

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.03.2020
Принята к печати 22.06.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-158-163

Неинвазивная диагностика перегрузки железом методом магнитно-резонансной томографии

Э.Э. Назарова¹, Д.А. Куприянов^{1, 2}, Г.А. Новичкова¹, Г.В. Терещенко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²Philips «Здравоохранение», Москва

Оценка содержания железа в организме необходима для подтверждения диагноза перегрузки железом и коррекции хелаторной терапии у пациентов с трансфузионно-зависимыми формами анемии. Избыточное накопление железа в органах ведет к нарушению их функций. До недавнего времени количественную оценку железа проводили с помощью инвазивного определения его концентрации в паренхиме печени или косвенно оценивали избыточное содержание железа в организме пациента в целом по концентрации ферритина в сыворотке крови. Однако метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) показал большую эффективность в определении концентрации железа в организме. В данной статье рассматриваются основные методики и принципы неинвазивной оценки содержания железа методом МРТ, а также их технические характеристики. **Ключевые слова:** магнитно-резонансная диагностика, магнитно-резонансная релаксометрия, T2*-картирование, перегрузка железом

Назарова Э.Э. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 158–163. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-158-163

Noninvasive assessment of iron overload by magnetic resonance imaging

E.E. Nazarova¹, D.A. Kupriyanov^{1, 2}, G.A. Novichkova¹, G.V. Tereshchenko¹

¹Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Ministry of Healthcare Russian Federation, Moscow
²Philips "Healthcare", Moscow

The assessment of iron accumulation in the body is important for the diagnosis of iron overload syndrome or planning and monitoring of the chelation therapy. Excessive iron accumulation in the organs leads to their toxic damage and dysfunction. Until recently iron estimation was performed either directly by liver iron concentration and/or indirectly by measuring of serum ferritin level. However, noninvasive iron assessment by Magnetic resonance imaging (MRI) is more accurate method unlike liver biopsy or serum ferritin level test. In this article, we demonstrate the outlines of non-invasive diagnostics of iron accumulation by MRI and its specifications.

Key words: magnetic resonance diagnostics, magnetic resonance relaxometry, T2* mapping, iron overload

Nazarova E.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 158–163.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-158-163

Контактная информация:
Назарова Эвелина Эдуардовна,
лаборант-исследователь,
врач-рентгенолог рентгенологического
отделения ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр
детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 31.03.2020

Accepted 22.06.2020

Correspondence:
Evelina E. Nazarova, research assistant,
radiologist of radiology department,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of Russian Federation
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: evelina.nazarova@fccho-moscow.ru

Перегрузка железом – клинический синдром, характеризующийся избыточным накоплением железа в организме и возникающий в результате генетически обусловленного, а также приобретенного его накопления вследствие неэффективного эритропоэза и/или частых заместительных трансфузий донорских эритроцитов для коррекции анемии [1]. Наследственный гемохроматоз характеризуется нарушением абсорбции железа клетками организма вследствие мутаций генов *HFE*, *HJV*, *TFR2*, *FPN1* или *HFEPC* [2]. Приобретенная перегрузка железом возникает в результате дефектов в метаболизме гема, длительной трансфузионной терапии донорскими эритроцитами или неэффективного эритропоэза, что приводит к накоплению железа в макрофагальных клетках печени, селезенки и костного мозга, а после их перенасыщения – к его отложениям в паренхиматозных клетках печени, поджелудочной железы, миокарда, гипофиза и вызывает ряд заболеваний,

таких как кардиомиопатия, цирроз печени, диабет, артрит и гипогонадизм [3–7].

До недавнего времени не существовало простой неинвазивной методики измерения концентрации железа в организме, которая бы достоверно указывала на перегрузку. Количественную оценку железа проводили косвенно с помощью определения сывороточного ферритина и/или прямо путем биопсии печени [8–9]. Однако оба метода имеют ряд ограничений, к примеру, на точность определения содержания железа по концентрации сывороточного ферритина влияют инфекционные, воспалительные и злокачественные процессы, а при использовании биоптата печени может развиться кровотечение из места биопсии и существует высокий риск заниженного значения при наличии фиброза (цирроза) печени [15]. Идея использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике перегрузки железом в организме была предложена в 1983 г. D. Stark и соавт., уже тогда было установлено,

