

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77

Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей

Н.А. Кривенцова, Г.В. Терещенко

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

Апластическая анемия – жизнеугрожающее состояние, характеризующееся угнетением всех ростков кроветворения в костном мозге. Опустьевшие межтрабекулярные пространства замещаются жировой тканью. Современные методики оценки фракции жира при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют улавливать эти изменения. Фракция жира оценивается как отношение интенсивности МР-сигнала жира к сумме МР-сигналов жира и воды. Цель исследования – оценить диагностическую значимость измерения фракции жира в костном мозге у пациентов с апластической анемией младше 18 лет. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 66 пациентов в возрасте младше 18 лет. Контрольную группу составили 33 здоровых ребенка, средний возраст – $13,03 \pm 2,83$ года. В основную группу вошли 33 пациента с подтвержденным диагнозом «апластическая анемия», средний возраст – $12,31 \pm 4,39$ года. Исследование выполнялось в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на томографе Philips Achieva 3.0T с использованием последовательности mDixon-quant на область подвздошных костей и поясничных позвонков. По данным МРТ фракция жира в костном мозге у детей с апластической анемией была значительно выше, чем у здоровых добровольцев. Средние показатели в подвздошных костях у пациентов с апластической анемией составили $82,62 \pm 10,92\%$ и в позвонках L4, L5 – $73,52 \pm 17,52\%$. В контрольной группе данные показатели в тех же точках составили $51,04 \pm 11,41\%$ и $31,43 \pm 10,61\%$ соответственно. При сравнении в одинаковых точках была получена статистически значимая разница ($p < 0,01$). Исследование фракции жира в костном мозге методом МРТ позволяет выявить снижение клеточности костного мозга у пациентов младше 18 лет с апластической анемией по сравнению со здоровыми детьми.

Ключевые слова: фракция жира, магнитно-резонансная томография, педиатрия, гематология

Кривенцова Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 73–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77

Bone marrow cellularity assessment using magnetic resonance imaging in children with aplastic anemia

N.A. Kriventsova, G.V. Tereshchenko

The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Aplastic anemia is a life-threatening condition characterized by the suppression of all hematopoietic lineages in the bone marrow. Empty intertrabecular spaces are replaced by adipose tissue. With modern MR techniques for assessing fat fraction, it has become possible to capture these changes. The fat fraction is estimated as the ratio of the signal intensity from fat to the sum of the fat and water signals. Aim of the study: to assess the diagnostic value of bone marrow fat fraction quantification in patients aged < 18 years with aplastic anemia. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 66 participants aged under 18 years. A control group consisted of 33 healthy subjects with a mean age of 13.03 ± 2.83 years. A group of interest included 33 children with a confirmed diagnosis of aplastic anemia, with a mean age of 12.31 ± 4.39 years. The study was carried out at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; all scanning was performed on a Philips Achieva 3.0T MRI scanner using the mDixon-quant sequence in the iliac bones and lumbar vertebrae. Our results showed that bone marrow fat fraction was significantly higher in the aplastic anemia group than in the controls. In the patients with aplastic anemia, the mean fat fraction values in the iliac bones and in the L4, L5 vertebrae were $82.62 \pm 10.92\%$ and $73.52 \pm 17.52\%$, respectively. In the control group, the mean fat fraction values for these sites were $51.04 \pm 11.41\%$ and $31.43 \pm 10.61\%$, respectively. We found a significant difference in fat fraction values for the same sites between the groups ($p < 0.01$). Bone marrow fat fraction quantification by MRI allows for the detection of decreased cellularity of the marrow in patients under 18 years of age with aplastic anemia compared to healthy children.

