



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛОВДИВ
КАТЕДРА „РЕНТГЕНОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ”**

**ВЪЗМОЖНОСТИТЕ НА ДВОЙНО-ЕНЕРГИЙНАТА РЕНТГЕНОВА
ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОСТНАТА
МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ И СЪДЪРЖАНИЕ НА РАЗЛИЧНИ
СКЕЛЕТНИ СЕГМЕНТИ**

Д-р Любомир Илков Цанков

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане

на образователна и научна степен „ДОКТОР”

Научен ръководител: Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, д.м.

Пловдив, 2016 г.



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНА

КАТЕДРА „РЕНТГЕНОЛОГИЯ И РАДИОЛОГИЯ”

Д-р Любомир Илков Цанков

**ВЪЗМОЖНОСТИТЕ НА ДВОЙНО-ЕНЕРГИЙНАТА РЕНТГЕНОВА
ОСТЕОДЕНЗИТОМЕТРИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА КОСТНАТА
МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ И СЪДЪРЖАНИЕ НА РАЗЛИЧНИ
СКЕЛЕТНИ СЕГМЕНТИ**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен

„ДОКТОР”

Научна специалност: „Рентгенология и Радиология”

Шифър на специалността: 03.02.28.

Научен ръководител: Проф. Начко Илиев Тоцев, д.м.

Официални рецензенти:

Проф. Д-р Васил Георгиев Хаджидеков, д.м.

Проф. Д-р Милан Петков Тотев, д.м.

Проф. Боян Добрев Балев, д.м.

Плевен, 2016 г.

Дисертационният труд е написан на 133 стандартни печатни страници и съдържа 31 фигури и 6 таблици.

Библиографията включва 619 литературни източника – от тях (над 50%) са от последните 10 години, 55 са на кирилица и останалите са на латиница.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 16.09.2016 г. от 13.30 часа в зала „Амброаз Парев“, МУ – Плевен, ул. “Св. Климент Охридски” № 1. Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен www.mu-pleven.bg

Съдържание:

I. Въведение.....	6
II.Цел и задачи.....	29
III.Материал и методи.....	30
IV.Резултати.....	40
V.Обсъждане.....	50
VI.Изводи.....	60
VII.Приноси.....	61
VIII. Списък на научните публикации и доклади във връзка с дисертационният труд.....	63

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

Съкращения на кирилица:

БШ – бедрена шийка
КК – контрол на качеството
КМП – костна минерална плътност
КМС – костно минерално съдържимо
ЛП – лумбални прешлени
ОД – остеодензитометрия
ОКП – обемна костна плътност
ОП – остеопороза
ПФ – проксимален фемур
ХЗЛ – хормоналнозаместително лечение

Съкращения на латиница:

BMI – body mass index
DXA – dual-energy X-ray absorptiometry
IOF – International Osteoporosis Foundation
ISCD – International Society for Clinical Densitometry
IVA – instant vertebral assessment
LSC – least significant change
LVA – lateral vertebral assessment
MID – mid-distal
MRX – morphometric X-ray radiography
MXA – morphometric X-ray absorptiometry
NPV – negative predictive value
OR – odds ratio
pDXA – peripheral dual-energy X-ray absorptiometry
PPV – positive predictive value
pQCT – peripheral quantitative computed tomography
QCT – quantitative computed tomography
QUS – quantitative ultrasound
ROC – receiver operating curves
SD – standard deviation
SOS – speed of sound
SPA – single-photon absorptiometry
SXA – single-energy X-ray absorptiometry
UD – ultradistal
WHO – World Health Organization

І.ВЪВЕДЕНИЕ

Значимост на проблема остеопороза

Остеопорозата е хронично социално значимо заболяване, като първото определение за остеопорозата е формулирано от консенсусна конференция на Световната здравна организация през 1993 година: “системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектоника на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури.”

През 2001 година консенсусна конференция на Американския институт по здравеопазване допълва определението за остеопорозата: “костно увреждане, характеризиращо се с нарушена здравина на костите, предразполагащо индивида към повишен риск от фрактури. Здравината на костите отразява съчетанието на две основни характеристики: костна плътност и качество на костната тъкан. Измерването на костната минерална плътност (КМП) на лумбалните прешлени и бедрената шийка с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) днес е „златният стандарт” за диагностициране на остеопорозата, прогнозиране на фрактурния риск и мониториране на провежданото лечение (СЗО, International Osteoporosis Foundation).

Фрактура при минимална травма по дефиниция на СЗО е “фрактура, причинена от травма, която не би била достатъчно силна да счупи нормална кост, тя е резултат от намалена издръжливост на костта на усукване или натиск”. Клинично такава фрактура може да се приеме, когато е вследствие на минимална травма, като падане от малка височина (от легнало, сед-

нало или право положение или височина по-малка от човешки ръст) или при травма, която не е забелязана от пациента.

Дензитометричното определение на остеопорозата се основава на измерените стойности на костната минерална плътност (КМП). КМП е най-достъпният и най-лесен за интерпретация количествен критерий, отразяващ приноса на костните промени към общия фрактурен риск. Прилага се определението на научната група на СЗО от 1993/94 год., което се основава на сравнение на КМП на пациента със средната стойност за нормална млада популация (20-29 годишни) от същия пол и раса. Определя се “**T-score**”, който представлява броят на стандартните отклонения над или под средната КМП за нормалната млада популация възрастни, както е посочено по долу в /табл.1/.

Таблица 1. Дензитометрично определение на остеопорозата според T-score на КМП (СЗО 1994)

	ОТКЛОНЕНИЕ НА КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ (КМП) ОТ СРЕДНАТА СТОЙНОСТ ЗА МЛАДА ЗДРАВА ПОПУЛАЦИЯ (20-29 год.) = T-score
<i>Здрави лица</i>	$> -1,0$ стандартно отклонение (SD)
Понижена КМП	$> -2,5$ и $\leq -1,0$ стандартни отклонения (SD)
Остеопороза	$\leq -2,5$ стандартни отклонения (SD)

Научната група на СЗО добави и четвърта категория “тежка остеопороза”, в която включва пациенти с T-score < -2.5 и вече получили фрактури при минимална травма.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Фрактурите поради чупливост на костите са следствие от остеопорозата и най-често засягат гръбнака, бедрото и предмишницата. Тези фрактури се увеличават стъпаловидно с напредване на възрастта и са най-важната причина за смъртността и инвалидизацията при възрастното население. Тъй като населението все повече застарява, очаква се бремето на остеопорозата да нарасне значително. Бедрените фрактури са особено инвалидизиращи и заедно с вертебралните фрактури се свързват със значително високо ниво на смъртността. През последните десетилетия в света се разви истинска епидемия от остеопороза и остеопорозни фрактури, като честотата им нарасна повече от 2 пъти. Понастоящем около 40 % от всички жени над 50-годишна възраст са претърпели поне едно счупване. През 2000 година остеопорозата бе определена като третото социално-значимо заболяване в света (след сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания), с прогноза да заеме второ място през 2020 година.

В доклад от 2008 г. на Международната фондация по остеопороза се посочва, че в Европейския съюз се очаква към 2050 г. процентът на лицата в напреднала и старческа възраст да нарасне с 26% за жените и с 36% за мъжете. Годишният брой на бедрените фрактури само в рамките на Европа се очаква да се удвои през следващите 50 г., като нарасне от 414 000 до 972 000. Годишно умират 20% от пациентите с бедрена или прешленна фрактура, което прави общо около 150 000 човека за Европейския съюз. Цената на болничното лечение на прешленна фрактура варира от 2700 до 4400 евро, а болничният престой е от 8 до 20 дни. При това се диагностицират само една трета от фрактурите на прешленните тела.

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

Първична остеопороза: ☐

- **постменопаузална или тип 1** - типична за жените между 45 и 65-годишна възраст. Дължи се основно на отпадане на яйчниковата функция. Засягат се основно прешленните тела – трабекуларна кост. ☐
- **сенилна или тип 2** - при жени над 70 годишна възраст. Определя се от намаления прием на калций и витамин D с храната, на намалена чревна абсорбция, намалено образуване и метаболизиране на витамин D в организма и най-общо – от процесите на стареене. Засягат се както трабекулната, така и компактната кост.
- **идиопатична ювенилна с фрактури** – при лица във фертилна възраст (под 40 години) среща се рядко.

Вторична остеопороза: ☐

- свързана с определени заболявания: хронична бъбречна недостатъчност, тиреотоксикоза, хиперкортицизъм, хиперпаратироидизъм, хипогонадизъм, захарен диабет, хронична чернодробна недостатъчност, малабсорбция, бъбречна хиперкалциурия и други.

- свързана с определен прием на медикаменти повлияващи костната маса: глюкокортикоиди, антиконвулсанти, хипнотици, щитовидни хормони и други.

ДИАГНОСТИЧЕН ПОДХОД

Според научната група на СЗО диагностицирането на остеопорозата се основава на измерването на КМП. Класификацията на СЗО според стойностите на КМП е разработена за постменопаузални жени от бялата раса и важи само за двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на лумбални прешлени и проксимален фемур .

Измерването на костната маса се основава на рентгенов, радиоизотопен или друг одобрен метод, който идентифицира костната маса, открива костната загуба или дава данни за качеството на костта в показани за това изследване индивиди.

В тесен смисъл под остеодензитометрия (остео-кост, дензитометрия - измерване на плътност) се разбира рентгеновата абсорбциометрия. Други техники като количественият ултразвук (QUS), измерват качества на костта, свързани с КМП. Достъпните у нас технологии за измерване на КМП са изложени в /табл. 2/.

Таблица 2. Достъпни у нас технологии за измерване на КМП и асоциирани костни показатели.

Техника	Измервани места
Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA)	Поясни прешлени в предно-задна проекция, проксимален фемур, предмишница и цяло тяло
Периферна двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (pDXA)	Предмишница
Периферна едно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (SXA)	Предмишница
Количествен ултразвук (QUS)	Петна кост, предмишница и тибиа
Количествена компютърна томография (QCT)	Прешленни тела

Конвенционални рентгенови изследвания

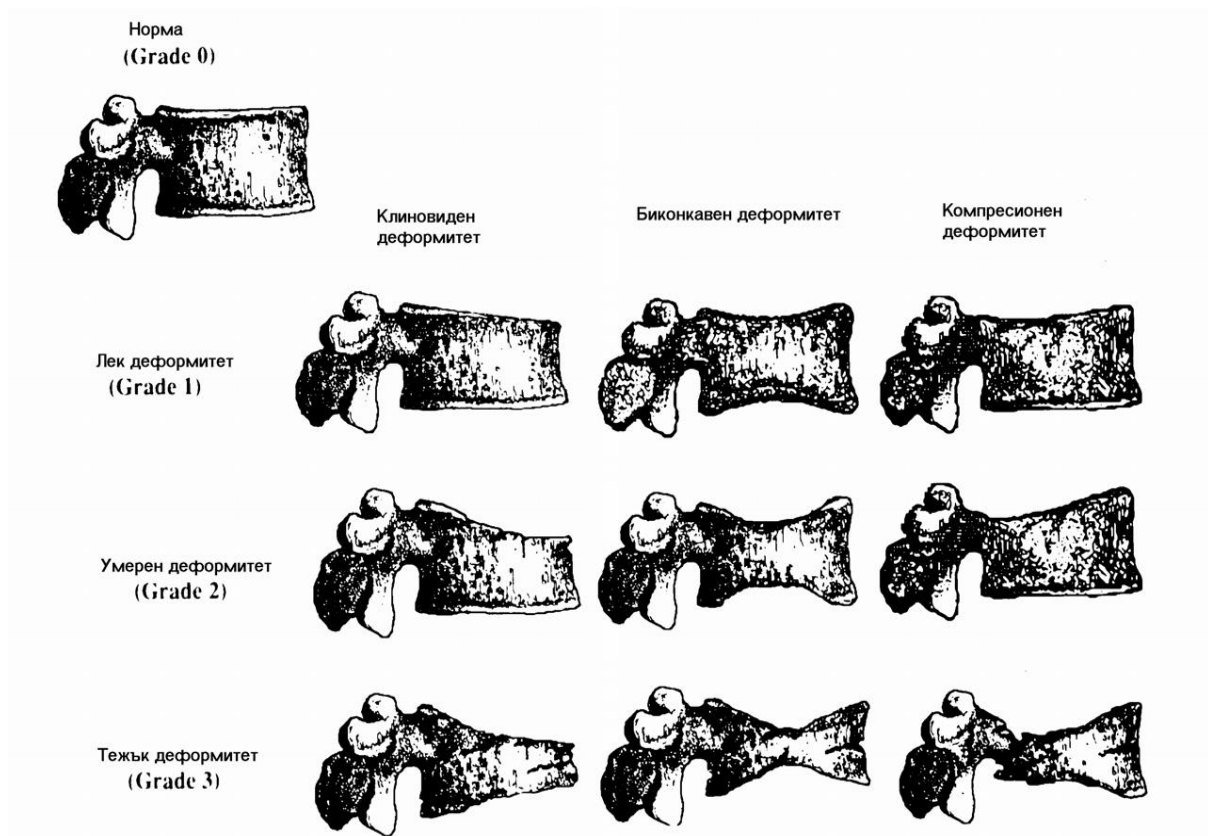
Те са подходящи за откриване на вече налични фрактури. При оценка на профилните рентгенограми на гръдни и поясни прешлени е уместно да се търсят деформитети. Деформитетът-най-широко използваният критерий се определя при измерването на вертикалната височина на тялото на прешлена по предния ръб, в центъра (или средна позиция) и по задния ръб на латерални проекции на гръбначния стълб. Ако тези измерени стойности се различават една от друга или от същите измервания върху съседни прешлени с 20 % или повече, счита се, че гръбначният стълб е с фрактурен деформитет.