что наличие избыточного количества железа в ткани ведет к потере интенсивности сигнала на магнитно-резонансных (МР)-изображениях [10]. Дальнейшие исследования подтвердили теорию относительно корреляции между степенью перегрузки железом и интенсивностью МР-сигнала [11–13]. В течение последнего десятилетия благодаря исследованиям L.J. Anderson и соавт. [14], T.G.St. Pierre и соавт. [15], Y. Gandon и соавт. [16], J.M. Alustiza и соавт. [5] и J.C. Wood и соавт. [17] стало доступно количественное определение железа в печени и миокарде. На сегодняшний день методы определения содержания железа при помощи МРТ активно используются для оценки эффективности хелаторной терапии у больных с перегрузкой железом различного генеза, а также входят в состав рекомендаций по диагностике перегрузки железом [18].

Цель настоящего обзора: рассмотреть основные методики и принципы неинвазивной оценки содержания железа методом МРТ и их технические характеристики.

Железо и магнитно-резонансная томография

В ферромагнетических веществах магнитные моменты связаны между собой и выстроены параллельно друг другу, вследствие чего атомы железа сильно укорачивают время релаксации магнитного поля [19]. Взаимодействие между высокомолекулярными комплексами железа (например, ферритином или гемосидерином) и молекулами воды приводит к

Рисунок 1
Влияние атомов железа на время релаксации ткани

Figure 1
The influence of iron on tissue relaxation time

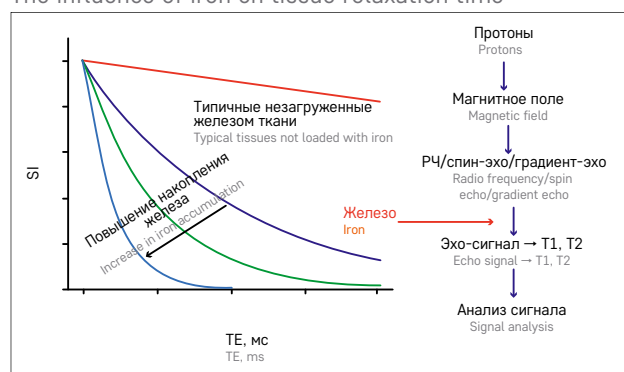
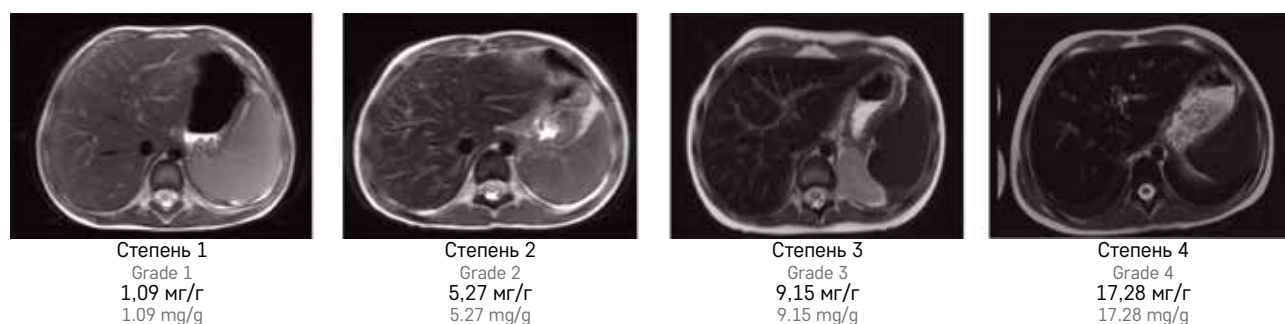


Рисунок 2
Влияние атомов железа на T2-ВИ в зависимости от тяжести перегрузки железом (собственные данные авторов)

Figure 2
The influence of iron on T2-weighted images (WI) based on the severity of iron overload (authors' own data)



быстрой расфазировке вектора поперечной намагниченности (т. е. к снижению значений времени T2- и T2*-релаксации) в тканях с избыточным содержанием железа, что определяется как снижение интенсивности сигнала от ткани (рисунок 1). На рисунке 2 продемонстрировано влияние атомов железа на T2-взвешенные изображения (ВИ) в зависимости от тяжести перегрузки железом. Считается, что последовательности быстрого градиентного эха (GRE) более чувствительны к неоднородностям магнитного поля, благодаря этому их чаще используют для количественной оценки перегрузки железом [20].

