



Оригинальная статья

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия как альтернативный количественный метод оценки прочности костей

Иванцова А.С.¹ • Меньщиков П.Е.^{1,2,3} • Полякова У.А.¹ • Манжурцев А.В.^{1,4} • Ублинский М.В.^{1,4} • Ахадов Т.А.¹ • Куприянов Д.А.³ • Семенова Н.А.^{1,2,4}

Иванцова Анна Сергеевна – мл. науч. сотр., аспирант¹

Меньщиков Петр Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. отдела лучевых методов диагностики¹; мл. науч. сотр.²; специалист по поддержке научных проектов³
✉ 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, 22, Российская Федерация.
Тел.: +7 (903) 120 30 33.
E-mail: petr.menshchikov@philips.com

Полякова Ульяна Алексеевна – врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики¹

Манжурцев Андрей Валерьевич – канд. физ.-мат. наук, науч. сотр. отдела лучевых методов диагностики¹; мл. науч. сотр. лаборатории кинетики и механизмов ферментативных и каталитических реакций⁴

Ублинский Максим Вадимович – канд. биол. наук, науч. сотр. отдела лучевых методов диагностики¹; науч. сотр.⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Ахадов Талибджон Абдуллаевич – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела лучевых методов диагностики¹

Куприянов Дмитрий Алексеевич – канд. физ.-мат. наук, старший специалист по поддержке научных проектов³

Семенова Наталия Александровна – д-р биол. наук, гл. науч. сотр.¹; науч. сотр.²; гл. науч. сотр.⁴

Цели: 1) исследовать взаимосвязь между количественным содержанием жира и минеральной плотностью костной ткани, определенными с помощью локализованной протонной магнитно-резонансной спектроскопии (¹H-MPC) и количественной компьютерно-томографической денситометрии (ККТД) соответственно, в неповрежденных позвонках у детей после компрессионного перелома; 2) сравнить значения фракции жира и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) со степенью тяжести компрессионного перелома позвоночника.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов (средний возраст $11,1 \pm 2,1$ года) с травматическим компрессионным переломом позвонка. МПКТ ($\text{мг}/\text{см}^3$) измерялась в позвонках L3, L4 по данным ККТД на аппарате Philips Brilliance 16. Значения содержания жира (СЖ) в той же области определяли количественно по ¹H-MP-спектрам (импульсная последовательность STEAM: время эхо = 12,8 мс, время повторения = 3000 мс, размер вокселя = $20 \times 15 \times 10$ мм) с использованием МР-томографа Philips Achieva TX.

Результаты. Корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную линейную корреляцию ($r = -0,55$, $p = 0,0004$) между значениями СЖ и МПКТ, рассчитанными в позвонках L3 и L4. Кроме того, у пациентов с компрессионным переломом позвонка тяжелой степени (более 2 переломов) зафиксировано

значительное увеличение значений СЖ наряду с уменьшением МПКТ по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с переломом легкой степени (1–2 перелома позвонков).

Заключение. Выявленная корреляционная зависимость позволяет предположить, что у детей процессы увеличения СЖ в костном мозге и снижения МПКТ протекают параллельно. Таким образом, ¹H-MPC можно рассматривать в качестве альтернативы ККТД и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Отсутствие лучевой нагрузки на пациента позволяет рекомендовать использование ¹H-MPC для скринингового и динамического контроля, а также для контроля значений МПКТ.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность, фракция жира, локализованная протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Для цитирования: Иванцова АС, Меньщиков ПЕ, Полякова УА, Манжурцев АВ, Ублинский МВ, Ахадов ТА, Куприянов ДА, Семенова НА. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия как альтернативный количественный метод оценки прочности костей. Альманах клинической медицины. 2021;49(1):49–55. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-002.

