени в диапазоне 50-350 мкмоль/г с чувствительностью 84–91% и специфичностью 80–100% в соответствии с предельными уровнями КЖП в диапазоне от 37 до 60 мкмоль/г массы (Ernst O., 1997; Gandon Y., 2004; St. Pierre T. G., 2005).

В исследовании Di Tucci у одного из 27 пациентов (с миелодиспластическим синдромом и первичным миелофиброзом), получивших менее 101 единицы (290 мл/кг) эритроцитов, не было выявлено сердечной патологии, связанной с перегрузкой железом, при проведении МРТ с оценкой T2*. В то же время у всех пациентов, которым было перелито не менее 24 единиц эритроцитов, МРТ показала наличие железа в печени (Di Tucci A. A., 2008). Уровень сывороточного ферритина

в этом исследовании достоверно не коррелировал с определением железа в миокарде с помощью T2* МРТ. В другом небольшом исследовании с участием 20 пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) по поводу острого лейкоза, АА, хронического миелолейкоза, МДС и множественной миеломы, время T2* сердца коррелировало с пиковыми уровнями ферритина и время T2* печени коррелировало с текущими значениями ферритина (Au W. Y., 2007).

Таким образом, МРТ печени в режиме T2* является методом, позволяющим косвенно оценить общее содержание железа в организме. В проспективном годовом исследовании пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) и другими трансфузионно-зависимыми анемиями, проходящих хелаторную терапию, изменения уровня ферритина в сыворотке крови со временем коррелировали с изменениями концентрации железа в печени (КЖП) у всех групп пациентов (Porter J., 2008). Тем не менее, современные данные остаются спорными: в исследовании Zhang (в котором участвовали 37 мужчин и 16 женщин среднего возраста 50 лет (15–72 года) с различными причинами перегрузки железом) не удалось обнаружить связи между значением T2* и уровнем ферритина ($P = 0,050$), значением T2* и объемами переливаемой крови ($P = 0,820$), а также между значением T2* печени и значением T2* сердца ($P = 0,129$) (Zhang Q., 2013). Метод T2*-релаксации применяется для диагностики перегрузки железом при наследственном гемохроматозе (НГХ) для неинвазивной оценки содержания железа в печени (КЖП) (Westphalen A. C., 2007).

МРТ также может помочь различить НГХ и вторичную перегрузку железом, поскольку отложение железа в селезенке при НГХ отсутствует, но присутствует при вторичной перегрузке железом (Kowdley K.V., 2019). Метаанализ 20 исследований, в которых оценивались 819 пациентов с НГХ и вторичной перегрузкой железом, показал, что T2-спиновое эхо и T2*-градиентная эхо-МРТ точно идентифицировали пациентов без перегрузки железом с отрицательным прогностическим значением 0,83 и 0,88 соответственно. Однако, МРТ была менее точной в установлении определенного диагноза перегрузки железом печени, с

положительным прогностическим значением 0,81 для спинного эхо-сигнала T2 и 0,74 для эхо-визуализации с градиентным откликом T2* (Sarigianni M., 2015). Эти результаты указывают на то, что измерения КЖП с помощью МРТ могут быть более полезными для исключения, чем для диагностики клинически значимой перегрузки железом при НГХ.

Выявлена значительная корреляция между концентрацией железа в печени (КЖП) и уровнем ферритина в сыворотке крови у пациентов с β -талассемией ($r = 0,512$, $p = 0,011$) (De Sanctis V., 2018), а также у пациентов с промежуточной талассемией (Al-Momen H., 2018).

У пациентов с талассемией избыточное накопление железа в сердечной мышце ($T2^* < 20$ мс) было обнаружено у 58% больных, причём у 36% из них отмечалась тяжёлая перегрузка железом миокарда ($T2^* < 10$ мс). Уровень ферритина в сыворотке крови демонстрировал статистически значимую положительную корреляцию с концентрацией железа в печени ($r_s = 0,718$, $p < 0,001$) и существенные отрицательные корреляции с показателями T2* сердца ($r_s = -0,329$, $p = 0,002$) и T2* печени ($r_s = -0,698$, $p < 0,001$) (Majd Z., 2015).

В индийском исследовании была выявлена существенная корреляция между концентрацией железа в печени (среднее значение 15 мг/г) и в миокарде (среднее значение 1,3) с уровнями ферритина ($r = 0,522$; $p < 0,001$), а также значимая, хотя и менее выраженная корреляция между концентрацией железа в миокарде (среднее значение 1,3) и уровнями ферритина ($r = 0,522$; $p < 0,001$ и $r = 0,483$; $p < 0,001$ соответственно) (Mandal S., 2017).

Исследование Mantovani et al. показало, что при МДС МРТ может выявить ранние признаки перегрузки органов железом еще до повышения уровня ферритина в сыворотке крови. При этом у пациентов с концентрацией железа в печени $\geq 3,6$ мг/г ткани печени по оценке T2*, вероятность смерти была в три раза выше, чем у пациентов с аналогичным показателем ниже этого уровня (Mantovani L. F., 2019). По данным Ho et al. (2019), у пациентов с МДС сидероз печени был более распространен, чем сидероз миокарда, а уровень КЖП по данным МРТ и уровень ферритина были взаимосвязаны. Предварительный анализ показал,

что пороговые значения сывороточного ферритина для сидероза печени, выявленные с помощью МРТ, примерно на 300 нг/мл выше при МДС, чем при ТЛ (Но Р. J., 2019).

Магнитно-резонансная томография (T2* или R2*) является достоверным методом количественной диагностики перегрузки железом сердца и печени в дополнении к лабораторной диагностике при АА, хотя ее применение при АА не достаточно хорошо изучено (Killick S. B., 2016), так же как и при ПМФ.

1.3 Терапия перегрузки железом

1.3.1 Гемоксфузии

Основой лечения наследственного гемохроматоза являются гемоксфузии (кровопускания), которые проводятся под контролем самочувствия больного, лабораторных показателей, в прошлом - повторных пункций печени. При каждой процедуре происходит эксфузия до 500 мл крови. Изначально венепункция выполняется с недельными интервалами, до наступления состояния умеренной анемии. После чего происходит увеличение интервалов до 3 месяцев (Кляритская И. Л., 2022).

1.3.2 Хелаторная терапия

Хелаторы являются препаратами, предназначенными для связывания и вывода избыточного железа из организма (Jb P., 2005; Glickstein H., 2005). Хелаторная терапия показана пациентам, которые получают регулярные заместительные гемотрансфузии, для снижения уровня токсичного железа в организме (Лукина Е.А., Деженкова А.В., 2015; Glickstein H., 2005; Gerhard G., 2013).

В России сейчас зарегистрирован только один хелатор железа — деферазирокс (Эксиджад). Этот препарат имеет период полувыведения от 8 до 16

часов и принимается один раз в сутки. Клинические исследования показали, что деферазирокс способствует снижению концентрации железа в печени и сердце (Савченко В.Г. и соавторы, 2018). Лечение деферазироксом показано пациентам с подтверждённой перегрузкой железом, которым регулярно проводят гемотрансфузии, при таких заболеваниях, как талассемия, серповидноклеточная анемия, редкие формы наследственных гемолитических анемий; при миелодиспластическом синдроме (МДС) с низким риском, например, при рефрактерной анемии или рефрактерной анемии с кольцевыми сидеробластами, а также при 5q-синдроме, если ожидаемая продолжительность жизни превышает один год; при первичном миелофиброзе с благоприятным или промежуточным прогнозом; у пациентов с гемобластомами или МДС, ожидающихся для аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (Лукина Е.А. и соавторы, 2014).

Пациентам с умеренной и тяжёлой перегрузкой железом рекомендуется проводить регулярный мониторинг содержания железа в печени и сердце с помощью МРТ в режиме T2*, выполняемого ежегодно (Савченко В.Г. и соавт., 2018).

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным ряд значимых вопросов, касающихся применения МРТ и КТ при ПЖ. До настоящего времени четко не определены корреляционные связи между уровнем КЖП, КЖС и ферритином при различных нозологических формах, сопровождаемых ПЖ. Спорными остаются вопросы значимости концентрации ферритина сыворотки крови для дифференциальной диагностики различных степеней перегрузки железом, сменяющих друг друга на различных этапах лечения пациента. В связи с активным внедрением и возрастающей повсеместной доступностью МРТ и КТ, тем не менее, ни один из методов лучевой диагностики не был предложен в качестве облигатного для инициации терапии и для мониторинга эффективности терапии. В связи с тем, что превалирующее большинство современных КТ-сканнеров, представленных в медицинских учреждениях РФ, являются моноэнергетическими, имеется необходимость выяснить, так ли важны преимущества ДЭКТ в оценке ПЖ или для оценки ее выраженных проявлений, при использовании современного

оборудования, могут подойти данные сканирования с использованием одной энергии.

Исследования, посвященные использованию КТ в диагностике перегрузки железом крайне малочисленны, отсутствуют рекомендации о внедрении в практику КТ для оценки перегрузки железом. Нет достаточного количества публикаций по корреляции оценки перегрузки железом с помощью МРТ и ДЭКТ, для введения последнего в полноценную диагностическую практику.

Не представляется ясным какие именно показатели КТ-сканирования могут стать основой для создания автоматического вычисления перегрузки железом по данным КТ, в случае отсутствия возможности выполнить пациенту МРТ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования и распределение по группам

Исследование проведено на базе ФГБУ НМИЦ В. А. Алмазова (после одобрения локальным этическим комитетом ФГБУ НМИЦ В. А. Алмазова, протокол № 13 от 13.02.2017). Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия.

В исследование был включен 91 пациент с первичным (наследственным) гемохроматозом (НГХ) и вторичным (трансфузионно-зависимым) гемохроматозом (гемосидерозом) (ВГХ), получавший гемоксфузии или регулярные гемотрансфузии и терапию хелаторами железа соответственно. Все пациенты находились на обследовании и лечении основного заболевания в отделениях гематологии и трансплантации костного мозга ФГБУ НМИЦ В.А. Алмазова, ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (НИИДОГиТ им.Р.М. Горбачевой), ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, СПб ГБУЗ «Городская больница №15», СПб ГБУЗ ГКБ№ 31, СПб ГБУЗ ДГБ №1 в период с 2016 по 2022 гг.

Критериями включения в исследование стали: генетически подтвержденный диагноз наследственного гемохроматоза (НГХ), получение регулярных гемотрансфузий по причине основного известного заболевания (апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), первичный миелофиброз (ПМФ), талассемия (ТЛ), врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда – Блэкфана, сидеробластная анемия и др.), трансплантация костного мозга, повышение концентрации ферритина сыворотки крови более 307 нг/мл.

Критерии невключения в исследование: острые воспалительные процессы, рецидивы хронических воспалительных процессов, наличие ферромагнитных имплантатов, а также установленные устройства, несовместимые с МРТ.

Критериями для исключения из исследования являлись: отказ от участия в исследовании, временное отсутствие нужного оборудования, а также летальный исход.

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе оценивались показатели МРТ и уровень ферритина в сыворотке крови у пациентов с перегрузкой железом (91 пациент). Второй этап представлял собой проспективное исследование, в котором оценивались параметры МРТ и КТ до и после проведения хелаторной терапии (43 пациента) (рисунок 1).



Рисунок 1 – Дизайн исследования, магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режиме в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами

Медиана возраста пациентов составила 47,00 [33,00; 58,00] года (минимальный возраст 14 лет, максимальный 89 лет). Доля женщин составила 44% (40 пациентов) (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Распределение включенных в исследование пациентов по полу

Распределение пациентов по возрастным группам представлено на рисунке 3.

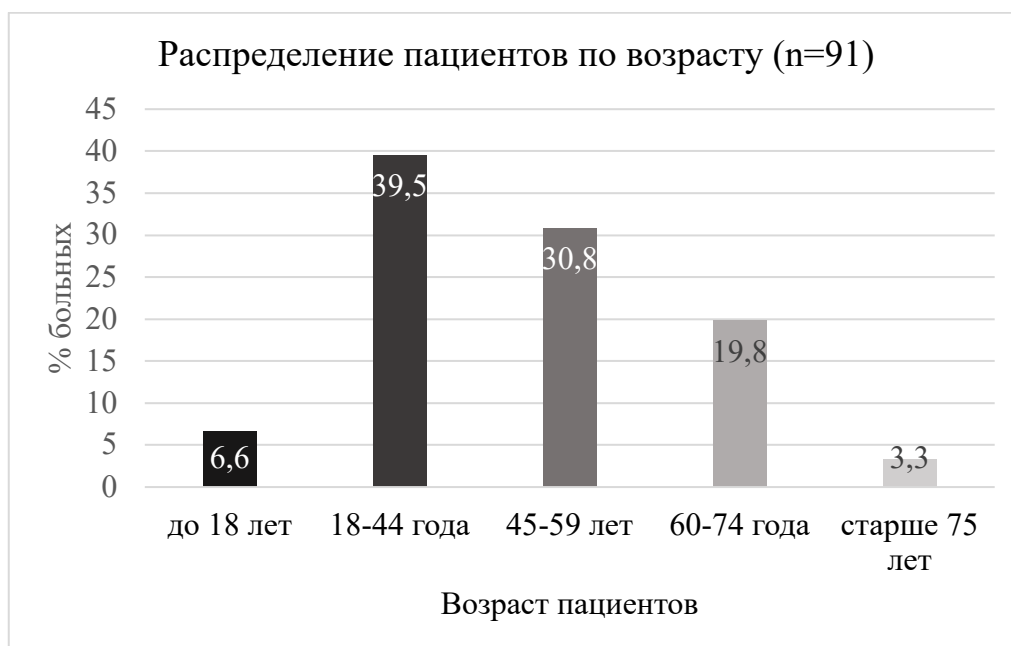


Рисунок 3 – Распределение включенных в исследование пациентов с перегрузкой железа по возрасту

Из рисунка 3 видно, что большинство обследованных пациентов находились в возрасте от 18 до 59 лет (70,3%).

В таблице 1 представлено распределение нозологий по возрастным группам.

Таблица 1 – Распределение нозологий по возрастным группам

Виды гемохроматозов	До 18 лет, n=6	18-44г, n=36	45-59г, n=28	60-74г, n= 18	Старше 75 лет, n= 3
Апластическая анемия	2 (33,3%)	6 (16,7%)	5 (17,8%)	1 (5,6%)	0
Миелодиспластический синдром	0	0	8 (28,6%)	9 (50%)	3 (100%)
Наследственный гемохроматоз	0	12 (33,3%)	9 (32,1%)	2 (11,1%)	0
Первичный миелофиброз	0	1 (2,8%)	4 (14,3%)	4 (22,2%)	0
Талассемия	4 (66,7%)	4 (11,1%)	1 (3,6%)	0	0
Другие виды трансфузионно-зависимых гемохроматозов (врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда – Блэкфана, сидеробластная анемия, острые и хронические лейкозы)	0	13 (36,1%)	1 (3,6%)	2 (11,1%)	0

На основании клинико-лабораторных данных и результатов лучевого обследования были сформированы следующие группы пациентов по степени перегрузки железом (рисунок 4).



Рисунок 4 – Распределение пациентов по степени перегрузки железом (данные МРТ)

Из рисунка 4 видно, что пациенты распределились по группам в зависимости от степени перегрузки железом следующим образом.

Группа I – пациенты без перегрузки железом, $n = 7$ (7,7%): к данной группе были отнесены пациенты с концентрацией железа в печени по данным МРТ менее 2мг/г, в сердце – менее 1,16мг/г, с выявленными лабораторными показателями перегрузки железом (повышение концентрации ферритина сыворотки крови более чем 307 нг/мл) либо с несоответствием низкого значения концентрации ферритина данным гемотрансфузионного анамнеза (если таковой имелся);

Группа II – пациенты с легкой степенью перегрузки железом, $n = 26$ (28,6%): к данной группе были отнесены пациенты с концентрацией железа в печени по данным МРТ 2-7мг/г, с выявленными лабораторными показателями перегрузки железом (повышение концентрации ферритина сыворотки крови более чем 307 нг/мл), с генетически подтвержденным диагнозом наследственного гемохроматоза, либо получающие хронические гемотрансфузии по причине основного известного заболевания;

Группа III – пациенты с умеренной степенью перегрузки железом, n=44 (48,4%). В эту группу входили пациенты с концентрацией железа в печени по результатам МРТ 7–15 мг/г, с выявленными лабораторными признаками перегрузки железом (увеличение уровня ферритина в сыворотке крови более 307 нг/мл), с генетически подтвержденным диагнозом наследственного гемохроматоза, либо те, кто получал хронические гемотрансфузии по причине основного заболевания.

Группа IV – пациенты с тяжелой степенью перегрузки железом. В нее вошли 14 пациентов (15,3%) с концентрацией железа в печени свыше 15 мг/г по данным МРТ, повышенным уровнем ферритина в крови (более 307 нг/мл), подтвержденным диагнозом наследственного гемохроматоза или тех, кому регулярно делали гемотрансфузии из-за основного заболевания.

Разделение пациентов по нозологическим формам представлено на рисунке 5.

Из рисунка 5 видно, что все пациенты с гемохроматозами имели следующие заболевания: НГХ – 23 человека (25,3%), АА – 14 (15,4%), МДС – 20 (22%), ПМФ – 9 (9,9%), ТЛ – 9 (9,9%) и другие виды трансфузионно-зависимых гемохроматозов (врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда – Блэкфана, сидеробластная анемия, острые и хронические лейкозы) – 16 (17,6%).



Рисунок 5 – Распределение больных с перегрузкой железом по нозологическим формам

АА, МДС, ПМФ, ТЛ и другие виды трансфузионно-зависимого гемохроматоза составили группу вторичных ГХ, n=68 (74,7%) (Рисунок 6).

Все пациенты с вторичными гемохроматозами получили трансфузии более >30 ед. эритроцитарной массы (от 31 до 220 ед.).



Рисунок 6 – Структура количественного состава пациентов в зависимости от вида гемохроматоза

Пациенты с первичным гемохроматозом получали гемоэксфузии на протяжении 12 месяцев или гемоэксфузии с назначением хелаторной не менее 1 месяца. Пациенты с вторичным гемохроматозом получали хелаторную терапию в течение года до включения в исследование (до 1500 мг/сут Деферазирокс) и нуждались в динамическом контроле эффективности терапии.

При трансфузионной зависимости назначался Деферазирокс 10–30 мг/кг массы тела 1 раз в день. Начальная доза определялась степенью перегрузки железом и состоянием функции почек. В среднем доза составила 20 мг/кг массы тела. Лечение проводилось под контролем уровня ферритина. Целевые показатели ферритина составили менее 1000 мкг/л. При трансфузионно-зависимом гемосидерозе терапию хелаторами железа отменяли при уровне ферритина менее 500 мкг/л и отсутствии дальнейших показаний к заместительным гемотрансфузиям. При продолжении заместительных гемотрансфузий и уровне ферритина более 300–500 мкг/л поддерживающая доза препарата составляла 10 мг/кг массы тела.

2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

2.2.1 Лабораторные методы исследования

Перед началом исследования и лечением у всех пациентов брали венозную кровь после 12-часового голодания. Уровень гемоглобина определялся на анализаторе Cell-Dyn Ruby (Abbott, США), а концентрация ферритина измерялась методом иммуноферментного анализа на анализаторе Cobas 6000 Hitachi (Roche, Швейцария).

2.2.2 Магнитно-резонансная томография

Исследования было проведено на высокопольном томографе Magnetom Espree (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с применением поверхностной матричной катушки для тела. Несмотря на наличие сканнера 3Т и отработанной методике сканирования с его использованием, ввиду длительного гемотрансфузионного анамнеза части больных, было отдано предпочтение использованию сканнера 1,5Т, для избежания недооценки степени тяжести перегрузки. Интерпретация исследований осуществлялась слепым методом, двумя врачами-рентгенологами со стажем работы с МРТ изображениями не менее 5 лет.

Магнитно-резонансная томография печени

Подготовка к исследованию печени

Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с использованием шестиканальной поверхностной катушки для туловища. Катушка размещалась на область печени, охватывая верхнюю половину живота (от уровня сосков до гребня подвздошной кости). Для улучшения видимости задних отделов печени дополнительно подключались элементы встроенной в стол матричной катушки. Пациенту предлагалось положить руки вдоль туловища вне зоны действия катушки, что способствовало более плотному прилеганию катушки к области сканирования и могло снизить время активного шиммирования.

Применение ингибиторов перистальтики не являлось обязательным условием для выполнения обследования.

Подробный инструктаж пациента, осуществлялся непосредственно перед исследованием: объяснялась необходимость задержек дыхания во время не более чем на 15 секунд и необходимость сохранять неподвижность во время исследования.

Протокол сканирования

Протокол сканирования предполагал обязательное выполнение серии последовательностей во время задержки дыхания. Сначала проводились T2-взвешенные изображения в режиме турбо-спинового эха (TSE) во фронтальной плоскости, перпендикулярной поперечной оси тела пациента, с охватом всего пространства от купола диафрагмы до гребней подвздошных костей.

Данная последовательность позволяла выявить возможные очаговые изменения в паренхиме органа, качественно оценить наличие или отсутствие перегрузки железом, выявить степень выраженности гепато- и спленомегалии, наличие изменений в органах в зоне сканирования. Параметры данной импульсной последовательности приведены в таблице 2.

После завершения T2-взвешенной визуализации получали серию T1-взвешенных градиентных эхо-изображений в фазовом и противофазовом режимах в аксиальной плоскости, охватывающую всю зону печени. Данные изображения весьма показательны для диагностики очаговой или диффузной жировой инфильтрации.

Наиболее значимым этапом сканирования печени является последовательность multi GRE с 12 различными значениями TE (T2*-релаксометрия). Данная последовательность чувствительна к двигательным (дыхательным) артефактам, что диктует необходимость использования параллельного сбора данных.

В таблице 2 продемонстрированы параметры используемой импульсной последовательности.