В края на миналото столетие се залагаше на количествените морфометрични техники (на McCloskey, Eastell и други), но в ежедневната клинична практика се ползва въведеният от Н. Genant - полуколичествен морфометричен метод . Той разчита на зрителната оценка класификацията от лекаря специалист. Всеки прешлен от T4 до L4 се класифицира като:

- нормален – степен 0.
- леко деформиран – I степен: намаление с 20-25% на предната, средната или задната височина.
- средно тежко деформиран – II степен: 25-40% намаление на която и да е височина.
- тежко деформиран – фрактура III степен: > 40% спад във височината.

Класификацията на Н. Genant е представена на /фиг.1/. Общият фрактурен сбор се разделя на броя на оценяваните прешлени и се изчислява гръбначният фрактурен индекс (spinal deformity index, SDI).

Описаният метод включва експертна оценка, но същевременно генерира количествена величина, която да послужи за точна оценка и детайлно наблюдение на изследваните лица. В предпоследното си становище Международното дружество по клинична денситометрия (ISCD) преименува този метод във Vertebral Fracture Assessment (VFA). Използват се все още и други наименования – LVA (Lateral Vertebral Assessment) или IVA (Instant Vertebral Assessment)



Фиг.1 Полуколичествена вертебрална морфометрия по Harry Genant. Днес предложената от Genant методика е „златен стандарт” за оценка на вертебралните фрактурни деформации.

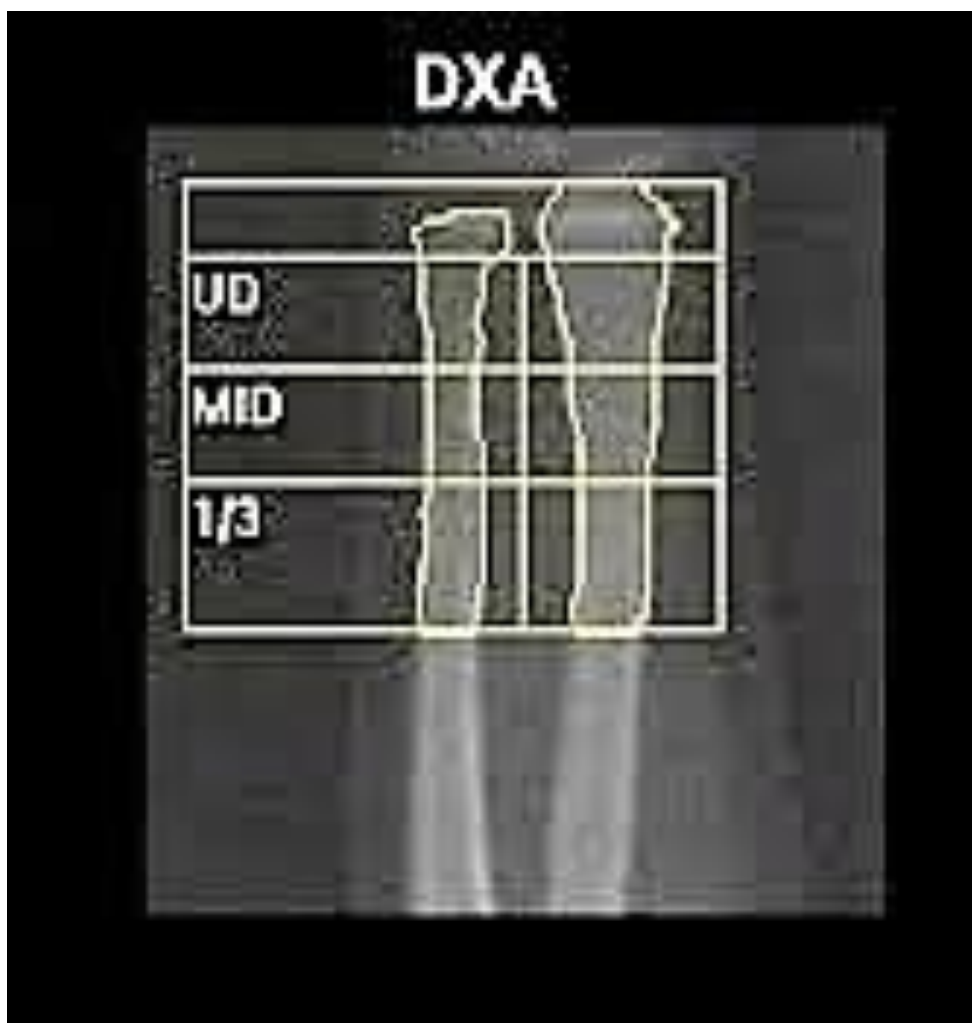
Конвенционалните рентгенограми не бива да се ползват за диагноза или изключване на остеопороза. Когато на конвенционалните рентгенограми се вижда „тежка остеопения”, е уместно назначаването на DXA. Наличието на прешленни фрактури /деформитет/ следва да се включват в описанието на снимките и да се предлага по нататъшно диагностично поведение.

Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия

Това е един от неинвазивните, щадящи методи за измерване на минералното съдържание в определена площ или обем на костта, с цел диагностика. Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия на прешленните тела и бедрена шийка в предно задна проекция се утвърди като златен стандарт за поставяне на диагноза остеопороза, за оценка на фрактурния риск и проследяване на ефекта от антиостеопорозното лечение. Тази рентгенова диагностика, с ниско ниво на радиация, дава информация за плътността на костите. Костната дензиометрия се извършва на бедрената кост или на гръбначния стълб. Резултатите се сравняват със стандартните стойности на КМП за здрави млади хора и това сравнение определя Т-скор. По този показател се определя дали са налице нормално плътни кости, остеопороза или остеопения (етап на понижена костна маса ПКМ), който може да доведе до остеопороза. Ниската стойност на КМП не означава, че неизбежно ще получите фрактура.

Измерване на предмишницата с DXA /фиг.2/ ,1/3 проксимален радиус се препоръчва единствено, ако:

- прешленни тела в предно-задна проекция и проксимален фемур не могат да бъдат измерени или правилно интерпретирани.
- налице е първичен хиперпаратиреоидизъм.
- налице е високостепенно затлъстяване (телесно тегло над допустимото за апаратите в общия случай (150-180 kg).



Фиг.2 Изглед на проксимален радиус с DXA

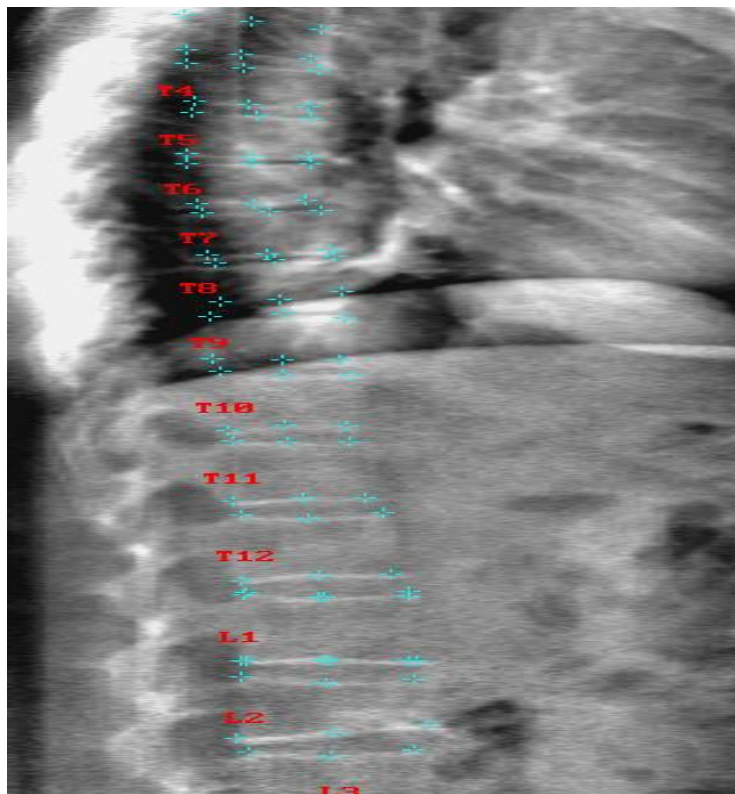
При измерването на прешленни тела (L1-L4) трябва да се ползва предно-задната проекция. Фрактурирани или тежко деформирани прешлени се изключват от анализа. При разлики с над 1,0 стандартно отклонение в T-score на даден прешлен в сравнение със съседните му, той се изключва от анализа. Резултатът от измерването на лумбалната КМП следва да се основава на поне два здрави прешлена.

Периферна двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry, P-DXA) . P-DXA е разновидност на DXA. При това изследване се измерва костната плътност на ръцете или краката, но не се измерва костната плътност на костите, които са с повишен риск от фрактури, като гръбначния стълб и тазобедрената става. Апаратите за P-DXA са леснопреносими, използва се много малка доза радиация и резултатите от това изследване са готови за по-кратко време, отколкото при изследване с DXA. P-DXA не е толкова подходящо изследване за проследяване на ефекта от проведената терапия, колкото е DXA. С развитието на методиката, в клиничната практика все по-често се използват и някои специални приложения на методиката остеодензиометрия: морфометрия на прешленните тела, изследване на телесния състав и костно минералното съдържимо на цялото тяло и в отделни негови области, изследване на костта около изкуствени стави и други. Обзорът е посветен на съвременните възможности за използване на двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия отвъд рутинното измерване на костната минерална плътност. Морфометрия на прешленни тела с DXA (рентгенова абсорбционна морфометрия).

Вертебралната морфометрия представлява описание на формата на прешленните тела въз основа на профилни рентгенографски образи на торакалния и лумбалния гръбнак.

Целта е да се даде количествена оценка на типа и степента на прешленните деформации. В миналото това е ставало след осъществяване на 2 профилни рентгенографии – на торакалния и лумбалния сегмент на гръбначния стълб. Днес това може да стане и с използване на методиката DXA. Количествената морфометрична методика се обозначава с термина MXA (morphometric X-ray absorptiometry), а полуколичествената – с термина VFA (vertebral fracture assessment).

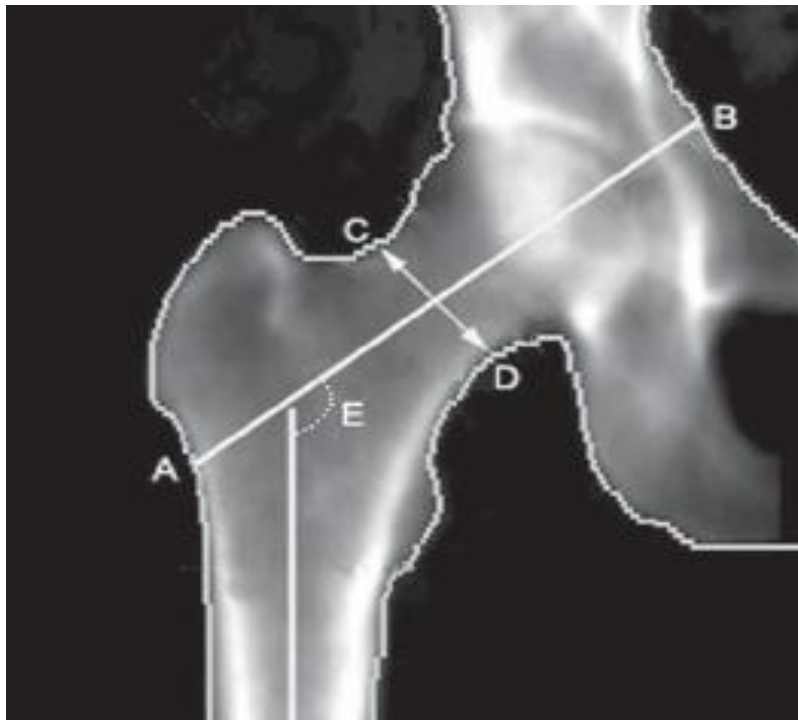
След изобразяване на торакалния и лумбалния сегмент от гръбначния стълб с DXA всяко прешленно тяло се очертава с помощта на 6 точки: 4 от тях, разположени по ръбовете му, и 2 точки в средата на кортикалните пластинки /фиг. 3/. Тези точки позволяват да се сравняват предните, средните и задните височини на прешленните тела помежду им, както и със съседните прешлени.