Методы МРТ для визуализации отложений железа в тканях условно можно разделить на 2 группы: метод отношения интенсивностей сигнала (SIR) и метод релаксометрии [21].

Метод отношения интенсивностей сигнала

Метод SIR основан на измерении интенсивности сигнала органа-мишени по отношению к жировой ткани или параспинальным мышцам путем очерчивания областей интереса (ROI) [12, 21]. Выбор ROI осуществляется с учетом следующих критериев: одинаковое количество пикселей, отсутствие мелких и крупных сосудов, которые могут вносить искажения в получаемые результаты; фиброза, который также является причиной возникновения артефактов на МР-изображениях и двигательных артефактов. Далее находят среднюю интенсивность сигнала, используя несколько ROI, выбранных с учетом данных критериев, а затем отношение интенсивностей сигнала в усредненных ROI к эталонной ткани. Гипоинтенсивная относительно параспинальных мышц печень указывает на перегрузку железом. При сильной перегрузке железом интенсивность сигнала печени ниже, чем у параспинальных мышц даже на изображениях, полученных с использованием последовательностей с ограниченной чувствительностью к перегрузке железом (например, T1-ВИ и изображения, взвешенные по протонной плотности (PD-ВИ)) [22].

Впервые данный метод был применен группой исследователей во главе с R.J. Hernandez с использованием последовательностей градиентного эха [23].

Наиболее широкое распространение получил протокол Y. Gandon и соавт., опубликованный в Lancet в 2004 г., включающий в себя 5 градиентных последовательностей с различными временами эхо (TE) (таблица 1) [16]. В исследовании принимали участие 139 пациентов, которым была проведена оценка концентрации железа в печени (LIC). Результаты были проверены на 174 пациентах с использованием контрольной группы, состоящей из 35 человек. Исследования, основанные на данном алгоритме, были проведены группами ученых по всему миру и показали хорошую корреляцию с результатами Y. Gandon и соавт. [16]. В аналогичной работе, проведенной J.M. Alústiza и соавт., была наглядно продемонстрирована зависимость интенсивности сигнала от перегрузки железом печени [5].

Использование алгоритма с отношением интенсивностей сигнала, полученным для последовательностей с различными TE, позволило расширить диапазон обнаружения концентрации железа до 19,5 мг/г сухого веса, что невозможно при использовании только одной последовательности вследствие потери чувствительности к тяжелой перегрузке железом, которая характеризуется небольшим временем релаксации [21].

Главным преимуществом данной методики является простота ее выполнения и наименьшее количество постобработки. Ограничениями служат невозможность точной оценки перегрузки железом свыше 19,5 мг/г сухого веса, завышение значений концентрации железа у пациентов с легкой и умеренной перегрузкой железом печени, а также возможные патологические изменения эталонных тканей, например параспинальных мышц [24].

Метод релаксометрии

Метод релаксометрии включает в себя расчет карт T2 или R2 (спин-эхо-последовательность) и T2* или R2* (GRE-последовательность) путем получения нескольких изображений с TE [25].

T2*-релаксация лежит в основе многих МР-методов визуализации, например изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI), перфузионных изображений, функциональной МРТ. T2*-режим используется для визуализации кровотоков, кальцинатов, отложений железа в различных тканях и областях интереса. Под действием радиочастотного импульса вектор намагниченности поворачивается в поперечную плоскость [27]. В последовательности GRE нет рефокусированного 180° импульса и, соответственно, нет возможности избавиться от эффекта расфазировки. Таким образом, поперечную релаксацию в последовательностях GRE (т. е. T2*-релаксацию) можно рассматривать как сочетание «истинной» T2-релаксации и релаксации, обусловленной неоднородностью магнитного поля.