Поступила 30.12.2020; доработана 21.01.2021; принята к публикации 01.02.2021; опубликована онлайн 15.02.2021

¹ ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ; 119180, г. Москва, ул. Большая Полянка, 22, Российская Федерация

² ФГБУН Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН; 119991, г. Москва, ул. Косыгина, 4, Российская Федерация

³ ООО «Филиппс» (Здравоохранение); 123022, г. Москва, ул. Сергея Макееева, 13, Российская Федерация

⁴ ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН; 119334, г. Москва, ул. Косыгина, 4, Российская Федерация



Остеопороз и остеопения – обменные заболевания опорно-двигательного аппарата, характеризующиеся снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ). По распространенности остеопороз занимает четвертое место после онкологических заболеваний, сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Это заболевание увеличивает риск переломов [1]; чаще всего остеопоротические переломы возникают в запястье, позвонках и проксимальном отделе бедренной кости. По статистике, остеопороз регистрируют у каждой третьей женщины и каждого четвертого мужчины в возрасте 50 лет и старше [2]. Частота остеопении в периоды интенсивного роста детского организма достигает 40–55% [3]. Низкие значения МПКТ в детском возрасте существенно увеличивают вероятность раннего заболевания остеопорозом, так как пик формирования костной массы приходится на возраст 20–25 лет, а затем прочность костей постепенно снижается. Скорость этого процесса индивидуальна [4]. Таким образом, определение уровней МПКТ – одна из важнейших задач ранней диагностики остеопороза.

Существуют различные методы диагностики остеопороза. Наиболее распространенными и точными можно признать методы, основанные на рентгеновском излучении, – двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию [5] и количественную денситометрию на основе компьютерно-томографических изображений (ККТД) [6]. Несмотря на то что эти методы наиболее точны в оценке МПКТ, они оба имеют один недостаток – во время исследования пациент получает эффективную дозу рентгеновского излучения. Это существенно ограничивает использование данных методик в качестве скрининговых, особенно у детей и подростков.

Локализованная протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -МРС) – неинвазивный и биологически безопасный метод исследований, с помощью которого можно проводить количественную оценку концентраций низкомолекулярных соединений, присутствующих в различных органах и тканях. Метод используют для изучения процессов метаболизма *in vivo* как в норме, так и при патологии. Современные методики ^1H -МРС позволяют регистрировать спектры в объеме (вокселе), который может быть позиционирован в различных органах и тканях: головном мозге, печени, простате, мышечной и костной тканях и др. Так, в спектроскопическом вокселе, расположенном

в губчатом веществе костной ткани, присутствуют два основных сигнала: сигнал протонов воды ($\delta_{\text{H}_2\text{O}} = 4,67 \text{ млн}^{-1}$) и сигнал метиленовых ($-\text{CH}_2-$) протонов жира ($\delta_{\text{Fat}} = 1,20 \text{ млн}^{-1}$). Источником появления сигналов воды и жира в спектре служит красный и желтый костный мозг соответственно, так как красный костный мозг представлен преимущественно миелоидной тканью, а желтый – жировой тканью [7, 8]. Для оценки относительного содержания этих компонентов по данным ^1H -МРС могут применяться различные расчетные величины: отношение «жиры – вода» [9] или содержание жира (СЖ) [10]. Отношение «жиры – вода» рассчитывается как отношение интенсивности сигнала жира к интенсивности сигнала воды, СЖ – как отношение интенсивности сигнала жира к сумме интенсивностей сигналов жира и воды. Изменение данных параметров может выступать в роли неинвазивного маркера замещения красного костного мозга желтым.

Цели работы: 1) исследовать взаимосвязь между количественным СЖ и МПКТ, определенными с помощью ^1H -МРС и ККТД соответственно, в неповрежденных позвонках у детей после компрессионного перелома; 2) сравнить значения фракции жира и минеральной плотности со степенью тяжести компрессионного перелома позвоночника.

Материал и методы

Пациенты и протокол исследования

В исследовании приняли участие 20 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст $11,1 \pm 2,1$ года). Все они были госпитализированы в «НИИ НДХиТ» с подозрением на компрессионный перелом позвоночника. Родители пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование, соответствующее этическому кодексу Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации для исследований с участием людей, было одобрено комитетом по этике «НИИ НДХиТ» (протокол № 3 от 13.09.2016). В качестве зоны исследования были выбраны третий и четвертый поясничные позвонки (L3 и L4), так как именно по ним производят измерения МПКТ в ККТД. Критерием исключения пациентов из исследования было наличие травмы (отека) в позвонках L1–L5.

Общий протокол исследования включал в себя:

1) получение стандартных диагностических магнитных резонансных изображений

позвоночника для оценки наличия травмы в поясничных позвонках (L3, L4) и локализации спектроскопического вокселя объема интереса ^1H -МРС;

2) два ^1H -МР-спектра, полученных из тел поясничных позвонков L3, L4;

3) количественную компьютерную томографическую денситометрию поясничных позвонков L3, L4.

Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная спектроскопия

Получение данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРС проводилось с использованием магнитно-резонансного томографа Philips Achieva TX (Philips, Нидерланды) с напряженностью постоянного магнитного поля 3 Тл и 16-канальной приемной радиочастотной катушкой Torso Coil. ^1H магнитно-резонансные спектры регистрировали с помощью импульсной последовательности STEAM без предварительного подавления воды со следующими параметрами: время эхо = 12,8 мс, время повторения = 3000 мс, число усреднений – 32, время накопления – 2,5 мин. Воксель объема интереса размерами $20 \times 15 \times 10$ мм локализовали в центральной части тел позвонков L3, L4 (рис. 1А). Полученные магнитно-резонансные спектры обрабатывали в программе SpectraView, входящей в состав программного обеспечения МРТ. Резонансы жира и воды в спектре количественно обрабатывались аппроксимацией с помощью гауссовой функции. Типичный регистрируемый спектр показан на рис. 1Б.

По полученным интегральным интенсивностям пиков воды и жира рассчитывали параметр СЖ. Для расчета использовалась следующая формула:

$$FF = \frac{I_{fat}}{I_{fat} + I_{water}},$$

где FF – содержание жира, I_{fat} – интенсивность сигнала жира, I_{water} – интенсивность сигнала воды.

Количественная денситометрия на основе компьютерно-томографических изображений ККТД использовалась для определения минеральной плотности ($\text{мг}/\text{см}^3$) поясничных позвонков L3 и L4 и проводилась на 16-срезовом компьютерном томографе Philips Brilliance 16. Поле обзора включало в себя только позвонки L3, L4 (рис. 2). Основные параметры регистрации

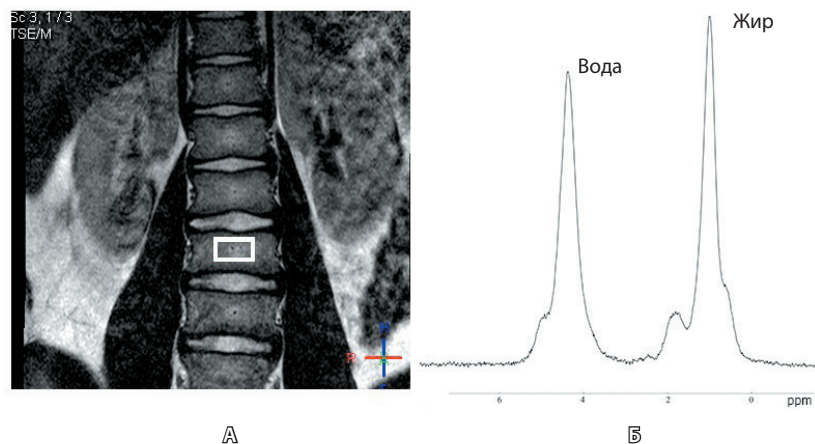


Рис. 1. Локализация объема интереса для протонной магнитно-резонансной спектроскопии (А). Типичный вид спектра из губчатого вещества позвонка (Б)

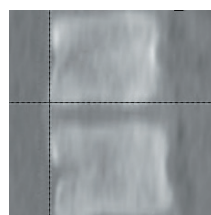


Рис. 2. Поле обзора при компьютерно-томографической денситометрии

изображений для ККТД: напряжение на трубке – 120 кВ, толщина среза – 3 мм, экспозиция в зависимости от массы пациента варьировалась в интервале 25–50 мАс. Для расчета МПКТ использовали встроенное программное обеспечение Extended Brilliance Workspace.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Для проверки распределений на нормальность использовали критерий Шапиро – Уилка; распределения показателей СЖ ($p = 0,38$) и МПКТ ($p = 0,42$) не отличались от нормальных. Определение статистической значимости различий средних проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки корреляции между СЖ и МПКТ использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона. Нулевые гипотезы отвергали при $p < 0,05$.

Результаты

Выявлена статистически значимая обратная линейная корреляция ($r = -0,55$, $p = 0,0004$) между значениями СЖ и МПКТ, рассчитанными в позвонках L3 и L4 (рис. 3).