Таблица 2 – Параметры импульсных последовательностей, составляющих протокол МР-исследования печени на предмет перегрузки железом

Параметры импульсных последовательностей	T2-ВИ cor	T2-ВИ tra	T1-ВИ (in/opposite phase) tra	T2* (GRE-multiecho) tra
Число срезов	28	25	25	1
Толщина среза, мм	3	2	3	5
Расстояние между срезами, мм	0,5	0,3	0,8	-
Поле обзора, мм	350	350	350	350
TR, мс	5000	9060	7	200
TE, мс	90	109	In-2 opp-4	1,3;2,5;3,6;4,8;5,9;7,1;8,3;9,4;10,6;11,7;12,9;14,1
Число усреднений	4	5	2	-
Матрица	256x256	256x256	256x256	256x256
Турбо фактор	30	30	30	3
Направление ФКГ	Спереди назад	Спереди назад	Спереди назад	Спереди назад
Время сбора данных	3 мин 10 с	4 мин 40 с	2 мин 13 с	15с
Общее время сбора данных – 9 минут 8 секунд				

Примечание: cor – корональная плоскость, tra – аксиальная плоскость, ФКГ – фазово-кодированный градиент

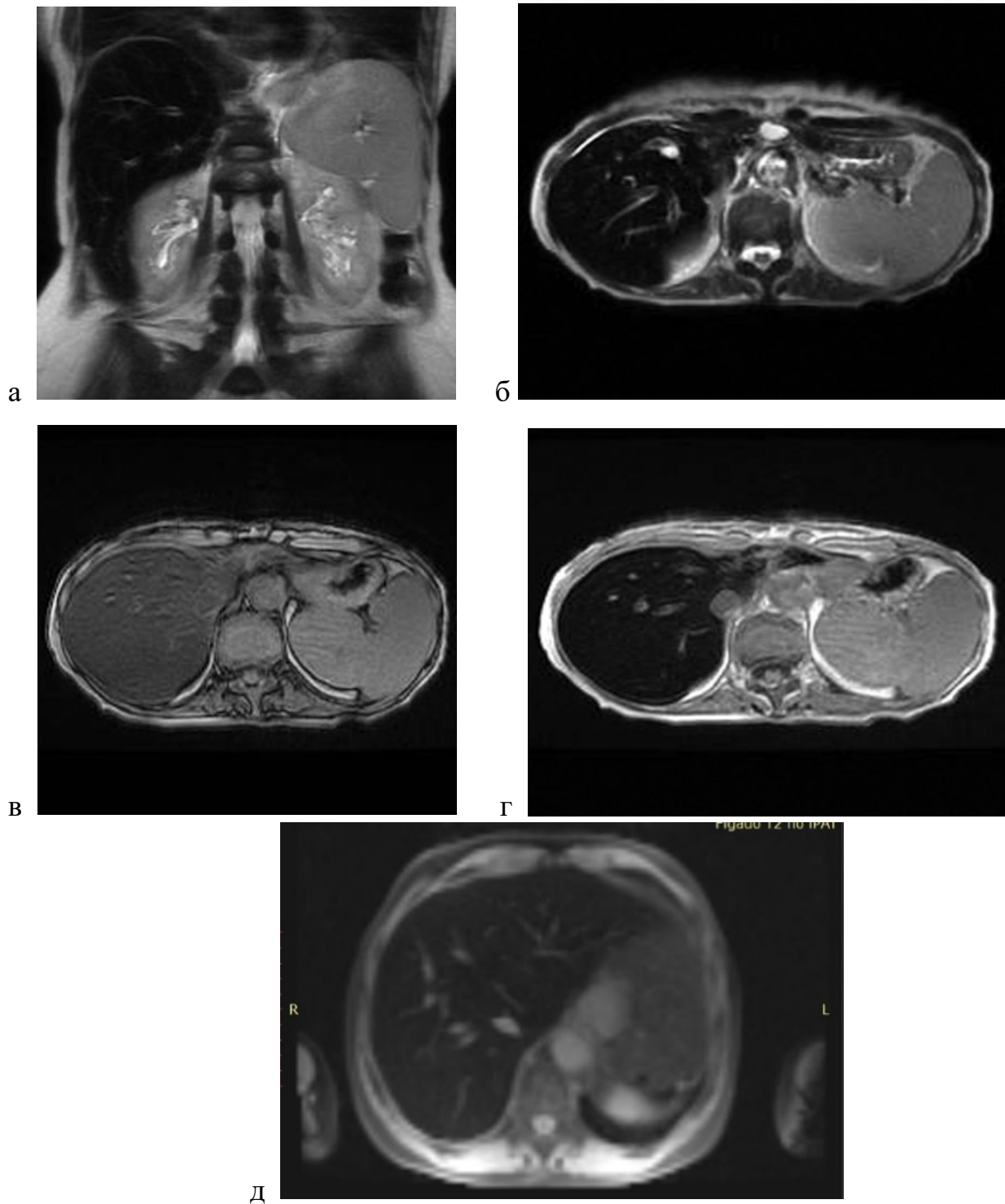


Рисунок 7 – Иллюстрация стандартного протокола МР-исследования печени на предмет перегрузки железом: а. T2-ВИ spin echo во фронтальной плоскости; б. T2-ВИ в аксиальной плоскости; в. T1-ВИ in phase в аксиальной плоскости; г. T1-ВИ out phase в аксиальной плоскости; д. T2* (GRE-multiecho) в аксиальной плоскости

Для построения модели на основе области интереса (ROI) применялось встроенное программное обеспечение консоли. После этого создавались графики уменьшения интенсивности МРТ-сигнала от печёночной паренхимы. Используя значения $T2^*$ и обратные им значения $R2^*$, концентрация железа в печени рассчитывалась следующим образом: $KЖП = 0,03 \times R2^* - 0,14$. (Garbowski M. W., 2014).

Магнитно-резонансная томография сердца

Подготовка к исследованию сердца

Пациента укладывали на спину, используя шестиканальную поверхностную катушку для туловища и систему кардиосинхронизации с тремя отведениями. Катушка устанавливалась над сердцем, центрировалась на середине грудины. Дополнительно подключались элементы матричной катушки, встроенной в стол. Пациенту предлагалось держать руки вдоль туловища вне зоны действия катушки, что помогало улучшить прилегание катушки к области сканирования и могло уменьшить время активного шиммирования.

Применение медикаментов, снижающих частоту сердечных сокращений, не предполагалось, в связи с наличием анемии у большей части обследуемых пациентов.

Перед началом исследования пациенту давали подробные инструкции: объясняли необходимость задержки дыхания на периоды не длиннее 15 секунд и подчеркивали важность сохранения полной неподвижности во время процедуры.

Протокол сканирования

Протоколом сканирования предусматривалось выполнение обязательного набора последовательностей во время задержки дыхания.

Производится получение локалайзеров в кардиальных плоскостях – двухкамерная по длинной оси, четырехкамерная и двухкамерная по короткой оси. Иллюстрации получения локалайзеров МР-исследования сердца на предмет перегрузки железом представлена на рисунке ниже.

Схема получения двухкамерной плоскости по длинной оси ориентирована параллельно межжелудочковой перегородке, проходит по центру левого

желудочка, соединяя центр митрального клапана с верхушкой левого желудочка (Рисунок 8).

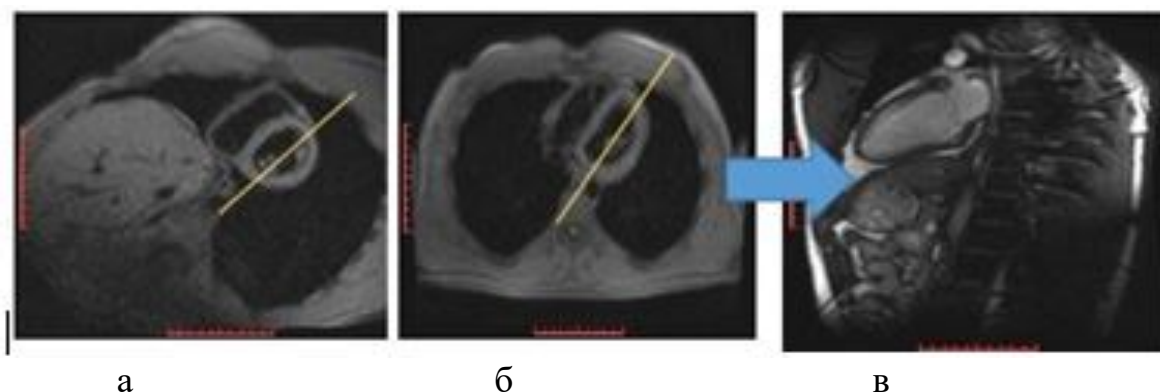


Рисунок 8 – Схема получения локалайзера двухкамерной позиции по длинной оси: а – двухкамерная позиция по короткой оси (localizer), б – четырехкамерная позиция, в – двухкамерная позиция по длинной оси), линия – формирование необходимой плоскости, стрелка – получение результирующего изображения

Схема получения четырехкамерной плоскости, представленная на рисунке 9, размечалась по полученному двухкамерному локалайзеру по короткой оси параллельно линии, соединяющей центр митрального клапана с верхушкой левого желудочка (Рисунок 9).

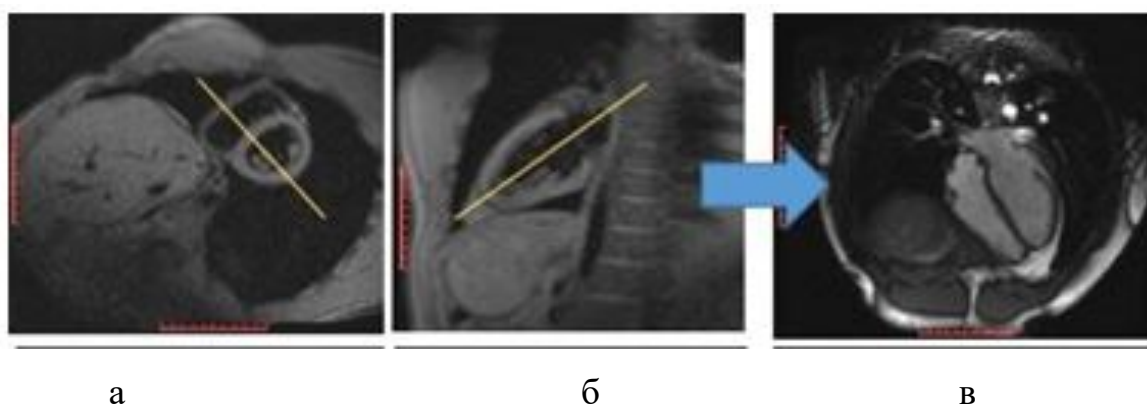


Рисунок 9 – Схема получения локалайзера четырехкамерной позиции: а – двухкамерная позиция по короткой оси (localizer), б – двухкамерная позиция по длинной оси в – четырехкамерная позиция), линия – формирование необходимой плоскости, стрелка – получение результирующего изображения

Завершающим локалайзером стала серия плоскостей ($n=8$) в двухкамерной позиции по короткой оси (т.е. с визуализацией полостей обоих желудочков), выстроенной параллельно плоскости митрального клапана и перпендикулярно оси левого желудочка (перпендикулярно межжелудочковой перегородке).

Схема получения серии локалайзеров в двухкамерной позиции по короткой оси представлена на рисунке 10.

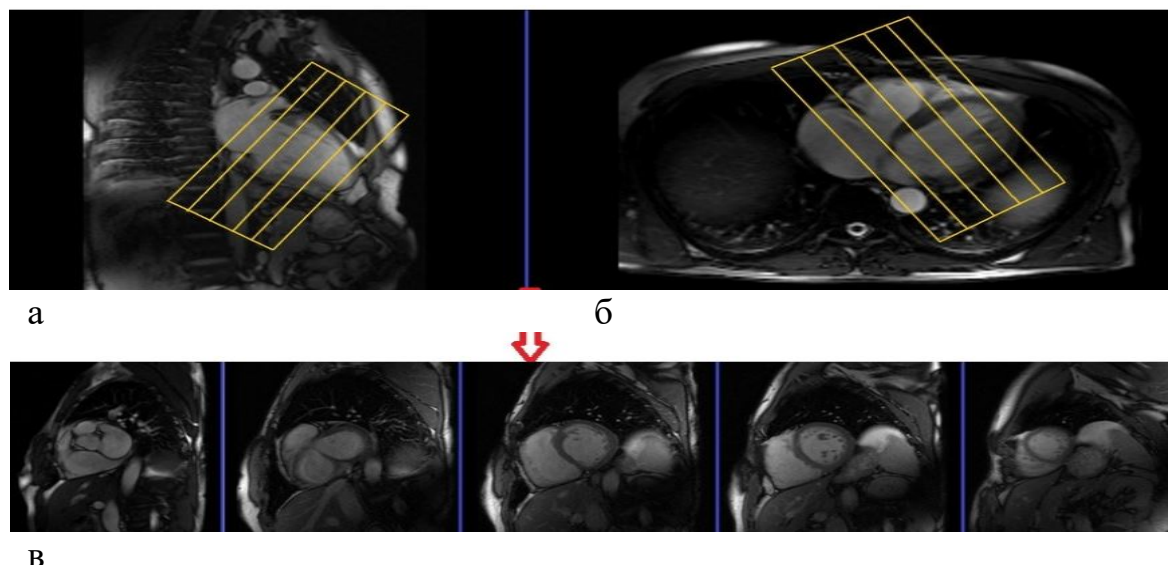


Рисунок 10 – Схема получения серии локалайзеров в двухкамерной позиции по короткой оси: а – двухкамерная позиция по длинной оси, б – четырехкамерная позиция, в – последовательность изображений двухкамерной позиции по короткой оси, стрелка – получение результирующего изображения

Параметры импульсных последовательностей для локалайзеров приведены в таблице 3.

Наиболее значимым этапом сканирования сердца является последовательность multi GRE с 10 различными значениями TE (T2*-релаксометрия). Данная последовательность чувствительна к двигательным (дыхательным) артефактам, что диктует необходимость использования параллельного сбора данных.

Таблица 3 – Параметры импульсных последовательностей для локалайзеров

Параметры импульсных последовательностей	2CH	4CH	SA
1	2	3	4
Число срезов	1	1	8
Толщина среза, мм	8	2	8
Расстояние между срезами, мм	-	0,3	1
Поле обзора, мм	350	340	340
TR, мс	345	324	324
TE, мс	1,3	1,46	1,46
Матрица	256x256	256x224	256x224
Полоса частот, Гц/пиксель	1000-1200	1149	1149

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
Турбо фактор	30	30	30
Направление ФКГ	Спереди назад	Спереди назад	Спереди назад
ЭКГ-синхронизация	да	да	да
Задержка дыхания	да	да	да
Время сбора данных	3с	3с	12с

Примечание: 2СН – двухкамерная плоскость, 4СН – четырехкамерная плоскость, SA – короткая ось.

Сканирование выполняется по короткой оси, срез ориентируется перпендикулярно межжелудочковой перегородке.

Схема получения последовательности данных изображений представлена на рисунке 11.

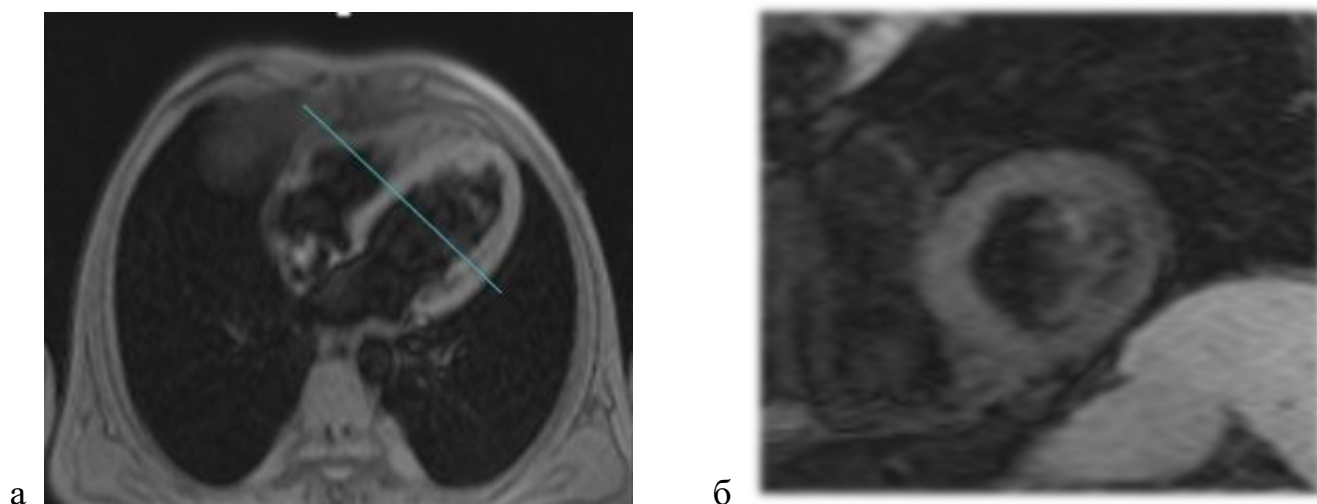


Рисунок 11 – Схема получения последовательности multi GRE с 10 различными значениями TE (T2*-релаксометрия), а – четырехкамерная позиция б – двухкамерная позиция по короткой оси

Таблица 4 – Параметры данных импульсной последовательности T2* multi GRE для сканирования сердца в двухкамерной позиции по короткой оси

Параметры данных импульсных последовательностей	T2* multi GRE SA
Число срезов	1
Толщина среза, мм	10
Расстояние между срезами, мм	-
Поле обзора, мм	340
TR, мс	600
TE, мс	1,9;3,5;5,2;6,9;8,7;10,4;12,1;13,9;15,6;17,3
Матрица	192x192
Полоса частот, Гц/пиксель	1149
Турбо фактор	
Направление ФКГ	Спереди назад
ЭКГ-синхронизация	да
Задержка дыхания	да
Время сбора данных	15с/6с

Параметры данной импульсной последовательности для сканирования сердца на предмет перегрузки железом приведены в таблице 4.

После получения МРТ-изображений с различными временами эхо-сигнала (TE) с помощью программного обеспечения консоли оценивалась средняя интенсивность сигнала на каждом срезе, и строилась кривая затухания сигнала. Затем, используя показатель T2*, рассчитывалась концентрация железа в сердце по формуле: $KЖС = 45 \times (T2*)^{(-1,22)}$. (Carpenter J.-P., 2011).

2.2.3 Компьютерная томография

После выполнения МРТ пациентам, по согласованию с лечащим врачом, было предложено принять участие в исследовательской работе с дополнением исследования компьютерной томографией печени в режиме ДЭКТ (Dual Energy), с целью оценки возможностей данного метода в диагностике и динамическом контроле перегрузки железом. Пациенты были проинформированы о том, что данное исследование может стать для них альтернативным методом контроля перегрузки органов, при отсутствии возможности выполнения МРТ, а также

предупреждены о минимальной лучевой нагрузке и подписали дополнительное информированное согласие.

В данной подгруппе присутствовали 43 пациента, составляющие 47% от общей выборки. Повторное КТ-исследование провели только 27 пациентам (62,8%) из-за того, что некоторые отказались от дальнейшего участия, с другими потеряли контакт, а у некоторых возникли осложнения после лечения или произошел летальный исход.

Чтобы снизить лучевую нагрузку, зона сканирования ограничивалась 10 мм на участках с наибольшей концентрацией паренхимы органа (S7, S8), где отсутствовали крупные интерстициальные элементы (сосуды, желчные протоки). Результаты дозиметрического контроля: средняя лучевая нагрузка на печень $0,45 \pm 0,2$ мЗв (минимально – 0,2 мЗв, максимально – 0,7 мЗв).

Компьютерная томография выполнялась на двуэнергетическом компьютерном томографе Somatom Definition 128 (Siemens Medical Systems, Эрланген, Германия).

Технические параметры сканирования:

- получение топограмм в двух проекциях (передняя и боковая);
- сканирование в краниокаудальном направлении;
- напряжение на трубке А – 140 кВ; на трубке В – 80 кВ;
- толщина среза 10 мм.

Иллюстрация протокола КТ представлена ниже (Рисунок 12).

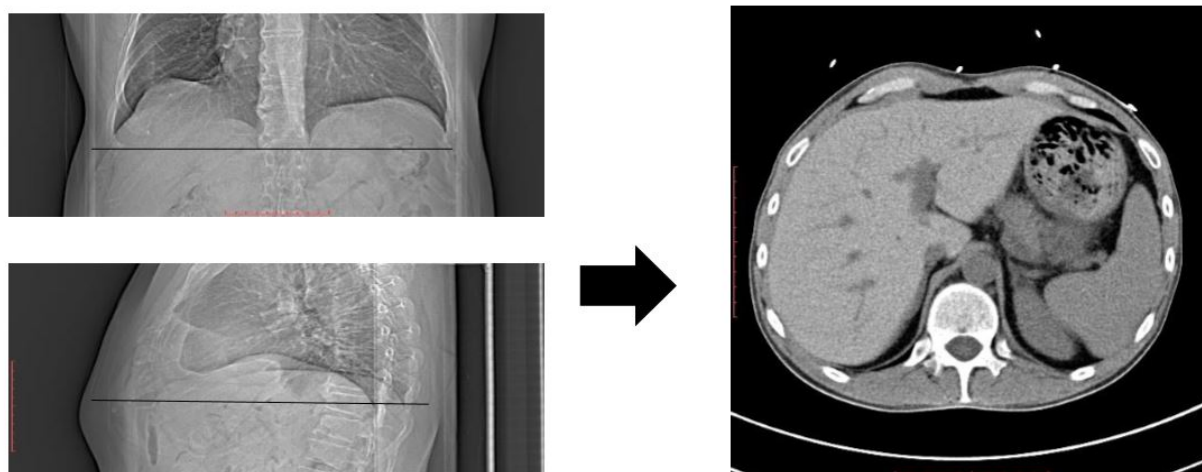


Рисунок 12 – КТ-исследования печени в режиме Dual Energy у больного с гемахроматозом при перегрузке железом. Линия – формирование необходимой плоскости, стрелка – получение результирующего изображения.

На рисунке выше краниокаудальная зона сканирования на уровне S7, S8 – 10 мм, с целью минимизации лучевой нагрузки ее расширение не предусмотрено.

2.3 Статистическая обработка результатов

Для обработки полученных данных использовалось программное обеспечение SPSS версии 20.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение непрерывных переменных оказалось непараметрическим, данные представлены в виде Me (Garbowski M. W., 2009; Ahmad Dr. S. Et al., 2023), где Me, 25, 75 обозначают медиану, первый и третий квартили соответственно. Для сравнения двух независимых групп применялся критерий Манна-Уитни, а для трёх и более групп — ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением групп по критерию Манна-Уитни. Различия в частотах анализировались методом Пирсона, а в случае двух независимых групп — с использованием точного критерия Фишера с двусторонним уровнем доверия и критерием χ^2 с поправкой Йейтса. Для выявления зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Линейный регрессионный анализ использовался для изучения воздействия нескольких независимых переменных на одну зависимую переменную. Чтобы оценить изменения параметров МРТ и КТ после проведенного лечения, применялся критерий Уилкоксона. Критическое значение уровня значимости (p) было установлено на отметке 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Оценка перегрузки железом с использованием МРТ в режиме T2* релаксометрии в сопоставлении с ферритином сыворотки крови

Анализ показателей ферритина сыворотки крови, КЖП, КЖС был проведен при первичном гемохроматозе и вторичной перегрузке железом. Характеристики пациентов с первичным и вторичными ГХ представлена в таблице 5.

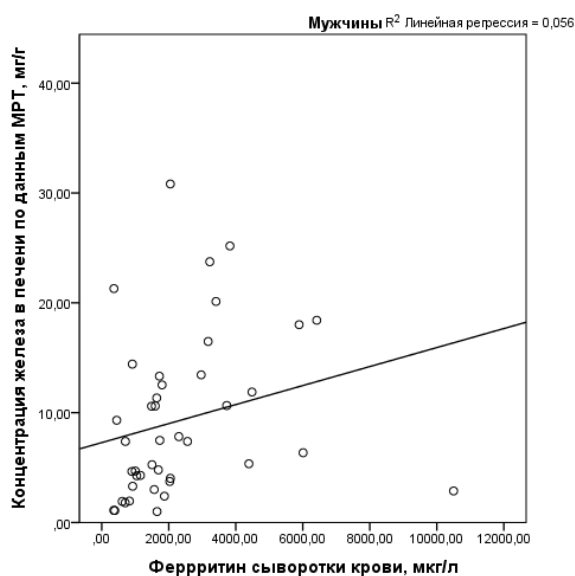
Таблица 5 – Характеристика пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами

Показатели	НГХ (НГХ), n=23	ВГ, n=68	p
Возраст	43,00 [34,00; 53,00]	49,00 [28,00; 60,00]	p=0,296
Мужчины	16 (69,6%)	35 (51,5%)	p=0,152
Ферритин (мкг/л)	730,00 [407,00; 1200,00]	1695,00 [991,82; 3542,50]	p<0,001
Степень перегрузки железом			
0	6 (25,1%)	1 (1,5%)	p<0,001
1	9 (34,6%)	17 (25,0%)	
2	6 (26,1%)	38 (55,9%)	
3	2 (14,3%)	12 (17,6%)	
T2* печени (мс)	11,40 [3,50; 15,70]	3,80 [2,53; 4,68]	p<0,001
КЖП (мг/г)	3,00 [1,95; 8,99]	8,20 [6,65; 12,60]	p<0,001
T2* сердца (мс)	34,65 [29,50; 40,08]	36,75 [31,10; 39,95]	p=0,538
КЖС (мг/г)	0,60 [0,50; 0,73]	0,55 [0,50; 0,69]	p=0,543

Примечание: НГХ – наследственный (первичный) гемохроматоз, ВГ – вторичный гемохроматоз, КЖП – концентрация железа в печени, КЖС – концентрация железа в сердце.

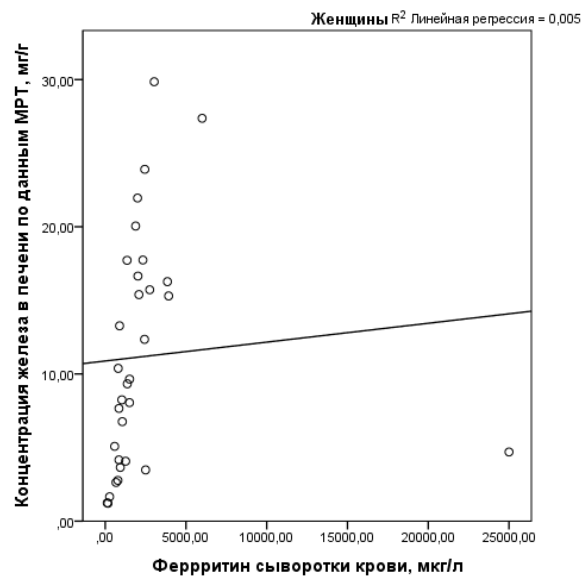
В группе НГХ было больше мужчин, чаще встречалась перегрузка железом 1–2-й степени, при этом у четверти больных она отсутствовала. По сравнению с пациентами с НГХ, у пациентов с ВГ были более высокие показатели перегрузки железа в печени (КЖП) и более низкие значения T2*.