Таблица 1

Метод SIR по протоколу Y. Gandon и соавт. [16]. Представлены параметры последовательностей: T1-ВИ, PD-ВИ, T2-ВИ, T2*-ВИ – с большим TE и T2**+ВИ – с очень большим TE для определения содержания железа в печени

Table 1

SIR method according to the research of Y. Gandon et al. [16]. The table shows the parameters of the sequences for the liver iron assessment: T1-WI, PD-WI (proton-weighted image), T2-WI, T2*-WI – with a high TE (echo time) and T2**+WI – with a highly TE)

GRE-последовательность GRE-sequences	TR, мс TR, ms	TE, мс TE, ms	PA (°)
T1-ВИ T1-WI	120	4	90
PD-ВИ PD-WI	120	4	20
T2-ВИ T2-WI	120	9	20
T2*-ВИ T2*-WI	120	14	20
T2**+ВИ T2**+WI	120	21	20

В основе получения релаксометрических изображений лежит последовательность мультифазного GRE с малыми параметрами времени повторения (TR) и TE, благодаря которым получаются изображения с низкими сигналом и контрастом, а получение изображения занимает менее 1 сек. Первым подается 180° инвертирующий импульс и далее несколько дополнительных частичных радиочастотных (РЧ) импульсов (α) для возбуждения протонов, повторяющихся в зависимости от заданных параметров за 1 период TR. Использование частичных РЧ-сигналов сокращает длительность возбуждающих импульсов и время считывания, что уменьшает общее время сканирования. Быстрый мультипланарный режим позволяет получать данные для нескольких срезов в течение 1 периода TR.

Методики подсчета железа, основанные на T2*-релаксации, быстрее и более чувствительны к низким концентрациям железа, чем T2-релаксации, но имеют больше артефактов восприимчивости [21, 26]. Количественную оценку содержания железа методом релаксометрии можно проводить путем расчета значений времен релаксации T2 и T2* или их скоростей – R2 и R2* соответственно, которые являются обратными величинами значений времен релаксации.

Метод релаксометрии для расчета T2*-карт печени и миокарда впервые был предложен L.J. Anderson и соавт. и заключался в получении изображений с градиентным эхом при 8 различных TE [14]. На рисунке 3 представлен способ получения изображений с использованием последовательности T2*-GRE при 16 различных TE.

Визуализация отложений железа, основанная на принципах МР-релаксометрии, заключается в измерении значения T2*-релаксации в ROI путем получения нескольких T2*-ВИ одного и того же среза, но с

различными значениями TE. Значение времени T2*-релаксации зависит от начала и скорости расфазировки вектора суммарной поперечной намагниченности. Скорость расфазировки вектора суммарной намагниченности зависит от нескольких факторов: спин-спинового взаимодействия, магнитной восприимчивости, эффекта химического сдвига, неоднородности магнитного поля. Взаимодействие между высокомолекулярными комплексами железа (например, ферритином и гемосидерином) и молекулами воды приводит к ускорению расфазировки вектора суммарной поперечной намагниченности, что ведет к потере интенсивности МР-сигнала в ткани.

Преимущество данной методики заключается в том, что существует доказанная многими авторами линейная корреляция между значениями скорости релаксации R2* и LIC, полученной атомно-абсорбционным исследованием содержания железа в биоптате печени. Это делает T2*-релаксometriю надежной методикой неинвазивной количественной оценки перегрузки железом печени (рисунки 4) [28–30].

Однако, как и у описанных ранее методик, у T2*-релаксometriи есть ограничение по минимальному первому времени эхо, которое не позволяет точно определить перегрузку железом печени при LIC более 25 мг/г сухого веса [26]. Это ограничение растет с увеличением напряженности постоянного магнитного поля, которое укорачивает время T2*-релаксации [30]. Последовательности с ультракороткими TE позволяют обойти это ограничение,

Таблица 2

Стадирование перегрузки железом по данным 1,5T и 3T МР-томографов, основанное на корреляции интенсивности сигнала (T2*-значений) и LIC по исследованию биоптата печени у пациентов с различной степенью перегрузки железом (собственные данные авторов, LIC – по данным P.T. Telfer и соавт. [32])

Table 2

Staging of the iron overload according to the data of 1.5T and 3T MRI scanners, based on the correlation of MR signal intensity (T2* values) and LIC by liver biopsy study of a patients with different grades of iron overload (authors' own data, LIC according to P.T. Telfer, et al. [32])