По результатам МРТ пациенты были разделены на две группы по степени тяжести полученного компрессионного перелома. Пациенты с 1 или 2 поврежденными позвонками были отнесены в группу с легкой степенью травмы (ЛКП), пациенты более чем с двумя травмированными позвонками – в группу с тяжелой степенью травмы (ТКП). В первую группу попали 8 пациентов, во вторую – 12. В полученных группах распределения показателей (ТКП СЖ ($p = 0,90$) и ТКП

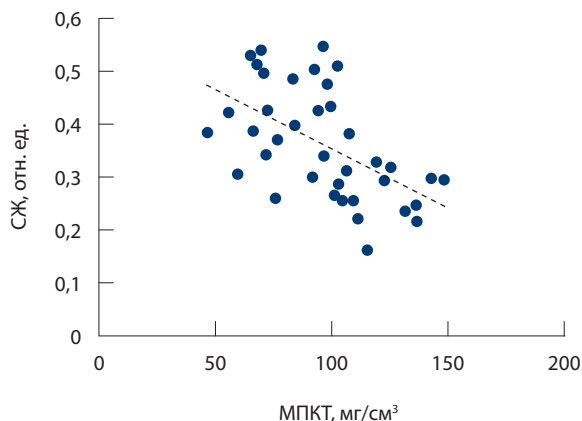


Рис. 3. Корреляционная связь между содержанием жира (СЖ) и минеральной плотностью костной ткани (МПКТ); коэффициент корреляции $r = -0,55$, $p = 0,0004$

МПКТ ($p = 0,89$), ЛКП СЖ ($p = 0,22$) и ЛКП МПКТ ($p = 0,36$) не отличались от нормальных.

Межгрупповой анализ выявил статистически значимое ($p = 0,0021$) снижение МПКТ у пациентов группы с тяжелой степенью травмы по сравнению с группой с легкой степенью травмы ($115,5 \pm 21,6$ мг/см³ и $85,1 \pm 23,4$ мг/см³, рис. 4А). Помимо этого, обнаружено значимое увеличение параметра FF ($p = 0,0011$) у пациентов группы с тяжелой степенью травмы по сравнению с группой с легкой травмой ($0,30 \pm 0,07$ и $0,40 \pm 0,10$ соответственно, рис. 4Б).

Обсуждение

В данной работе впервые исследована взаимосвязь между параметрами СЖ и МПКТ, которые рассчитывались по данным ¹H-MPC и ККТД соответственно в здоровых позвонках детей. Основным результатом следует признать обнаруженную обратную корреляцию ($r = -0,55$, $p = 0,0004$) между СЖ и МПКТ, которая свидетельствует о том, что процессы снижения МПКТ и увеличения содержания жира в здоровых позвонках протекают одновременно. Аналогичная достоверная корреляция между этими расчетными параметрами, измеренными в телах поясничных позвонков, была найдена для испытуемых среднего и пожилого возраста [11, 12]. В работе [12] исследовалась группа волонтеров, средний возраст которых составлял $49,1 \pm 19,0$ года. В работе [11] обратная зависимость между СЖ и МПКТ, усредненной по значениям для поясничных позвонков L1–L3, была обнаружена не только у здоровых женщин (средний возраст 57 ± 4 года), но и у пациенток

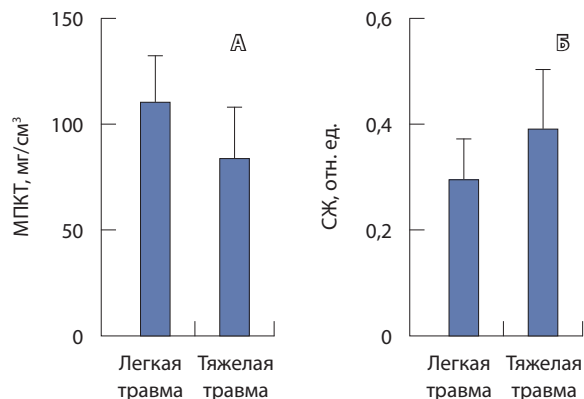


Рис. 4. Средние значения и стандартные отклонения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (А) и содержания жира (СЖ) (Б) в группах с легкой и тяжелой степенью травмы; $p < 0,01$