Анализ связи КЖП, КЖС и ферритина у мужчин и женщин представлен на рисунках 13 и 14.



$$p=0,131$$

а.

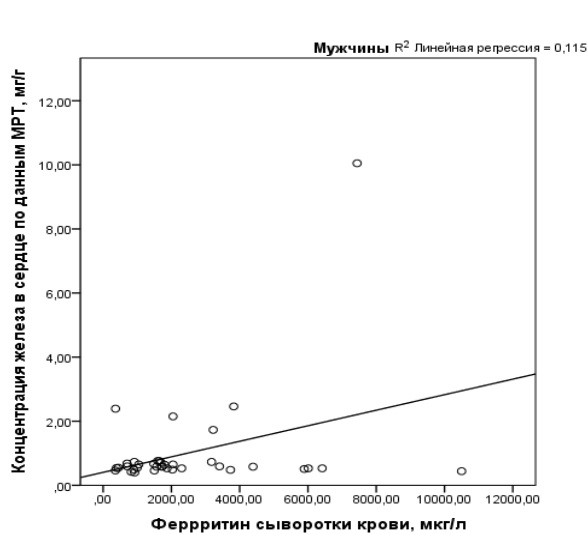


$$p=0,706$$

б.

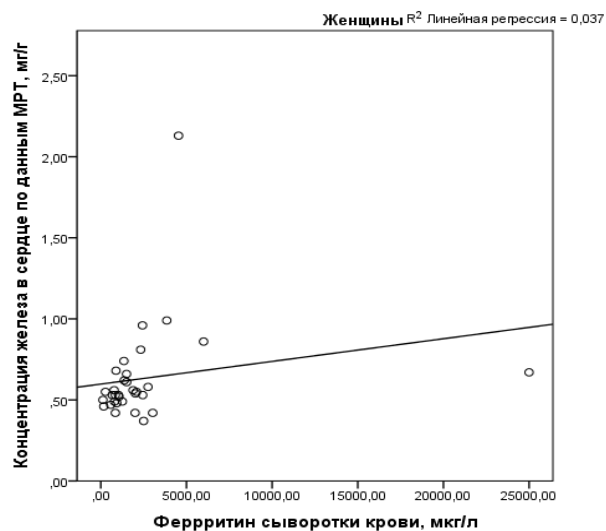
Рисунок 13 – Корреляция между уровнем ферритина сыворотки крови и КЖП (LIC) у мужчин (n=51) (а) и женщин (n=40) (б)

Рисунок 13 демонстрирует, что при проведении корреляционного анализа и линейного регрессионного анализа не было выявлено связи показателей КЖП и ферритина сыворотки крови как у мужчин, так и у женщин.



$$p=0,041$$

а.



$$p=0,289$$

б.

Рисунок 14 – Корреляция между уровнем ферритина сыворотки крови и КЖС у мужчин (n=51) (а) и женщин (n=40) (б)

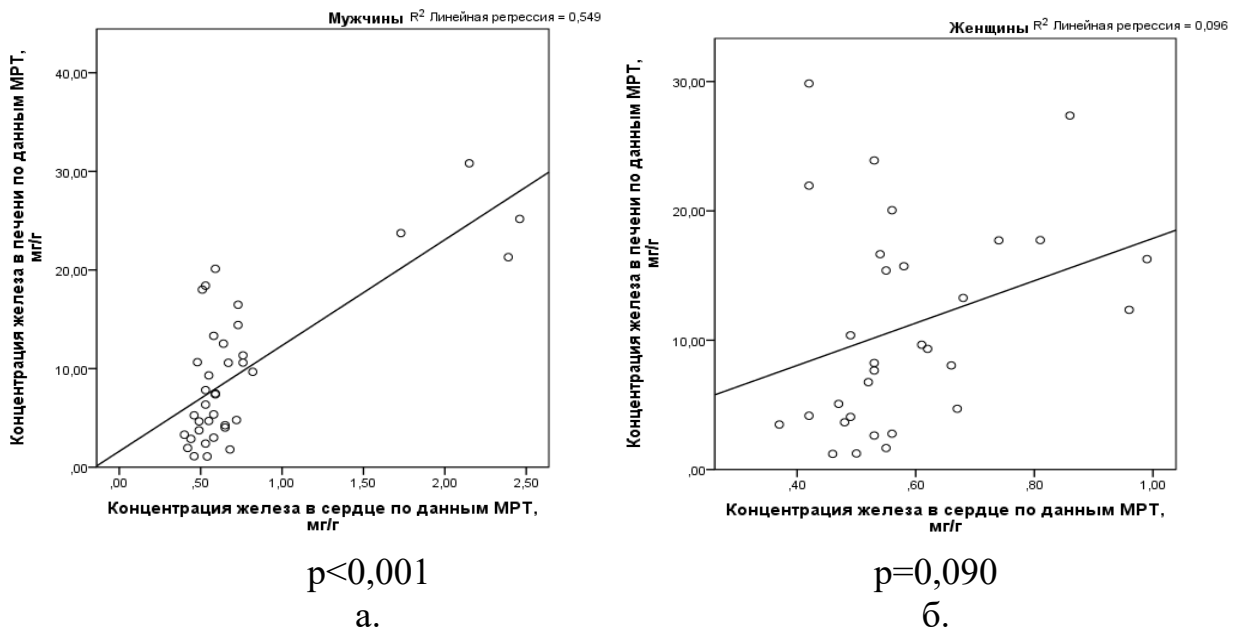
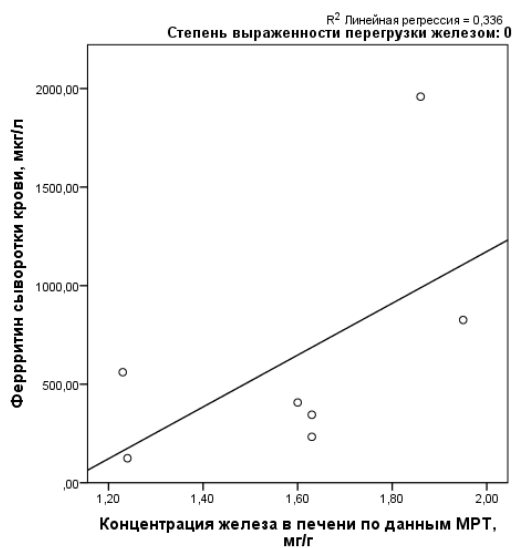


Рисунок 15 – Корреляционный анализ между концентрацией железа в печени и концентрацией железа в сердце у мужчин ($n=51$) (а) и женщин ($n=40$) (б)

Была выявлена умеренная связь а между КЖС и ферритином у мужчин ($r=0,338$, $p=0,041$), различий в женской подгруппе выявлено не было. Рисунок 15 иллюстрирует, что при проведении корреляционного и линейного регрессионного анализа показателей КЖП и КЖС в подгруппах мужчин и женщин мужчины имели сильную положительную связь между концентрациями железа в печени и миокарде ($r=0,741$, $p<0,001$), в то время как у женщин связей между изучаемыми показателями выявлено не было.

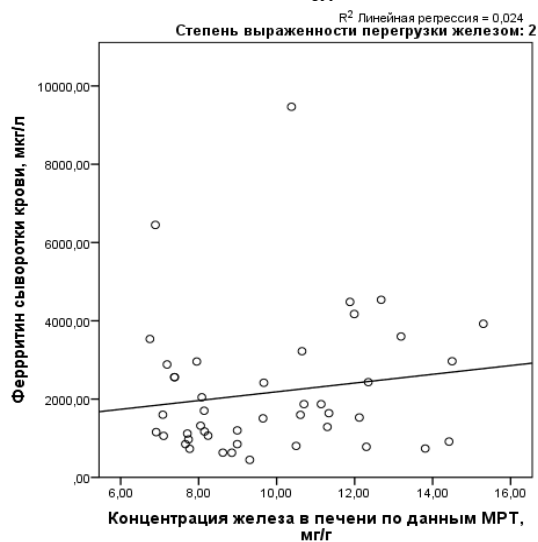
Следующим этапом стало проведение корреляционного и линейного регрессионного анализа связи показателей КЖП и ферритина в подгруппах пациентов с различными степенями перегрузки железом (Рисунок 16).



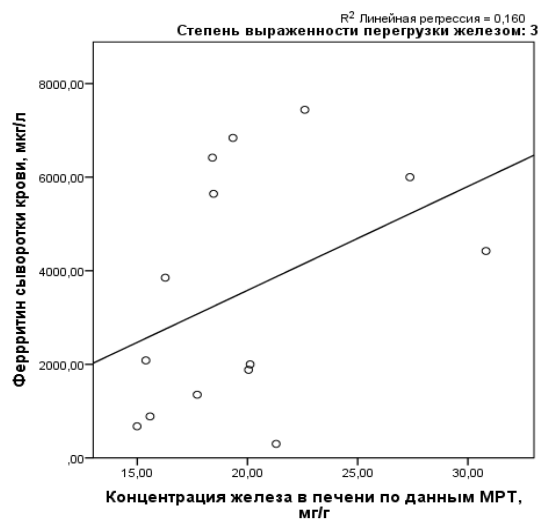
$p=0,173$
а.



$p=0,661$
б.



$p=0,320$
в.



$p=0,157$
г.

Рисунок 16 – Корреляции между концентрацией железа в печени и уровнем ферритина сыворотки крови у пациентов с различной степенью перегрузки железом: а – связь КЖП и ферритина у пациентов без перегрузки железом ($n=7$), б – связь КЖП и ферритина у пациентов с легкой перегрузкой железом ($n=26$), в – связь КЖП и ферритина у пациентов со средней степенью перегрузки железом ($n=44$), г – связь КЖП и ферритина у пациентов с тяжелой степенью перегрузки железом ($n=14$)

Из рисунка 16 видно, что ферритин не был связан с КЖП во всех подгруппах вне зависимости от степени перегрузки железом печени.

Затем был проведен корреляционный и линейный регрессионный анализ в подгруппах с НГХ и ВГХ. КЖП, КЖС и уровень ферритина в сыворотке крови

оказались тесно связанными у пациентов с наследственным гемохроматозом (НГХ). При этом уровни железа в печени и сердце коррелировали как у пациентов с НГХ, так и у пациентов с ВГ (рисунки 17–18).

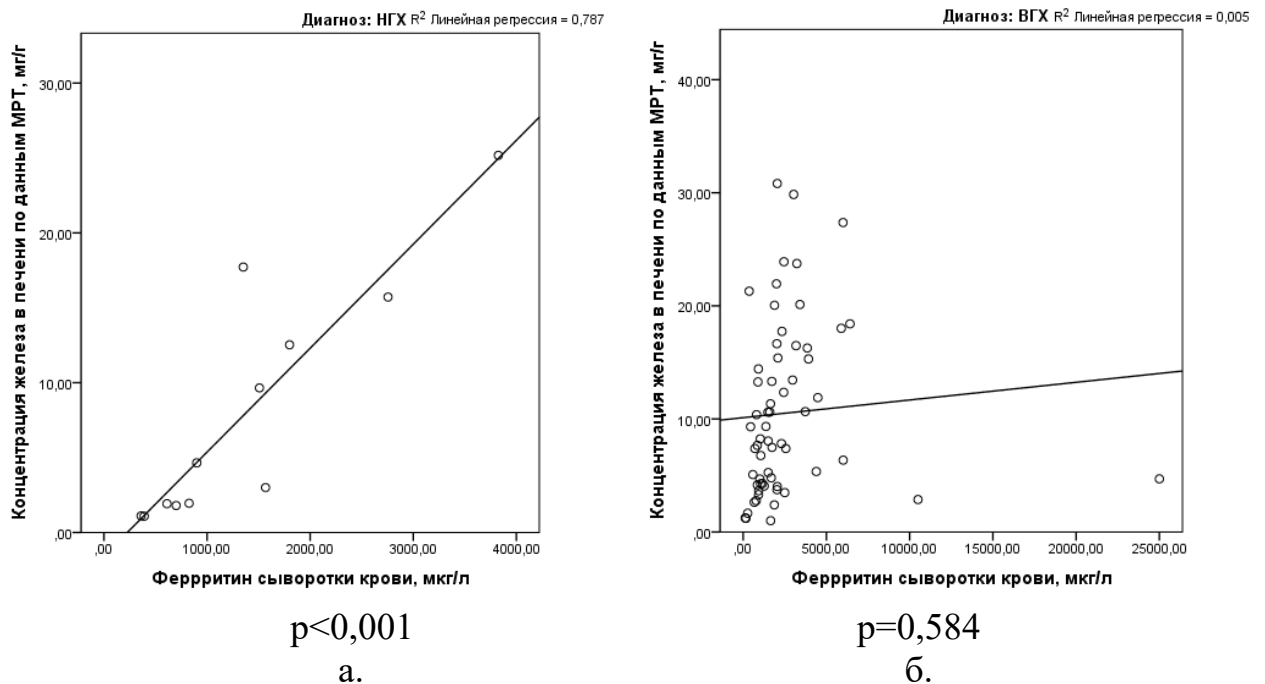
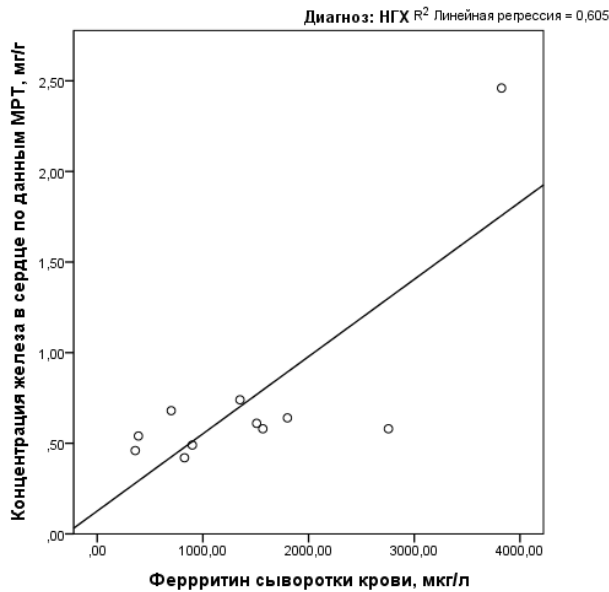


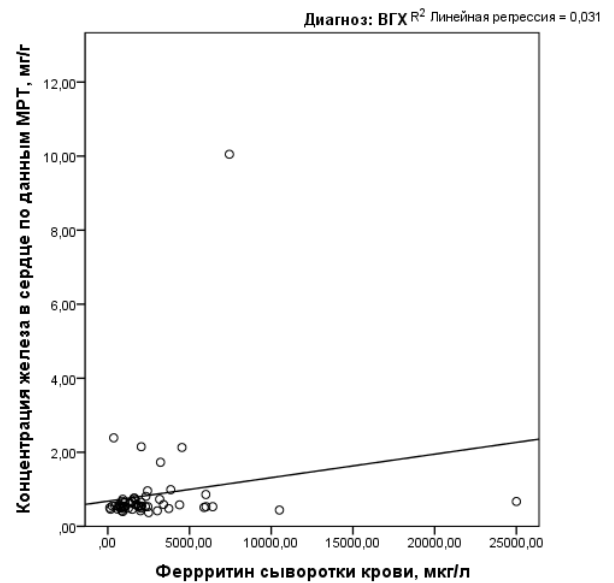
Рисунок 17 – Корреляции между концентрацией железа в печени и уровнем ферритина сыворотки крови у пациентов с первичным (n=23) (а) и вторичными гемохроматозами (n=68) (б)

На рисунке 17 показано, что при выполнении корреляционного и линейного регрессионного анализов показателей содержания железа в печени (КЖП) и уровня ферритина у пациентов с первичным и вторичным гемохроматозами была обнаружена сильная связь между КЖП и ферритином ($r=0,867$, $p<0,001$) у пациентов с первичным гемохроматозом. У пациентов с вторичным гемохроматозом такая связь не была выявлена.



$$p=0,004$$

а.



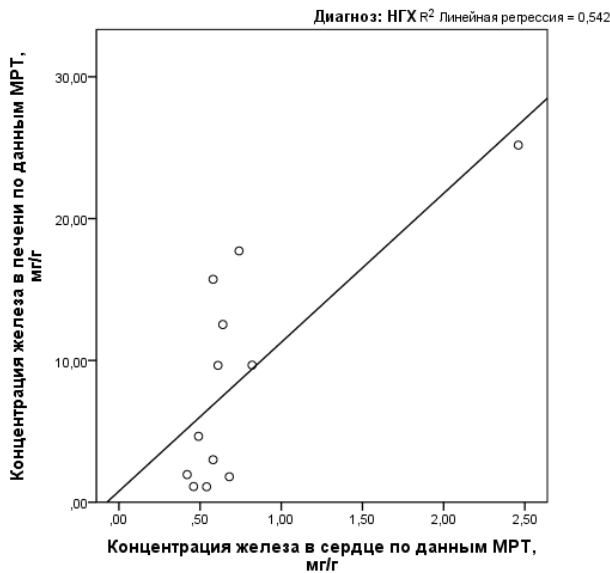
$$p=0,187$$

б.

Рисунок 18 – Корреляции между концентрацией железа в сердце и уровнем ферритина сыворотки крови у пациентов с первичным (n=23) (а) и вторичными гемохроматозами (n=68) (б)

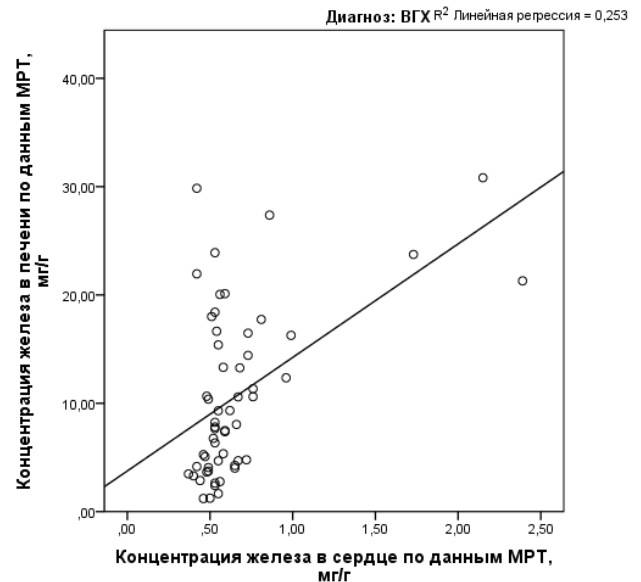
Корреляционный и линейный регрессионный анализы уровней железа в сердце (КЖС) и ферритина у пациентов с первичным и вторичным гемохроматозами выявили сильную положительную связь между КЖС и ферритином ($r=0,759$, $p=0,004$) у пациентов с первичным гемохроматозом. У пациентов с вторичным гемохроматозом такая связь не была обнаружена.

Как видно из рисунка 19, результаты корреляционного и линейного регрессионного анализов показателей содержания железа в печени (КЖП) и в сердце (КЖС) у пациентов с первичным и вторичным гемохроматозами выявили наличие связи между КЖП и КЖС ($r=0,737$, $p=0,006$) у пациентов с первичным гемохроматозом. У пациентов с вторичным гемохроматозом также были обнаружены значимые корреляции между КЖП и КЖС ($r=0,503$, $p<0,001$), однако эта связь оказалась средней силы.



$$p=0,006$$

а.



$$p<0,001$$

б.

Рисунок 19 – Корреляции между концентрацией железа в сердце и концентрацией железа в печени у пациентов с первичным (n=23) (а) и вторичными гемохроматозами (n=68) (б)

Содержание железа в печени (КЖП), сердце (КЖС) и уровень ферритина сыворотке крови у пациентов с различными диагнозами (наследственный гемохроматоз (НГХ), апластическая анемия (АА), миелодиспластический синдром (МДС), первичный миелофиброз (ПМФ), талассемия (ТЛ) приведены в таблице 6.

Из таблицы видно, что самые высокие уровни ферритина в сыворотке крови наблюдались у пациентов с первичным миелофиброзом — 2433,00 [1439,50; 3411,50] мкг/л, тогда как самые низкие — у пациентов с наследственным гемохроматозом — 730,00 [407,00–1200,00] мкг/л.

Уровень ферритина у пациентов с талассемией и миелодиспластическим синдромом существенно не отличался ($p_{3-5}=0,058$).

Таблица 6 – Уровень ферритина сыворотки, показатели T2 и концентрация железа в печени и сердце у пациентов с различными заболеваниями (НГХ, АА, МДС, ПМФ, ТЛ)

Показатели концентрации железа	НГХ, n=23	АА, n=14	МДС, n=20	ПМФ, n=9	ТЛ, n=9	p
	730,00 [407,00; 1200,00]	2303,00 [1051,83; 3986,25]	1436,15 [927,68; 1825,00]	2433,00 [1439,50; 3411,50]	862,00 [728,00; 2777,00]	p<0,001, p ₁₋₃ <0,001, p ₂₋₃ =0,001, p ₃₋₄ <0,001, p ₃₋₅ =0,058
T2* печени (мс)	11,40 [3,50; 15,70]	3,05 [2,00; 4,20]	3,70 [2,35; 4,85]	3,00 [2,60; 4,49]	3,40 [2,00; 4,00]	p=0,007, p ₁₋₃ =0,003, p ₂₋₃ =0,004, p ₃₋₄ =0,019, p ₃₋₅ =0,022
КЖП (мг/г)	3,00 [1,95; 8,99]	10,60 [7,38; 16,09]	8,43 [6,45; 13,65]	10,38 [6,79; 12,24]	9,31 [7,86; 15,63]	p=0,007, p ₁₋₃ =0,003, p ₂₋₃ =0,004, p ₃₋₄ =0,019, p ₃₋₅ =0,022
T2* сердца (мс)	6,70 [2,25; 16,35]	2,10 [1,70; 7,50]	3,40 [23,20; 4,90]	2,60 [1,80; 6,50]	4,15 [3,03; 15,90]	p=0,164
КЖС (мг/г)	0,60 [0,50; 0,73]	0,56 [0,51; 1,48]	0,61 [0,53; 0,74]	0,51 [0,48; 0,58]	0,55 [0,50; 0,83]	p=0,396

Примечание: НГХ – наследственный гемохроматоз, КЖП – концентрация железа в печени, КЖС – концентрация железа в сердце, АА – апластическая анемия, ПМФ – первичный миелофиброз, ТЛ – талассемия, МДС – миелодиспластический синдром

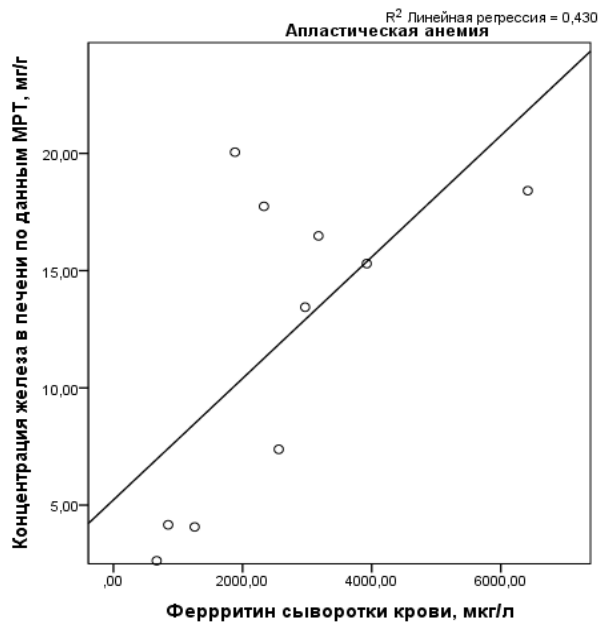
Наиболее высокая КЖП была в группе апластических состояний кроветворения 10,60 [7,38; 16,09], что, вероятно, объясняется высокой трансфузологической нагрузкой в этой группе пациентов, а самый низкий уровень соответствовал НГХ 3,00 [1,95; 8,99]. Не было выявлено различий между значениями T2* сердца (p=0,164) и КЖС (p=0,396) между различными видами ГХ.