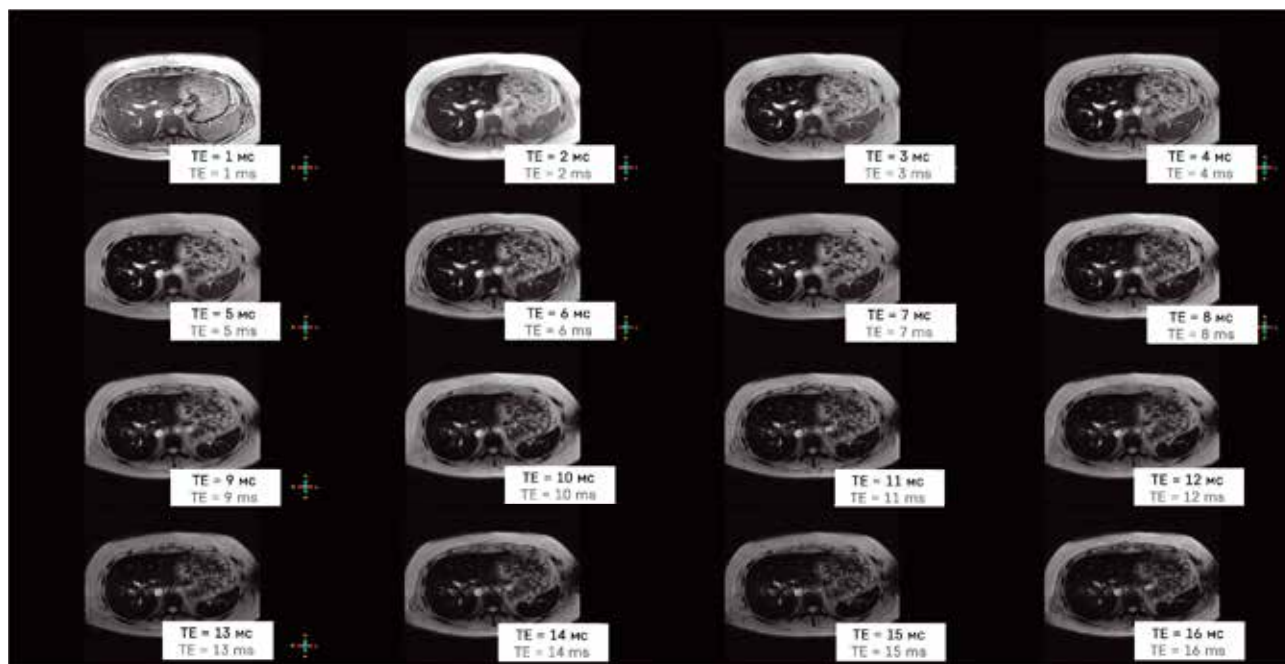
Гистологическая степень гемосидероза печени Histological grade of hepatic hemosiderosis	T2*, мс T2*, ms	LIC, мг/г сухого веса (по результатам исследования биоптата печени [32]) LIC, mg/g dry weight (according to liver biopsy findings [32])
Для 1,5T МР-томографа For 1.5T MRI scanner		
Степень 1 Grade 1	8–20	0,1–2,0
Степень 2 Grade 2	4–8	2,0–7,0
Степень 3 Grade 3	2–4	7,0–15,0
Степень 4 Grade 4	0–2	> 15
Для 3T МР-томографа For 3T MRI scanner		
Степень 1 Grade 1	> 7	0,1–2,0
Степень 2 Grade 2	2,5–7	2,0–7,0
Степень 3 Grade 3	1–2,5	7,0–15,0
Степень 4 Grade 4	0–1	> 15

Рисунок 3

Перегрузка железом печени. Аксиальные T2*-GRE-изображения, полученные с TE от 1 до 16 мс. Отмечается снижение интенсивности сигнала в печени с увеличением TE, что свидетельствует о перегрузке железом (собственные данные авторов)

Figure 3

Liver iron overload. Axial T2*-GRE images generated with TE from 1 up to 16 ms. The decrease of signal intensity in the liver with an increase of TE may indicate the iron overload (authors' own data)



что делает их пригодными для оценки в том числе и тяжелой перегрузки железом печени – LIC более 25 мг/г сухого веса [31].