с сахарным диабетом 2-го типа (средний возраст 59 ± 4 года). У пожилых мужчин [13] и женщин [14] (средний возраст 73 года) обнаружено достоверное повышение содержания жира в группах с остеопорозом и остеопенией по сравнению с пациентами с нормальной плотностью костей, а также достоверная корреляция между содержанием жира в телах позвонков и T-критерием ($r = -0,320$, $p < 0,003$ в [11], $r = -0,356$, $p < 0,001$ в [14]). T-критерий отображает разницу в единицах стандартных отклонений между измеренной МПКТ и средним значением МПКТ для здоровых молодых людей. Всемирная организация здравоохранения приняла T-критерий в качестве диагностического параметра для выявления наличия остеопении и остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Таким образом, обнаруженная ранее среди взрослого населения корреляция свидетельствует о связи между содержанием жира и МПКТ у этой группы населения.

Полученные *in vivo* результаты в сумме с проведенными ранее гистологическими исследованиями [15, 16], в которых было показано возрастное замещение костной ткани желтым костным мозгом в позвонках, подтверждают, что снижение минеральной плотности и увеличение содержания жира в костном мозге – параллельно идущие процессы, характерные для пациентов разных возрастных групп. Предложены различные механизмы для объяснения отрицательной корреляции между СЖ и МПКТ. Предполагается, что жир костного мозга служит не только наполнителем полостей костной матрицы [17]. У адипоцитов и остеобластов имеется общий



предшественник – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки. В связи с этим один из механизмов – изменение в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток, которое способствует преобладанию адипогенеза над остеобластогенезом [18]. Второй механизм предполагает прямое воздействие адипоцитов на подавление остеобластогенеза [19].

Наличие обратной корреляции между СЖ и МПКТ позволяет рассматривать изменения содержания жира в костном мозге позвонка, измеряемые с помощью $^1\text{H-MPC}$, для оценки плотности костной ткани. Значительным преимуществом метода следует признать отсутствие радиационной нагрузки на пациента, благодаря чему его можно использовать как скрининговый, а также проводить динамические исследования у детей.

Оценка прочности позвонков в детском возрасте – важная задача, так как в этот период происходит набор костной массы. Пиковое значение показателя МПКТ достигается в возрасте 20–30 лет, после чего начинается процесс его снижения [20]. Если в периоде взросления этот процесс будет нарушен, пиковое значение не будет максимально возможным, что во взрослом возрасте существенно увеличивает вероятность развития остеопороза. Кроме того, нарушение набора костной массы у детей становится причиной меньшей прочности костей, что, в свою очередь, может вести к более тяжелым травмам. Именно поэтому очень важно выявить такое нарушение как можно раньше. При ранней диагностике изменение образа жизни и питания будет способствовать достижению максимального пикового значения МПКТ.

Параллельно с процессом набора костной массы идет конверсия красного костного мозга в желтый [20]. Примерно к 25 годам формируется распределение красного/желтого костного мозга по взрослому типу, которое характеризуется наличием красного костного мозга в костях осевого скелета (череп, позвонки, ребра, грудина и тазовые кости) и проксимальных отделах бедренных и плечевых костей [20] и почти полным его отсутствием в остальных костях. Скорость конверсии красного костного мозга в желтый индивидуальна для различных костей. Так, к примеру, в позвонках самый интенсивный рост значений фракции жира наблюдается в возрасте от 0 до 8–10 лет [21]. Исходя из наблюдений российских ученых [3], дети от 10 лет подвержены максимальному риску снижения минеральной плотности, что определяет

наибольший интерес к этой группе в плане дальнейших исследований.

По нашим данным, тяжелая степень компрессионного перелома позвоночника соответствует более высоким значениям СЖ и низким значениям МПКТ, в то время как легкая степень травмы ассоциируется с более низкими значениями СЖ и высокими значениями МПКТ. Это также косвенно указывает на параллельность процессов увеличения содержания жира и снижения МПКТ. Аналогичная связь между МПКТ и степенью тяжести травмы позвонков обнаружена в исследовании у взрослых пациентов с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [22]. В *in vitro* исследовании [10] позвонков пожилых людей (средний возраст 58 ± 12 лет) выявлена отрицательная корреляция между СЖ в костном мозге позвонка, измеренным с помощью $^1\text{H-MPC}$, и биомеханической прочностью – параметром, характеризующим устойчивость позвонка к одноосным механическим нагрузкам сжатия и растяжения. Это доказывает наличие отрицательной связи между прочностью кости и содержанием жира в костном мозге. Кроме того, в исследовании [10] установлена положительная корреляция между МПКТ и биомеханической прочностью позвонка. Результаты работы [10] и настоящего исследования позволяют считать параметры СЖ и МПКТ важными неинвазивными биомаркерами для оценки прочности позвонков.