Анализ корреляционных связей между уровнем ферритина в сыворотке крови и содержанием железа в печени (КЖП), а также между ферритином и содержанием железа в сердце (КЖС) у пациентов с апластической анемией (АА),

миелодиспластическими синдромами (МДС), первичным миелофиброзом (ПМФ) и талассемией (ТЛ) представлен на рисунках 20 и 21.

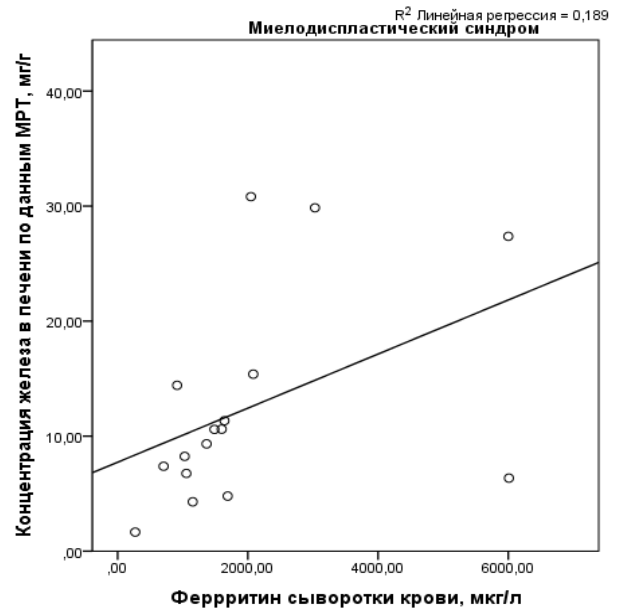
На рисунке 20 показаны умеренно значимые положительные корреляции между КЖП и уровнем ферритина в сыворотке крови у пациентов с апластической анемией ($r=0,656$, $p=0,040$) и у пациентов с талассемией ($r=0,714$, $p=0,020$).

На рисунке 21 представлены умеренно сильные положительные связи между КЖС и уровнем ферритина в сыворотке крови у пациентов с апластической анемией ($r=0,703$, $p=0,050$) и у пациентов с талассемией ($r=0,757$, $p=0,018$). В то же время у 17 пациентов с МДС и ПМФ не было обнаружено связи между уровнем ферритина в сыворотке крови и КЖП, а также между уровнем ферритина и КЖС.



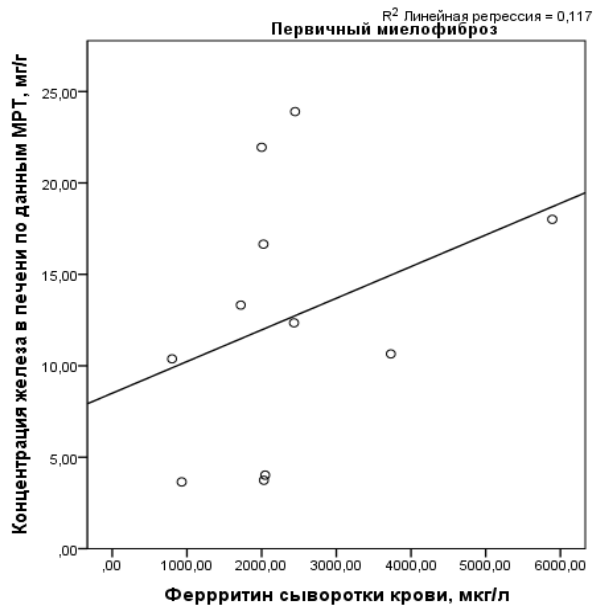
$$p=0,040$$

а.



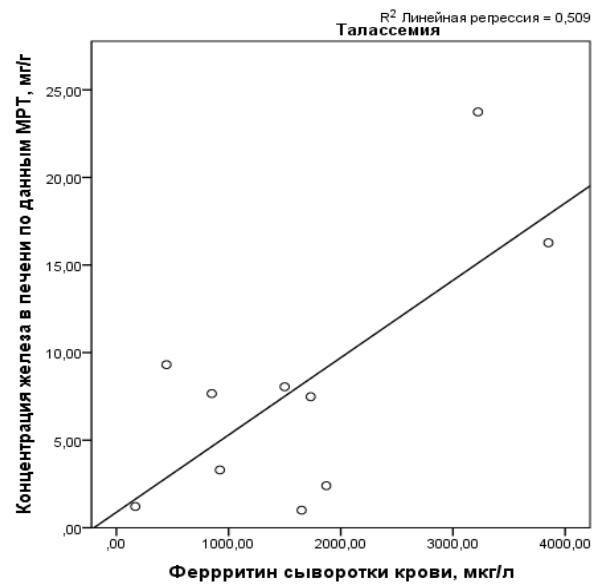
$$p=0,093$$

б.



$$p=0,302$$

в.



$$p=0,020$$

г.

Рисунок 20 – Корреляция между уровнем ферритина сыворотки крови и концентрацией железа в печени у пациентов с АА (а), МДС (б), ПМФ (в), ТЛ (г)

Так у пациентов с наследственным гемохроматозом уровень ферритина в сыворотке крови положительно связан с содержанием железа в печени (КЖП) и сердце (КЖС). Также между КЖП и КЖС существует прямая связь средней силы. У пациентов с талассемией и апластической анемией обнаруживается умеренная

зависимость между концентрацией железа в печени и сердце и уровнем ферритина в крови.

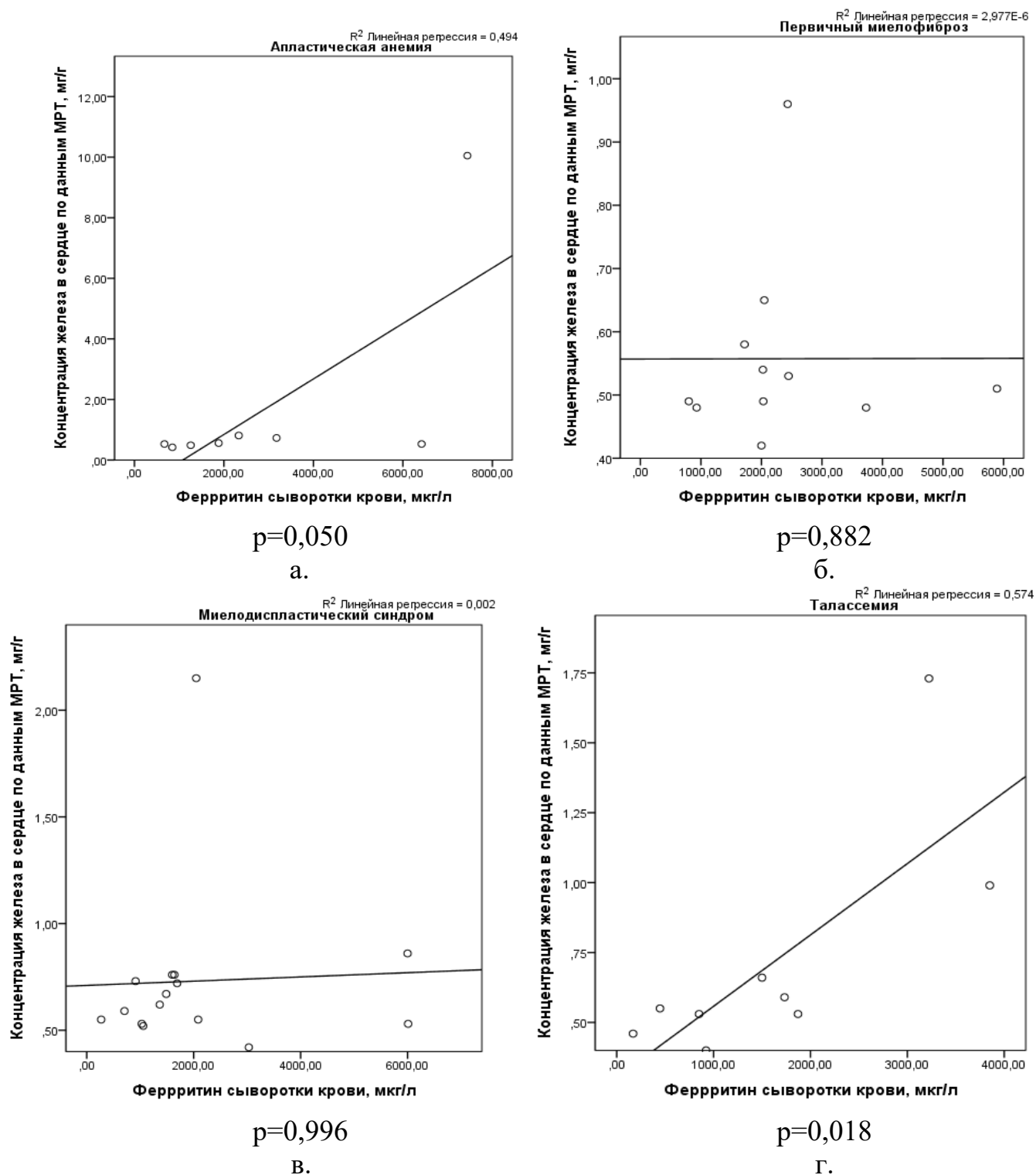


Рисунок 21 – Корреляция между уровнем ферритина сыворотки крови и концентрацией железа в сердце у пациентов с апластической анемией (а), первичным миелофиброзом (б), миелодиспластическим синдромом (в), талассемией (г)

Не выявлено связей между уровнями ферритина и КЖП с КЖС у пациентов с первичным миелофиброзом и миелодиспластическим синдромом. МРТ позволяет оценивать невысокую концентрацию железа в сердце при перегрузке по сравнению с концентрациями железа в печени при наследственном гемохроматозе, талассемии и апластической анемии.

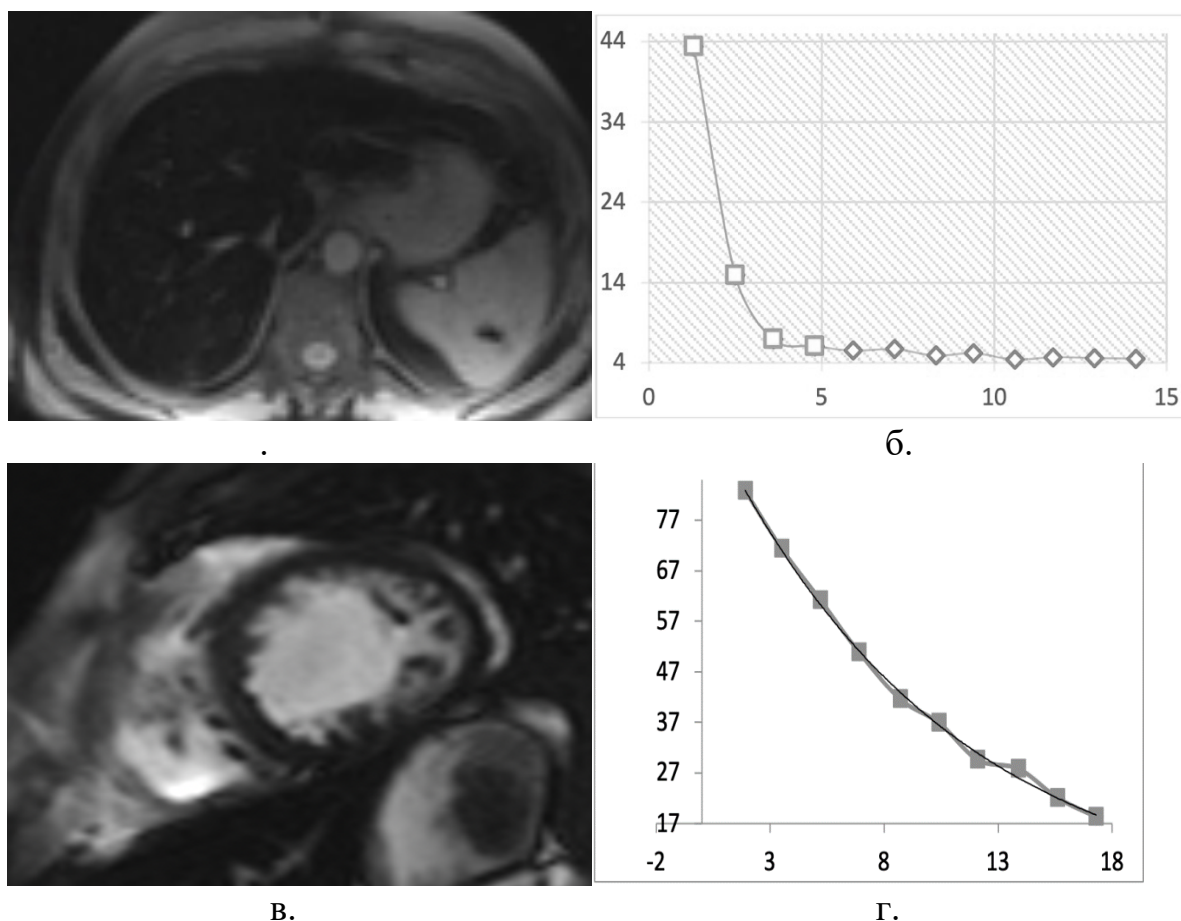


Рисунок 22 – МРТ в режиме T2* релаксометрии: а – МРТ печени, б – МРТ сердца, в – график падения МР-сигнала от контрольного участка печени в области сегмента печени S8 площадью 11,6 кв.см., г – график падения МР-сигнала от контрольного участка межжелудочковой перегородки, Ось X – время эхо, Ось Y – интенсивность сигнала

Примечание: Значение T2* для печени 1,7 мс (в норме – >15,4 мс) соответствует концентрации железа в печени – 18,16 мг/г (в норме – <2 мг/г) – тяжелая степень перегрузки железом.

Значение T2* для сердца 10,3 мс (в норме – >20 мс) соответствует концентрации железа в миокарде – 2,6 мг/г (в норме – <1,16) – тяжелая степень перегрузки железом

Клинический пример несоответствия степени выраженности перегрузки железом по данным МРТ в режиме T2*-релаксометрии и величины ферритина сыворотки крови (рисунок 22). Пациент М., 27 лет (история болезни № 3411, 2019

год), с диагнозом сидеробластная анемия и ферритином сыворотки крови 370 мкг/л.

3.2 Значение МРТ- и КТ-данных у больных с перегрузкой железом

КТ- и МРТ-исследование было проведено 43 пациентам (47% всей выборки). Характеристики КТ и МРТ на момент включения пациентов в исследование представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показатели МРТ, КТ до терапии у пациентов с гемохроматозами

Параметры	Значения показателей МРТ и КТ на момент включения в исследование, n=43
Пол (n, %)	17 (39,5%)
T2* печени (мс)	3,40 [1,80; 4,90]
КЖП (мг/г)	9,31 [6,39; 17,72]
80 _{mean}	80,00 [73,00; 99,00]
140 _{mean}	66,00 [60,00; 78,00]
M0,3 _{mean}	70,00 [64,00; 83,00]
ДЭР _{mean}	16,00 [13,00; 24,00]
ДЭО _{mean}	1,28 [1,19; 1,34]
ДЭИ _{mean}	0,0075 [0,0061; 0,0110]
80 _{max}	138,00 [123,00; 161,00]
140 _{max}	110,00 [103,00; 123,00]
M0,3 _{max}	111,00 [99,00; 120,00]
ДЭР _{max}	30,00 [20,00; 37,00]
ДЭО _{max}	1,26 [1,19; 1,35]
ДЭИ _{max}	0,0134 [0,0090; 0,0167]

Примечание: КЖП – концентрация железа в печени, 80_{mean} – усредненная плотность при 80 кВ, 140_{mean} – усредненная плотность при 140 кВ, 80_{max} – максимальная плотность при 80 кВ, 140_{max} – максимальная плотность при 140 кВ, M0,3 – коэффициент усреднения M0,3, ДЭР – двуэнергетическая разность, ДЭО – двуэнергетическое отношение, ДЭИ – двуэнергетический индекс.

Для установления наличия взаимосвязи между плотностными показателями печени при моноэнергетическом и двуэнергетическом сканировании, с использованием напряжения на рентгеновской трубке 80 кВ и 140 кВ, характеристик двуэнергетического сканирования (двуэнергетическая разность, двуэнергетическое отношение, двуэнергетический индекс) при 80 кВ и 140 кВ,

коэффициента $M0,3$, в усредненных и максимальных значениях, были проведены корреляционный и линейный регрессионный анализ полученных КТ-данных с концентрацией железа в печени (Рисунок 23).

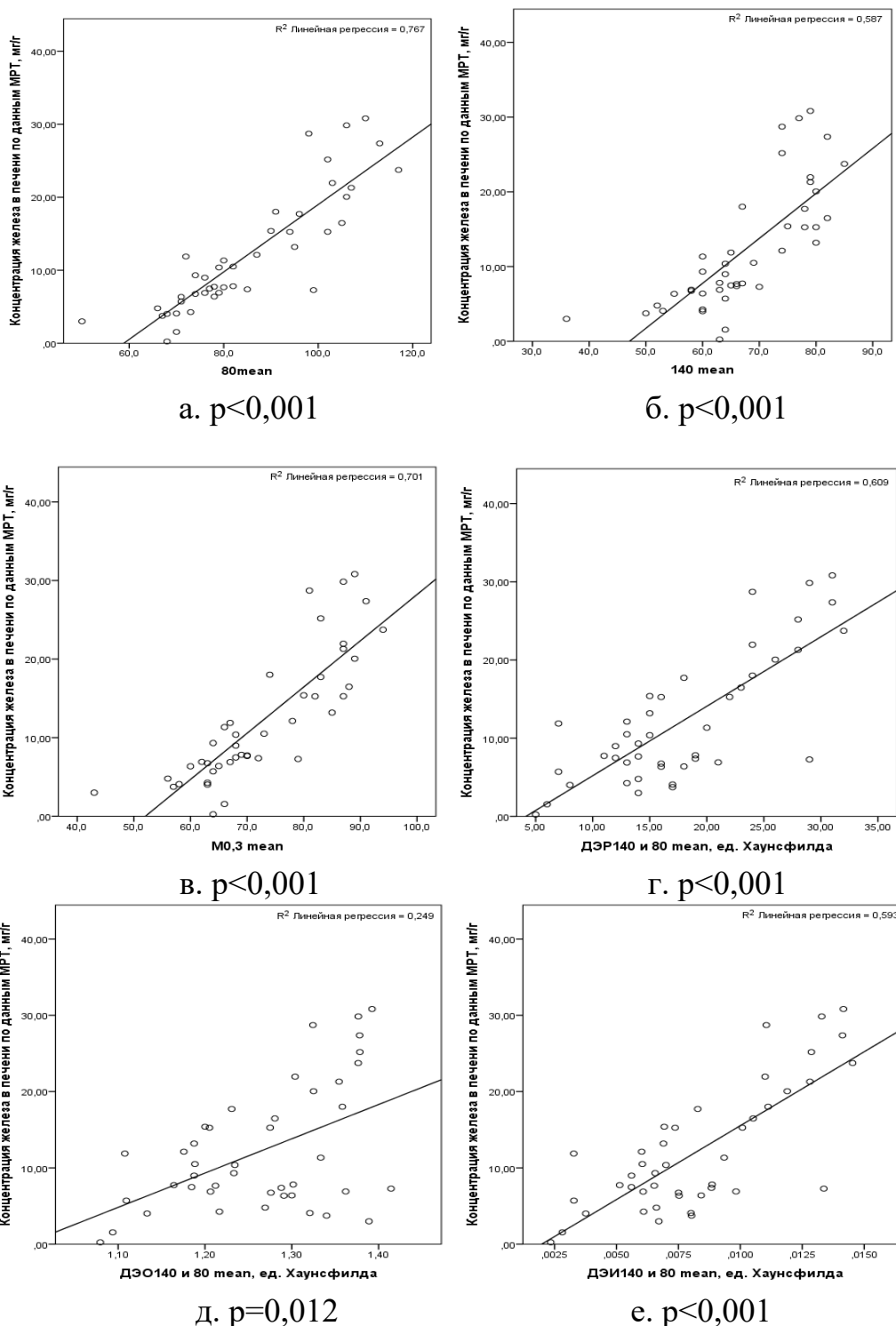


Рисунок 23 – Корреляции показателей КТ с КЖП у пациентов с гемохроматозами:

а – связь КЖП и 80_{mean} , б – связь КЖП и 140_{mean} , в – связь КЖП и $M0,3_{mean}$, г – связь КЖП и ДЭИ $_{mean}$, д – связь КЖП и ДЭО $_{mean}$, е – связь КЖП и ДЭР $_{mean}$)

По результатам корреляционного анализа выявлено, что КЖП, вычисленная по данным МРТ, имеет сильную положительную связь с 80_{mean} ($r=0,902$, $p<0,001$) с 140_{mean} ($r=0,830$, $p<0,001$) – также сильная положительная связь, с $M0,3_{\text{mean}}$ ($r=0,886$, $p<0,001$) – сильная связь, с $ДЭИ_{\text{mean}}$ ($r=0,670$, $p<0,001$), – средняя связь, с $ДЭО_{\text{mean}}$ ($r=0,382$, $p=0,012$) – умеренная связь, с $ДЭР_{\text{mean}}$ ($r=0,651$, $p<0,001$) – средняя связь.

Таким образом, исследуемые показатели КТ связаны с КЖП, измеряемом при проведении МРТ, и также могут иметь диагностическую ценность при оценке перегрузки железом печени у пациентов с гемохроматозом, в особенности показатели 80_{mean} , $ДЭР_{\text{mean}}$, $ДЭИ_{\text{mean}}$ (выявлена сильная положительная связь).

Клинический пример пациента П., диагноз - первичный гемохроматоз (история болезни № 26679, 2018 год), демонстрирующий соответствие низкой интенсивности сигнала исследуемого органа при перегрузке железом печени по данным МРТ в режиме T2*-релаксометрии и высоких плотностных показателей на низкоэнергетическом изображении (80_{mean}) ДЭКТ.

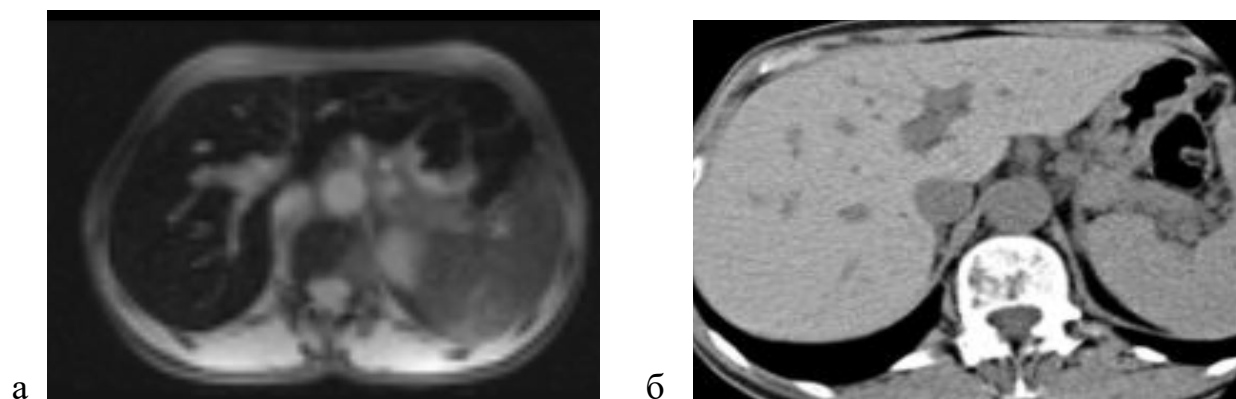


Рисунок 24 – пациент П. история болезни № 26679, 2018год, с диагнозом наследственный гемохроматоз а) МРТ в режиме T2* релаксометрии. Продemonстрирован выраженно гипоинтенсивный сигнал от паренхимы печени на МРТ, в сравнении с перенхимой селезёнки; б) низкоэнергетическое изображение (80_{mean}) ДЭКТ. Плотностные показатели выраженно гиперденсны по отношению к плотностным показателям селезёнки

Значение T2* для печени составило 1,3 мс (в норме – $>15,4$ мс), что соответствует концентрации железа в печени, равной 25,18 мг/г (в норме – <2 мг/г). Концентрация железа в печени повышена до уровня тяжелой степени.

Плотность печени при низкоэнергетическом режиме (80mean) сканирования составляет +102 HU, высокоэнергетическом (140 mean) – +74HU (в норме при стандартном протоколе моноэнергетического сканирования с напряжением на трубке 120кВ – до +75HU), ДЭР – 28, ДЭО – 1,37837838, ДЭИ – 0,01286765.