Key words: fat fraction, magnetic resonance imaging, pediatrics, hematology

Kriventsova N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (1): 73–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77

Апластическая анемия (АА) – это гематологическое заболевание, основной гистологической характеристикой которого является выраженное снижение клеточности кроветворного

костного мозга вплоть до аплазии с увеличением количества адипоцитов [1]. Первый пик заболеваемости приходится на подростков и молодых взрослых, второй пик – на пожилых пациентов. Среди жителей

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.12.2022
Принята к печати 30.01.2023

Контактная информация:

Кривенцова Наталья Алексеевна,
врач-рентгенолог, лаборант-исследователь
отдела лучевой диагностики
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nataliya.krivencova@fccho-moscow.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 22.12.2022

Accepted 30.01.2023

Correspondence:

Natalia A. Kriventsova,
a radiologist and a research technician
at the Department of Diagnostic Radiology
at the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: nataliya.krivencova@fccho-moscow.ru

Европы и Северной Америки частота встречаемости составляет около 2 заболевших на 1 млн населения, тогда как в азиатских странах этот показатель может увеличиваться в 3 раза [2].

В большинстве случаев этиология заболевания неизвестна. Основными методами лечения в настоящий момент являются иммуносупрессивная терапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Основным диагностическим критерием является наличие аплазии/гипоплазии костного мозга по данным гистологического исследования трепанобиоптата [3]. Трепанобиопсия – это инвазивная процедура, которая заключается во взятии образца губчатой кости. У детей трепанобиопсия проводится всегда с использованием анестезиологического пособия и только из гребней подвздошных костей с обеих сторон [4].

Клеточность костного мозга как соотношение клеток гемопоэтического ряда и клеток жира может быть представлена как химическая модель распределения элементов жира, воды и белка. Костный мозг содержит до 40% жира, до 40% воды и около 20% белка [5]. Все эти параметры могут быть оценены при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ). Жир и вода – это две преобладающие составляющие, которые косвенно свидетельствуют о клеточности костного мозга.

Основным методом МРТ, позволяющим оценить соотношение жира и воды в любой структуре организма, является метод Диксона. В его основе лежит разница в фазовой частоте прецессии молекул воды и жира в постоянном магнитном поле. Детекция сигнала в фазе и в противофазе позволяет вычислить сигнал только воды и только жира. Рассчитанное соотношение жира и суммы сигналов жира и воды с учетом поправки на T2*-релаксацию называется фракцией жира [6].

Оценка фракции жира в органах и тканях, в том числе в костном мозге, – развивающаяся тема, которая описывается в норме и при различных патологических состояниях [7]. В настоящее время представлены данные изменения параметров МРТ костного мозга у пациентов взрослого возраста с болезнью Гоше и с множественной миеломой [8]. В детской популяции опубликованы результаты МРТ костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9, 10].

Цель настоящего исследования – оценить диагностическую значимость измерения фракции жира в костном мозге у пациентов с АА младше 18 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты

Все пациенты и/или их законные представители подписали письменное согласие на участие в

исследовании. Данная работа одобрена независимым этическим комитетом, утверждена решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и соответствует Этическому кодексу Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация) для исследований с участием людей.

В исследование включены 66 пациентов. Основную группу составили 33 ребенка (18 девочек и 15 мальчиков) с клинически и гистологически установленным диагнозом АА в возрасте от 0 до 18 лет (медиана возраста 11,9 года (5–17 лет)). Контрольная группа состояла из 33 здоровых добровольцев (17 мальчиков и 16 девочек) в возрасте от 0 до 18 лет (медиана возраста 13,9 года (6–17 лет)) без гематологических и онкологических заболеваний в анамнезе. Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр Parameter	Группа пациентов с АА Aplastic anemia (AA) group	Группа контроля Control group
Число пациентов Number of patients	33	33
Соотношение мальчики/девочки Male-female ratio	18/15	17/16
Медиана возраста, годы Median age, years	12,95	13,9
Возраст (среднее значение + стандартное отклонение), годы Age (mean value + standard deviation), years	12,31 ± 4,39	13,03 ± 2,83

Протокол магнитно-резонансной томографии

МРТ-исследование проводилось на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на томографе Philips Achieva dStream 3T (Philips Healthcare, Best, Нидерланды) с 32-канальной приемной брюшной катушкой FlexCoverage. Представленный протокол МРТ включал изображения с использованием последовательности mDixon-quant, выполненные в коронарной плоскости с захватом костей таза и поясничного отдела позвоночника. Исследуемая импульсная градиентная последовательность регистрировалась со следующими параметрами: время повторения (TR) – 11 мс, 6 времен эхо (TE), минимальное TE (TE1) – 1,2 мс, интервал (ΔTE) – 0,8 мс; угол опрокидывания (FA) – 3° (для минимизации эффекта влияния T1-взвешенности); количество срезов – 35, толщина среза – 4 мм с зазором, составляющим –2 мм; поле обзора (FOV) – 360 × 360 мм², размер вокселя при регистрации – 3,5 × 3,5 × 4,0 мм, при реконструкции – 2,5 × 2,5 × 2,0 мм; частотное кодирование в направлении А/Р в целях снижения количества артефактов от дыхания пациента; коэффициент ускорения SENSE –