Фиг.3 Разположение на точките по очертанията на прешленните тела при вертебрална морфометрия

НОВОСТИ ПРИ ИЗСЛЕДВАНЕ НА ПРОКСИМАЛНИЯ ФЕМУР

Новостите в остеодензитометрията на проксималния фемур се свеждат до четири основни нововъведения: оценка на дължината и ъгъла на бедрената шийка, едновременна оценка на двете бедрени шийки, изследване на нови зони на интерес и софтуерни подобрения за морфометрична оценка на получения образ. Връзката между геометрията на бедрената шийка и фрактурния риск изглежда вече доказана - всеки допълнителен сантиметър дължина на бедрената шийка увеличава фрактурния риск на шийката с 10/20 процента. Определянето на hip axis length е вече рутинна процедура при по-новите модели остеодензитометри /фиг.4/.



Фиг.4 Изчисляване на дължината и ъгъла на бедрената шийка-hip axis geometry analysis.

Друг подход е едновременното измерване на двата проксимални фемура (Dual Femur), което намалява грешката на възпроизводимостта и помага особено в случаите на гранични стойности на КМП. Такова осреднение намира място в проследяването на костните промени под влияние на възрастта, заболявания или лекарства.

Трети подход за увеличаване чувствителността на остеоденситометрията на проксималния фемур е въвеждането на специфични кортикални и трабекуларни зони на интерес. Предлагат се различни нови зони на интерес: трабекуларна, която представлява вписана в проксималната феморална метафиза окръжност; и кортикална, която представлява правоъгълник, разположен хоризонтално във феморалното стъбло, непосредствено под малкия трохантер.

От всички зони на интерес трабекуларната зона се асоциира с най-висок релативен риск (odds ratio) за фрактури на бедрената шийка. Кортикалната зона пък дава информация за носещ тежестта на тялото костен участък. Друго предложение е да се ползва външната (горната) половина на правоъгълния участък на бедрената шийка (femoral neck), тъй като това е зона с повишено трабекуларно съдържание /фиг. 5/. Това е и зоната, от която често започва фрактурната линия по бедрената шийка.



Фиг.5 Нови зони на интерес – външна (горна) половина на правоъгълния участък на бедрената шийка.

Различни подобрения по анализа са вградени в софтуера на последните модели апарати за DXA. Те позволяват да се разглежда образът на бедрената шийка пиксел по пиксел и така да се изработи специфична карта на разпределението на костната плътност. С това се цели откриване на „слаби зони”, които са най-податливи на фрактури. От друга страна, въвеждат се и различни изчисления на хипотетичната издръжливост на измерената кост – cross-sectional moment of inertia, bone surface cross-sectional area и др.

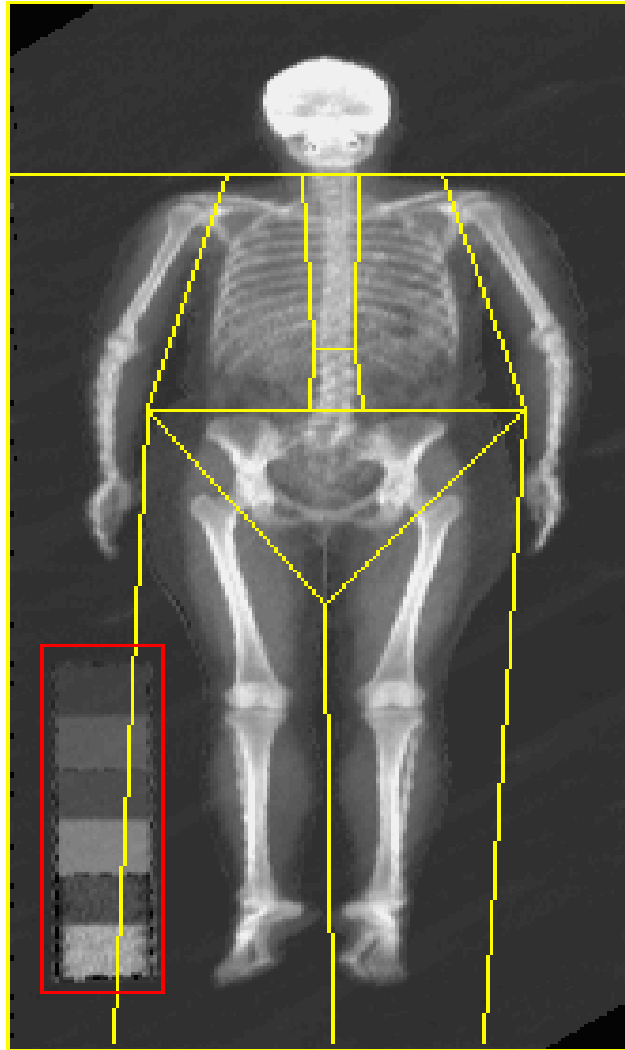
Оценка на телесния състав и регионалната костна минерална плътност.

Изследването на телесния състав при живи хора е привличало отдавна вниманието на медиците. Проучванията в области като нарушения на растежа, затлъстяване, кахексия, стареене, невромускулни промени и спортна медицина често фокусират интереса си върху промените в отделни телесни съставки. Фармацевтичната промишленост използва изследването на телесния състав за оценка на ефективността на медикаментите за редукция на телесно тегло, както и при разработването на подобрени хранителни продукти за бебета и деца. Използваната в миналото двойно-фотонна абсорбциометрия днес е изцяло заместена от двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия.

При съвременното изследване на телесния състав с DXA се използва три компартиментен модел, който включва следните съставки /фиг.7/:

- мастна тъкан (fat mass) - количеството триглицериди в тялото.
- немастната тъкан (lean body mass), която може да включи минералния скелет (обикновено той се разглежда отделно).
- костно минерално съдържимо (КМС).

Полученият образ се анализира полуавтоматично.



Фиг.7 Зони на интерес при изследване на телесния състав с DXA – от проксимално към дистално: глава, лява и дясна ребрена зона, торакален и лумбален сегментна гръбначния стълб, таз, леви и десни ръце и крака.

Изследването на телесния състав с DXA е на път да заеме място сред „златните стандарти“ при изучаване на затлъстяването и ефекта от антиобезните медикаменти. Възможно е оценката на разпределението на телесните масти да се превърне в неотменна част от оценката на общия сърдечно-съдов риск.

Телесното разпределение е от голям интерес при изследвания върху спортисти. Изследване на телесния състав с DXA се прилага при редица хронични заболявания, каквито са захарният диабет, терминалната бъбречна недостатъчност, хроничната обструктивна белодробна болест, синдромът на придобита имунна недостатъчност и др.

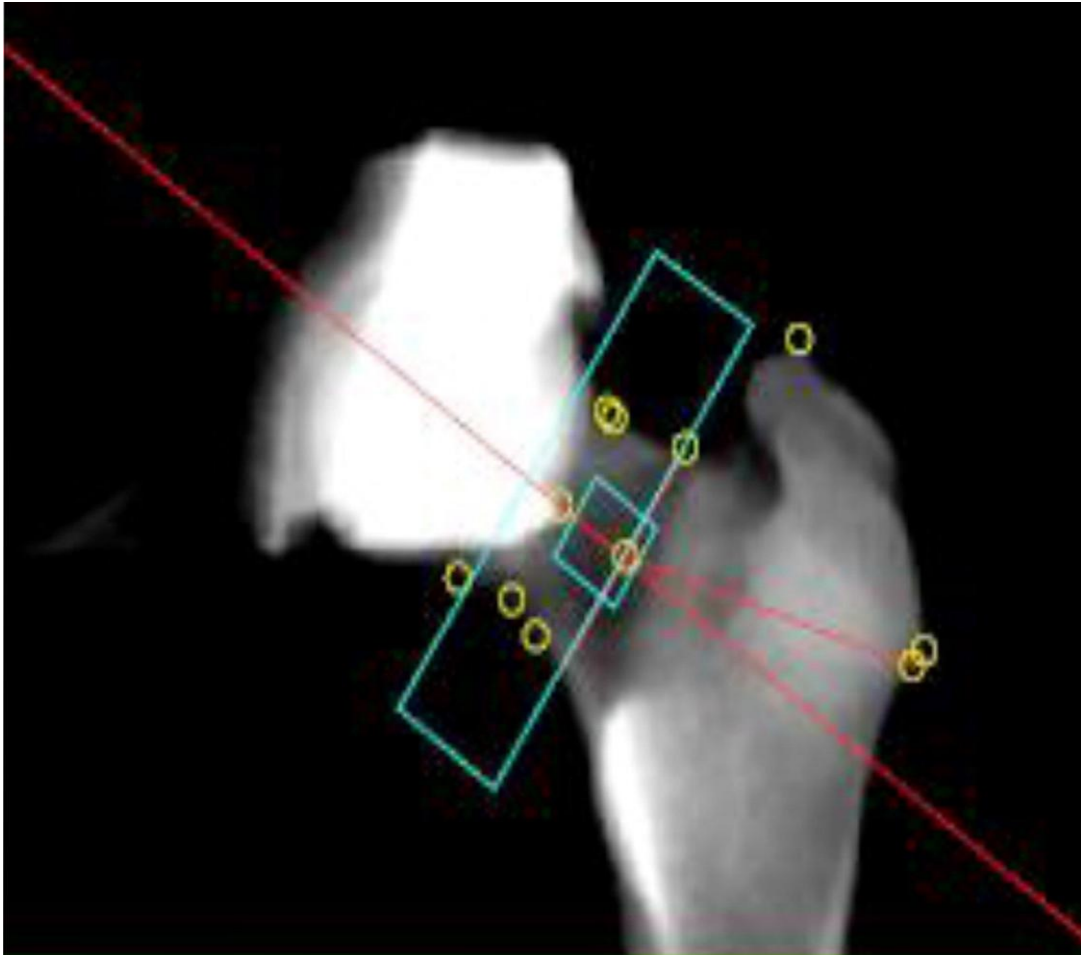
Целотелесният скен намира сериозно приложение в неонатологичната и педиатричната практика, тъй като стандартните софтуерни програми за оценка на КМП на предмишницата, бедрената шийка или прешленните тела при такива пациенти се оказват неприложими. От особен интерес е целотелесното сканиране с DXA и за менопаузалната и гериатричната медицина – проследяване на натрупване на мастна тъкан и намалението на мускулната маса с възрастта.

Целотелесното сканиране с DXA тепърва ще намира място в широки епидемиологични изследвания върху телесния състав в здравата популация и промените му в хода на съвременния нездравословен начин на живот и хранене .

Изследване с DXA на перипротезното костно минерално съдържимо

Методиката DXA се използва все по-широко и в травматологичната практика /фиг.8/. Става дума за приложението на специфични програми по типа на hip prosthesis analysis (анализ на тазобедрените протези). Съхранената кост около импланта се изследва и полученият образ се разделя на поредица от зони на интерес (зони на Gruen), които позволяват да се премах-

не наслагването на метала, да се прави сравнение с КМП на аналогичните зони на здравата бедрена кост, както и да се проследи КМП във времето.



Фиг.8 Изглед с DXA на перипротезно костно минерално съдържимо.

Това изследване е от особено значение при оценка на перипротезната остеопороза и опасността от разхлабване на имплантата У нас все още липсва достатъчно опит с тази методика.

Изследване на костно минерална плътност в детска възраст с DXA

Консенсусната конференция определя методиката двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия /DXA/ като референтна за деца. Важно е обаче, че диагнозата остеопороза при деца изисква едновременното наличие на ниска за възрастта костна минерална плътност и клинично значими фрактури: прешленни, на дългите кости на долен крайник или поне две фрактури на предмишницата. Измерването се осъществява на прешленни тела /фиг.9/ или на цяло тяло (целотелесен скен с изключване на главата) /фиг.10/. При това се прилага само Z-скор(≤ -2.0), съобразен с пола, възрастта и телесните параметри.



Фиг.9 Скен на прешленни тела на дете на три годишна възраст



Фиг.10 Целотелесен скен на дете на три годишна възраст.

Диагнозата „остеопороза” не може да се основава единствено на денситометричните критерии. Може да се ползва понятието „ниска за възрастта КМП”, ако $Z\text{-score} \leq -2,0$.