Настоящее исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это довольно небольшой объем выборки (20 пациентов). Необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки. Во-вторых, у всех пациентов, принимавших участие в исследовании, диагностировались компрессионные переломы позвонков, не попадающих в область интереса, что могло привести к набору меньшего количества испытуемых с нормальной плотностью костной ткани. Сильной стороной данного исследования можно считать то, что усреднение полученных параметров СЖ и МПКТ не применялось. Корреляционный анализ проводили по параметрам, полученным для всех позвонков всех пациентов.

Заключение

Впервые у детей обнаружена зависимость степени тяжести травмы позвоночника от параметра СЖ и МПКТ, свидетельствующая о том, что эти параметры могут быть значимыми для оценки риска получения травм различной степени



тяжести. Выявленная у детей отрицательная корреляция между параметром СЖ и МПКТ согласуется с аналогичными результатами, полученными для взрослых. Это свидетельствует о параллельности процессов увеличения доли желтого костного мозга и уменьшения МПКТ не только у взрослых, но и у детей.

Таким образом, установленная нами обратная корреляция СЖ и МПКТ у детей дополняет

существующие знания об ожирении костного мозга и связи этого процесса с изменением МПКТ, выявленные ранее для других возрастных групп. Кроме того, результаты данного исследования позволяют рассматривать ¹H-MPC в качестве скрининговой методики мониторинга прогрессирования заболеваний костей (остеопении и остеопороза) без радиационной нагрузки. ☺

Дополнительная информация

Финансирование. Конфликт интересов

Исследование проводилось совместно с компанией ООО «Филипс» по договору о научном сотрудничестве. Дополнительного финансирования со стороны третьих лиц не привлекалось.

Участие авторов

А.С. Иванцова и П.Е. Меньщиков – дизайн экспериментальной части исследования, анализ и интерпретация результатов исследования, написание и редактирование текста; У.А. Полякова – дизайн клинической части исследования, анализ и интерпретация результатов

исследования, написание текста; А.В. Манжурцев, М.В. Ублинский и Д.А. Куприянов – дизайн экспериментальной части исследования, редактирование текста; Т.А. Ахадов и Н.А. Семенова – концепция и дизайн клинической части исследования, сбор и обработка материала, анализ и интерпретация результатов исследования, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Литература / References