2. Время сканирования – 1 мин 6 с. Получение карт распределения фракции жира осуществлялось автоматически на МРТ-консоли с использованием 7-пиковой жировой модели, а также с учетом необходимых поправок на T2*-взвешенность.

Зоны интереса (ROI) площадью 150 мм² для измерения фракции жира в костном мозге отмечались в телах подвздошных костей слева и справа (Ilium L, Ilium R), а также в области тел позвонков L4 и L5, избегая области сосудов, кортикального слоя кости, а также зоны возможных артефактов (рисунк 1).

Статистический анализ

Для выполнения статистической обработки данных использовались программы Jamovi 1.1.9.0.25 (the jamovi project (2021), version 1.6 (Computer Software, <https://www.jamovi.org>) и Excel 2016 (Microsoft, США). Проверка выборок на нормальность проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилка. Для определения значимости различий между основной и контрольной группами был использован параметрический t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при $p < 0,01$, все p -значения были двусторонними.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования фракции жира в костном мозге отражены в таблице 2 и на рисунке 2. Среднее значение фракции жира в костном мозге

Таблица 2

Фракция жира в костном мозге по данным МРТ в различных зонах исследования у пациентов обеих групп

Table 2

MR-based bone marrow fat fraction at different sites measured in the patients of both groups

Параметр Parameter	Группа пациентов с АА Group of patients with AA	Группа контроля Control group	p
Фракция жира в теле правой подвздошной кости ($m \pm SD$), % Fat fraction in the body of the right iliac bone ($m \pm SD$), %	83,67 \pm 10,19	51,69 \pm 10,59	<0,01
Фракция жира в теле левой подвздошной кости ($m \pm SD$), % Fat fraction in the body of the left iliac bone ($m \pm SD$), %	81,57 \pm 11,64	50,38 \pm 12,23	<0,01
Фракция жира в теле позвонка L4 ($m \pm SD$), % Fat fraction in the body of the L4 vertebra, %	73,17 \pm 17,83	30,86 \pm 9,54	<0,01
Фракция жира в теле позвонка L5 ($m \pm SD$), % Fat fraction in the body of the L5 vertebra, %	73,87 \pm 17,31	31,99 \pm 11,67	<0,01

здоровых добровольцев по всем зонам интереса составило 41%. В группе пациентов с АА этот показатель выражено увеличивался. Усредненное значение фракции жира в костном мозге во всех зонах интереса – 78%.

Возраст и значения фракции жира в костном мозге подчинялись закону нормального распределения данных. При сравнении возрастных пока-

Рисунок 1

Пример расположения ROI в области подвздошных костей и тел позвонков на картах фракции жира: А – в группе здоровых добровольцев; Б – в группе пациентов с АА

Figure 1

An example of regions of interest (ROI) in the ilium and vertebral bodies on a fat fraction map: A – in the group of healthy volunteers; Б – in the group of patients with AA