За изчисляване на $Z\text{-score}$ да се ползват утвърдени педиатрични референтни бази данни. Използване на $Z\text{-score}$ ни дава информация дали КМП

на даден индивид е твърде различна от тази на неговите връстници. Z-score има две основни приложения:

- При постменопаузалните жени и мъжете над 50-годишна възраст Z-score $\leq -2,0$ SD е показание да се търси и изключи евентуална вторична причина за остеопороза. Такъв Z-score означава, че костно минералната плътност на изследвания индивид е по-ниска от 5-ия перцентил на популацията, т.е. 95 % от общото население от неговия пол и възраст имат по-висока костна минерална плътност.
- При децата, пременопаузалните жени и мъжете преди 50-годишна възраст Z-score $\leq -2,0$ SD се обозначава като “КМП по-ниска от очакваната за възрастта” и в съчетание с клинични, рентгенови или лабораторни критерии представлява еквивалент на диагнозата остеопороза при постменопаузалните жени и при лица в юношеска възраст.

Във връзка с проследяване на измененията в костната минерална плътност, повторни измервания на КМП се прилагат на същия апарат, на който са извършени първоначалните. Сравнение на стойности на КМП, измерени с различни апарати не се допуска. На сравнение подлежат стойностите на КМП на прешленни тела, а в отделни случаи и на бедрена шийка.

Повторни измервания на КМП се прилагат в два случая:

- При пациенти, които не се лекуват, с цел определяне размера на годишната костна загуба и препоръка за лечение при бърза загуба ($>3,0$ % годишно). Такова измерване се прилага само, ако пациентът е съгласен да започне фармакологично лечение.
- За мониториране ефекта от провежданото фармакологично лечение и установяване на тези, които не отговарят на провежданото лечение. При тях е налице прогресираща костна загуба.
- Разкриване на остеопорозата и оценка на състоянието .

- Оценка на жените в предменопаузата за започване на естрогенна терапия.
- Оценка на пациентите с метаболитни заболявания засягащи скелета.
- Наблюдения и контрол на лечението и оценка на хода на терапията.

Посочените по горе измервания на КМП се извършват в период от шест месеца до една година.

На фона на анализа и обзора на методите с цел диагностика на остеопорозата, настоящите препоръки за добра практика и приложенията им е задача на медицинската общественост. Не е възможно обаче незабавно приложение на всички нови методични указания в тяхната цялост и на всички места поради причини от технически, финансов и човешки характер. Целта е да се създадат механизми, които да благоприятстват приложението на одобрените указания в клиничната практика. Необходимо е редовно осъвременяване на препоръките за добра практика, както и съобразяване с местните условия. Златен стандарт за измерване и проследяване на КМП са двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) на прешленни тела и проксимално бедро и количествената компютърна томография (QCT) на прешленни тела. Като резервни методики се ползват периферните рентгенови методики – pDXA и pQCT. Количественият ултразвук (QUS) на петна кост (за предпочитане) се ползва само за стратифициране на риска от остеопороза и фрактури (като скринингово изследване).

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел:

Целта на дисертационния труд е да определи възможностите на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия /DXA/ за ранна диагностика на остеопорозата и определяне на костната минерална плътност и съдържание на различни скелетни сегменти.

Задачи:

1. Да се представи клинично базирано проучване на честотата на остеопорозата и остеопенията на прешленни тела и бедрена шийка сред представители на двата пола в Плевенски регион.
2. Да се предложи оптимизиран протокол за извършване на неинвазивно образно изследване – двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия.
3. Да се определят диагностичните възможности на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия при определяне на костно минералната плътност на скелета и да се представят случаи от проучването.
4. Да се установят и анализират статистическите резултати при пациенти с остеопороза и остеопения в различни възрастови групи и тяхното разпределение по отношение на възраст, пол и сегменти от проучването спрямо литературните данни.
5. Оценка на способността на антропометричните показатели (възраст, давност на менопаузата, телесно тегло, ръст и индекс на телесната маса) да

откриват лицата с ниска костна плътност на прешленни тела и бедрена шийка.

б. Да се извадят основните предимства и недостатъци на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия и по литературни данни спрямо останалите образно диагностични методи.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. Обект на проучването

Материалът за тази работа е резултат на динамично наблюдение на 1288 пациенти изпратени от клиниките по: ендокринология, кардиология, ревматология, нефрология и хемодиализа, ортопедия и травматология и амбулаторни пациенти.

2. Място и време на проучването

Дисертационният труд е разработен на базата на 48 месечно проучване за периода от 01.01.2012-31.12.2015 г. с 1288 пациенти, при които се извърши двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в Клиниката по „Образна диагностика” към Университетска болница „Д-р Г.Странски”-гр. Плевен. Най-младият пациент включен в проучването е на 41 г., а най-възрастният на 83 год. Всички пациенти дадоха информирано съгласие за извършване на измервания на КМП и събиране на данни.

3. Администриране на проучването

Работата по извършените остеодензитометрични замервания на костно-минералната плътност (КМП) е извършена от главния дисертант и е контролирана от Научния ръководител.

4. Използвани методи

4.1. Клинични методи

Назначаването на остеодензитометрия трябва да бъде клинично обосновано в екипно обсъждане, като се прецени ползата, риска и възможностите на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия. При осъществяването на DXA изследванията от нашето проучване взеха участие медицински специалисти от следните клинични звена на УМБАЛ “Д-р Г. Странски” Плевен и амбулаторни.

- Клиника по „Образна диагностика”
- Първа „Клиника по „Кардиология”
- Клиника по „Ревматология”
- Клиника по „Ендокринология”

- Клиника по „Нефрология и диализа”
- Клиника по „Ортопедия и травматология”

Разработен е алгоритъм за селектиране на пациентите за диагностика с остеодензитометрия, която включва детайлна анамнеза на пациента и предварителна оценка на физикалния статус:

- Преди осъществяване на изследването пациентите са разпитани за наличие на вече доказана рентгенологично или дензитометрично остеопороза. Предшестващи фрактури, настъпили при минимална травма.
- Фамилност на остеопорозата – фрактури при незначителна травма, рентгенологично и дензитометрично доказана ОП.
- Заболявания, повлияващи костния обмен: хипогонадизъм, хронична бъбречна недостатъчност, тиреотоксикоза, захарен диабет, хиперпаратиреоидизъм и др.
- Прием на медикаменти, повлияващи костния метаболизъм: кортикостероиди, левотироксин, бензодиазепини и медикаменти за лечение и профилактика на ОП и остеопения.
- Ранна менопауза.

- Други сериозни рискови фактори за остеопороза/остеопения:

Протоколът на извършване на двойно-енергийна рентгенова абсорциометрия, който използваме в нашето проучване се състои в следните стъпки:

- Кратко обяснение на изследваното лице, как ще прочете прегледа.
- Въвеждане на антропометричните данни в системата.
- Правилно позициониране в зависимост от скена, който ще извършим.
- Поспроцесинг обработка на образа.

4.2. Рентгенови методи

Апаратура

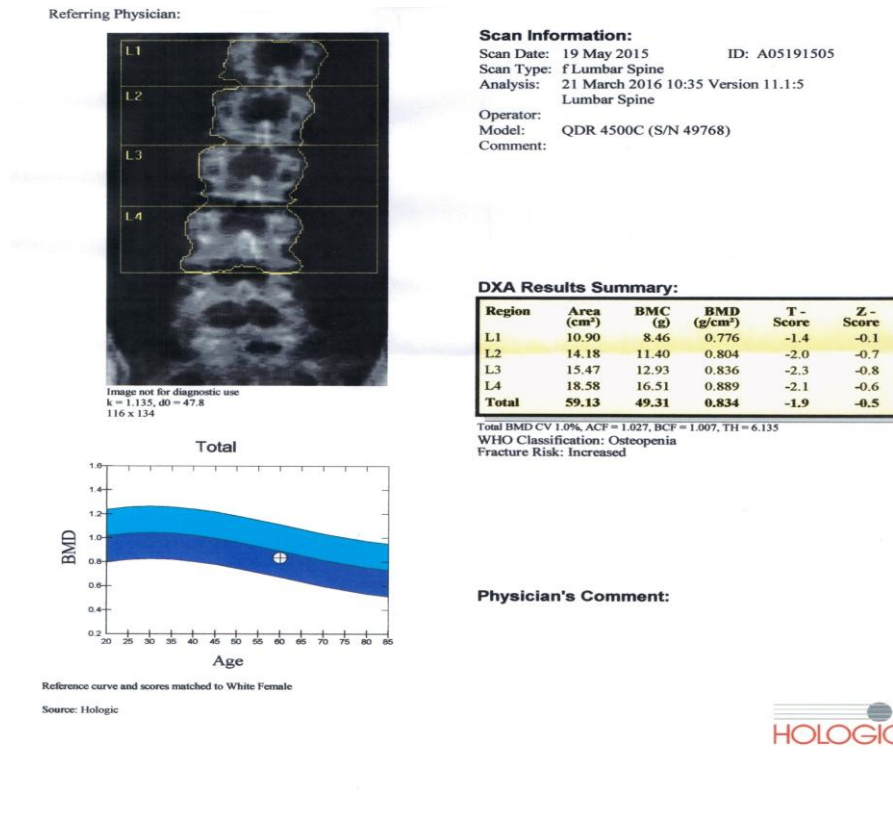
Двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия / DXA / на лумбални прешлени и проксимален фемур са златен стандарт в диагностиката на остеопорозата. КМП бе изследвана с двойно-енергиен рентгенов абсорбциометър QDR 4500 C на фирма Hologic, USA /фиг.11/.



Фиг.11 Изглед на DXA „Hologic 4500 C” в Клиниката по „Образна диагностика” към Университетска болница–Плевен

Измерванията се извършиха съгласно препоръките на фирмата производител на бърза скорост (fast array) в общия случай и с по-висока разделителна способност(array) в случаите на пациенти с $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$. КМП беше определена като сборна величина за измерваното място – съответно лумбални прешлени L1-L4 (lumbar spine), проксимален фемур (total hip), усреднена предмишница (total forearm), както и поотделно за различните зони на интерес. Прешленната КМП бе измерена в предно-задна проекция и определена като средна величина от плътностите на L1-L4 /фиг.12/. При анализа на скеновете прилагаме изискванията на ISCD. За целите на нашите сравнения ползвахме абсолютните стойности на КМП в g/cm^2 , както

и T-скорвете, изчислени автоматично от софтуера въз основа на американска база данни за бели жени и мъже от кавказката раса (от 1991 год.)



Фиг.12 Изображение на завършено изследване на лумбални прешлени при DXA в предно-задна проекция (собствени данни).

Двойно-енергийната денситометрия на прешленни тела може да се извърши и в странична проекция (Lateral spine) /фиг.13/. Латералната проекция позволява да се измери КМП на прешленните тела без спонгиозните израстъци, както и КМП на срединните части на прешленните тела. Чувствителност на DXA на прешлените в латерална проекция е от значение за откриване на ранни изменения в спонгиозата на прешленните тела.

Голямото предимство на DXA на прешленни тела в две проекции - лицева и профилна, е възможността за автоматично изчисляване на обемната костна плътност на прешленните тела.



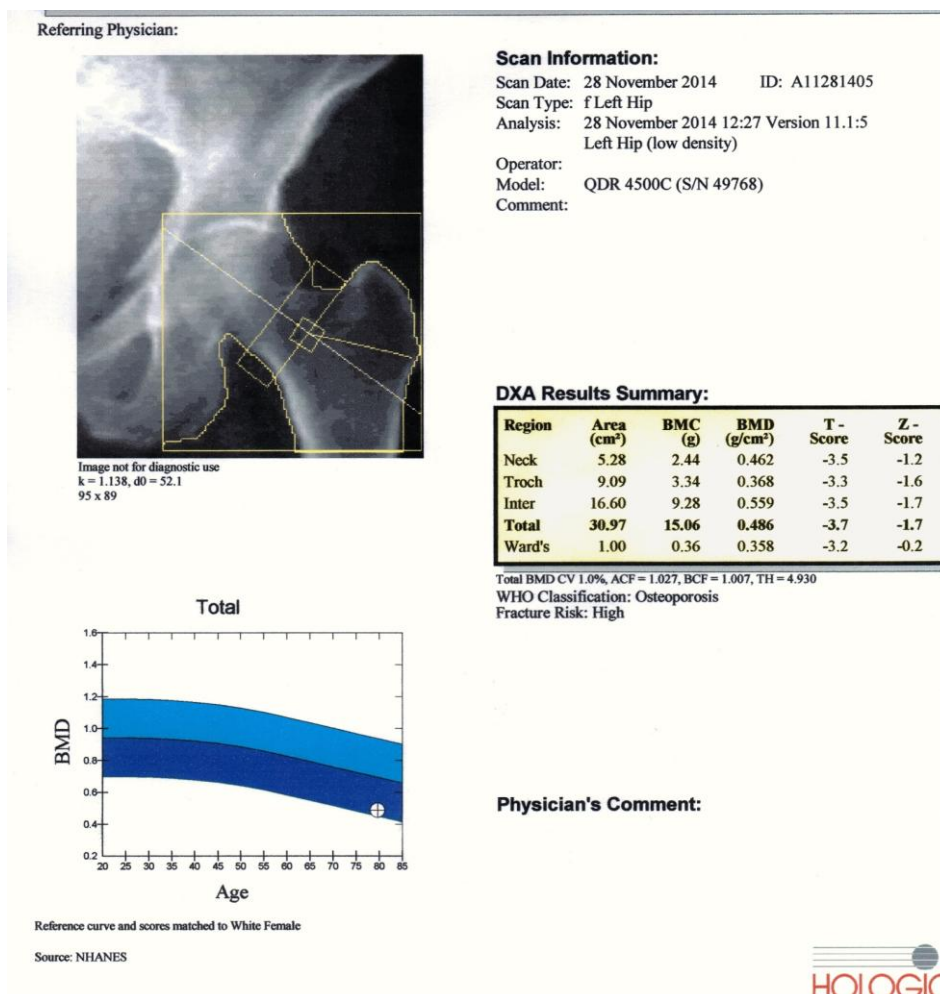
Фиг.13 Остеодензитометрия на прешленни тела в странична проекция /Lateral spine/.