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785–795. doi: 10.1001/jama.285.6.785.
2. Wang P, Abidin E, Shafie S, Chong SA, Vaingankar JA, Subramaniam M. Estimation of Prevalence of Osteoporosis Using OSTA and Its Correlation with Sociodemographic Factors, Disability and Comorbidities. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(13):2338. doi: 10.3390/ijerph16132338.
3. Мальцев СВ, Мансурова ГШ. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):573–578. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442. [Maltsev SV, Mansurova GS. Reduced bone mineral density in children and adolescents: causes, incidence and treatment. *Current Pediatrics*. 2015;14(5):573–578. Russian. doi: 10.15690/vsp.v14i5.1442.]
4. Струков ВИ, Сергеева-Кондраченко МЮ, Струкова-Джоунс ОВ, Галеева РТ, Радченко ЛГ, Гербель МН, Шурыгина ЕБ, Романовская ЛД, Еремина НВ, Вирясова НА. Актуальные проблемы остеопороза: монография. Пенза: Ростра; 2009. 342 с. [Strukov VI, Sergeeva-Kondrachenko MYu, Strukova-Jones OV, Galeeva RT, Radchenko LG, Gerbel' MN, Shurygina EB, Romanovskaya LD, Eremina NV, Viryasova NA. Aktual'nye problemy osteoporoz-a: monografiya [Current Issues in Osteoporosis: Monograph]. Penza: Rostra; 2009. 342 p. Russian.]
5. Blake GM, Fogelman I. An update on dual-energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med*. 2010;40(1):62–73. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.08.001.
6. Adams JE. Quantitative computed tomography. *Eur J Radiol*. 2009;71(3):415–424. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.04.074.
7. Tavassoli M, Crosby WH. Bone marrow histogenesis: a comparison of fatty and red marrow. *Science*. 1970;169(3942):291–293. doi: 10.1126/science.169.3942.291.
8. Gatter K, Brown D. Bone marrow diagnosis: An illustrated guide, 3rd edition. Chichester: Wiley-Blackwell; 2014. 232 p.
9. Shih TT, Chang CJ, Hsu CY, Wei SY, Su KC, Chung HW. Correlation of bone marrow lipid water content with bone mineral density on the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(24):2844–2850. doi: 10.1097/01.brs.0000147803.01224.5b.
10. Karampinos DC, Ruschke S, Gordijenko O, Grande Garcia E, Kooijman H, Burgkart R, Rummeny EJ, Bauer JS, Baum T. Association of MRS-based vertebral bone marrow fat fraction with bone strength in a human in vitro model. *J Osteoporos*. 2015;2015:152349. doi: 10.1155/2015/152349.
11. Baum T, Yap SP, Karampinos DC, Nardo L, Kuo D, Burghardt AJ, Masharani UB, Schwartz AV, Li X, Link TM. Does vertebral bone marrow fat content correlate with abdominal adipose tissue, lumbar spine bone mineral density, and blood biomarkers in women with type 2 diabetes mellitus? *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(1):117–124. doi: 10.1002/jmri.22757.
12. Lee SH, Yoo HJ, Yu SM, Hong SH, Choi JY, Chae HD. Fat quantification in the vertebral body: comparison of modified dixon technique with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Korean J Radiol*. 2019;20(1):126–133. doi: 10.3348/kjr.2018.0174.
13. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Lee FK, Hong AW, Wong SY, Lau EM, Leung PC. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology*. 2005;236(3):945–951. doi: 10.1148/radiol.2363041425.
14. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Wong SY, Kwok TC, Woo J, Leung PC. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology*. 2006;241(3):831–838. doi: 10.1148/radiol.2413051858.
15. Dunnill MS, Anderson JA, Whitehead R. Quantitative histological studies on age changes in bone. *J Pathol Bacteriol*. 1967;94(2):275–291. doi: 10.1002/path.1700940205.
16. Meunier P, Aaron J, Edouard C, Vignon G. Osteoporosis and the replacement of cell populations of the marrow by adipose tissue. A quantitative study of 84 iliac bone biopsies. *Clin Orthop Relat Res*. 1971;80:147–154. doi: 10.1097/00003086-197110000-00021.
17. Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, Klibanski A. Marrow fat and bone – new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):935–945. doi: 10.1210/jc.2012-3634.



18. Gimble JM, Zvonick S, Floyd ZE, Kassem M, Nuttall ME. Playing with bone and fat. *J Cell Biochem.* 2006;98(2):251–266. doi: 10.1002/jcb.20777.
19. Duque G. Bone and fat connection in aging bone. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(4):429–434. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283025e9c.
20. Chan BY, Gill KG, Rebsamen SL, Nguyen JC. MR Imaging of Pediatric Bone Marrow. *Radiographics.* 2016;36(6):1911–1930. doi: 10.1148/rg.2016160056.
21. Ruschke S, Pokorney A, Baum T, Eggers H, Miller JH, Hu HH, Karampinos DC. Measurement of vertebral bone marrow proton density fat fraction in children using quantitative wa-
- ter-fat MRI. *MAGMA.* 2017;30(5):449–460. doi: 10.1007/s10334-017-0617-0.
22. Spector TD, McCloskey EV, Doyle DV, Kanis JA. Prevalence of vertebral fracture in women and the relationship with bone density and symptoms: the Chingford Study. *J Bone Miner Res.* 1993;8(7):817–822. doi: 10.1002/jbmr.5650080707.

Proton magnetic resonance spectroscopy as an alternative method for quantitative assessment of mineral bone density

A.S. Ivantsova¹ • P.E. Menshchikov^{1,2,3} • U.A. Polyakova¹ • A.V. Manzhurtsev^{1,4} • M.V. Ublinskiy^{1,4} • T.A. Akhadov¹ • D.A. Kupriyanov³ • N.A. Semenova^{1,2,4}

Aims: 1) To evaluate an association between the fat fraction (FF) and bone mineral density (BMD) measured by localized proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) and quantitative computed tomography (QCT) densitometry, respectively, in healthy vertebrae of children after a compression fracture; 2) To compare the FF and BMD values with the severity of the compression vertebrae fractures.