3.3 Определение пороговых значений КТ для диагностики перегрузки железом

Чтобы установить прогностическую ценность КТ в оценке перегрузки железом, пациенты были распределены по группам в соответствии с уровнем содержания железа в печени (КЖП), определенным с помощью МРТ. Первая группа состояла из 17 человек с уровнем КЖП менее 11 мг/г, вторая группа включала 10 человек с уровнем КЖП 11 мг/г и выше. Значение 11 мг/г было принято за медиану средней степени перегрузки железом (7–15 мг/г). Был выполнен ROC-анализ показателей КТ для диагностики тяжелой перегрузки железом (Рисунок 26).

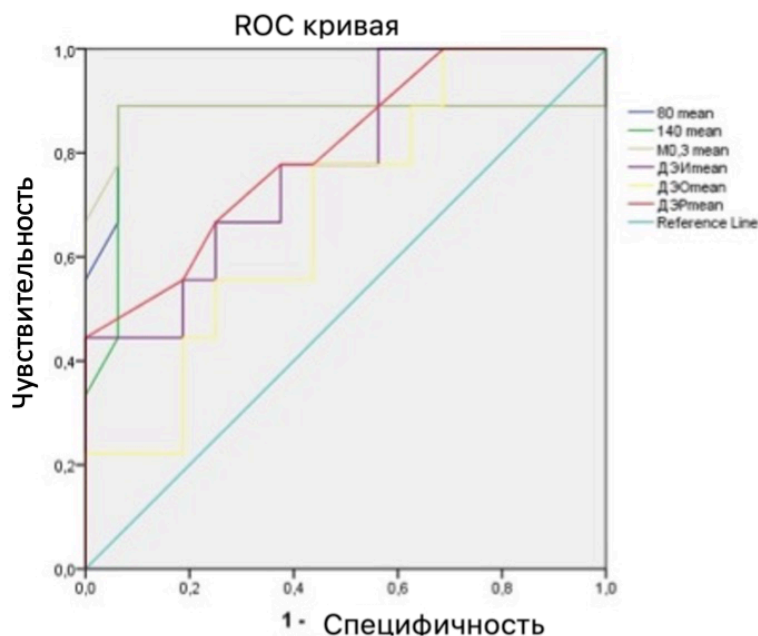


Рисунок 26 – ROC-анализ показателей КТ в диагностике среднетяжелой/тяжелой перегрузки железом

По данным проведенного ROC-анализа показателей КТ в диагностике средне-тяжелой/тяжелой перегрузки железом, значение $80_{\text{mean}} \geq 85,5$ (с чувствительностью 88,9 %, специфичностью 93,7 %, AUROC = 0,872, $p = 0,002$), значение $140_{\text{mean}} \geq 71,5$ (с чувствительностью 88,9 %, специфичностью 93,7 %, AUROC = 0,858, $p = 0,004$), значение $M0,3_{\text{mean}} \geq 76$ (с чувствительностью 88,9 %, специфичностью 93,7 %, AUROC = 0,878, $p = 0,002$), значение $\text{ДЭИ}_{\text{mean}} \geq 0,007996$ (с чувствительностью 66,7 %, специфичностью 68,7 %, AUROC = 0,785, $p = 0,020$) и значение $\text{ДЭР}_{\text{mean}} \geq 18,5$ (с чувствительностью 66,7 %, специфичностью 75 %, AUROC = 0,806, $p = 0,013$) предсказывают высокую вероятность тяжелой перегрузки железом.

3.4 Анализ показателей MPT и КТ до и после терапии

Следующая проспективная часть исследования была проведена с участием 27 пациентов, среди которых 7 человек страдали наследственным гемохроматозом (НГХ), а остальные 20 имели вторичные формы гемохроматоза, связанные с такими заболеваниями, как апластическая анемия, первичный миелофиброз, талассемия, миелодиспластический синдром, врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда-Блэкфана и сидеробластная анемия. Средний возраст участников составил 34,00 [33,00; 53,50] года для группы с НГХ и 52 [36,00; 62,00] года для пациентов с вторичными формами гемохроматоза.

Выполнено сравнение $T2^*$ печени, КЖП, 80_{mean} , 140_{mean} , $M0,3_{\text{mean}}$, ДЭР_{mean} , ДЭО_{mean} , ДЭИ_{mean} , 80_{max} , 140_{max} , $M0,3_{\text{max}}$, ДЭР_{max} , ДЭО_{max} , ДЭИ_{max} до/после хелаторной терапии (таблица 8). Пациенты имели различия в значениях времени $T2^*$, КЖП, $\text{ДЭР}_{140-80\text{mean}}$, $\text{ДЭО}_{140/80\text{mean}}$, $\text{ДЭИ}_{140-80\text{mean}}$, 80_{max} , $\text{ДЭР}_{140-80\text{max}}$, $\text{ДЭО}_{140/80\text{max}}$ до и после терапии. Сопоставления ферритина сыворотки крови с данными КТ не предполагалось. Данные исследования миокарда не включены в анализ, вследствие недостаточного количества полученных данных.

После проведения хелаторной терапии пациенты в общей группе НГХ+ВГ (Таблица 8) имели время релаксации $T2^*$ в 1,27 ($p=0,005$) раз выше, а концентрация

железа в печени в 1,27 ($p=0,001$) раз ниже. После проведения хелаторной терапии отмечалось снижение показателей КТ: ДЭР_{mean} в 1,21 ($p=0,010$), ДЭО_{mean} в 1,03 ($p=0,005$, ДЭИ_{mean} в 13,98 ($p<0,001$), 80_{max} в 1,03 ($p=0,044$), ДЭР_{max} в 1,24 ($p=0,015$), ДЭО_{max} в 1,03 ($p=0,014$) раза соответственно.

Таблица 8 – Показатели МРТ, КТ до и после терапии у пациентов с гемохроматозами

Показатели МРТ, КТ	НГХ+ВГ, n=27		Р
	До	После	
1	3	4	5
T2* печени (мс)	3,8 [1,95; 5,45]	4,8 [2,8; 11,8]	$p=0,005$
КЖП (мг/г)	8,24 [5,70; 16,28]	6,49 [2,53; 11,35]	$p=0,001$
80 _{mean}	79,00 [74,00; 98,00]	78,00 [75,00; 82,00]	$p=0,212$
140 _{mean}	66,00 [57,00; 75,00]	66,00 [62,50; 70,00]	$p=0,983$
M0,3 _{mean}	69,00 [61,50; 82,50]	68,00 [64,00; 71,00]	$p=0,224$
ДЭР _{mean}	17,00 [14,00; 21,00]	14,00 [11,00; 17,00]	$p=0,010$
ДЭО _{mean}	1,26 [1,20; 1,33]	1,22 [1,16; 1,29]	$p=0,005$
ДЭИ _{mean}	0,00783 [0,00654; 0,00974]	0,00056 [0,00054; 0,00060]	$p<0,001$
80 _{max}	125,00 [120,00; 134,00]	121,000 [117,500 127,500]	$p=0,044$
140 _{max}	105,00 [96,00; 114,50]	107,00 [98,00; 110,00]	$p=0,343$
M0,3 _{max}	107,00 [91,50; 117,00]	105,00 [94,50; 109,50]	$p=0,456$
ДЭР _{max}	21,00 [14,50; 30,00]	17,00 [11,00; 23,00]	$p=0,015$
ДЭО _{max}	1,19 [1,14; 1,29]	1,16 [1,11; 1,23]	$p=0,014$
ДЭИ _{max}	0,00757 [0,00630; 0,00944]	0,00761 [0,00505; 0,01036]	$p=0,605$

Примечание: НГХ – наследственный гемохроматоз, ВГ – вторичный гемохроматоз, КЖП – Концентрация железа в печени, 80_{mean} – усредненная плотность при 80 кВ, 140_{mean} – усредненная плотность при 140 кВ, 80_{max} – максимальная плотность при 80 кВ, 140_{max} – максимальная плотность при 140 кВ, M 0,3 – коэффициент усреднения, ДЭР – двуэнергетическая разность, ДЭО – двуэнергетическое отношение, ДЭИ – двуэнергетический индекс

У пациентов с НГХ (Таблица 9) на фоне проводимой хелаторной терапии установлено достоверное повышение времени T2* в 4.62 ($p=0,028$) раза и снижение КЖП в 5.17 ($p=0,028$) раз, M0,3_{mean}, ДЭР_{mean}, ДЭО_{mean}, ДЭИ_{mean}, ДЭР_{max}, ДЭИ_{max}

после хелаторной терапии были в 1,12 ($p=0,026$), 1,54 ($p=0,043$), 1,08 ($p=0,028$), 15,62 ($p=0,028$), 1,41 ($p=0,046$) и 12,28 ($p=0,046$) раза ниже соответственно. В то время как у пациентов с ВГ после хелаторной терапии КЖП был в 1,23 ($p=0,018$), $ДЭИ_{mean}$ в 12,86 ($p<0,001$) раза ниже соответственно.

Таблица 9 – показатели МРТ, КТ до и после терапии у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами

Показатели МРТ, КТ	НГХ, n=7		p	ВГ, n=20		p
	До	После		До	После	
1	2	3	4	5	6	7
Время T2* печени (мс)	2,65 [1,60; 5,45]	12,25 [3,13; 20,35]	$p=0,028$	3,90 [2,10; 5,60]	4,80 [2,70; 7,60]	$p=0,085$
КЖП (мг/г)	13,08 [5,72; 19,98]	2,53 [1,53; 11,01]	$p=0,028$	8,05 [5,55; 15,26]	6,53 [4,08; 11,77]	$p=0,018$
80_{mean}	89,50 [74,50; 104,50]	77,50 [74,50; 83,25]	$p=0,116$	79,00 [73,00; 94,00]	79,00 [75,00; 82,00]	$p=0,675$
140_{mean}	70,00 [61,25; 75,75]	65,50 [65,00; 70,50]	$p=0,999$	66,00 [53,00; 75,00]	67,00 [60,00; 70,00]	$p=0,969$
$М0,3_{mean}$	76,00 [64,75; 83,25]	68,00 [63,75; 72,50]	$p=0,026$	68,10 [58,00; 82,00]	68,00 [64,00; 72,00]	$p=0,318$
$ДЭР_{mean}$	18,50 [13,50; 31,00]	12,00 [8,00; 14,25]	$p=0,043$	16,00 [14,00; 21,00]	15,00 [11,00; 18,00]	$p=0,116$
$ДЭО_{mean}$	1,28 [1,20; 1,42]	1,18 [1,12; 1,21]	$p=0,028$	1,26 [1,20; 1,33]	1,23 [1,17; 1,31]	$p=0,074$
$ДЭИ_{mean}$	0,00859 [0,00629; 0,01422]	0,00055 [0,00052; 0,00056]	$p=0,028$	0,00746 [0,00655; 0,00966]	0,00058 [0,00054; 0,00061]	$p<0,001$

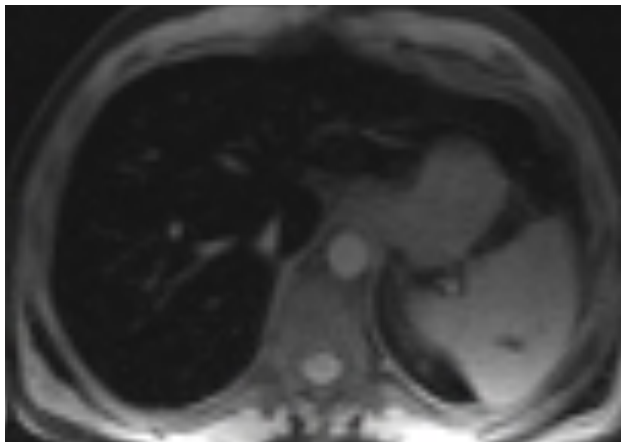
Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5	6	7
80 _{max}	127,50 [118,50; 138,25]	118,50 [706,75; 124,00]	p=0,093	125,00 [120,00; 135,00]	121,00 [119,00; 136,00]	p=0,230
140 _{max}	104,50 [96,00; 119,25]	103,50 [93,00; 111,25]	p=0,463	105,00 [96,00; 114,00]	107,00 [98,00; 110,00]	p=0,475
M0,3 _{max}	117,50 [104,75; 123,00]	106,00 [97,25; 110,25]	p=0,138	106,00 [91,00; 110,00]	105,00 [94,00; 110,00]	p=0,611
ДЭР _{max}	20,50 [12,75; 34,50]	14,50 [8,50; 16,25]	p=0,046	21,00 [15,00; 29,00]	19,00 [11,00; 25,00]	p=0,107
ДЭО _{max}	1,20 [1,11; 1,31]	1,14 [1,09; 1,16]	p=0,075	1,19 [1,14; 1,30]	1,18 [1,12; 1,26]	p=0,075
ДЭИ _{140-80max}	0,00829 [0,00606; 0,01368]	0,00650 [0,00384; 0,00730]	p=0,046	0,00711 [0,00631; 0,00943]	0,00862 [0,00514; 0,01126]	p=0,084

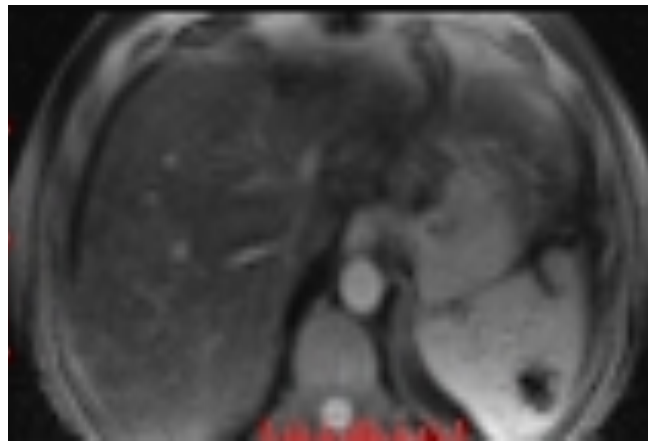
Примечание: НГХ – наследственный гемохроматоз, ВГ – вторичный гемохроматоз, КЖП – Liver Iron Concentration, 80 mean – усредненная плотность при 80 кВ, 140 mean – усредненная плотность при 140 кВ, 80 max – максимальная плотность при 80 кВ, 140 max – максимальная плотность при 140 кВ, M 0,3 – коэффициент усреднения, ДЭР – двуэнергетическая разность, ДЭО – двуэнергетическое отношение, ДЭИ – двуэнергетический индекс

После проведенной хелаторной терапии и/или гемоэксфузий отмечено снижение показателей, отражающих перегрузку печени железом, по данным МРТ (T2*) и КТ как в моно-, так и в двуэнергетическом режиме при первичном гемохроматозе. В то время как при вторичном гемохроматозе значимые изменения прослеживались только по результатам МРТ (время T2*) и при анализе ДЭИmean.

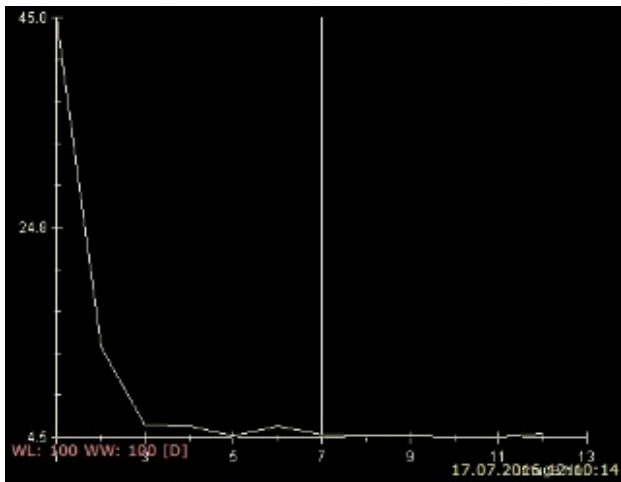
Клинический пример пациента Н., 54 лет, с диагнозом наследственный гемохроматоз (история болезни № 29674), динамика на гемоэксфузиях и деферазироксе (Рисунок 25). На рисунке 25 видно, что график падения МР-сигнала стал более сглаженным, что свидетельствует об удлинении времени T2* и уменьшении перегрузки железом печени; д – Dual Energy КТ 80кВ, 2017г., е – Dual Energy КТ 80кВ, 2018 г. Плотность паренхимы печени визуально снизилась.



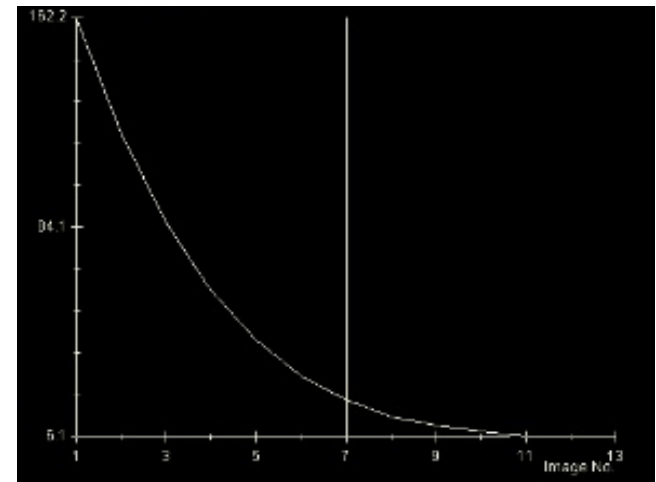
а.



б.



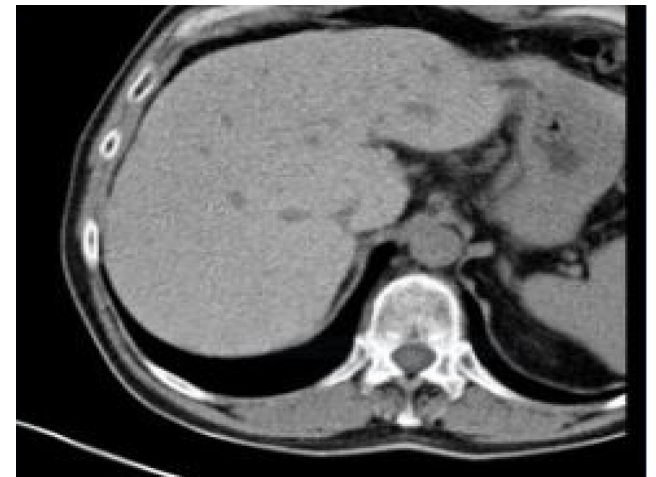
в.



г.



д.



е.

Рисунок 25 – данные пациента Н., 54 года, с диагнозом наследственный гемохроматоз (история болезни № 29674) МРТ в режиме T2* релаксометрии, ось X – TE, ось Y — интенсивность сигнала (а – МРТ печени, 2017 г, б – МРТ печени, 2018 год. МР-сигнал от печени был гипоинтенсивный, стал изогипоинтенсивным»; в – график падения МР сигнала, 2017 г., г – график падения МР сигнала, 2018 год., д – Dual Energy КТ 80кВ, 2017г., е– Dual Energy КТ 80кВ, 2018 г.

В ходе исследования 2018 года было зафиксировано значение T2* для печени равное 3,6 мс, что указывает на концентрацию железа в печени 8,6 мг/г. Если сравнить эти данные с результатами 2017 года, когда значение T2* составляло 1,7 мс, что соответствовало концентрации железа 18,25 мг/г, можно отметить переход от тяжелой степени перегрузки железом к умеренной.

Плотность печени при низкоэнергетическом режиме (80mean) сканирования составляет +86HU (ранее +102HU), высокоэнергетическом (140mean) – +62HU (ранее +74HU), ДЭР 24 (ранее 31), ДЭО – 1,1335648 (ранее 1,42465753), ДЭИ – 0,00655 (ранее 0,01423978).

На основании полученных данных были проанализированы взаимосвязи между концентрациями железа в печени, сердце и уровнем ферритина у пациентов с наследственным гемохроматозом (НГХ) и различными формами вторичного гемохроматоза. Также исследовались корреляции между показателями МРТ и КТ, оценивалась эффективность применения МРТ и КТ после терапевтического вмешательства, а кроме того, определены пороговые значения показателей КТ для обнаружения тяжелой перегрузки железом. Представлены клинические случаи использования МРТ печени и миокарда для диагностики перегрузки железом и мониторинга результативности лечения.

Полученные данные могут стать вспомогательным инструментом в практической работе врачей для дифференцированной оценки перегрузки железом у различных категорий пациентов, а также позволит использовать метод КТ в комплексной оценке перегрузки железом.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках нашего исследования была установлена связь между уровнем ферритина и содержанием железа в печени (КЖП) у пациентов с наследственным гемохроматозом (НГХ), что подтверждает целесообразность применения данного метода в диагностике этого состояния. Важно подчеркнуть, что по данным исследований не было обнаружено значимой корреляции между возрастом и показателями биопсии или МРТ печени у пациентов с НГХ (Adams P. C., 1997; St. Pierre T. G., 2005). МРТ печени нередко применяется как неинвазивный способ определения содержания железа в организме. Одной из первых работ, сравнивших показатели содержания железа в печени по данным биопсии и МРТ, стало исследование Y. Gandon и соавторов (2004).

Изучение взаимосвязи КЖП (по данным МРТ) и ферритина проводятся в течение последних 20 лет, однако, основываясь на метаанализе Sarigianni M et. al., авторы утверждают, что измерения концентрации железа в печени с помощью МРТ могут быть достаточно точными, чтобы исключить перегрузку железом, но не для того, чтобы однозначно идентифицировать пациентов с этим заболеванием (Sarigianni M., 2015). МРТ, в частности T2-взвешенная визуализация, является методом, который может быть использован для диагностики перегрузки железом вследствие НГХ с использованием неинвазивной оценки КЖП (Chandarana H., 2009; Westphalen A. C. A., 2007). КЖП достоверно коррелировал с уровнем ферритина в сыворотке крови у пациентов с талассемией (De Sanctis V., 2018; Gayathri N., 2022).

Наши результаты указывают на существование связи между уровнем ферритина и содержанием железа в сердце (КЖС) у пациентов с наследственным гемохроматозом (НГХ). Понимание этого может быть использовано в качестве дополнительного инструмента для диагностики пациентов с НГХ, а также для идентификации лиц, подверженных риску развития сердечной недостаточности вследствие значительной перегрузки сердца железом. Исследование Джона-Пола Карпентера и его коллег (2013) показало, что сидероз миокарда присутствовал у

33% впервые диагностированных пациентов с генетически подтвержденным НГХ и уровнем ферритина выше 1000 мкг/л, и это состояние чаще всего приводило к снижению фракции выброса левого желудочка (Carpenter J.-P., 2013). Магнитно-резонансная томография сердца также изучалась у пациентов с НГХ в качестве диагностического метода оценки количественного содержания железа в миокарде (Gulati V., 2014), и в некоторых исследованиях выявлена положительная связь между показателями T2* сердца и уровнем ферритина в крови (Carpenter J.-P., 2013). В других исследованиях связь ферритина с перегрузкой железом миокарда была крайне слабой (Anderson L. J., 2001; Eghbali A., 2014; Majd Z., 2015; Gayathri N., 2022). Однако, эти исследования крайне малочисленны, а также в них не проводилась изучение взаимосвязи КЖП, КЖС ферритина у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами и различными нозологическими формами.

Наше исследование выявило умеренную корреляцию между уровнями ферритина, содержанием железа в печени (КЖП) и содержанием железа в сердце (КЖС) у пациентов с талассемией, а также слабую корреляцию между этими показателями у пациентов с апластической анемией. Другие работы подтверждают наличие связи между ферритином, КЖП и КЖС у больных талассемией. Так, в исследовании Z. Majd и его коллег было установлено, что значительное накопление железа в сердечной мышце наблюдалось у 58% пациентов с талассемией, причём у 36% из них оно носило тяжёлый характер. Уровень ферритина в сыворотке крови демонстрировал статистически значимую положительную корреляцию с КЖП и отрицательную корреляцию с T2* сердца и T2* печени (Majd Z., 2015). Индийское исследование также отметило значительную корреляцию между концентрацией железа в печени и уровнем ферритина (Mandal S., 2017). Современные международные клинические рекомендации предлагают использовать МРТ для оценки общего содержания железа в организме у пациентов с тяжёлой формой талассемии или перегрузкой железом вследствие переливания крови. (Angelucci E., 2008; Ho P. J., 2011; Remacha Á. et al., 2013).

Тем не менее эта рекомендация не основана на систематическом обобщении, не имеет достаточной доказательной базы относительно ее диагностической точности.