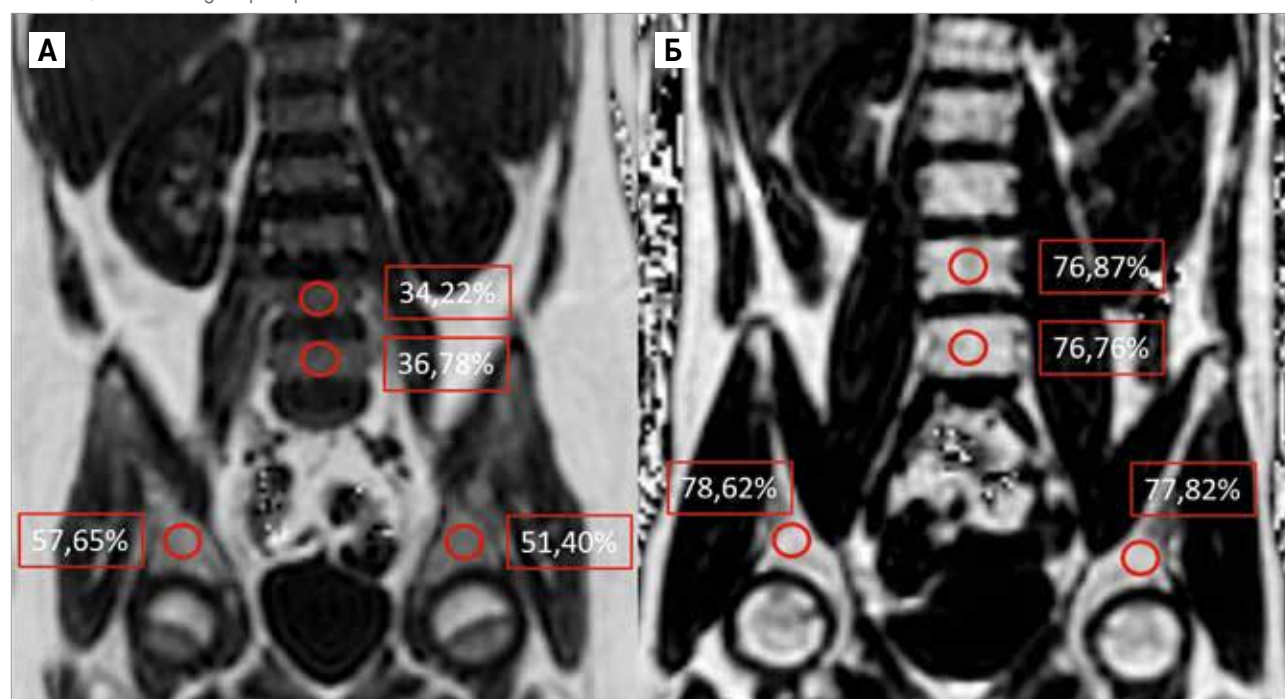


Рисунок 2

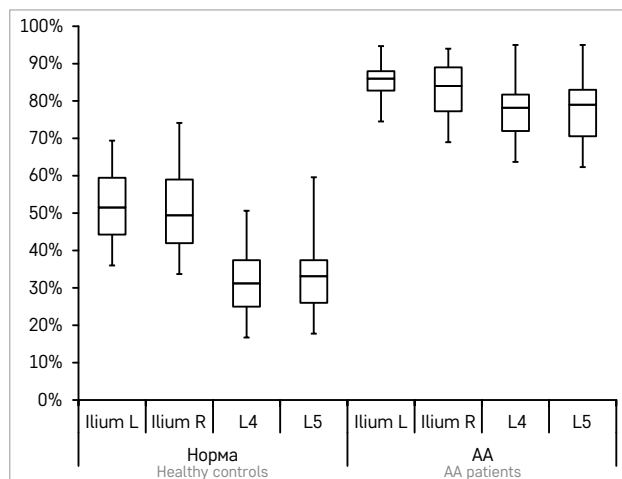
Значения фракции жира в костном мозге у пациентов с АА и в группе контроля

Ilium L – тело левой подвздошной кости; Ilium R – тело правой подвздошной кости; L4 – тело 4-го поясничного позвонка; L5 – тело 5-го поясничного позвонка

Figure 2

Bone marrow fat fraction values in the patients with AA and in the control group

Ilium L – the body of the left ilium; Ilium R – the body of the right ilium; L4 – the body of the 4th lumbar vertebra; L5 – the body of the 5th lumbar vertebra



зателей детей из обеих групп не было выявлено достоверной разницы ($p < 0,05$).