Materials and methods: Twenty (20) patients (aged 11.1 ± 2.1 years) with a trauma-induced compression vertebral fractures participated in the study. The BMD of L3, L4 vertebrae (mg/cm³) was measured in by QCT (Philips Brilliance 16). FF in the same area was measured from ¹H-MR-spectra (STEAM, echo time (TE) = 12.8 ms, repetition time (TR) = 3000 ms, voxel size = 20 × 15 × 10 mm) using Philips Achieva TX 3.0T MRI scanner.

Results: Correlation analysis revealed a significant inverse linear correlation ($r = -0.55$, $p = 0.0004$) between FF and BMD of L3 и L4 vertebrae. In addition, in the patients with severe compression vertebral fracture (more than 2 fractured vertebrae) there was a significant increase in FF values and a BMD decrease, compared to the values in the

patients with mild fractures (1–2 fractured vertebrae).

Conclusion: The correlation suggests that the increase of FF in the bone marrow and the decrease of BMD in children go in parallel. Therefore, ¹H-MRS could be an alternative to QCT and dual-energy X-ray absorptiometry. The absence of radiation load allows for recommendation to use ¹H-MRS for screening and follow-up, as well as for the control of BMD.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, fat fraction, localized proton magnetic resonance spectroscopy

For citation: Ivantsova AS, Menshchikov PE, Polyakova UA, Manzhurtsev AV, Ublinskiy MV, Akhadov TA, Kupriyanov DA, Semenova NA. Proton magnetic resonance spectroscopy as an alternative method for quantitative assessment of mineral bone density. *Almanac of Clinical Medicine.* 2021;49(1):49–55. doi: 10.18786/2072-0505-2021-49-002.

Received 30 December 2020; revised 21 January 2021; accepted 1 February 2021; published online 15 February 2021

Funding. Conflict of interests

The study was performed under a research collaboration agreement with Philips Ltd. No additional financial support from any third parties was used.

Authors' contributions

A.S. Ivantsova and P.E. Menshchikov, design of experimental part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing and editing; U.A. Polyakova, design of clinical part of the study, analysis and interpretation of the study results, text writing; A.V. Manzhurtsev, M.V. Ublinskiy and D.A. Kupriyanov, design of experimental part of the study, text editing; T.A. Akhadov and N.A. Semenova, concept and design of clinical part of the study, data collection and management, analysis and interpretation of the study results, and text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, consented to be responsible for all aspects of the study, and guarantee that they have adequately considered and solved all issues related to accuracy and fair practice with all parts of the study.

Anna S. Ivantsova – Junior Research Fellow, Postgraduate Student¹

Petr E. Menshchikov – PhD (in Phys. and Math.), Research Fellow, Department of Radiological Methods¹; Junior Research Fellow²; Scientific Projects Support Specialist³

✉ 22 Bol'shaya Polyanka ul., Moscow, 119180, Russian Federation. Tel.: +7 (903) 120 30 33. E-mail: petr.menshchikov@philips.com

Ulyana A. Polyakova – Radiologist, Department of Radiological Methods¹

Andrey V. Manzhurtsev – PhD (in Phys. and Math.), Research Fellow, Department of Radiological Methods¹; Junior Research Fellow, Laboratory of Kinetics and Mechanisms of Enzymatic and Catalytic Reactions⁴

Maxim V. Ublinskiy – PhD (in Biol.), Research Fellow, Department of Radiological Methods¹; Research Fellow⁴; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4627-9874>

Tolibdzhon A. Akhadov – MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiological Methods¹

Dmitriy A. Kupriyanov – PhD (in Phys. and Math.), Scientific Projects Support Senior Specialist³

Nataliya A. Semenova – Doctor of Biol. Sci., Chief Research Fellow¹; Research Fellow²; Chief Research Fellow⁴

¹ Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma; 22 Bol'shaya Polyanka ul., Moscow, 119180, Russian Federation

² N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Russian Academy of Sciences; 4 Kosygina ul., Moscow, 119991, Russian Federation

³ Philips Healthcare LLC; 13 Sergeya Makeeva ul., Moscow, 123022, Russian Federation

⁴ Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences; 4 Kosygina ul., Moscow, 119334, Russian Federation