Ряд исследований показывает, что МРТ способна количественно оценивать содержание железа в сердце и печени, становясь ценным дополнением к анализу уровня ферритина при изучении перегрузки железом у пациентов с апластической анемией (Killick S. B., 2016).

Диагностика перегрузки железом сердца и печени с помощью МРТ у пациентов с полицитемией миелофиброзом (ПМФ) и миелодиспластическим синдромом (МДС) остаётся недостаточно изученной областью. Мы не обнаружили связи между уровнями ферритина, содержанием железа в печени (КЖП) и содержанием железа в сердце (КЖС) у этих пациентов. На сегодняшний день информация о взаимосвязи между содержанием железа в печени (КЖП), содержании железа в сердце (КЖС) и уровнем ферритина остается неоднозначной при различных причинах перегрузки железом. Например, в одном проспективном исследовании пациентов с трансфузионно-зависимыми анемиями, проходивших лечение хелаторами, изменения уровня ферритина в сыворотке крови со временем коррелировали с изменениями КЖП во всех группах заболеваний (включая миелодиспластический синдром, анемию Даймонда-Блэкфана, другие редкие анемии и бета-талассемию) (Porter J., 2008). Однако исследование Zhang, включавшее 53 пациента различного возраста (от 15 до 72 лет) с разными причинами перегрузки железом (МДС, апластическая анемия, ПМФ, наследственный гемохроматоз и бета-талассемия), не выявило связи между значениями времени T2* и уровнем ферритина ни в одной из групп (Zhang Q., 2013). Эти данные указывают на различия в результатах МРТ сердца и печени у пациентов с разными типами перегрузки железом, что может послужить основой для дифференциальной диагностики в будущем.

Уровни ферритина не всегда могут являться надежным маркером эффективности терапии у пациентов с гемохроматозом. Уровни сывороточного ферритина могут быть повышены независимо от уровня железа такими факторами,

как острое или хроническое воспаление, а также при повреждении печени (Pakbaz Z., 2007; Olthof A. W., 2007; Kohgo Y., 2008). На уровне сывороточного ферритина также может влиять частота переливания крови (Pakbaz Z., 2007), распределение железа между гепатоцитами и макрофагами (Origa R., 2007; Taher A., 2008), тип хелаторной терапии (Ang A. L., 2010) и продолжительность хелаторной терапии (Fischer R., 2003). Наконец, при значениях от 3000 до 4000 нг/мл ферритин сыворотки секретируется макрофагами на уровнях, приблизительно пропорциональных запасам железа в организме. Однако, когда значения сывороточного ферритина выше этого, увеличивающаяся доля сывороточного ферритина превращается в богатый железом тканевой ферритин, который выходит из поврежденных гепатоцитов (Worwoon M., 1980). Таким образом, взаимосвязь между сывороточным ферритином и КЖП и тенденции в ответ на терапию хелатами железа также могут отличаться при высоких уровнях сывороточного ферритина.

Ретроспективное когортное исследование Puliyei M et al., проведенное у 134 пациентов с трансфузионно-зависимой анемией (в первую очередь серповидно-клеточной анемией и талассемией) в течение периода до 9 лет, показало, что изменение сывороточного ферритина и изменение КЖП у пациентов с талассемией совпадали в 46% случаев (Puliyei M., 2014). Несмотря на то, что пациенты получали несколько различных схем хелатирования, которые могут влиять на взаимосвязь между сывороточным ферритином и КЖП (Ang A. L., 2010), Puliyei et al. показали, что в целом изменение сывороточного ферритина происходило в том же направлении, что и изменение КЖП в 74% случаев.

Согласно результатам нашего исследования, после проведения терапии было отмечено уменьшение содержания железа в печени (КЖП) по данным МРТ у всех пациентов, как с первичным, так и с вторичным гемохроматозом. Показатель КЖП, определяемый с помощью МРТ, широко применяется для оценки эффективности хелаторной терапии, причем снижение этого показателя наблюдается как у пациентов с наследственным гемохроматозом (НГХ) (Vitrano A., 2018), так и у

пациентов с приобретенным гемохроматозом (ВГ) (при АА, МДС) (Cheong J., 2014; Kohgo Y., 2015; Song L. L., 2019), талассемией (Takpradit C., 2021).

В настоящее время использование КТ в диагностике перегрузки железом достаточно ограничено. Несмотря на то, что КТ не подходит для мониторинга пациентов с легкой степенью выраженности ПЖ, метод может представлять собой жизнеспособный метод количественного определения железа в печени у пациентов с умеренным или тяжелым уровнем железа в регионах, где ресурсы МРТ ограничены, из-за ее низкой стоимости, доступности и высокой пропускной способности. Пилотные исследования на людях в начале 1980-х годов впервые продемонстрировали потенциал двухэнергетической КТ для неинвазивного измерения содержания железа в печени (Chapman R. W., 1980). С тех пор исследования КТ на людях были ограничены небольшим размером выборки и отсутствием подтвержденного независимого показателя железа в печени (Harada M., 1990). Многосрезовые двухэнергетические сканеры могут обеспечить чувствительность к низкому содержанию железа при низких дозах облучения. Работа Hazirolan et al. предполагает, что КТ может обнаруживать железо в сердце на уровнях, соответствующих печени при умеренной степени выраженности перегрузки железом (Hazirolan T., 2008).

Применение моноэнергетических методов показало трудности в точном определении количества железа в печени при концентрациях ниже 15–20 мг/г сухого веса, особенно в сравнении с данными МРТ. Эти методы также оказались недостаточно эффективными при оценке содержания железа менее 8 мг/г сухого веса. (Wood J. C., 2011; Nielsen P., 1992). Некоторые исследователи рассматривают возможность применения двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ) для анализа избытка железа в печени (Peng Y., 2021; Tsurusaki M., 2021). В своих исследованиях Fischer и соавт. доказали, что применение ДЭКТ с особым режимом, чувствительным к железу, позволяет точно измерять содержание железа в печени до 20 мкмоль/г, независимо от уровня жировой ткани. Более того, они смогли количественно определить содержание жира в печени даже при наличии железа и йодсодержащего контраста (Fischer M., 2011).

Согласно исследованию Werner и его коллег, данные о функциональном состоянии печени, полученные с помощью двуэнергетической компьютерной томографии, тесно связаны с уровнем ферритина в сыворотке крови и общим количеством введенного железа (Werner S., 2019). КТ может быть использован для оценки перегрузки миокарда железом независимо от используемой энергии визуализации с высокой точностью и сопоставим с МРТ в исследовании Ibrahim el-S. H. et al. (2014). Исследование Luo XF et al. на модели кроликов с использованием виртуальной визуализации концентрации железа (VIC) при ДЭКТ показало потенциальную способность определять количество и стратифицировать накопления железа в печени (Luo X. F.// European Radiology, 2015), было продемонстрировано, виртуальная концентрация железа, вычисленная по КТ, может использоваться для оценки и степени выраженности перегрузки печени с диагностическими показателями, аналогичными результатам МРТ-визуализации у пациентов с подозрением на перегрузку печени железом. И другие предыдущие исследования изучали точность ДЭКТ для количественного определения содержания железа в печени (Abadia A. F., 2017; Luo X. F., 2015).

В исследовании Luo et al. (Luo X. F., 2015) изображения VIC, полученные с помощью программного обеспечения для постобработки (Liver VNC; Siemens AG, Форхайм, Германия), помогли в точной оценке и градации клинически значимого накопления железа в печени. Так же это исследование продемонстрировало высокий коэффициент корреляции (0,868) между количественными параметрами ΔH (ДЭР) и измерением FerriScan-КЖП по данным МРТ (Luo X. F., 2015).

В исследовании Q. Ma et al. ΔH (ДЭР) использовался для изучения взаимосвязи между спектральной компьютерной томографией и МРТ-визуализацией у пациентов с МДС и АА. Результаты продемонстрировали сильную корреляцию ΔH и показателями МРТ (Ma Q., 2020).

В проведенном исследовании мы обнаружили статистически значимую корреляцию между показателями двуэнергетического КТ и МРТ в поддержку использования первого в качестве дополнительного метода диагностики значимой

перегрузки железом у пациентов с подозрением на первичный и посттрансфузионный гемосидероз.

Исследование демонстрирует, что после лечения показатели ДЭР mean, ДЭО mean и ДЭИ mean снижаются по результатам МРТ. Это в основном касается пациентов с первичным гемохроматозом. Возможно, это связано с тем, что у них изначально наблюдались более высокие показатели перегрузки железом.

Во время исследования нами были установлены значения 80 mean, 140 mean, M0,3 mean, ДЭИ HU mean, ДЭР mean, которые помогают определить среднюю и тяжелую степень перегрузки железом ($KЖП > 11$ мг/г). Эта информация может быть полезна для предварительной оценки результатов у пациентов с первичным и вторичным трансфузионно-зависимым гемохроматозом.

Хотя компьютерная томография (КТ) позволяет оценить содержание железа в печени, она не может полностью заменить МРТ, особенно в тех случаях, когда этот метод доступен. Цель нашего исследования заключается не в конкуренции с количественным определением железа в сердце и печени посредством МРТ, а в предоставлении дополнительной информации в конкретных клинических ситуациях.

Гематологическим пациентам зачастую требуется прохождение неинвазивных обследований с использованием КТ по разным причинам, включая подозрения на заболевания лёгких или печени. Определение уровня железа в печени с помощью КТ осуществляется быстрее, дешевле и доступнее, чем аналогичный анализ с использованием МРТ. Более того, калибровка и стандартизация оборудования для КТ являются менее сложными.

Наши исследования выявили отличия в соотношении показателей концентрации железа в печени и сердце, полученных путём МРТ.

Кроме того, были выявлены пороговые значения для оценки средней и тяжёлой степени перегрузки железом по данным компьютерной томографии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гемохроматоз является причиной серьезных заболеваний и смертности, которые можно предотвратить при надлежащих диагностических и лечебных подходах. Раннее выявление гемохроматоза позволяет начать лечение до того, как возникнут необратимые повреждения органов. Это может предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания. Во многих случаях из-за нераспознанной вовремя перегрузки железом качество их жизни и ожидаемая продолжительность жизни снижаются. Пациенты с подозрением на гемохроматоз должны находиться под наблюдением специалистов и проходить ежегодный мониторинг на предмет связанных с ним осложнений, чтобы улучшить результаты лечения.

Как хелаторная терапия, так и проведение кровопусканий при гемохроматозах направлены на снижение концентрации железа в организме, что помогает предотвратить развитие осложнений и улучшить состояние пациента. Однако, выбор конкретного метода зависит от, верно поставленного диагноза, степени перегрузки железом, сопутствующих проблем пациента.

Неудовлетворительная оптимизация диагностических подходов и терапии гемохроматозов имеет множество причин, которые включают в себя недостаточную доступность современных диагностических методов, таких как магнитно-резонансная томография, неявку пациентов на контрольные обследования и неоптимальное соблюдение режима приема хелатной терапии железом из-за побочных эффектов или недостаточной осведомленности о долгосрочных и краткосрочных последствиях.

Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении гемохроматозов, существует значительная вариабельность данных и отсутствие единой концепции методик исследования. И хотя МРТ, в частности в режиме T2*-релаксометрии, является наиболее информативным диагностическим методом лучевого обследования пациентов, страдающих перегрузкой железом, ни один из методов лучевой диагностики не был предложен в качестве обязательного средства

мониторинга эффективности терапии у пациентов с перегрузкой железом. Хотя компьютерная томография и позволяет выявить увеличение размеров печени, изменения её структуры и плотности, не были определены значения КТ-показателей в моно- и двуэнергетическом режимах для диагностики перегрузки железом.

Таким образом, целью нашего исследования стала оптимизация диагностики перегрузки железом печени и сердца на основе выполнения магниторезонансной томографии в режиме T2*-релаксометрии и компьютерной томографии в моно- и двуэнергетическом режимах.

В рамках исследования был обследован 91 пациент с первичным (наследственным) гемохроматозом и вторичным (трансфузионно-зависимым) гемохроматозом (гемосидерозом), получавший регулярные гемотрансфузии и терапию хелаторами железа. Основные заболевания, с которыми пациенты были включены в исследования, составили наследственный гемохроматоз (25,3%), апластическая анемия (15,4%), миелодиспластический синдром (22%), первичный миелофиброз (9,9%), талассемия (9,9%) и другие виды трансфузионно-зависимых гемохроматозов (врожденная гемолитическая анемия, анемия Фанкони, анемия Даймонда – Блэкфана, сидеробластная анемия, острые и хронические лейкозы, 17,6%).

Пациенты, включенные в исследование, имели разную степень перегрузки железом: 7,7% – пациенты без перегрузки железом, 28,6% – пациенты с легкой степенью перегрузки железом, 48,4% – пациенты с умеренно выраженной степенью перегрузки железом, и 15,3% – пациенты с тяжелой степенью перегрузки железом по данным МРТ в режиме T2*-релаксометрии.

Исследование проводилось в два этапа. Первым шагом для 91 пациента с перегрузкой железом была проведена одномоментная оценка показателей магнитно-резонансной томографии в соотношении с ферритином сыворотки крови в различных подгруппах пациентов: с разной степенью перегрузки железом, при первичном и вторичных гемохроматозах, а также отдельно по каждой нозологии, в гендерных подгруппах. Проспективный этап нашего исследования включал оценку

параметров МРТ и компьютерной томографии до проведения хелаторной терапии, где было выполнено сравнение показателей МРТ и КТ у 43 пациентов с ПЖ, затем была проведена оценка параметров МРТ и КТ и их динамика до и после проведения хелаторной терапии (14 пациентов).

КЖП рассчитывали по формуле: $\text{КЖП} = 0,03 \times R2^* - 0,14$, а концентрацию железа в сердце (КЖС) по формуле: $\text{КЖС} = 45 \times (T2^*) - 1,22$.

В рамках исследования оценивались показатели магнитно-резонансной T2*-релаксометрии печени и сердца в зависимости от пола, степени перегрузки железом и типа гемохроматоза. У мужчин была выявлена сильная положительная взаимосвязь между концентрацией железа в сердце и уровнем ферритина, а также между концентрациями железа в сердце и печени. У пациентов с первичным и вторичным наследственными гемохроматозами установлена прямая зависимость между содержанием железа в сердце и печени; при этом связь между концентрацией железа в сердце, печени и уровнем ферритина в сыворотке крови наблюдалась только у пациентов с первичным наследственным гемохроматозом. Уровень ферритина не коррелировал с концентрацией железа в печени ни в одной из подгрупп с различной степенью перегрузки железом. У пациентов с апластической анемией и талассемией обнаружена связь между уровнем ферритина и концентрацией железа в сердце и печени, тогда как у пациентов с первичным миелофиброзом и миелодиспластическим синдромом такая связь отсутствовала.

Эти данные могут способствовать дифференциации вторичных и первичных гемохроматозов, а также различению различных типов вторичных гемохроматозов. Исследование демонстрирует различия в показателях концентрации железа в печени и сердце на основании данных магнитно-резонансной томографии и уровня ферритина в сыворотке крови у пациентов с разными типами гемохроматоза.

Полученные результаты могут стать теоретической базой для разработки оптимальных алгоритмов обследования при различных заболеваниях, связанных с перегрузкой железом. Определены пороговые значения показателей ДЭКТ, позволяющие выявлять тяжелую перегрузку железом. Эти значения могут применяться для предварительной оценки результатов у пациентов с первичным и

вторичным трансфузионно-зависимым гемохроматозом. Корреляция между результатами МРТ и ДЭКТ была установлена. После курса хелаторной терапии у пациентов как с первичным, так и с вторичным гемохроматозом отмечались изменения в показателях МРТ и ДЭКТ до и после лечения, причем у пациентов с первичным гемохроматозом эти изменения были более значительными.

Данные, полученные с помощью ДЭКТ как в моно-, так и в двуэнергетическом режиме, обладают диагностической значимостью для оценки перегрузки железом печени у пациентов с гемохроматозом. Эти данные могут использоваться для создания алгоритмов автоматической оценки степени тяжести перегрузки железом на основе информации, предоставленной ДЭКТ. МРТ в режиме T2*-релаксометрии является неинвазивным и безопасным для пациента, а также обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике перегрузки железом печени и сердца, независимо от причины данной перегрузки. Однако, данный метод требует специального оборудования и квалифицированных специалистов для проведения исследования, и интерпретации результатов. В случае необходимости количественной оценки степени выраженности перегрузки железом, особенно в целях динамического контроля хелаторной терапии, рекомендовано отдавать предпочтение проведению МРТ в режиме T2*-релаксометрии.

ДЭКТ, как и МРТ, представляет собой важный инструмент для частичной количественной оценки уровня железа в организме и служит эффективным способом контроля результатов хелаторной терапии у пациентов, которым недоступны процедуры МРТ. ДЭКТ предпочтительна для мониторинга лечения хелаторами у пациентов с первичным гемохроматозом, если им противопоказано проведение МРТ. Эту процедуру рекомендуется проводить чаще одного раза в год для пациентов с первичным гемохроматозом и минимум один раз в год для пациентов со вторичным гемохроматозом, особенно на завершающих этапах удаления избытка железа, чтобы избежать чрезмерного хелатирования.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена сильная прямая корреляция между концентрацией железа в печени и сердце с уровнем ферритина сыворотки крови у пациентов с первичным гемохроматозом ($r=0,867$, $p<0,001$ и $r=0,759$, $p=0,004$), у пациентов с талассемией ($r=0,714$, $p=0,020$ и $r=0,757$, $p=0,018$), у пациентов с апластической анемией - умеренная для печени и сильная для сердца ($r=0,656$, $p=0,040$ и $r=0,703$, $p=0,050$), сильная прямая корреляция между концентрацией железа в сердце и печени по данным МРТ при первичном гемохроматозе ($r=0,737$, $p=0,006$), умеренная прямая корреляция при вторичном гемохроматозе ($r=0,503$, $p<0,001$).

2. У пациентов с первичным и вторичным гемохроматозом показатель концентрации железа в печени по данным магнитно-резонансной T2*-релаксометрии имеет сильную прямую связь с КТ-коэффициентами в моно- и двуэнергетическом режимах: 80_{mean} ($r=0,771$), с ДЭИ $_{\text{mean}}$ ($r=0,744$), с ДЭР $_{140-80 \text{ mean}}$ ($r=0,756$, $p<0,001$). Данные коэффициенты могут применяться в первичной диагностике и мониторинге эффективности хелаторной терапии у этих пациентов.

3. Компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режимах может применяться в диагностике тяжелой перегрузки железом вместо МР-релаксометрии у пациентов с гемохроматозом с использованием основных коэффициентов (80_{mean} , 140_{mean} , $M0,3_{\text{mean}}$, ДЭИ, ДЭР). Наиболее оптимальным является использование показателя 80_{mean} (среднее значение плотности при 80 кВ), при значении более 85,5 единиц Хаунсфилда (чувствительность 88,9 %, специфичность 93,7 %, AUROC = 0,872, $p=0,002$).

4. Снижение показателей, отражающих перегрузку печени железом по данным МРТ и КТ в двуэнергетическом режиме отмечается при первичном гемохроматозе: T2* в 4.62 ($p=0,028$) раза, КЖП в 5.17 ($p=0,028$) раз, $M0,3_{\text{mean}}$, ДЭР $_{\text{mean}}$, ДЭО $_{\text{mean}}$, ДЭИ $_{\text{mean}}$, ДЭР $_{\text{max}}$, ДЭИ $_{\text{max}}$ в 1,12 ($p=0,026$), 1,54 ($p=0,043$), 1,08 ($p=0,028$), 15,62 ($p=0,028$), 1,41 ($p=0,046$) и 12,28 ($p=0,046$) раз ниже соответственно. В то время как при вторичном гемохроматозе значимое снижение

прослеживалось только по результатам МРТ и при анализе параметра ДЭИ mean: КЖП в 1,23 ($p=0,018$) раза, ДЭИ_{mean} в 12,86 ($p<0,001$) раз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, страдающим перегрузкой железом различной этиологии, необходимо комплексно оценивать уровень ферритина крови в совокупности с показателями магнитно-резонансной T2*-релаксометрии печени и сердца для оценки перегрузки железом. В случае необходимости количественной оценки степени выраженности перегрузки железом в целях динамического контроля хелаторной терапии рекомендовано отдавать предпочтение МРТ в режиме T2*-релаксометрии.

2. Для оценки перегрузки печени железом возможно выполнение двуэнергетической компьютерной томографии у пациентов с наличием противопоказаний к проведению МРТ или при недоступности выполнения МРТ в режиме T2* – релаксометрии как до, так и после проведения хелаторной терапии. Для оценки тяжелой перегрузки печени железом возможно использование показателей 80 mean, 140 mean, M 0,3 mean, ДЭИ mean, ДЭР mean, которые рекомендованы для создания инструмента автоматического вычисления перегрузки железом по данным КТ.

3. При тяжелой перегрузке железом – использовать МР-томографы с минимально возможным временем TE (около 1–2 мс) и использовать МР-томографы с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, а не 3 Тл.

4. При оценке перегрузки железом сердца методом T2* релаксометрии, в случае отсутствия возможности применения ЭКГ-синхронизации, допускается использование датчика пульса.

5. Для уменьшения дозы ионизирующего излучения и более корректного подсчета средней плотности ткани по данным КТ рекомендовано уменьшение краниокаудальной зоны сканирования печени и увеличение толщины КТ-среза, оптимально до 10 мм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АА – апластическая анемия
- АСТ – аспартатаминотрансфераза
- ВГ – вторичный гемохроматоз
- ГХ – гемохроматоз
- ДЭИ – двуэнергетический индекс
- ДЭКТ – двуэнергетическая компьютерная томография
- ДЭО – двуэнергетическое отношение
- ДЭР – двуэнергетическая разность
- ИБ – история болезни
- КЖП – концентрация железа в печени
- КЖС – концентрация железа в сердце
- КТ – компьютерная томография
- ЛЖ – левый желудочек
- МДС – миелодиспластический синдром
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МФ – миелофиброз
- НГХ – наследственный гемохроматоз
- ОИ – область интереса
- ОМЛ – острый миелолейкоз
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПЖ – перегрузка железом
- ПМФ – первичный миелофиброз
- ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
- ТКМ – трансплантация костного мозга
- ТЛ – талассемия
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФВ – фракция выброса
- ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФКГ – фазово-кодирующий градиент

ХТ – хелаторная терапия

ЭКГ – электрокардиография

СТ – computed tomography – компьютерная томография

DECT – dual-energy computed tomography

GRE gradient echo (sequence) – градиентное эхо (импульсная последовательность)

LIC – liver iron concentration – концентрация железа в печени

MIC – myocardial iron concentration – концентрация железа в сердце

MRI – magnetic resonance imaging – магнитно-резонансная томография

QSM – quantitative susceptibility mapping – метод количественного картирования восприимчивости

ROI region of interest – зона интереса

TSE – turbo spin echo – последовательность турбо спин-эхо

VIC – virtual iron concentration – виртуальная концентрация железа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абелев, Г. И. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / Г. И. Абелев. – 2-е издание, переработанное и дополненное – Москва: Медицина, 2007. – 1118 с.
2. Бабенко, Ю. Д. Особенности этиологии и патогенеза редких наследственных заболеваний крови / Ю.Д. Бабенко, Е.Г. Димитрова, Е.Н. Мокашева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2022. – №3. – С. 31-35.
3. Жесткость, упругость, эластичность, плотность – клиническая интерпретация физических свойств тканей печени для врача ультразвуковой диагностики / А.В. Борсуков, Д.Ю. Венидиктова, А. Д. Смирнова, М.А. Якушева // Медицинский алфавит. – 2023. - № 28. – С. 37–43.
4. Васильева, Е. В. Комплексная лучевая диагностика мочекаменной болезни: канд. ... мед. наук / Васильева Е.В. – Санкт-Петербург, 2013. – 187 с.
5. Венидиктова, Д.Ю. К вопросу об использовании двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у пациентов с метаболическим синдромом и ассоциированной с ним жировой болезнью печени / Д.Ю. Венидиктова, А.В. Борсуков // Медицинский алфавит. – 2023. - № 11. – С.25-30.
6. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения / О.Б. Калашникова, М.О. Иванова, Н.П. Волков [и др.] // Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2023. - Т.27, № 3. - С.80-96.
7. Капанадзе, Л.Б. Аспекты применения двухэнергетической компьютерной томографии в диагностике мочекаменной болезни / Л.Б. Капанадзе, Н.С. Серова (Панасенко), В.И. Руденко // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – Т. 7, № 3. – С. 165-173.
8. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия) / В.Г. Савченко, Е.А. Михайлова,

Е. Н. Паровичникова [и др.]. - Национальное гематологическое общество, 2018. – 18 с.