При попарном сравнении показателей фракции жира в каждом выбранном ROI между группой здоровых добровольцев и группой пациентов с АА при помощи t-критерия Стьюдента были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,01$) (рисунок 2). Однако при сравнении показателей фракции жира внутри каждой группы у здоровых добровольцев были выявлены различия в подвздошных костях и в позвонках ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с АА этот показатель во всех костных структурах не отличался ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе впервые в детской популяции были выявлены изменения относительного количества фракции жира в костном мозге у пациентов с АА при помощи последовательности mDixon-quant. Мы выявили статистически значимые отличия показателя фракции жира в костном мозге во всех точках наблюдения при сравнении пациентов с АА и здоровых добровольцев. Схожие данные были получены в исследовании взрослых пациентов с таким же диагнозом. В исследовании Z. Zeng и соавт. была получена статистически значимая разница между показателями фракции жира у пациентов с АА, средний возраст которых составил $42,25 \pm 14,39$ года в сравнении со здоровыми добровольцами сходной возрастной группы [11]. В описанном исследовании изменения также проводились в области тел

подвздошных костей, средний показатель в группе пациентов с АА составил $79,46 \pm 15\%$. Показатели фракции жира в контрольной группе были несколько выше, чем в нашей выборке, – $65,50 \pm 14,73\%$. Это связано с тем, что с возрастом в норме кроветворный костный мозг подвергается жировому замещению. При помощи магнитно-резонансной спектроскопии было показано, что в группах здоровых добровольцев от 11 лет до 61 года, распределенных по возрасту с интервалом в 10 лет, количество жира в костном мозге увеличивается с 23 до 60% [12].

В нашем исследовании были выбраны зоны интереса в подвздошных костях и телах позвонков по нескольким причинам. Во-первых, в соответствии с рекомендациями трепанобиопсии у детей выполняются только из гребней подвздошных костей, тогда как у взрослых образец костного мозга может быть взят из грудины [4]. Во-вторых, подвздошные кости и позвонки – это кости осевого скелета, в которых жировая инволюция в отличие от трубчатых костей происходит довольно поздно [13]. И, в-третьих, область малого таза – это область сканирования, для которой в меньшей степени характерны артефакты от дыхания пациента.

Поясничные позвонки – это область крайне труднодоступная для биопсии, однако хорошо видимая на МРТ-изображениях. Их включение в зону сканирования и анализ показателей фракции жира в телах позвонков L4, L5 у контрольной группы показывает, что клеточность костного мозга в них в норме несколько выше, чем в позвонках, так как было зарегистрировано статистически значимое снижение фракции жира костного мозга в телах позвонков относительно тел подвздошных костей. В то время как при патологическом процессе клеточность снижается диффузно во всем костном мозге всех костей осевого скелета. Об этом свидетельствует отсутствие статистической разницы между показателями фракции жира в разных костных структурах у пациентов с АА. Схожие данные на меньшей выборке здоровых детей были ранее опубликованы при МРТ-исследовании костного мозга пациентов с острым лимфобластным лейкозом [9, 10].

Рутинные T1- и T2-взвешенные изображения могут натолкнуть врача на мысли об изменениях в костном мозге, но не дают возможности точно количественно определить его состояние [9]. Магнитно-резонансная спектроскопия – информативный, но очень требовательный для определения места установки вокселя, долгий по времени сканирования и постобработки метод, который, помимо этого, не дает возможности за одно сканирование оценить состояние более чем одной кости [14]. Альтернативный метод диагностики – позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с фтордезок-

сиглюкозой. Метаболическая активность костного мозга у больных АА снижена по сравнению со здоровыми добровольцами и пациентами с другими заболеваниями [15]. Данный метод имеет ограничения ввиду высокой лучевой нагрузки и необходимости введения радиофармпрепарата.

Публикации в литературе и наши данные свидетельствуют о чувствительности метода МРТ к изменению клеточности костного мозга. МРТ является неинвазивным методом с высоким пространственным и временным разрешением. Одно сканирование позволяет получить информацию обо всех костях, попавших в зону сканирования. Длительность одной последовательности составляет около 1 мин. Возможность синхронизации с дыханием пациента позволяет исследовать любую область организма пациента. Толщина среза в 4 мм с зазором –2 мм позволяет получить также хорошее качество изображения, на котором легко определить все костные структуры.