Практическое применение количественной магнитно-резонансной томографии в оценке перегрузки железом

Методы количественного определения содержания железа при помощи МРТ могут использоваться для оценки мониторинга избыточного железа в печени и корректирования проводимой хелаторной терапии. На рисунке 5 представлен пример эффективного применения хелаторной терапии и ее контроль с помощью T2*-релаксометрии. Мониторинг

Рисунок 4

Калибровочная прямая между значениями LIC, полученными методом релаксометрии, и исследованием содержания железа в биоптате печени для 55 пациентов (заимствовано из статьи Э.Э. Назаровой и соавт. [28])

Figure 4

The calibration line of the LIC values obtained by the relaxometry method and liver biopsy data for iron assessment based on the results of 55 patients (adapted from the article of E.E. Nazarova et al. [28])

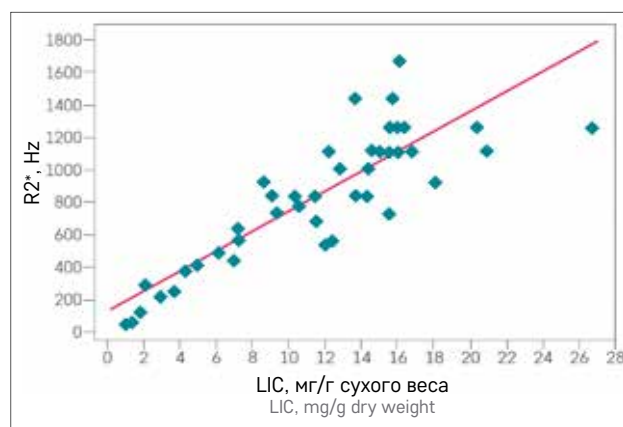
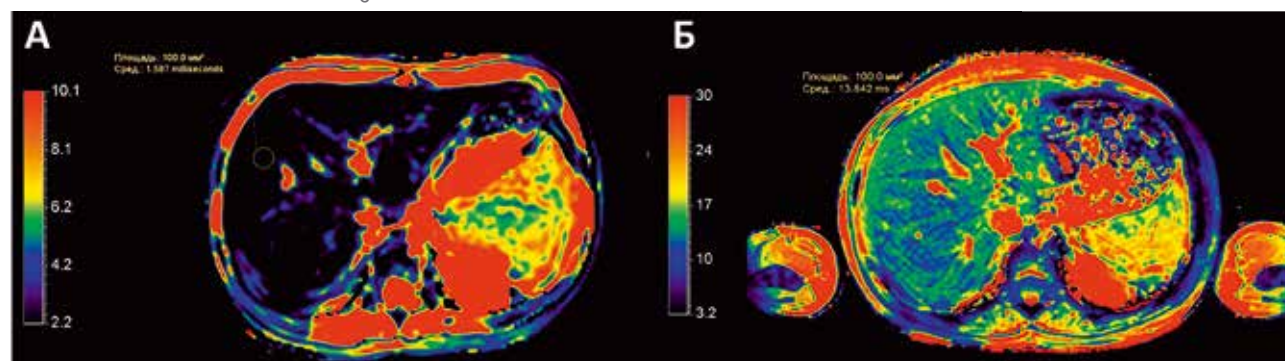


Рисунок 5

Положительный эффект применения хелаторной терапии в течение 3 лет у пациентки с бета-талассемией. Представлены релаксометрические изображения с 3Т МР-томографа: А – релаксометрическая карта печени до лечения, T2* = 1,6 мс, что соответствует перегрузке железом умеренной степени (grade 3); Б – релаксометрическая карта печени после лечения, T2* = 13,8 мс, перегрузка железом отсутствует (grade 1). Собственные данные авторов

Figure 5

A positive effect of chelation therapy administered for 3 years in a patient with beta-thalassemia. Relaxometric maps of 3T MRI scanners are presented: A – relaxometric map of the liver before the chelation therapy, T2* = 1.6 ms, which is relating to moderate iron overload (grade 3); Б – relaxometric map of the liver after the chelation therapy, T2* = 13.8 ms, no iron overload (grade 1). Authors' own data