Изследване на проксимален фемур с остеодензитометър

С цел откриване на „слаби зони”, които са най-податливи на фрактури, насоката в изследването на проксималния фемур (total hip) се наложи с обособяването на 4 зони на интерес:

- бедрена шийка (femoral neck) – правоъгълен сегмент в дисталната част на бедрената шийка, перпендикулярен на осевата линия,
- зона на Ward – квадратен сегмент от бедрената шийка, разположен в мястото на най-ниска КМП,
- трохантерна зона (trochanter) – отграничаваща големия трохантер,
- интертрохантерна зона (intertrochanter) – разположена дистално от трохантерната зона и бедрената шийка.

Усреднението от бедрената шийка, трохантерната и интертрохантерна зона се представя автоматично от софтуера като total hip /фиг.14/. За целите на нашите сравнения ползвахме абсолютните стойности на КМП в g/cm^2 , както и Т-скорвете, изчислени автоматично от софтуера въз основа на американска база данни за бели жени и мъже от кавказката раса (NHANES III). За диагностична цел ползвахме само усреднението total hip и бедрената шийка в тесен смисъл на думата (femoral neck) – съобразно указанието на ISCD.



Фиг.14 Изображение на проксималния фемур (total hip) и зоните на интерес при DXA в предно-задна проекция (собствени данни).

Контрол на качеството и възпроизводимост на резултатите

Преди започване на ежедневната работа DXA апаратът Hologic беше калибриран с измерване на антропометричен прешленен фантом, предоставен от производителя. След визуална инспекция на качеството на изображението стойностите от скенирането на фантома се включваха в графиката на контрола на качеството.

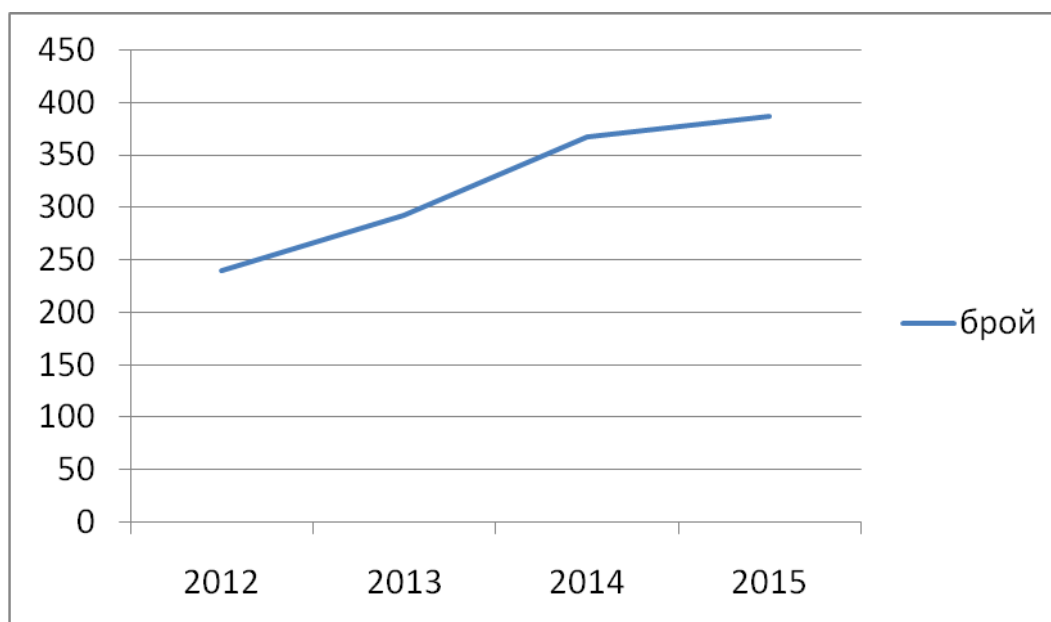
Прилагахме стриктно процедурите за КК от последните изявления на Международното дружество по клинична денситометрия. Това позволява получаваните с тях резултати да се приемат за технически верни от гледна точка на функционирането на апаратурата. Осъществяването на изследванията се реализира в екипна работа с участието на лекари-специалисти от различни звена на Университетската болница, както и амбулаторни. Назначаването на остеоденситометрия трябва да бъде клинично обосновано в екипно обсъждане, като се прецени ползата, риска и възможностите на рентгеновата денситометрия. Пациента се информира за характера и обема на изследването и необходимостта от извършването му.

4.3 Статистически методи

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети STATGRAPHIC, SPSS и MS EXCEL for WINDOWS. Резултатите са описани чрез таблици, снимки, схеми и числови показатели за структура, честота, средни стойности и др. При анализа и обсъждане на резултатите са приложени параметрични и непараметрични тестове. Значимостта на резултатите, изводите и заключенията е определена при $p < 0,05$.

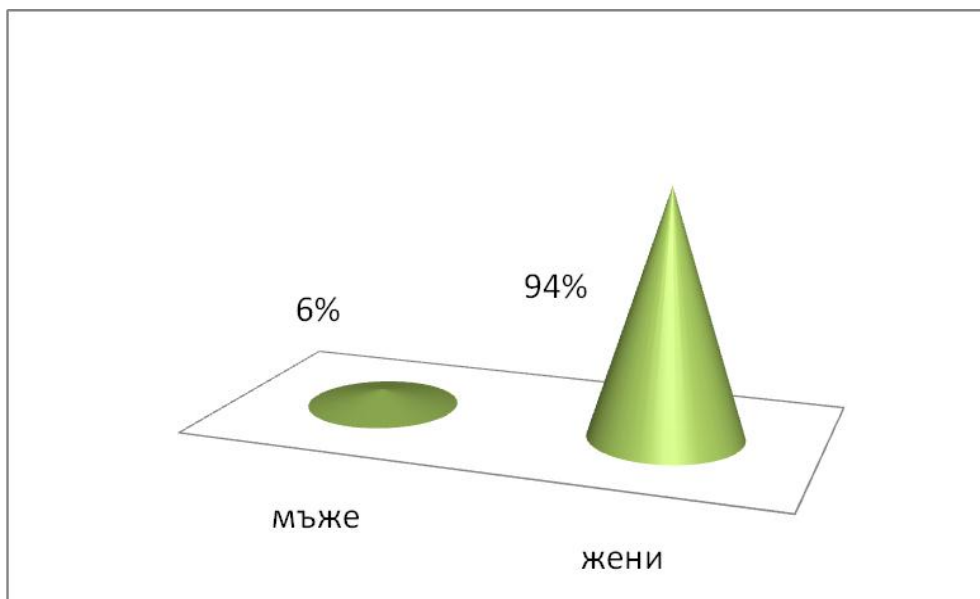
IV. РЕЗУЛТАТИ

В проведеното от нас проучване беше изследвана и установена клинично базираната честота на остеопороза, остеопения и нормална костно минерална плътност сред пациенти в Плевенски регион, като се създаде база данни с абсолютни, средни стойности и стандартни отклонения за КМП на лумбални прешлени и проксимален фемур на различните възрастови групи жени и мъже. През годините бяха проведени 1288 прегледа.



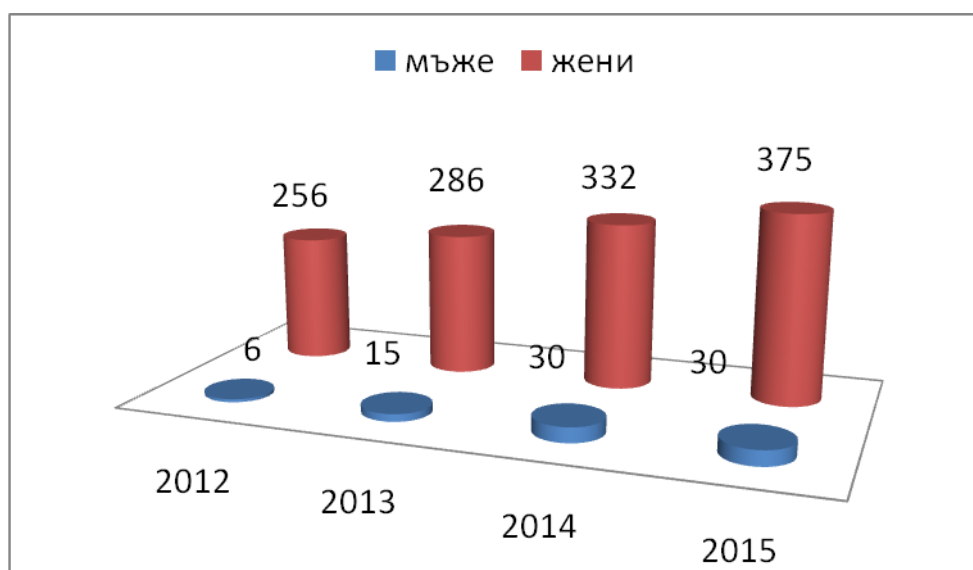
Фиг. 15 Брой остеодензитометрии през периода 2012-2015 г.

На /фиг.15/ е показан годишния ръст на проведените изследвания на КМП в Плевенски регион.



Фиг. 16 Разпределение на изследваните пациенти по пол

От проведените измервания 1207 са на жени, докато мъжете са 81. Този факт корелира с наличните данни от медицинската литература, че изследването на костно-минералната плътност се провежда по-често при жените, отколкото при мъжете. Плевенски регион е в „златната среда” по този показател /фиг.16/.



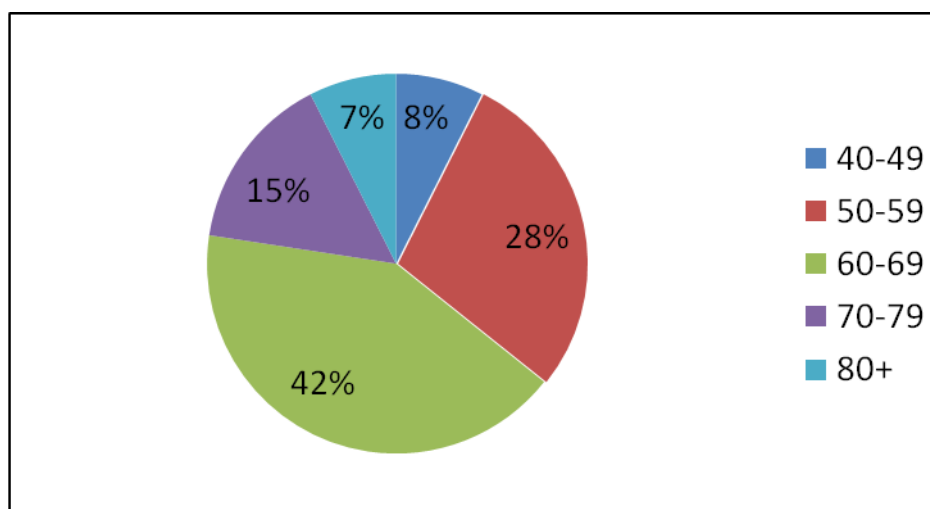
Фиг. 17 Разпределение на изследваните пациентите през годините

По време на проведените изследвания се установи, че броят на жените преварила над мъжете всяка година, като през последната – 2015 е над 10 пъти. Този факт също отговаря на световните тенденции на търсенето на изследване на нарушения в костно-минералната плътност /фиг.17/.