Ограничением выполненного исследования является малое число пациентов, набранных только в одном учреждении. Помимо этого, не было выполнено

сравнение данных МРТ с гистологическими данными по результатам трепанобиопсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика mDixon-quant может эффективно оценивать содержание фракции жира в костных структурах. Фракция жира костного мозга может стать неинвазивным маркером аплазии кроветворения у пациентов с АА.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья финансировалась в рамках гранта Российского научного фонда №22-25-00553 «Новые МРТ-технологии в исследовании тканевых характеристик костного мозга при апластической анемии: возможности контроля эффективности терапии и сравнение с результатами гистопатоморфологии».

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kriventsova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4164-004X>

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

Литература

1. Криволапов Ю.А. Биопсии костного мозга: научно-практическое издание. М.: Практическая медицина; 2014.
2. Кривенцова Н.А., Куприянов Д.А., Меньшиков П.Е., Терещенко Г.В. МР-биомаркер изменений костного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2020; 10 (4): 159–68. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-159-168
3. Hartung H.D., Olson T.S., Bessler M. Acquired aplastic anemia in children. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60 (6): 1311–36. DOI: 10.1016/j.pcl.2013.08.011
4. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению приобретенной апластической анемии у детей. М.; 2015.
5. Криволапов А.Г. Технические аспекты выполнения трепанобиопсий костного мозга. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2014; 7 (3): 290–5.
6. Chan B.Y., Gill K.G., Rebsamen S.L., Nguyen J.C. MR Imaging of Pediatric Bone Marrow. *Radiographics* 2016; 36 (6): 1911–30. DOI: 10.1148/rg.2016160056
7. Guerini H., Omoumi P., Guichoux F., Vuillemin V., Morvan G., Zins M. et al. Fat Suppression with Dixon Techniques in Musculoskeletal Magnetic Resonance Imaging: A Pictorial Review. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19 (4): 335–47.
8. Burian E., Subburaj K., Mookiah M.R.K., Rohrmeier A., Hedderich D.M., Dieckmeyer M. et al. Texture analysis of vertebral bone marrow using chemical shift encoding-based water-fat MRI: a feasibility study. *Osteoporos Int* 2019; 30 (6): 1265–74. DOI: 10.1007/s00198-019-04924-9
9. Bray T.J., Chouhan M.D., Punwani S., Bainbridge A., Hall-Craggs M.A. Fat fraction mapping using magnetic resonance imaging: insight into pathophysiology. *Br J Radiol* 2018; 91 (1089): 20170344.
10. Кривенцова Н.А., Куприянов Д.А., Меньшиков П.Е., Терещенко Г.В. МР-биомаркер изменений костного мозга у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Russian Electronic Journal of Radiology* 2020; 10 (4): 159–68. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-159-168
11. Tereshchenko G., Kriventsova N., Kupriyanov D., Menshchikov P., Litvinov D., Novichkova G. Quantitative Bone Marrow MRI in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Int J Biomed* 2021; 11 (2): 141–5.
12. Zeng Z., Ma X., Guo Y., Ye B., Xu M., Wang W. Quantifying Bone Marrow Fat Fraction and Iron by MRI for Distinguishing Aplastic Anemia from Myelodysplastic Syndromes. *J Magn Reson Imaging* 2021; 54 (6): 1754–60.
13. Griffith J.F., Yeung D.K.W., Ma H.T., Leung J.C.S., Kwok T.C.Y., Leung P.C. Bone marrow fat content in the elderly: a reversal of sex difference seen in younger subjects. *J Magn Reson Imaging* 2012; 36 (1): 225–30. DOI: 10.1002/jmri.23619
14. Kriventsova N., Shestopalov A., Tereshchenko G. Bone Marrow Adipocytes and Hematology: A Literature Review. *Int J Biomed* 2021; 11 (2): 123–30.
15. Aoki T., Yamaguchi S., Kinoshita S., Hayashida Y., Korogi Y. Quantification of bone marrow fat content using iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL): Reproducibility, site variation and correlation with age and menopause. *Br J Radiol* 2016; 89 (1065): 20150538. DOI: 10.1259/bjr.20150538
16. Chen M., Lu L., Li J., Zhang B., Liu J., Gu J. et al. Value of systemic PET/CT in the diagnosis and differential diagnosis of aplastic anemia. *Oncol Lett* 2018; 16 (3): 3215–22.