перегрузки железом рекомендован пациентам, находящимся на регулярной трансфузионной терапии, и в настоящий момент основан на оценке LIC по данным МРТ (таблица 2). В таблице 2 представлено стадирование перегрузки железом по данным 1,5Т и 3Т МР-томографов, используемое в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, основанное на исследовании корреляции интенсивности сигнала (T2*-значений) и LIC биоптата печени у пациентов с различной степенью перегрузки железом [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МРТ – неинвазивный и легкодоступный метод количественного определения содержания железа в органах и тканях. МРТ позволяет проводить комплексную оценку железа во всем органе, а за счет неинвазивности – без риска возникновения послеоперационных осложнений.

Метод SIR быстрее, чем метод релаксометрии, но лишен широкого спектра оценки содержания железа и менее точен.

Таким образом, МРТ-релаксометрия является методом выбора для количественной оценки содержания железа в органах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Nazarova E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0014-9345>

Kupriyanov D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5662-896X>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Литература

1. Brittenham G.M., Badman D.G. Noninvasive measurement of iron: Report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003; 101 (1): 15–9. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1723
2. Hanson E.H., Imperatore G., Burke W. *HFE* gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (3): 193–206. DOI: 10.1093/aje/154.3.193
3. Siegelman E.S., Mitchell D.G., Rubin R., Hann H.W., Kaplan K.R., Steiner R.M., et al. Parenchymal versus reticuloendothelial iron overload in the liver: distinction with MR imaging. *Radiology* 1991; 179 (2): 361–6. DOI: 10.1148/radiology.179.2.2014275
4. Kondur A.K., Li T., Vaitkevicius P., Afonso L. Quantification of myocardial iron overload by cardiovascular magnetic resonance imaging T2* and review of the literature. *Clin Cardiol* 2009; 32 (6): E55–9. DOI: 10.1002/clc.20310
5. Alustiza J.M., Artetxe J., Castiella A., Agirre C., Emparanza J.I., Otazua P., et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology* 2004; 230 (2): 479–84. DOI: 10.1148/radiol.2302020820
6. Au W.-Y., Lam W.W.-M., Chu W., Tam S., Wong W.-K., Liang R., Ha S.-Y. A T2* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload in thalassemia major. *Haematologica* 2008; 93 (1): 116–9. DOI: 10.3324/haematol.11768
7. Wood J.C., Noetzel L., Hyderi A., Joukar M., Coates T., Mittelman S. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1202: 123–8. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2010.05545.x
8. Bacon B.R., Adams P.C., Kowdley K.V., Powell L.W., Tavill A.S. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 (1): 328–43. DOI: 10.1002/hep.24330
9. Villeneuve J.-P., Bilodeau M., Lepage R., Côté J., Lefebvre M. Variability in hepatic iron concentration measurement from needle-biopsy specimens. *J Hepatol* 1996; 25 (2): 172–7. DOI: 10.1016/s0168-8278(96)80070-5
10. Stark D.D., Bass N.M., Moss A.A., Bacon B.R., McKerrow J.H., Cann C.E., et al. Nuclear magnetic resonance imaging of experimentally induced liver disease. *Radiology* 1983; 148 (3): 743–51. DOI: 10.1148/radiology.148.3.6192464
11. Gomori J.M., Horev G., Tamary H., Zandback J., Kornreich L., Zaizov R., et al. Hepatic iron overload: quantitative MR imaging. *Radiology* 1991; 179 (2): 367–9. DOI: 10.1148/radiology.179.2.2014276
12. Hernando D., Levin Y.S., Sirlin C.B., Reeder S.B. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. *J Magn Reson Imaging* 2014; 40 (5): 1003–21. DOI: 10.1002/jmri.24584
13. Rocchi E., Cassanelli M., Borghi A., Pao-lillo F., Pradelli M., Casalgrandi G., et al. Magnetic resonance imaging and different levels of iron overload in chronic liver disease. *Hepatology* 1993; 17 (6): 997–1002.