Разпределението на пациентите по възрастови групи, като абсолютен брой проведени изследвания е както следва :

- 1.40-49 год.: 96
- 2.50-59 год.: 364
- 3.60-69 год.: 537
- 4.70-79 год.: 195
- 5.над 80 год.: 96

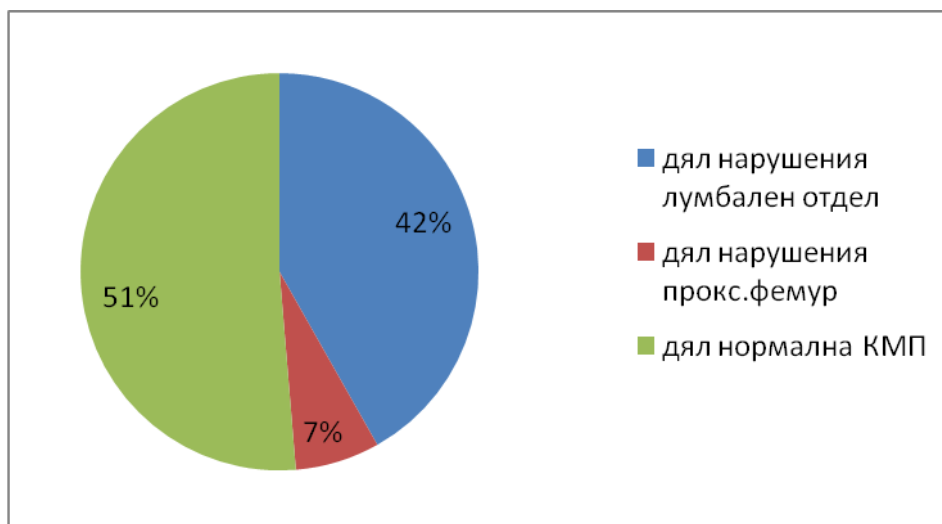
А относителния дял на възрастовите групи е представен на /фиг.18/.



Фиг.18 Разпределение на пациентите по възрастови групи

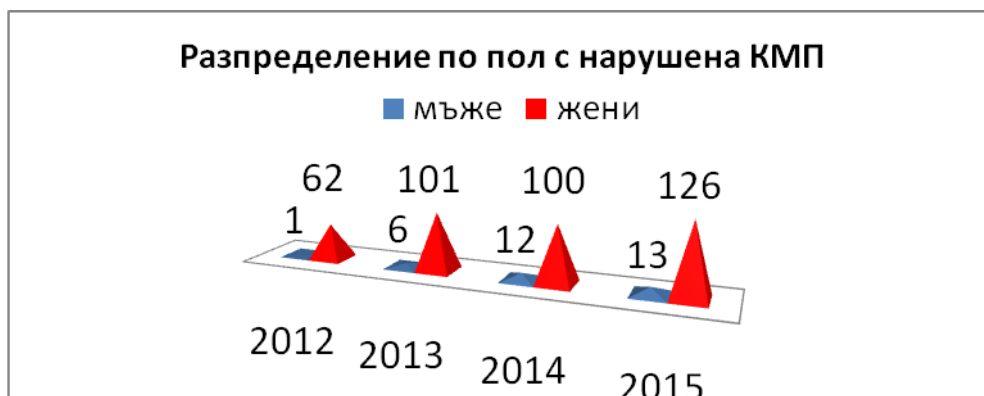
Най-голям е дялът на изследваните пациенти във възрастовата група 60-69 години, следвани от 50-59 години. По литературни данни това са и

възрастовите групи, в които най-често се срещат нарушенията на костно-минералната плътност и съответно нуждата от нейното измерване и прецизна диагностика. По този показател и разпределение Област Плевен не прави изключение.



Фиг.19 Дял установени промени в КМП

От проведените измервания нарушена КМП се установи в около 49 % , като 42 % са при изследвана лумбална област, 7 % - при проксимален фемур, а при малко повече от половината проведени изследвания резултатите са нормални за възрастта и пола на изследваното лице /фиг.19/.



Фиг.20 Нарушена КМП при женския и мъжкия пол през годините

При сравняване на броя изследвани лица с нарушена костно минерална плътност и разпределението им по пол, установихме, че дялът на засегатите жени е по-голям от мъжете /фиг.20/.

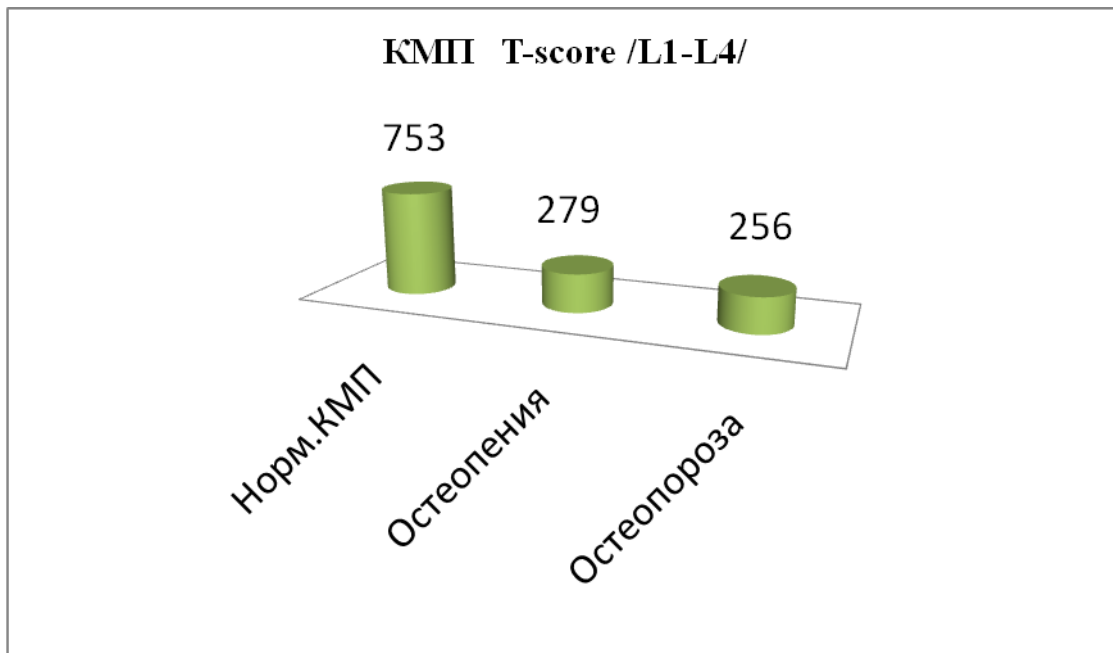
Според изследваната област от тялото, разпределението е както следва:



Фиг.21 Общо проведени изследвания по области през годините

Основната част от проведените остеодензитометрии е на лумбалния сегмент на гръбначният стълб. От насочените за остеодензитометрия само 7 % са били за област проксимален фемур /фиг.21/.

Резултатите от двете области на тялото, обхванати в проучването са показани на /фиг.22 и 23/.



Фиг.22 T-скорове на лумбална област (L1-L4) по групи



Фиг.23 T-скорове на (проксимален фемур) по групи

От общия брой изследвани пациенти, резултатите са представени в по-долу предложените таблици /табл.4 и 5/, от които се вижда, че честотата на остеопороза или остеопения е в пъти по-висок в областта на лумбален сегмент (42 %) от колкото при този на проксимален фемур, където честотата е пренебрежимо малка - само 7 % от изследваните лица. Този факт се представя за първи път в проучване в България.

Брой пациенти: /лумбален сегмент/	
Общо изследвани :	1215
Норм. КМП:	753
Остеопения:	279
Остеопороза:	256
Обща патология:	535
Дял на патологията:	38 %

Табл.4 Разпределение на патологичните изменения в КМП при изследванията направени в областта на лумбалния сегмент.

Брой пациенти: /проксимален фемур/	
Общо изследвани:	73
Норм. КМП:	68
Патология:	5
Остеопения:	3
Остеопороза:	2
Дял патология:	7%

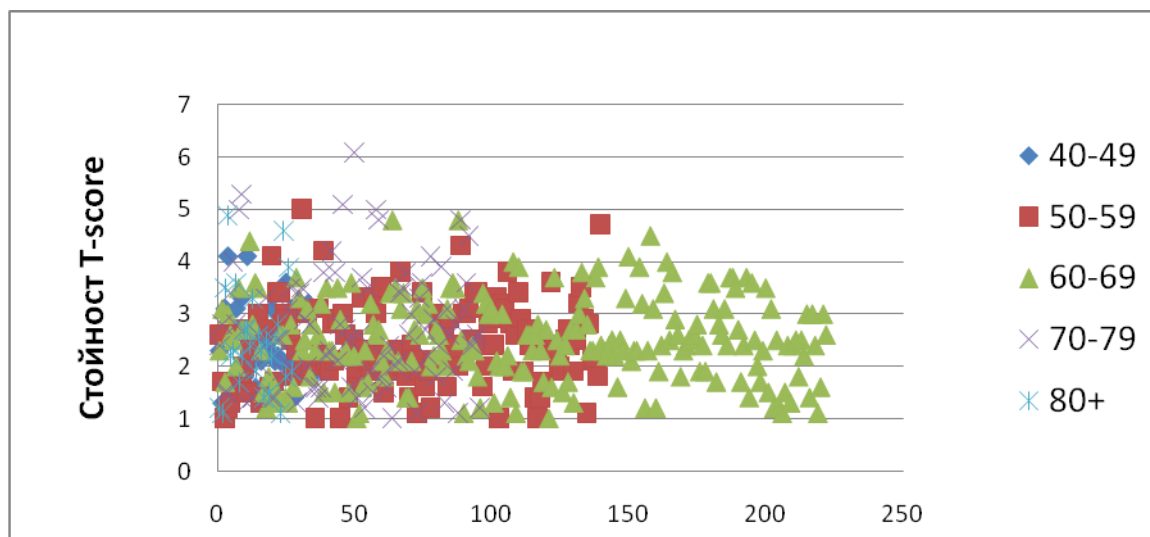
Табл.5 Разпределение на патологичните изменения в КМП при изследванията направени в областта на проксималния фемур.

В проведеното от нас проучване, беше изследван T-score показателят на всяко едно изследвано лице.

Получените данни бяха обработени и резултатите за всяка една възрастова група са систематизирани в /табл.6 / и /фиг.24/.

	T-score /лумбална област/				
	40-49 г.	50-59 г.	60-69 г.	70-79 г.	над 80 г.
Средно:	2,361765	2,3864286	2,496847	2,658333	2,474074
Макс.:	4,1	5	4,8	6,1	4,9
Мин.:	1,3	1	1	1	1,1

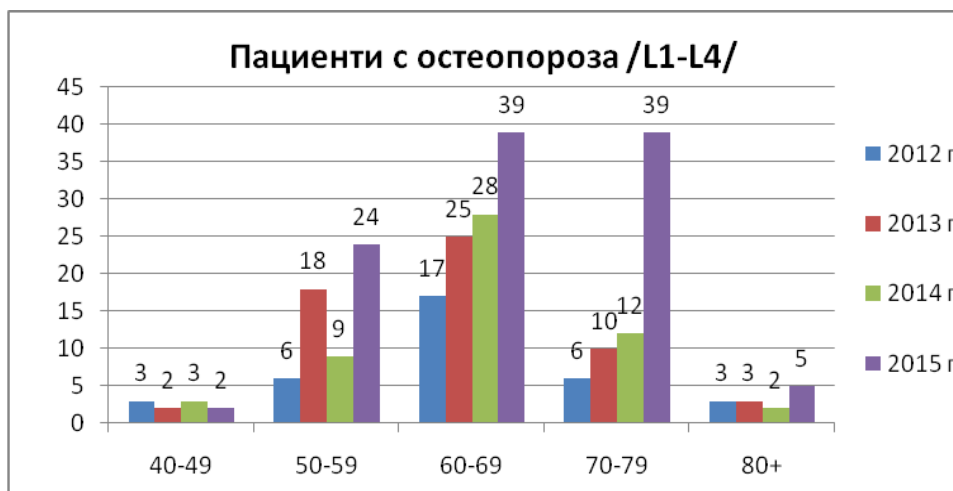
Табл.6 Систематизиран T-score по възрастови групи.