9. Кляритская, И. Л. Гемохроматоз: современное состояние проблемы с позиций клинических рекомендаций, 2022 год / И. Л. Кляритская // Крымский терапевтический журнал. – 2022. – № 4. – С. 21-29.

10. Кохно, А. В. Миелодиспластический синдром / А.В. Кохно, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15, № 3. – С. 33-46.

11. Кулагин, А. Д. Апластическая анемия: иммунопатогенез, клиника, диагностика, лечение / А. Д. Кулагин, И. А. Лисуков, В. А. Козлов. – Новосибирск: Наука, 2008. – 235 с.

12. Лебедев, Д. Г. Стратегии выбора тактики лечения мочекаменной болезни на основе экспертной визуализации / Д. Г. Лебедев, Е. В. Розенгауз // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6, № 5. – С. 67.

13. Лохматова, М. Е. Генетически обусловленные нарушения обмена железа / М.Е. Лохматова, Н.С. Сметанина // Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 83-91.

14. Лукина, Е. А. Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом. Клинические рекомендации / Е. А. Лукина, Н. В. Цветаева, Н. С. Сметанина; Национальное гематологическое общество – Москва, 2014. – 17 с.

15. Лукина, Е. А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е.А. Лукина, А.В. Деженкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355-361.

16. Меликян, А. Л. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) / А. Л. Меликян // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 31-56.

17. Меликян, А. Л. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинной полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, первичного

миелофиброза) (редакция 2020 г.) / А.Л. Меликян, А.М. Ковригина, И.Н. Суборцева // Клиническая онкогематология. – 2021. – Т. 14, № 2. – С. 262-298.

18. Назарова, Э. Э. Неинвазивная диагностика перегрузки железом методом магнитно-резонансной томографии / Э.Э. Назарова // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 3. – С. 158-163.

19. Национальные клинические рекомендации перегрузка железом: диагностика и лечение / В. Г. Савченко, Е. А. Лукина, Н. С. Сметанина [и др.]; Национальное гематологическое общество. – 2018. – 14 с.

20. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых / Е. Н. Паровичникова, А. В. Кохно, С. В. Семочкин (Сёмочкин) [и др.]; Национальное гематологическое общество. – Москва: Национальное гематологическое общество, 2018. – 60 с.

21. Программное лечение заболеваний системы крови / Л.С. Аль-Ради, Е. А. Барях, А. Ю. Буланов [и др.]. – Москва: Практика, 2012. – 1056 с.

22. Румянцева, А. Г. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы): руководство для врачей / А. Г. Румянцева, Ю. Н. Токарева; ИД Медпрактика. – Москва, 2004. – 328 с.

23. Силивончик, Н. Н. Наследственные заболевания вследствие перегрузки железом / Н.Н. Силивончик // Медицинский журнал. – 2014. – № 3. – С. 45-49

24. Титова, А. М. T2*-магнитно-резонансная релаксометрия печени в количественной оценке перегрузки железом / А.М. Титова, Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 62, № 2. – С. 55-58.

25. Ширин, А.Д. Современная диагностика миелодиспластических синдромов взрослых / А.Д. Ширин, М.А. Френкель // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 243-251.

26. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia / D. Farmakis, J. Porter, A. Taher [et al.]// HemaSphere. - 2022. - Vol. 6, № 8. – P. e732.
27. 3D Multiecho Dixon for the Evaluation of Hepatic Iron and Fat in a Clinical Setting / B. Henninger, H. Zoller, S. Kannengiesser [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2017. – Vol. 46, № 3. – P. 793-800.
28. Abadia, A. F. Spatial Distribution of Iron Within the Normal Human Liver Using Dual-Source Dual-Energy CT Imaging / A. F. Abadia // Investigative Radiology. – 2017. – Vol. 52, № 11. – P. 693-700.
29. Adamkiewicz, T. V. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury / T. V. Adamkiewicz // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 21. – P. 4632-4638.
30. Accuracy of magnetic resonance imaging in diagnosis of liver iron overload: a systematic review and meta-analysis / M. Sarigianni, A. Liakos, E. Vlachaki [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 55-63.
31. ACG Clinical Guideline: Hereditary Hemochromatosis / K.V. Kowdley, K.E. Brown, J. Ahn, V. Sundaram // American Journal of Gastroenterology. – 2019. – Vol. 114, № 8. – P. 1202-1218.
32. Adams, P. C. The relationship between iron overload, clinical symptoms, and age in 410 patients with genetic hemochromatosis / P. C. Adams // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, № 1. – P. 162-166.
33. Ahmad, Dr. S. Therapeutic Phlebotomy Revisited: A Review / Dr.S. Ahmad, Dr.S. Arora, Dr.T. Baqar // Saudi Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 8. Therapeutic Phlebotomy Revisited, № 04. – P. 152-158.
34. Alam, M. H. Comparison of 3 T and 1.5 T for T2* magnetic resonance of tissue iron / M. H. Alam // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2016. – Vol. 18, № 1. – P. 40.

35. Al-Momen, H. Relationship between liver iron concentration determined by R2-MRI, serum ferritin, and liver enzymes in patients with thalassemia intermedia / H. Al-Momen // *Blood Research*. – 2018. – Vol. 53, № 4. – P. 314-319.
36. Amin, K. MRI for Liver Iron Quantification: Concepts and Current Methods / K. Amin, A. Mileto, O. Kolokythas // *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. – 2022. Vol. 43, № 4. – P. 364-370.
37. An emerging trend of rapid increase of leukemia but not all cancers in the aging population in the United States / T. Hao, M. Li-Talley, A. Buck, WY. Chen // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 12070.
38. Anderson, L. J. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload / L. J. Anderson // *European Heart Journal*. – 2001. – Vol. 22, № 23. – P. 2171-2179.
39. Ang, A. L. Deferiprone Is Associated with Lower Serum Ferritin (SF) Relative to Liver Iron Concentration (LIC) Than Deferoxamine and Deferasirox- Implications for Clinical Practice / A. L. Ang // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 21. – P. 4246-4246.
40. Angelucci, E. Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major / E. Angelucci // *New England Journal of Medicine*. 2000. Vol. 343. № 5. – P. 327-331.
41. Angelucci, E. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders / E. Angelucci // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 741-752.
42. Association between serum ferritin level, cardiac and hepatic T2-star MRI in patients with major β -thalassemia / A. Eghbali, H. Taherahmadi, M. Shahbazi [et al.] // *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 17-21.
43. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis / A. Pardanani, C. Finke, R.A. Abdelrahman [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 312-316.

44. Au, W. Y. A magnetic resonance imaging study of iron overload in hemopoietic stem cell transplant recipients with increased ferritin levels / W. Y. Au // *Transplantation Proceedings*. – 2007. – Vol. 39, № 10. – P. 3369-3374.
45. Australian guidelines for the assessment of iron overload and iron chelation in transfusion-dependent thalassaemia major, sickle cell disease and other congenital anaemias / P.J. Ho, L. Tay, R. Lindeman [et al.] // *Internal Medicine Journal*. – 2011. – Vol. 41, № 7. – P. 516-524.
46. Aydinok, Y. Timed non-transferrin bound iron determinations probe the origin of chelatable iron pools during deferiprone regimens and predict chelation response / Y. Aydinok // *Haematologica*. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 835-841.
47. Bacon, B. R. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / B. R. Bacon // *Hepatology* (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 54, № 1. – P. 328-343.
48. Ballas, S. K. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease / S.K. Ballas // *Seminars in Hematology*. – 2001. – Vol. 38, № 1, Suppl 1. – P. 30-36.
49. Ballas, S. K. The effect of iron chelation therapy on overall survival in sickle cell disease and β -thalassemia: A systematic review / S. K. Ballas // *American Journal of Hematology*. – 2018. – Vol. 93. – P. 943-952.
50. Non-invasive diagnosis and follow-up of hyperferritinaemia / E. Bardou-Jacquet, H. Hamdi-Roze, A. Paisant [et al.] // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. - 2022. - Vol. 46, N 1. - P. 101762.
51. Berdoukas, V. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age / V. Berdoukas // *American Journal of Hematology*. – 2013. – Vol. 88, № 11. – P. 283-285.
52. Beutler, E. Penetrance of 845G--> A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA / E. Beutler // *Lancet* (London, England). – 2002. – Vol. 359, № 9302. – P. 211-218.

53. Binding of Serum Ferritin to Concanavalin A: Patients with Hemozygous β Thalassaemia and Transfusional Iron Overload / M. Worwood, S.J. Cragg, A. Jacobs [et al.] // British Journal of Haematology. – 1980. – Vol. 46, № 3. – P. 409-416.
54. Biopsy-based calibration of T2* magnetic resonance for estimation of liver iron concentration and comparison with R2 Ferriscan / M.W. Garbowski, J.-P. Carpenter, G. Smith [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 40.
55. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake [et al.] // International Journal of Hematology. – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 7-15.
56. Borgna-Pignatti, C. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine / C. Borgna-Pignatti // Haematologica. – 2004. – Vol. 89, № 10. – P. 1187-1193.
57. Brittenham, G. M. Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major / G. M. Brittenham // American Journal of Hematology. – 1993. – Vol. 42., № 1. – P. 81-85.
58. Calibration of Improved T2* Method for the Estimation of Liver Iron Concentration in Transfusional Iron Overload / M.W. Garbowski, J.-P. Carpenter, G. Smith [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 22. – P. 2004-2004.
59. Cardiac and hepatic siderosis in myelodysplastic syndrome, thalassemia and diverse causes of transfusion-dependent anemia: the TIMES study / P.J. Ho, D. Hiwase, R. Ramakrishna [et al.] // HemaSphere. – 2019. – Vol. 3, № 3. – P. 224.
60. Cardiac Involvement in Hemochromatosis / V. Gulati, P. Harikrishnan, C. Palaniswamy [et al.] // Cardiology in Review. – 2014. – Vol. 22, № 2. – P. 56-68.
61. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major / P. Kirk, M. Roughton, J.B. Porter [et al.] // Circulation. – 2009. – Vol. 120, № 20. – P. 1961-1968.
62. Chandarana, H. Hepatic Iron Deposition in Patients With Liver Disease: Preliminary Experience With Breath-Hold Multiecho T2 * -Weighted Sequence / H.

Chandarana // American Journal of Roentgenology. – 2009. – Vol. 193, № 5. – P. 1261-1267.

63. Comparative Study of Magnetic Resonance Imaging, Computed Tomography and Histology in the Assessment of Liver Iron Overload / M. Harada, K. Hirai, S. Sakisaka [et al.] // Internal Medicine. – 1992. – Vol. 31, № 2. – P. 180-184.

64. Comparative Study on Iron Content Detection by Energy Spectral CT and MRI in MDS Patients / Y. Zhang, C. Xiao, J. Li [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2021. – Vol. 11. – P. 646946

65. Comparative study on the measurement of liver T2* values of thalassemia patients and the clinical grading of liver iron concentration by different post-processing software: measurement of liver T2* values of thalassemia / F. Xu, J. Yi, B. Liang [et al.] // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 2022072

66. Comparison of Inline R2* MRI versus FerriScan for liver iron quantification in patients on chelation therapy for iron overload: preliminary results / G.M. Healy, SAR. Kannengiesser, O. Espin-Garcia [et al.] // European Radiology. – 2021. – Vol. 31, № 12. – P. 9296-9305.

67. Computed tomography for determining liver iron content in primary haemochromatosis / RW. Chapman, G. Williams, G. Bydder [et al.] // BMJ. – 1980. – Vol. 280, № 6212. – P. 440-442.

68. Correlation between serum ferritin levels and liver iron concentration determined by MR imaging: impact of hematologic disease and inflammation / A.W. Olthof, P.E. Sijens, H.G. Kreeftenberg [et al.] // Magnetic Resonance Imaging. – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 228-231.

69. Correlation of Liver and Myocardium Iron Concentration Determined by Magnetic Resonance Imaging With Serum Ferritin in Non-Transfusion-Dependent Thalassemia Patients / N. Gayathri, M. V. Kumar, T. Vinoth [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. 27467.

70. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia / A. Taher, F.E. Rassi, H. Isma'eel [et al.] // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 10. – P. 1584-1586.
71. Curry, T. S. Christensen's physics of diagnostic radiology. / T. S. Curry. – Philadelphia: Lea & Febiger, 1990. – 522 p.
72. Deferasirox Decreases Liver Iron Concentration in Iron-Overloaded Patients with Myelodysplastic Syndromes, Aplastic Anemia and Other Rare Anemias / Y. Kohgo, A. Urabe, Y. Kiliñç [et al.] // *Acta Haematologica*. – 2015. – Vol. 134, № 4. – P. 233-242.
73. Deferasirox improves hematologic and hepatic function with effective reduction of serum ferritin and liver iron concentration in transfusional iron overload patients with myelodysplastic syndrome or aplastic anemia / J.-W. Cheong, H.-J. Kim, K.-H. Lee [et al.] // *Transfusion*. – 2014. – Vol. 54, № 6. – P. 1542-1551.
74. Deferasirox in the management of iron-overload in patients with myelofibrosis: a multicentre study from the Rete Ematologica Lombarda (IRON-M study) / E.M. Elli, A. Iurlo, A. Aroldi [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2019. – Vol. 186, № 5. – P. 123-126.
75. Deugnier, Y. Pathology of hepatic iron overload / Y. Deugnier, B. Turlin // *Seminars in Liver Disease*. – 2011. – Vol. 31, № 3. – P. 260-271.
76. Dual energy CT: preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen / A. Graser, T.R.C. Johnson, H. Chandarana, M. Macari // *European Radiology*. – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 13-23.
77. Dual-Energy Computed Tomography of the Liver: Uses in Clinical Practices and Applications / M. Tsurusaki, K. Sofue, M. Hori [et al.] // *Diagnostics*. – 2021. – Vol. 11, № 2. – P. 161.
78. Dual-energy CT for liver iron quantification in patients with haematological disorders / S. Werner, B. Krauss, U. Haberland [et al.] // *European Radiology*. – 2019. – Vol. 29, № 6. – P. 2868-2877.

79. Dual-Energy CT for Patients Suspected of Having Liver Iron Overload: Can Virtual Iron Content Imaging Accurately Quantify Liver Iron Content? / X. F. Luo, X.Q. Xie, S. Cheng [et al.] // Radiology. – 2015. – Vol. 277, № 1. – P. 95-103.
80. Dual-layer detector spectral CT versus magnetic resonance imaging for the assessment of iron overload in myelodysplastic syndromes and aplastic anemia / Q. Ma, J. Hu, W. Yang, Y. Hou// Japanese Journal of Radiology. – 2020. – Vol. 38, № 4. – P. 374-381.
81. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis / European Association For The Study Of The Liver // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 3-22.
82. Iron Chelation with Deferasirox Suppresses the Appearance of Labile Plasma Iron During Conditioning Chemotherapy Prior to Allogeneic Stem Cell Transplantation / S.Essmann, M. Heestermans, A. Dadkhah [et al.] // C. Transplant Cell Ther. – 2023.
83. Epidemiologic study of major complications in adolescent and adult patients with thalassemia in Northeastern Thailand: the E-SAAN study phase I / N. Teawtrakul, A. Jetsrisuparb, S. Pongudom [et al.] // Hematology (Amsterdam, Netherlands). – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 55-60.
84. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study / E. Montané, L. Ibáñez, X. Vidal [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, № 4. – P. 518-523.
85. Farmaki, K. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications / K. Farmaki, I. Tzoumari, C. Pappa // Blood Cells, Molecules & Diseases. – 2011. – Vol. 47, № 1. – P. 33-40.
86. Feasibility and Accuracy of Dual-Source Dual-Energy CT for Noninvasive Determination of Hepatic Iron Accumulation / E. Joe, S. H. Kim, K. B. Lee [et al.] // Radiology. – 2012. – Vol. 262, № 1. – P. 126-135.
87. Ferritin trends do not predict changes in total body iron in patients with transfusional iron overload / M. Puliyl, R. Sposto, V.A. Berdoukas [et al.] // American Journal of Hematology. – 2014. – Vol. 89, № 4. – P. 391-394.

88. Franchini, M. Hereditary iron overload: update on pathophysiology, diagnosis, and treatment / M. Franchini // American Journal of Hematology. – 2006. – Vol. 81, № 3. – P. 202-209.
89. Gabutti, V. Results of long-term iron-chelating therapy / V. Gabutti, A. Piga // Acta Haematologica. – 1996. – Vol. 95, № 1. – P. 26-36.
90. Galanello, R. Beta-thalassemia / R. Galanello, R. Origa // Orphanet Journal of Rare Diseases. – 2010. – Vol. 5. – P.11.
91. Garcia-Manero, G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management / G. Garcia-Manero // American Journal of Hematology. - 2014. - Vol. 89, № 1. – P. 97-108.
92. Golfeyz, S. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI / S. Golfeyz, S. Lewis, I.S. Weisberg // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 12, № 8. – P. 767-778.
93. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia / S.B. Killick, N. Bown, J. Cavenagh [et al.] // British Journal of Haematology. – 2016. – Vol. 172, № 2. – C. 187-207.
94. Guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Vol. 1 / A. O. Kittang, A. Bjorklund, J. Cammenga [et al.] // 10th Nordic MDS Group, 2021. – 52 p.
95. Guidelines for the monitoring and management of iron overload in patients with haemoglobinopathies and rare anaemias / F.T. Shah, J.B. Porter, N. Sadasivam [et al.] // British Journal of Haematology. - 2022. - Vol. 196, № 2. – P. 336-350.
96. Hepatic and cardiac and iron overload detected by T2* magnetic resonance (MRI) in patients with myelodysplastic syndrome: A cross-sectional study / LF. Mantovani, FPS. Santos, GF. Perini [et al.] // Leukemia Research. – 2019. – Vol. 76. - P. 53-57.
97. Hepatic iron overload: diagnosis and quantification with MR imaging / O. Ernst, G. Sergent, P. Bonvarlet [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 1997. – Vol. 168, № 5. – P. 1205-1208.

98. HFE p.C282Y homozygosity predisposes to rapid serum ferritin rise after menopause: A genotype-stratified cohort study of hemochromatosis in Australian women / C.D. Warne, S.G. Zaloumis, N.A. Bertalli [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 32. № 4. – P. 797-802.

99. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major / A. Piga, F. Longo, L. Duca [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2009. – Vol. 84, № 1. – P. 29-33.

100. How early can myocardial iron overload occur in beta thalassemia major? / G. Yang, R. Liu, P. Peng [et al.] // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e85379.

101. Ibrahim, E.-S. H. Characterization of myocardial iron overload by dual-energy computed tomography compared to T2* MRI. A phantom study / E.-S.H. Ibrahim, A.W. Bowman // 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). – Chicago, IL, USA: IEEE, 2014. – P. 5133-5136.

102. Improved dual-energy material discrimination for dual-source CT by means of additional spectral filtration / AN. Primak, JC. Ramirez Giraldo, X. Liu [et al.] // *Medical Physics*. – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 1359-1369.

103. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Primary Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Zhao, F. Gao, J. Shi [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 9. – P. 1898-1907.

104. Increased incidence of infection in patients with myelofibrosis and transfusion-associated iron overload in the clinical setting / G. Caocci, M.P. Simula, S. Ghiani [et al.] // *International Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 111, № 5. – P. 614-618.

105. International reproducibility of single breathhold T2* MR for cardiac and liver iron assessment among five thalassemia centers / P. Kirk, T. He, L.J. Anderson [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2010. – Vol. 32, № 2. – P. 315-319.

106. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells / H. Glickstein, R. B. El, M. Shvartsman, Z. I. Cabantchik // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 9. – P. 3242-3250.

107. Investigation and management of a raised serum ferritin / J. O. Cullis, E. J. Fitzsimons, W. Jh Griffiths [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 181, № 3. – P. 331-340.

108. Iron chelation of hetrombopag in aplastic anemia: a post hoc analysis of a phase II study / W. Yang, X. Zhao, G. He [et al.] // *Annals of Hematology*. – 2022. – Vol. 101, № 12. – P. 2611-2616.

109. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial / J. W. Lee, S.-S. Yoon, Z. Xiang Shen [et al.] // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 14. – P. 2448-2454.

110. Iron overload and chelation therapy in myelodysplastic syndromes / S. Temraz, V. Santini, K. Musallam, A. Taher // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2014. – Vol. 91, № 1. – P. 64-73.

111. Iron overload disorders / C.C. Hsu, N.H. Senussi, K.Y. Fertrin, K.V. Kowdley // *Hepatology Communications*. – 2022. – Vol. 6, № 8. – P. 1842-1854.

112. Iron Overload Is Associated with Delayed Engraftment and Increased Nonrelapse Mortality in Recipients of Umbilical Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation / M.M.A. Malki, J.Y. Song, D. Yang [et al.] // *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2020. – Vol. 26, № 9. – P. 1697-1703.

113. Jb, P. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches / P. Jb // *Seminars in hematology*. – 2005. – Vol. 42, № 2. Suppl 1. – P. 14-18.

114. Liver fat: effect of hepatic iron deposition on evaluation with opposed-phase MR imaging / A.C.A. Westphalen, A. Qayyum, B.M. Yeh [et al.] // *Radiology*. – 2007. – Vol. 242, № 2. – P. 450-455.

115. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia / R. Origa, R. Galanello, T. Ganz [et al.] // *Haematologica*. – 2007. – Vol. 92, № 5. – P. 583-588.
116. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists / R. Labranche, G. Gilbert, M. Cerny [et al.] // *RadioGraphics*. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 392-412.
117. Longitudinal changes in LIC and other parameters in patients receiving different chelation regimens: Data from LICNET / A. Vitrano, M. Sacco, R. Rosso [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2018. – Vol. 100, № 2. – P. 124-130.
118. LPI-labile plasma iron in iron overload / Z.I. Cabantchik, W. Breuer, G. Zanninelli, P. Cianciulli // *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 277-287.
119. Ma, J. Separation of Hepatic Iron and Fat by Dual-Source Dual-Energy Computed Tomography Based on Material Decomposition: An Animal Study / J. Ma, Z.-Q. Song, F.-H. Yan // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. 110964.
120. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, Shoenfeld Y. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022 Jan;126:102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883281; PMCID: PMC8647584.
121. Malcovati, L. Predicting survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome / L. Malcovati, M.G. Della Porta, M. Cazzola // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91, № 12. – P. 1588-1590.
122. Mechanisms of plasma non-transferrin bound iron generation: insights from comparing transfused diamond blackfan anaemia with sickle cell and thalassaemia patients / J.B. Porter, P.B. Walter, L.D. Neumayr [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 167, № 5. – P. 692-696.
123. Monitoring long-term efficacy of iron chelation therapy by deferiprone and desferrioxamine in patients with beta-thalassaemia major: application of SQUID biomagnetic liver susceptometry / R. Fischer, F. Longo, P. Nielsen [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 2003. – Vol. 121, № 6. – P. 938-948.

124. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload / E.B. Fung, P. Harmatz, M. Milet [et al.] // American Journal of Hematology. – 2007. – Vol. 82, № 4. – P. 255-265.

125. MRI for Quantification of Liver and Cardiac Iron in Thalassemia Major Patients: Pilot Study in Indian Population / S. Mandal, K. S. Sodhi, D. Bansal [et al.] // The Indian Journal of Pediatrics. – 2017. – Vol. 84, № 4. – P. 276-282.

126. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients / J.C. Wood, C. Enriquez, N. Ghugre [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 106, № 4. – P. 1460-1465.

127. Musallam, K. M. Mechanisms of renal disease in β -thalassemia / K.M. Musallam, A.T. Taher // Journal of the American Society of Nephrology: JASN. – 2012. – T. 23, № 8. – P. 1299-1302.

128. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†☆ / P. Fenaux, D. Haase, V. Santini [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2021. – Vol. 32, № 2. – P. 142-156.

129. Myocardial Iron Deficiency Quantification and Effective Cardiac Iron Management Strategy Exploration evaluated by Cardiac T2* Mapping in End-Stage Renal Disease Patients / H. Zhou, Y. Wei, D.-A. An [et al.] // Academic Radiology. – 2021. – Vol. 28, № 4. – P. 101-109.