14. Anderson L.J., Holden S., Davis B., Prescott E., Charrier C.C., Bunce N.H., et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22 (23): 2171–9. DOI: 10.1053/euhj.2001.2822
15. St Pierre T.G., Clark P.R., Chua-Anusorn W. Single spin-echo proton transverse relaxometry of iron loaded liver. *NMR Biomed* 2004; 17 (7): 446–58. DOI: 10.1002/nbm.905
16. Gandon Y., Olivie D., Guyader D., Aube C., Oberti F., Sebillle V., et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363 (9406): 357–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15436-6
17. Wood J.C., Enriquez C., Ghugre N., Tyzka J.M., Carson S., Nelson M.D., et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005; 106 (4): 1460–5. DOI: 10.1182/blood-2004-10-3982
18. Cario H., Grosse R., Janssen G., Jarisch A., Meerpohl J., Strauss G. Guidelines for diagnosis and treatment of secondary iron overload in patients with congenital anemia. *Klin Padiatr* 2010; 222 (6): 399–406. DOI: 10.1055/s-0030-1265178
19. Akhan O., Akpinar E., Karcaaltincaba M., Haliloglu M., Akata D., Karaosmanoglu A.D., et al. Imaging findings of liver involvement of Wilson's disease. *Eur j radiol* 2009; 69 (1): 147–55. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.09.029
20. Chavhan G.B., Babyn P.S., Thomas B., Shroff M.M., Haacke E.M. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics* 2009; 29 (5): 1433–49. DOI: 10.1148/rg.295095034
21. Argyropoulou M.I., Astrakas L. MRI evaluation of tissue iron burden in patients with β -thalassaemia major. *Pediatr Radiol* 2007; 37 (12): 1191–200. DOI: 10.1007/s00247-007-0567-1
22. Labranche R., Gilbert G., Cerny M., Vu K.-N., Soulières D., Olivie D., et al. Liver iron quantification with MR imaging: a primer for radiologists. *Radiographics* 2018; 38 (2): 392–412. DOI: 10.1148/rg.2018170079
23. Hernandez R.J., Sarnaik S.A., Lande I., Aisen A.M., Glazer G.M., Chenevert T., et al. MR evaluation of liver iron overload. *J comput assis tomogr* 1988; 12 (1): 91–4. DOI: 10.1097/00004728-198801000-00017
24. Paisant A., Boulic A., Bardou-Jacquet E., Bannier E., D'assignies G., Lainé F., et al. Assessment of liver iron overload by 3T MRI. *Abdom Radiol (NY)* 2017; 42 (6): 1713–20. DOI: 10.1007/s00261-017-1077-8
25. Carneiro A.A.O., Vilela G.R., De Araujo D.B., Baffa O. MRI relaxometry: methods and applications. *Braz J Phys* 2006; 36 (1A): 9–15.
26. Serai S.D., Fleck R.J., Quinn C.T., Zhang B., Podberesky D.J. Retrospective comparison of gradient recalled echo R2* and spin-echo R2 magnetic resonance analysis methods for estimating liver iron content in children and adolescents. *Pediatr Radiol* 2015; 45 (11): 1629–34. DOI: 10.1007/s00247-015-3378-9
27. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине: основной учебник Европейского форума по магнитному резонансу. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003.
28. Назарова Э.Э., Терещенко Г.В., Абакумов М.А., Сманцер В.А., Куприянов Д.А., Сметанина Н.С. Методика проведения T2*-картирования печени у пациентов с вторичной перегрузкой железом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (3): 23–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-23-27
29. Wood J.C. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014 (1): 210–5. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.210
30. Назарова Э.Э., Терещенко Г.В., Куприянов Д.А., Сметанина Н.С., Новичкова Г.А.. 1,5T или 3T – что выбрать на первом этапе оценки перегрузки железом печени у детей? *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2020; 10 (1): 124–32. DOI: 10.21569/2222-7415-2020-10-1-124-132
31. Krafft A.J., Loeffler R.B., Song R., Tipirneni-Sajja A., McCarville M.B., Robson M.D., et al. Quantitative ultrashort echo time imaging for assessment of massive iron overload at 1.5 and 3 Tesla. *Mag Reson Med* 2017; 78 (5): 1839–51. DOI: 10.1002/mrm.26592
32. Telfer P.T., Prestcott E., Holden S., Walker M., Hoffbrand A.V., Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110 (4): 971–7. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02298.x