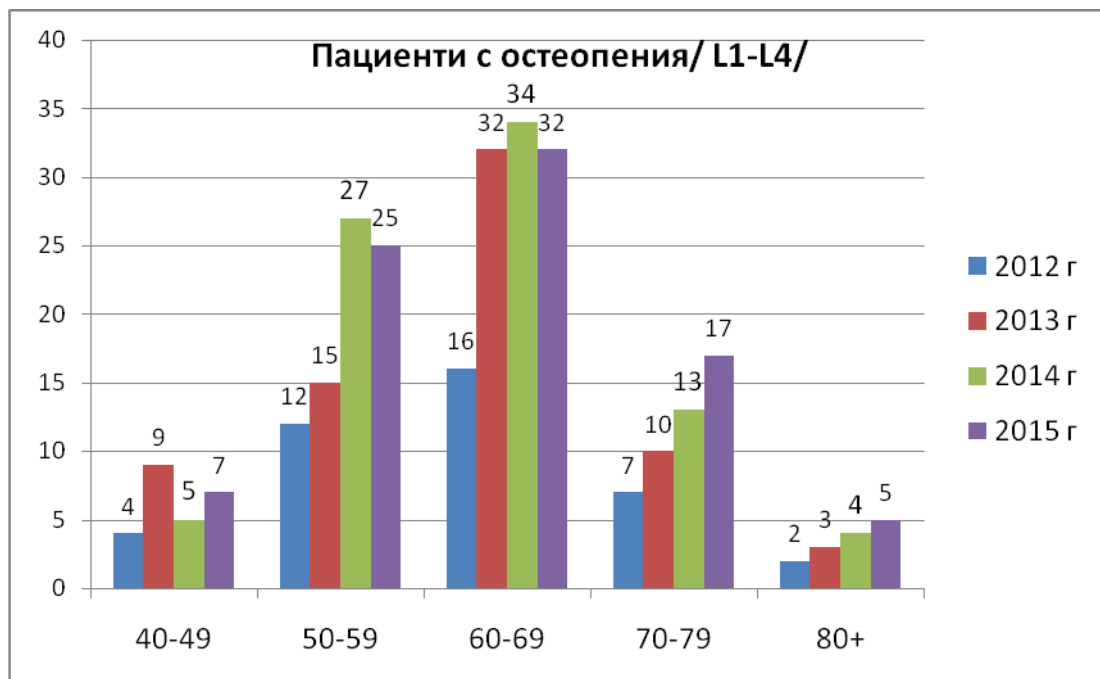
Фиг.24 На графиката се представя T-score по възрастови групи.

От разпределението на данните до тук съдим, че:

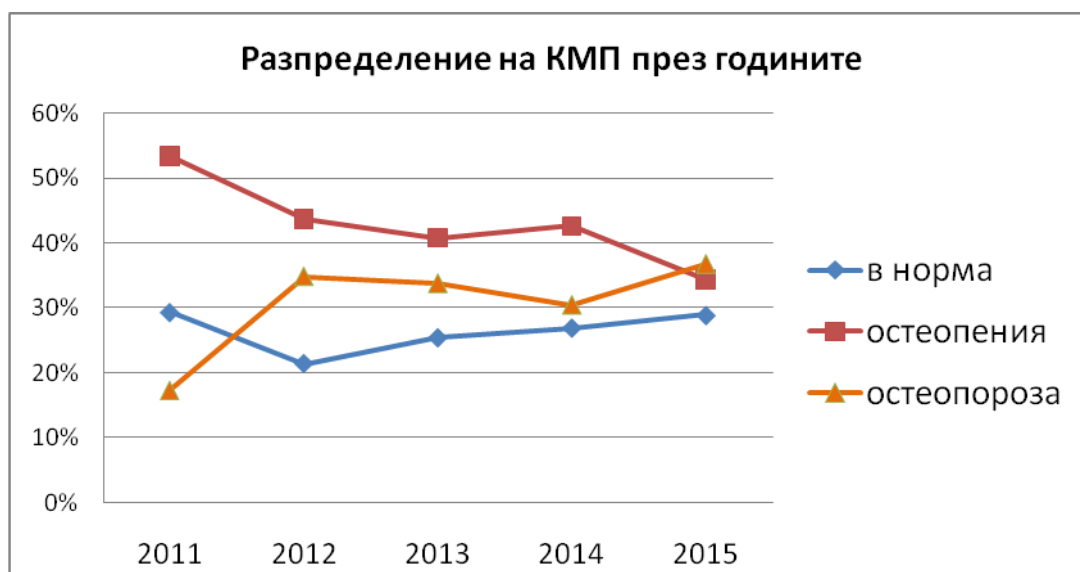
- Най-висока стойност на T-score е във възрастова група 70-79 години, като там е завишен този показател, и като средна стойност за групата, и като получен най-висок резултат.
- T-score показва индивидуалният риск от патологични фрактури в засегнатата област от тялото и резултатът от настоящето проучване корелира плътно с данните в световната литература, както и в проведените в България проучвания. Извадката от населението на Област Плевен не показва съществени разлики от известните за българската популация данни и рискът за възникване на патологични фрактури не показва регионални различия, като изследване с такъв резултат не е правено досега в България.
- Според получените данни честотата на пациенти с остеопороза и остеопения са най-чести във възрастовите групи от 60-69 г. и 70-79 г., видими на /фиг.25 и 26/.



Фиг.25 Разпределение на пациентите с остеопороза по години



Фиг. 26 Разпределение на пациентите с остеопения по години.



Фиг. 27 Честотата на нарушената КМП по години

На /фиг.27/ се вижда, че дялът на пациентите с остеопения спада, докато дялът на тези с остеопороза се повишава при запазено относително постоянно ниво на дяла на пациентите с нормални резултати.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Остеопорозата е заболяване с голямо медико-социално значение. Диагнозата трябва да се поставя с двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) на поясни прешлени в предно задна проекция или фемур. Новостите в остеодензитометрията на проксималния фемур се свеждат до 3 нововъведения: оценка на дължината и ъгъла на бедрената шийка, едновременно оценка на двете бедрени шийки и изследване на нови зони на интерес.

Връзката между геометрията на бедрената шийка и фрактурния риск изглежда вече доказана. Vergot и сътр. изследват различни сегменти от скенираното поле на проксималния фемур и стигат до извода, че дължината на бедрената ос (hip axis length, HAL) е геометричната величина, която корелира най-добре с фрактурния риск. Те предлагат да се разработи процедура за автоматично изчисление на разстоянието между двата трохантера и бедрената глава, което заляга например в разработките на фирма Lunar. Днес се знае, че всеки допълнителен сантиметър дължина на бедрената шийка увеличава фрактурния риск с 10-20 %. Днес HAL се изследва рутинно и влиза в набора данни от епидемиологични проучвания. Посложен анализ на структурните свойства на бедрената шийка предлагат Khoо и сътр. Техният метод обаче е прекалено сложен и се влияе извънредно много от позиционирането на бедрото по време на скенирането. Друг подход е едновременното измерване на двата проксимални фемура, което намалява грешката на възпроизводимостта и помага особено в случаите на гранични стойности на КМП. Трети подход за увеличаване чувствителността на остеодензитометрията на проксималния фемур е въвеждането на специфични кортикални и трабекуларни зони на интерес. Prevhral

и сътр. предлагат две нови зони на интерес: трабекуларна, която представлява вписана в проксималната феморална метафиза окръжност и кортикална, която представлява правоъгълник, разположен хоризонтално във феморалното стъбло непосредствено под малкия трохантер. От всички зони на интерес трабекуларната зона се асоциира с най-висок релативен риск (odds ratio) за фрактури на бедрената шийка. Кортикалната зона пък дава информация за носещ тежестта на тялото костен участък.

Независимо от различните нововъведения КМП на проксималния фемур (total hip) остава „златен” стандарт за диагноза и мониториране. Selby и сътр. се опитват да изчисляват усреднена КМП на фемура от различните зони и я сравняват с пряко измерваната. Така те установяват, че изчисленията не могат да заменят преките измервания, тъй като при мониториране Standard error of the estimate е била 59 % от действително измерената. Днес проксималният фемур все повече и повече се утвърждава като място за мониториране на костните промени в различните интервенционни клинични проучвания.

Продължава търсенето на най-подходящо уравнение, описващо промените в КМП на лумбалните прешлени под влияние на възрастта. Начините за изграждане на референтна крива на КМП принципно са два. Единият използва средни стойности и стандартни отклонения за дадени възрастови групи и ги включва в крива. Това е по-простият начин, но кривата не може да бъде съвсем изгладена, а винаги съществува и рискът две съседни възрастови групи да имат различия в КМП, обратни на очакваните. Вторият, по-сложен начин, изисква всички стойности на възрастта и КМП да се подложат на регресионен анализ и да се избере онзи модел, който покаже най-добри параметри. Така кривата изглежда гладка, но понякога е невъзможно промените в КМП да се опишат с едно единствено уравнение, а се губи и представа за стандартното отклонение (т.е. разсеяността) на стойностите. Greer и сътр. описват съвременния подход при създаване на

кривите на нормата. Те прилагат експоненциален модел, в който най-важната величина е отстоянието от менопаузата.

Влиянието на дегенеративните промени на гръбнака върху стойностите на КМП изглежда извън съмнение. Muraki и сътр. провеждат проучване при 630 жени на средна възраст 73.3 ± 6.9 год. като изчисляват специфичен точков сбор (метод на Kellgren-Lawrence), който да описва степента и вида на дегенеративните промени на гръбнака: остеофити, остеохондроза, стеснени дискови пространства и спондилолистеза. Така те установяват силна положителна зависимост между точковия сбор и КМП на лумбалните прешлени, но не и на проксималния фемур. Така при лицата с тежка спондилоартроза, сколиоза и т.н. по-уместно е да се разчита на стойностите на КМП от проксималния фемур (при липса на тежка коксартроза). Много интересно проучване върху влиянието на гръбначната сколиоза публикуват Jaovisidha и сътр. При липса на остеоартроза жените с изолирана („чиста“) сколиоза са имали значимо понижена КМП на проксималния фемур и бедрената шийка, докато КМП на лумбалните прешлени, макар и малко по-ниска от тази на контролите, не е била значимо променена. Така те предлагат наличието на сколиоза да служи като фактор в полза на ранното започване на кост-съхраняващо лечение. Дегенеративните промени на гръбнака са и причината за намаляваща във времето корелация между DXA на лумбалните прешлени и pQCT на дисталния радиус. В свое проучване Schneider & Börner утвърждават по-широкото приложение на остеоденситометрията на предмишница в случаите на тежки гръбначни изменения.

Един обещаващ метод за изследване с DXA на лумбалните прешлени е измерването в латерална проекция, което изобразява по-богати на трабекуларна кост участъци (прешленните тела без задните израстъци) и създава условия за изчисляване на обемна КМП (ОКП) на прешлените.

Съвременните апарати за DXA, например Hologic QDR 4500 или Lunar Expert, позволяват измерването в странична проекция да стане посредством ротация на рентгеновия източник и детекторите, а не на пациента, който остава в стабилното положение легнал по гръб. Така се подобрява значително възпроизводимостта на този вид измерване, която е била основно притеснение на редица изследователи, въвели методиката „Lateral spine”. Larnach и сътр. правят многократни измервания на трупен фантом и на 100 пациенти. Те установяват, че единствено L3 е добре видим във всички случаи и тогава грешката на възпроизводимостта, CV %, е под 1.1 %. Оценката на КМП на прешленните тела и срединните им участъци (почти чиста спонгиоза; кортикалните пластинки са изключени от анализа) се характеризира с CV от 3.8 % и 4.6 %. Разминаванията се дължат основно на ротация в аксиалната плоскост. Duboeuf и сътр. смятат, че при добро изобразяване (каквото обикновено е възможно в положение легнал по гръб), грешката на възпроизводимостта, CV, е по-ниска за усреднението L2-L4 (1.15 %), отколкото за изолирания L3 (1.96 %). Blake и сътр. утвърждават измерването в положение легнал по гръб, като препоръчват едновременно измерване на КМП на лумбалните прешлени и в двете проекции. Възпроизводимостта на КМП на прешленните тела, срединните участъци и ОКП са били от порядъка на 2.1 %, 3.0 % и 2.5 %, а при добавка в изчисленията на коригиращ коефициент: съотв. 1.2 %, 2.4 % и 1.5 %. За стандарт те ползват CV % на лумбалните прешлени в предно-задна проекция – 0.8 %. Така се опитват да утвърдят използването на латералния скен при мониторирането на костните промени. Съвременно изследване на възпроизводимостта на равнинната и обемната КП на прешленни тела и бедрена шийка провеждат Leslie и сътр. В него те показват, че докато възпроизводимостта на равнинната и обемната КП на прешленните тела са сходни (CV % = 1.1– 1.5 %), то равнинната КМП на бедрената шийка превъзхожда ОКП на същата (1.0 % спрямо 2.0 % грешка).