130. Myocardial iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in adult transfusion dependent patients with acquired anemias / A. A. Di Tucci, G. Matta, S. Deplano [et al.] // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, № 9. – P. 1385-1388.

131. No evidence for myocardial iron overload in multitransfused patients with myelodysplastic syndrome using cardiac magnetic resonance T2 technique / E. Konen, H. Ghoti, O. Goitein [et al.] // American Journal of Hematology. – 2007. – Vol. 82, № 11. – P. 1013-1016.

132. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI / Y. Gandon, D. Olivie, D. Guyader [et al.] // The Lancet. – 2004. – Vol. 363, № 9406. – P. 357-362.

133. Noninvasive Liver-Iron Quantification by Computed Tomography in Iron-Overloaded Rats / P. Nielsen, R. Engelhardt, R. Fischer [et al.] // *Investigative Radiology*. – 1992. – Vol. 27, № 4. – P. 312-317.

134. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance / TG. St Pierre, PR. Clark, W. Chua-anusorn [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 105, № 2. – P. 855-861.

135. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major / K. Farmaki, I. Tzoumari, C. Pappa // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 148, № 3. – P. 466-475.

136. Olivieri, N. F. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia / N.F. Olivieri, G.M. Brittenham // *Blood*. – 1997. – Vol. 89, № 3. – P. 739-761.

137. On myocardial siderosis and left ventricular dysfunction in hemochromatosis / J.P. Carpenter, A.E. Grasso, J.B. Porter [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 24.

138. On T2* magnetic resonance and cardiac iron / J.-P. Carpenter, T. He, P. Kirk [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123, № 14. – P. 1519-1528.

139. Performance of different Dixon-based methods for MR liver iron assessment in comparison to a biopsy-validated R2* relaxometry method / B. Henninger, M. Plaikner, H. Zoller [et al.] // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, № 4. – P. 2252-2262.

140. Practical guide to quantification of hepatic iron with MRI / B. Henninger, J. Alustiza, M. Garbowski, Y. Gandon // *European Radiology*. – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 383-393.

141. Primary hepatic iron overload in extreme obesity is common and not associated with metabolic abnormalities / G. Gerhard, C.H. Still, C. Wood [et al.] // *American Journal of Hematology*. – 2013. – Vol. 88. – P. 39.

142. Pušeljčić M. Impact of body fat composition on liver iron overload severity in hemochromatosis: a retrospective MRI analysis / M. Pušeljčić, V. Stadlbauer, N.

Ahmadova, M. Pohl, [et al.] // Radiol Med. – 2024. [электронный ресурс]. –Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s11547-024-01930-8>.

143. Quantification of liver fat in the presence of iron and iodine: an ex-vivo dual-energy CT study / MA. Fischer, R. Gnannt, D.Raptis [et al.] // Investigative Radiology. – 2011. – Vol. 46, № 6. – P. 351-358.

144. Quantification of liver iron content with CT—added value of dual-energy / MA. Fischer, R. Gnannt, D. Raptis [et al.] // European Radiology. – 2011. – Vol. 21. № 8. – P. 1727-1732.

145. Quantification of Liver Iron Overload with MRI: Review and Guidelines from the ESGAR and SAR / S.B. Reeder, T. Yokoo, M. França [et al.] // Radiology. – 2023. – Vol. 307, № 1. – P. 221856.

146. Quantification of liver iron with MRI: State of the art and remaining challenges / D. Hernando, Y.S. Levin, C.B. Sirlin, S.B. Reeder // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2014. – Vol. 40. № 5. – P. 1003-1021.

147. Quantification of Myocardial Iron Overload by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging T2* and Review of the Literature / A.K Kondur, T. Li, P. Vaitkevicius, L. Afonso [et al.] // Clinical Cardiology. – 2009. – Vol. 32, № 6. – P. 55-59.

148. Quantitative computed tomography assessment of transfusional iron overload / J.C. Wood, A. Mo, A. Gera [et al.] // British Journal of Haematology. – 2011. – Vol. 153, № 6. – P. 780-785.

149. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: Validation and application to brain imaging / L. de Rochefort, T. Liu, B. Kressler [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2010. – Vol. 63, № 1. – P. 194-206.

150. Quantitative ultrashort echo time imaging for assessment of massive iron overload at 1.5 and 3 Tesla / A.J. Krafft, R.B. Loeffler, R. Song [et al.] // Magnetic Resonance in Medicine. – 2017. – Vol. 78, № 5. – P. 1839-1851.

151. R2* as a surrogate measure of ferriscan iron quantification in thalassemia / W.C. Chan, Z. Tejani, F. Budhani [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2014. – Vol. 39, № 4. – P. 1007-1011.
152. R2* imaging of transfusional iron burden at 3T and comparison with 1.5T / P. Storey, A.A. Thompson, C.L. Carqueville [et al.] // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 540-547.
153. Radford-Smith, D. E. Haemochromatosis: a clinical update for the practising physician / D.E. Radford-Smith, E.E. Powell, L.W. Powell // *Internal Medicine Journal*. – 2018. – Vol. 48, № 5. – P. 509-516.
154. Recent Advancements in Poor Graft Function Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Y. Man, Z. Lu, X. Yao [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 911174.
155. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study / J. Porter, R. Galanello, G. Saglio [et al.] // *European Journal of Haematology*. – 2008. – Vol. 80, № 2. – P. 168-176.
156. Remacha, Á. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload / Á. Remacha, C. Sanz // *Blood Transfusion*. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 128-139.
157. Results of an international round robin for the quantification of serum non-transferrin-bound iron: Need for defining standardization and a clinically relevant isoform / E.M.G. Jacobs, J.C.M. Hendriks, B.L.J. H. van Tits [et al.] // *Analytical Biochemistry*. – 2005. – Vol. 341, № 2. – P. 241-250.
158. Routine transferrin saturation measurement in liver clinic patients increases detection of hereditary haemochromatosis / A. Poullis, S.J. Moodie, L. Ang [et al.] // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2003. – Vol. 40, № 5. – P. 521-527.
159. Screening for hemochromatosis in asymptomatic subjects with or without a family history / L.W. Powell, J.L. Dixon, G.A. Ramm [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, № 3. – P. 294-301.

160. Serum Ferritin Levels Correlation With Heart and Liver MRI and LIC in Patients With Transfusion-Dependent Thalassemia / Z. Majd, S. Haghpanah, G.H. Ajami [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2015. – Vol. 17, № 4. – P. 249-259.
161. Serum ferritin underestimates liver iron concentration in transfusion independent thalassemia patients as compared to regularly transfused thalassemia and sickle cell patients / Z. Pakbaz, R. Fischer, E. Fung [et al.] // Pediatric Blood & Cancer. – 2007. – Vol. 49, № 3. – P. 329-332.
162. Serum iron metabolism and erythropoiesis in patients with myelodysplastic syndrome not receiving RBC transfusions / R. Cui, R. P. Gale, G. Zhu [et al.] // Leukemia Research. – 2014. – Vol. 38, № 5. – P. 545-550.
163. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: a case-control study / S. Roggero, P. Quarello, T. Vinciguerra [et al.] // American Journal of Hematology. – 2009. – Vol. 84, № 11. – P. 729-732.
164. Severe liver iron concentrations (LIC) in 24 patients with B-thalassemia major: correlations with serum ferritin, liver enzymes and endocrine complications / I. Kanbour, P. Chandra, A. Soliman [et al.] // Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 10. – P. 2018062
165. Significance of magnetic resonance imaging in the detection of iron overload / Q. Zhang, B. Hou, L. Wang [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2013. – Vol. 93, № 44. – P. 3506-3509.
166. Simultaneous hepatic iron and fat quantification with dual-energy CT in a rabbit model of coexisting iron and fat / Y. Peng, J. Ye, C. Liu [et al.] // Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. – 2021. – Vol. 11, № 5. – P. 2001-2012.
167. Skin to stone distance is an independent predictor of stone-free status following shockwave lithotripsy / T. Patel, K. Kozakowski, G. Hruby, M. Gupta // Journal of Endourology. – 2009. – Vol. 23, № 9. – P. 1383-1385.
168. Soft tissue discrimination ex vivo by dual energy computed tomography / H. Zachrisson, E. Engström, J. Engvall [et al.] // European Journal of Radiology. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. 124-128.

169. Steensma, D. P. When is iron overload deleterious, and when and how should iron chelation therapy be administered in myelodysplastic syndromes? / D.P. Steensma, N. Gattermann // *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 431-444.

170. Study of iron overload assessment by T2* magnetic resonance imaging in patients with myelodysplastic syndromes / LL. Song, HY. Lu, C. Xiao [et al.] // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi*. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 222-226.

171. T2* Mapping Techniques: Iron Overload Assessment and Other Potential Clinical Applications / K. Menacho, A. Abdel-Gadir, J.C. Moon, J.L. Fernandes // *Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 439-451.

172. The Clinical Significance of Iron Overload and Iron Metabolism in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia / S. Weber, A. Parmon, N. Kurrle [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 627-662.

173. Thomas, A. S. A Decade Follow-up of a Thalassemia Major (TM) Cohort Monitored by Cardiac Magnetic Resonance Imaging (CMR): Significant Reduction In Patients with Cardiac Iron and In Total Mortality / A. S. Thomas // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 21. – P. 1011-1011.

174. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? / S. Giammarco, R. Peffault de Latour, S. Sica [et al.] // *Blood*. – 2018. – Vol. 131, № 17. – P. 1989-1992.

175. Ultrasound shear wave elastography and liver biopsy to determine liver fibrosis in adult patients / M.M. Gharibvand, M. Asare, A. Motamedfar [et al.] // *Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2020. – Vol. 9, № 2. – P. 943-949.

176. Using of deferasirox and deferoxamine in refractory iron overload thalassemia / C. Takpradit, V. Viprakasit, N. Narkbunnam [et al.] // *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*. – 2021. – Vol. 63, № 4. – P. 404-409.

177. Valković, T. Role of Iron and Iron Overload in the Pathogenesis of Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies / T. Valković, M.S. Damić // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4457.

178. Value of Dual Energy Computed Tomography for detection of myocardial iron deposition in Thalassemia patients: Initial experience / T. Hazirolan, B. Akpınar, S. Unal [et al.] // *European Journal of Radiology*. – 2008. – Vol. 68, № 3. – P. 442-445.

179. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major / B. A. Davis, C. O'Sullivan, P.H. Jarritt, J.B. Porter // *Blood*. – 2004. – Vol. 104, № 1. – P. 263-269.

180. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens / JP. Villeneuve, M. Bilodeau, R. Lepage [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 1996. – Vol. 25, № 2. – P. 172-177.

181. Virtual iron concentration imaging based on dual-energy CT for noninvasive quantification and grading of liver iron content: An iron overload rabbit model study / X. F. Luo, Y. Yang, J. Yan [et al.] // *European Radiology*. – 2015. – Vol. 25, № 9. – P. 2657-2664.

182. Ward, J. L. The Influence of Viral Infections on Iron Homeostasis and the Potential for Lactoferrin as a Therapeutic in the Age of the SARS-CoV-2 Pandemic / J.L. Ward, M. Torres-Gonzalez, M.C.B. Ammons // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, № 15. – P. 3090.

183. Wood, J. C. Guidelines for quantifying iron overload / J.C. Wood // *Hematology*. – 2014. – Vol. 2014, № 1. – P. 210-215.

184. Wood, J. C. Magnetic Resonance Imaging Assessment of Excess Iron in Thalassemia, Sick Cell Disease and Other Iron Overload Diseases / J.C. Wood, N. Ghugre // *Hemoglobin*. – 2008. – Vol. 32, № 1-2. – P. 85-96.

185. Zoller, H. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis / H. Zoller // *Journal of Hepatology*. – 2022. – Vol. 77, № 2. – P. 479-502.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва В.Д.	29870	44	Л-ул Ю.С.	45544
2	А-ва Д.	47603	45	М-ая М.И.	29654
3	А-ев М.И.	45890	46	М-ва Г.М	3584
4	А-ов В.В.	39257	47	М-ва И.С.	57983
5	А-ов Н.Н.	29876	48	М-ва Т.И.	29765
6	А-ов Р.Н.	29845	49	М-ев Э.Т.	43689
7	А-ян В.С.	29945	50	М-ич В.Я.	28778
8	Б-ая Н.С.	28508	51	М-ов Р.Р.	3411
9	Б-ва М.Б.	29764	52	М-ов С.О.	27540
10	Б-ва С.Ю.	30674	53	Н-ва Н.А.	26678
11	Б-иб У.А.	27580	54	Н-ич А.В.	29876
12	Б-ик А.М.	28774	55	Н-ов А.Н.	28668
13	Б-ин А.И.	29789	56	Н-ой М.В.	29674
14	Б-их Н.А.	27480	57	П-ая А.З.	27907
15	Б-ло С.И.	29748	58	П-ва И.Б.	29678
16	Б-на Л.В.	29753	59	П-ев А.В.	26789
17	Б-на Т.М.	29657	60	П-на Е.И.	42793
18	Б-ов В.П.	29380	61	П-ов А.А.	26679
19	В-ов А.В.	28678	62	П-ов В.А.	2098
20	В-ов И.В.	39467	63	П-ов С.А.	43780
21	В-ов М.И.	4346	64	П-ук Н.А.	29670
22	В-ов С.Б.	45678	65	П-як А.Ю.	38494
23	В-ян А.Т.	29753	66	П-як В.Ю.	38495
24	Г-ва Ю.Г.	29489	67	Р-аш И.	29767
25	Г-ев А.А.	4239	68	Р-ая Т.А.	45432
26	Г-ин Д.А.	52907	69	Р-ва Е.В.	36479
27	Г-ов А.В.	29764	70	Р-ва Т.И.	29763
28	Г-ов-А-ов В.Е.	29769	71	Р-ич Л.К.	44382
29	Д-ва М.А.	45894	72	Р-ов А.И.	36905
30	Д-ов С.Б.	36749	73	С-ва Т.И.	28975
31	Ж-ин Н.В.	29467	74	С-ев А.Н.	42678
32	З-ая И.Ю.	29666	75	С-ин И.Я.	45689
33	З-ва Е.А.	26778	76	Т-ва Г.А.	29087
34	З-ко М.Д.	29766	77	Т-ва И.В.	37890
35	И-ва И.М.	29874	78	Т-ий С.К.	42847
36	И-ова А.А.	37569	79	Т-ов М.А	43798
37	К-ан В.В.	2756	80	Ф-ов Р.Э.	26794
38	К-ая Т.М.	2846	81	Ф-ов Р.Э.	28789
39	К-ко В.Н.	29764	82	Х-ев А.М.	40379
40	К-ль В.В	29468	83	Х-на З.С.	25968
41	К-ов В.В.	4521	84	Х-ов А.В.	29674
42	К-ов С.В.	45667	85	Х-ов С.Б.	4859
43	Л-ко Ф.К.	3775	86	Ч-ин А.Н.	36850
87	Ч-ко В.Н.	41107			

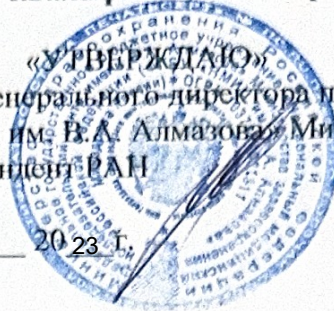
№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
88	Ш-ва С.А	46683			
89	Ш-ич М. Х.	28693			
90	Ш-на Д.М.	29746			
91	Я-ва Т.Д.	34856			

ПРИЛОЖЕНИЕ

Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

«УТВЕРЖДАЮ»
 Заместитель Генерального директора по научной работе
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
 Член-корреспондент РАН Конради А.О.

« 11 » 04 2023 г.

**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ**

№ 15

1. Наименование предложения:
применение оптимального алгоритма исследования больных на КТ и МРТ при наличии перегрузки железом печени и сердца
2. Краткая аннотация:
использование оптимального алгоритма исследования больных с перегрузкой железом на КТ и МРТ позволяет усовершенствовать обе методики
3. Эффект от внедрения:
сокращение объема исследования, наработка базы для создания автоматизированного инструмента вычисления степени выраженности перегрузки железом по данным КТ
4. Место и время использования предложения:
отдел лучевой диагностики № 1 главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
5. Форма внедрения:
разработан оптимальный алгоритм исследования больных на КТ и МРТ при перегрузке железом печени и сердца
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации):
Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режимах в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами.

Автор: Титова А.М. – очный аспирант
 кафедры лучевой диагностики и медицинской
 визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России

(подпись)

Руководитель подразделения – базы внедрения:
 Заведующий отделом лучевой диагностики
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России, врач-рентгенолог

Басек И.В

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННОЙ РАБОТЫ

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель Генерального директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
Член-корреспондент РАН
Конради А.О.

« 12 » 04

2023



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

№ 17

1. Наименование предложения: оптимизация диагностики перегрузки железом печени и сердца на основе выполнения магниторезонансной томографии в режиме T2*-релаксометрии
2. Краткая аннотация: представление оптимального диагностического алгоритма перегрузки железом по данным МРТ
3. Эффект от внедрения: позволяет в ряде случаев сократить объем и время исследования, что особенно важно для пациентов детского возраста и пожилых пациентов
4. Место и время использования предложения: отделение магнитно-резонансной томографии главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
5. Форма внедрения: внедрение результатов в диагностическую практику.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режиме в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами».

Автор: очный аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Титова А.М.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, врач-рентгенолог

Рыжков А.В.

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач Клинической больницы №122
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Северо-западный окружной научно-клинический центр
имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического
агентства»

В.П. Горелов
« 20 » 03 2023г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

в лечебную работу результатов диссертационной работы
Титовой Анны Михайловны

«Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом
режимах в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с
первичным и вторичными гемохроматозами»

1. Наименование научно-исследовательской работы: Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режимах в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами»

2. Научный руководитель: д.м.н., проф. Фокин Владимир Александрович, профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

Исполнитель: Титова Анна Михайловна

3. Источники информации:

MPT для количественного определения железа в печени и сердце у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами во взаимосвязи с ферритином сыворотки крови: одномоментное обсервационное исследование / А. М. Титова, В. А. Фокин, Г. Е. Труфанов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 11-18. – DOI 10.15690/vramn2328. – EDN GTSQGR.

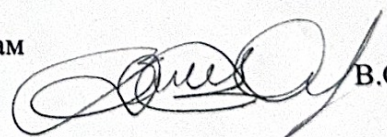
Показатели МСКТ и MPT для оценки перегрузки железом и эффективности терапии перегрузки железом у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами / А. М. Титова, В. А. Фокин, Г. Е. Труфанов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2023. – Т. 27, № 4. – С. 170-178. – DOI 10.24835/1607-0763-1357. – EDN WRAANT.

4. Результаты внедрены в практику работы врачей рентгеновского отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Северо-западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» с 2017 года.

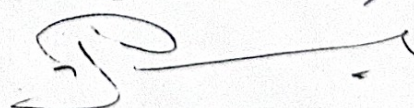
5. Эффективность внедрения: выполнение методики магнитно-резонансная T2*-релаксометрии пациентам онкогематологического профиля позволяет количественно оценить перегрузку организма токсичными пулами железа. Выполнение данной методики позволяет оптимизировать диагностический процесс данной группы пациентов.

6. Оценка внедрения: результаты исследования заслуживают положительной оценки и могут быть использованы в практике работы врача-рентгенолога, врача гинеколога и врача эндокринолога в лечебных учреждениях лечебно-профилактического профиля.

Заместитель главного врача по диагностическим службам
кандидат медицинских наук, доцент

 В.С. Декан

Заведующий рентгеновским отделением
кандидат медицинских наук

 А.С. Грищенко

« 20 » 03 2024г.

АКТ
О внедрении результатов
научно-исследовательской работы

Результаты и выводы кандидатской диссертации Титовой Анны Михайловны по теме «Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режимах в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами», выполненной в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, внедрены в учебно-методическом процессе кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Расширены представления о роли магнитно-резонансной и компьютерной томографии в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами. Результаты полученного исследования внедрены в образовательный процесс дополнительного профессионального образования по программе повышения квалификации по специальности «Рентгенология» на кафедре (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова».

Руководитель подразделения –

базы внедрения:

ВРИО начальника кафедры

(рентгенологии с радиологии с курсом
ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ

ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова»

д.м.н., профессор

«14» 07 2024 г.



И.В. Бойков

АКТ
О внедрении (использовании) результатов научно-исследовательской
работы

Результаты и выводы кандидатской диссертации Титовой Анны Михайловны по теме «Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и двуэнергетическом режимах в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами», выполненной в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, внедрены в лечебную работу врачей отделений компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии кафедры (рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»

Руководитель подразделения –
базы внедрения:

ВРИО начальника кафедры
(рентгенологии с радиологии с курсом
ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ
ВО «Военно-медицинская академия
имени С.М. Кирова»

д.м.н., профессор

«24» 07 2024 г.



И.В. Бойков

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
(по научной и учебной работе)
ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никитина
МЧС России
профессор, д.м.н.,
В. Ю. Рыбников

« 29 » 03 2023 г

А К Т

о внедрении в клиническую практику отдела лучевой диагностики
и образовательный процесс ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и
радиационной медицины имени А.М. Никитина» МЧС России
результатов диссертации врача рентгенолога отделения лучевой диагностики №1
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Титовой Анны Михайловны на тему
«Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная томография в моно- и
двуэнергетическом режиме в диагностике перегрузки железом и мониторинге
эффективности терапии у пациентов с первичным и вторичными
гемохроматозами».

Комиссия в составе: председателя – заведующего отделением магнитно-резонансной томографии, к.м.н. Пьянова Ильи Владимировича; членов комиссии – профессора кафедры терапии и интегративной медицины института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина», заведующей кабинетом МРТ клиники № 1, д.м.н. доцента Серебряковой Светланы Владимировны, заведующего кабинетом МРТ клиники № 2 к.м.н. Околызина Алексея Валерьевича, подтверждает, что результаты диссертационной работы А. М. Титовой внедрены и используются в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина МЧС России» при диагностике степени выраженности перегрузки железом печени и сердца у больных с первичным и вторичными гемохроматозами, а также при повышении квалификации медицинского персонала МЧС России на базе института ДПО «Экстремальная медицина» ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России.

Данные диссертационной работы позволили повысить эффективность диагностики перегрузки железом печени и сердца у больных с первичным и вторичными гемохроматозами путём оптимизации протокола сканирования и алгоритма обследования пациентов, а также повысить эффективность образовательного процесса.

Председатель комиссии:

Заведующий отделением магнитно-резонансной томографии
ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России,
кандидат медицинских наук

И.В. Пьянов

Члены комиссии:

д.м.н., доцент Серебрякова С.В.

к.м.н. Околызин А.В.

АКТ

о внедрении результатов научно-квалификационной работы
Титовой А.М. на тему «Магнитно-резонансная релаксометрия и компьютерная
томография в моно- и двуэнергетическом режимах в диагностике перегрузки
железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичным и
вторичными гемохроматозами» по специальности 3.1.25 – лучевая диагностика

1. **Наименование предложения:** ознакомить слушателей программ повышения квалификации с методикой магнитно-резонансной T2*-релаксометрии и компьютерной томографии печени и сердца с целью диагностики перегрузки железом у пациентов с первичным и вторичными гемохроматозами.

2. **Краткая аннотация:** использование оптимального алгоритма исследования больных с перегрузкой железом на МРТ в режиме T2*, а именно, с уменьшением времени сканирования пациентов с компрометированной толерантностью к длительным задержкам дыхания, внедрением технологии IPAT с целью минимизации степ-артефактов от подвижной сердечной мышцы в процессе исследования больных анемическим синдромом, с хронически повышенной частотой сердечных сокращений.

3. **Эффект от внедрения:** расширены представления о роли магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии в диагностике перегрузки железом и мониторинге эффективности терапии у пациентов с первичными и вторичными гемохроматозами; улучшен оптимальный протокол МР- и КТ-исследования, предназначенного для количественной диагностики степени выраженности перегрузки железом печени и сердца.

4. **Место внедрения:** кафедра лучевой диагностики с курсом сестринского дела в рентгенологии ЧОУ ДПО МИБС.

5. **Форма внедрения:** Результаты внедрены в учебный процесс дополнительного профессионального образования по программе повышения квалификации по специальности «Рентгенология».

Руководитель подразделения –
базы внедрения:
заведующая кафедрой
лучевой диагностики с курсом сестринского
дела в рентгенологии ЧОУ ДПО МИБС

«17 » 05 2024



Н.А. Плахотина