Възпроизводимостта на КМП на прешленните тела в латерална проекция е основната причина те засега да не се приемат за мониториране. Смята се, че най-малката значима промяна, LSC, е значимо по-висока от промените под влияние на възрастта или различни интервенции, т.е. не позволява мониторирането да става за кратък период. Това се доказва и от прецизна разработка на Blake и сътр., които отчитат ефекта на циклично лечение с етидронат и разделят величината на промяната от лечението на грешката на възпроизводимостта. Така те получават съотношения (odds ratio), като очакването е те да са колкото се може по-високи. За лумбалните прешлени в предно-задна проекция това съотношение е било 1.0, за прешленните тела в профил – 0.89, за срединните участъци – 0.65 и за ОКП на прешленните тела – 0.78. Така те доказват, че за оценка на промените в КМП под влияние на различни заболявания или медикаменти стандарт е измерването на лумбални прешлени в предно-задна проекция.

По подобен начин измерването на лумбални прешлени в предно-задна проекция превъзхожда измерването в латерална проекция, ако се изследват корелациите между КМП и механичната издръжливост на прешленните тела. Vjarnason и сътр. изследват 14 лица post mortem и намират корелационни коефициенти между КМП и якостта от $r = 0.48/0.51$ (in situ/in vitro) за предно-задната проекция и $r = 0.45/0.71$ (in situ/in vitro) в латерална проекция. Така те доказват, че in situ латералната проекция отстъпва на предно-задната. Техните изводи се потвърждават и от изследване на точността на измерванията (accuracy) върху трупен материал, осъществено от Sabin и сътр. За КМС в предно-задна проекция те установяват неточности (accuracy errors) от 14 %, а в латерална: от 33 % за прешленните тела, 23 % за срединните участъци и 12 % за ОКП. Голямото предимство на измерването на лумбални прешлени в латерална проекция се състои в неговата висока и ненадмината чувствителност към ранните промени, които настъпват в богатите на спонгиоза участъци на прешлените. Така нап-

пример Mazess и сътр. изследват възрастовите криви на КМП на прешлените в двете проекции и регистрират спад в КМП за периода между 50- и 80-годишна възраст от 18 % (или 0.6 % годишно) при предно-задна проекция и от 35-40 % (1.4 % годишно) при латерална проекция. Това е причина и за факта, че с латерална DXA по-голям брой индивиди се класифицират като такива с остеопения/остеопороза, отколкото със стандартното предно-задно измерване. Това става видно в една разработка на Finkelstein и сътр., които сравняват DXA на лумбални прешлени в двете проекции с количествена компютърна томография, QCT, на вертебралната спонгиоза. Те намират по-добра корелация между QCT и КМП на срединните участъци на прешлените и в прешленните тела в латерална проекция ($r = 0.536$), отколкото с КМП в предно-задна проекция ($r = 0.382$). Годишният спад в КМП на прешлените в предно-задна и латерална проекция и на срединните им участъци е бил 0.48 %, 0.60 % и 0.88 %. Латералната проекция е установявала остеопения в редица случаи на нормална КМП в предно-задна проекция. Така авторите заключават, че латералната DXA идентифицира повече пациенти с остеопения от предно-задното измерване, вероятно поради по-точна оценка на трабекуларната костна маса. Друго проучване на Goh и сътр. потвърждава линейния характер на корелацията между КМП на лумбалните прешлени в двете проекции и утвърждава използването на латералната проекция като чувствителен показател за състоянието на трабекуларната кост. Ненадминатата чувствителност на DXA на прешлените в латерална проекция за откриване на ранни изменения в спонгиозата се потвърждава и от проучване при кортикостероид-индуцирана остеопороза. В него Reid и сътр. откриват, че в латерална проекция Z-скоровеите на лекуваните жени са били средно -1.42 (или 70.8 % от нормата за възрастта), докато в предно-задна проекция те са били средно -0.91 (или 90.3 % от нормата за възрастта). Изследването на прешленните тела в латерална проекция позволява изчисляване на ОКП, което е друго голямо предимство на

методиката. Yu и сътр. сравняват резултатите от изчислената ОКП на прешлените от DXA измерването с директно измерване с QCT при жени със и без вертебрални фрактури. Най-голяма площ под ROC кривите те установяват за QCT (0.81), следвано от латералната DXA (0.72) и стандартното измерване (0.65). В същия порядък спада и релативният риск (odds ratio) за едно стандартно отклонение: 3.67 за QCT, 2.00 за латералната DXA и 1.54 – за стандартното измерване. Така авторите подреждат методиките според диагностичната им чувствителност в следния ред: QCT, латерална DXA, стандартна DXA.

Другото голямо предимство на обемната в сравнение с равнинната КП е, че тя отчита трите измерения, т.е. в известен смисъл и размерите на тялото. Alekel и сътр. изследват вариабилността на равнинната и обемната КП, която се асоциира с телесните размери. В предно-задна проекция вариабилността е достигала 34 %, докато в латерална тя е била от порядъка 6-9 %. Така те обясняват значимостта на изследване на ОКП при индивиди с много големи или с много малки телесни размери .

Периферна двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry, P-DXA). P-DXA е разновидност на DXA. При това изследване се измерва костната плътност на ръцете или краката, но не се измерва костната плътност на костите, които са с повишен риск от фрактури, като гръбначния стълб и тазобедрената става. Апаратите за P-DXA са леснопреносими, използва се много малка доза радиация и резултатите от това изследване са готови за по-кратко време, отколкото при изследване с DXA. P-DXA не е толкова подходящо изследване за проследяване на ефекта от проведената терапия, колкото е DXA.

Количествен ултразвук на костта (Quantitative Ultrasound). У нас поради ниската му цена и липсата на радиация широко се наложи количественият ултразвук (QUS) на петна кост (трансверзален ултразвук) и дистален радиус (аксиален ултразвук). QUS не измерва КМП, а определени био-

физични качества на костта, които нямат пряко отношение към калциевото съдържание на костта. QUS измерва две основни величини – скорост на звука, SOS (Speed of Sound, sound velocity, в m/sec) и широколентово затихване на звуковия сигнал, BUA (Broadband Ultrasound Attenuation, в dB/MHz). Първата величина (SOS или VOS) отразява еластичния модул на костта и непряко – нейното калциево съдържимо, докато за втората (BUA) се допуска, че отразява и броя, разпределението и анизотропността на костните гредички, тоест костната микроархитектоника.

Количествена компютърна томография (QCT) и нейния периферен вариант (pQCT). Ролята на количествената компютърна томография (QCT) се обсъжда доста отдавна в литературата. Голямото предимство на тази методика е, че тя дава данни за истинската триизмерна, обемна КМП. При това мястото на измерване обикновено е трабекуларната сърцевина на прешленните тела. Поради това методиката е изключително чувствителна към ранните промени в спонгиозата, но сравнена с DXA, има по-ниска специфичност. Периферният вариант измерва обемна КП на двете костни съставки на радиуса – трабекуларна кост и субкортикална пластинка. Радиусът, обаче, много по-слабо реагира на възрастовите изменения или прилаганите медикаменти, съответно предлага ниска чувствителност. Не бива да се забравя и нуждата от скъпа апаратура (компютърен томограф със специални приставки и софтуер), както и голямото лъчево натоварване за пациента. Затова и до момента количествената компютърна томография не се беше наложила като референтен метод за диагностика на остеопорозата. Понастоящем консенсусното становище определя сравнително ясно мястото на тази методика в светлината на съвременните виждания. Измерването на обемна КП на трабекуларната кост на прешлените има сходна предсказваща способност за вертебрален фрактурен риск с DXA на прешлените, но не и по отношение фрактурите на фемура. Следователно, може да се прилага за оценка на вертебралния фрактурен риск при жени, но не и

при мъже. pQST на ултрадисталния радиус, обратно, предсказва феморални, но не и вертебрални фрактури, и то само при постменопаузални жени. При установен висок фрактурен риск и налични клинични рискови фактори, е допустимо да се стартира лечение въз основа на данните от QST или pQST. Обемната КМП на трабекуларната кост в прешлените може да се използва за наблюдение на ефекта от лечението или на възрастови изменения. Недостатъци на QST в сравнение с DXA са по-високото лъчево натоварване на пациента и по-високата цена на изследването.

Другите съвременни приложения на методиката DXA като трабекуларен костен score (Trabecular Bone Score, TBS), оценка на геометрията на бедрената шийка (Hip geometry assessment), на разпределението на КМП по протежението на изследваната площ (Finite element analysis) или на механичните свойства на костта (индекси като CSII и други) могат да се ползват в допълнение към стандартните измервания на КМП, но тяхната роля и значение засега не са напълно изяснени и не се препоръчват като част от рутинната клинична практика.

Необходими са точни и ясни критерии за предимствата и недостатъците на всеки един от посочените по горе методики и е уместно да се направят следните уточнения:

- Измерванията от различните уреди не могат да се сравняват пряко.
- Различните уреди трябва да се утвърдят като предсказващи фрактурен риск посредством проспективни проучвания или сравнение с референтна валидирана методика.
- T-скоровеите на места извън прешлените, проксималния фемур и проксималния радиус не могат да се ползват според класификацията

на СЗО, защото не са еквивалентни с Т-скорове от DXA измерването.

- Задължително е предварително обучение на операторите и лекарите, съобразено и с конкретния апарат за измерване.
- Контрол на качеството

Измерването на КМП на лумбалните прешлени и проксималния фемур с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия днес е предпочитаният метод за диагноза на остеопорозата, прогноза на фрактурния риск и мониториране на провежданото лечение.

VI.ИЗВОДИ

1. Честотата на остеопорозата и остеопенията сред жените у нас е висока, но не значимо повече от другите Европейски страни.
2. Оценката на костно-минерална плътност при жени над 50 годишна възраст според T-score на бедрената шийка и на поясните прешлени показва, че най-честата причина за нарушаване на минералния метаболизъм на костите е остеопенията.
3. Остеодензитометрията на прешленните тела дава възможност за точна оценка на степента на остеопорозата.
4. Оценката на костната плътност на бедрената шийка и проксимален фемур (остеопенията) дава възможност за оценка на фрактурния риск.
5. Резултатите от рентгеновата остеодензитометрия показват много по-добра възпроизводимост и позволяват серийни измервания.
6. Изработеният клиничен алгоритъм за подбор на кандидатите за остеодензитометрия дава възможност за оценка на факторите на фрактурния риск и клиничните прагове - възраст над 65 години, тежест на остеопорозата, тегло, снижаване на ръста с повече от 3 см., предхождащи фрактури.
7. Предложеният оптимизиран протокол, съобразен с препоръките на фирмата – производител, дава възможност за оценка на костно-минералната плътност в различните зони на интерес и определяне на сборната величина от измерването в грамове в g/cm^2 .
8. Получените данни от оценката на рисковите фактори за остеопороза и фрактура дават възможност за започване на своевременно адекватно фармакологично лечение при наличие на понижена костно-минерална плътност. (T-score < -2,5)

VII. ПРИНОСИ

1. За първи път в България е направено проучване на пациенти с намалена костно минерална плътност диагностицирани с остеодензитометър върху значим материал – 1288 пациенти за период от 48 месеца.
2. Изработен е оптимизиран протокол за осъществяване на двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия със стандартен апарат от среден клас. Въведен е и протокол за системен анализ на получените от изследването данни с оглед намаляване субективния фактор и снижаване процента на грешка.
3. Изследва се възпроизводимостта на резултатите от остеодензитометрията, като част от контрола на качеството.
4. Представят се клинично базирани данни за разпространението на остеопенията и остеопорозата на централните места сред българските жени и мъже Плевенски регион.
5. Предлага се оригинален клиничен алгоритъм за подбор на кандидатите за централна DXA.
6. Предложените протоколи позволяват приложението им при извършването на двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия в голям брой лечебни заведения за диагностика на социално-значими заболявания като остеопороза.

7. Анализирани са статистическите резултати от собственото проучване при пациенти с остеопороза и остеопения и разпределението им по отношение на възраст, пол и сегменти в Плевенския регион.

8. Обобщени са основните предимства и недостатъци на двойно-енергийна рентгенова абсорциометрия с апарат от среден клас при диагностиката на остеопорозата, спрямо останалите образни методи.

VIII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

I. Публикации в научни списания в България:

1. Цанков Л., Тоцев Н., Попоски Сп. Съвременни насоки в диагностиката на остеопорозата. „Рентгенология и Радиология”, бр.4, 2015; 237-241

2. Цанков Л., Тоцев Н., Стефановски П.Оценяване здравето на костите при децата и ролята на двойно енергийната рентгенова абсорциометрия /DXA/ Med Post, 2016; Под печат

3. Цанков Л., Тоцев Н., Попоски Сп. Диагностични възможности на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия при определяне на костната плътност и минералното съдържание на скелета в детска възраст. Med Post, бр.15; 2016; 42-45

II. Публикации в научни списания в чужбина:

4. L. Tsankov, N. Tochev, P. Stefanovski. Special applications of dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice. International Journal of Technical research and Applications e-ISSN : 2320-8163, www.ijtra.com Volume 4 Issue 2 (March-April, 2016) , PP.284-287