

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА

**Д-р Кристина Сергеевна Сиракова**

**СРАВНИТЕЛНИ ОБРАЗНИ И ДЕНЗИТОМЕТРИЧНИ  
ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ЛУМБАЛНИЯ ГРЪБНАК  
ПРИ ЖЕНИ В МЕНОПАУЗАЛНИЯ ПРЕХОД**

**АВТОРЕФЕРАТ**

за придобиване на образователната и научна степен „доктор“

в докторска програма „ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА“  
Област на висше образование: 7. “Здравеопазване и спорт”  
Професионално направление: 7.1. “Медицина”

*Научен ръководител:* доц. д-р Мартин Крупев, дм  
*Научен консултант:* доц. д-р Пламен Попиванов, дм

София, 2020

Дисертационният труд съдържа 166 страници, включващи 55 таблици, 27 фигури, 44 изображения и 11 клинични случая.

Библиографският списък съдържа 337 източника, от които 9 на български език и 328 на английски език.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 (три) публикации в пълен текст, от които 1 (една) в списание с импакт фактор, и 7 (седем) съобщения на национални и международни научни форми.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към публична защита от Катедрен съвет на Катедра по образна диагностика при Медицински университет – София на 15.06.2020 г.

Публичната защита ще се състои на 16.10.2020 г. от 14:00 ч. в Аудиторията на Клиниката по неврология, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София, съгласно заповед № РК36-1657/14.07.2020 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Васил Георгиев Хаджидеков, дм – вътрешен член за МУ – София
2. Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, дм – външен член
3. Проф. д-р Боян Добрев Балев, дм – външен член
4. Доц. д-р Живка Бонева Асьова, дм – външен член
5. Доц. д-р Добрин Христова Млъчкова-Грънчарова, дм – външен член

Резервни членове:

1. Доц. д-р Мария Тодорова Недевска, дм – вътрешен член
2. Проф. д-р Начко Илиев Тоцев, дм – външен член

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Катедрата по образна диагностика, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, гр. София, ул. „Св. Георги Софийски“ № 1.

## СЪДЪРЖАНИЕ

Акроними, абрeвиации, терминология, статистически съкращения .....	4
<b>I. Въведение</b> .....	7
<b>II. Цел и задачи на изследването</b> .....	9
<b>III. Материал и методи на изследване</b> .....	10
<b>IV. Резултати</b> .....	16
A. Епидемиология на Modic II в лумбалните прешлени на изследваната група .....	16
B. Епидемиология на хемангиомите в лумбалните прешлени на изследваната група .....	27
B. Епидемиология на разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни.....	36
Г. Причини за разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни .....	40
<b>V. Обсъждане</b> .....	50
<b>VI. Изводи</b> .....	63
<b>VII. Приноси</b> .....	66
<b>VIII. Публикации във връзка с дисертационния труд</b> .....	67

## АКРОНИМИ, АБРЕВИАЦИИ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, СТАТИСТИЧЕСКИ СЪКРАЩЕНИЯ

- low back pain – група заболявания с обща клинична изява болка в лумбалния отдел на гръбначния стълб и долните крайници
- polka-dot – специфичен рентгенологичен белег при наличието на хемангиом в прешленното тяло, при който нормалната костна структура се заменя от удебелени вертикални костни трабекули, заобиколени от мастна тъкан или съдови лакуни. При MRI изображения се наблюдават черни точки на бял фон при непотискане на мастната тъкан на T1 и T2 времената
- AP – anterior-posterior проекция
- BMD – bone mineral density (костна минерална плътност)
- BMDCS – bone mineral density in childhood study
- BMI – body mass index,  $\text{kg}/\text{m}^2$
- DXA – dual-energy x-ray absorptiometry
- EBM – Evidence-based medicine (медицина, основана на доказателствата)
- endplate – кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск
- ISCD – International Society of Clinical Densitometry
- MRI – magnetic-resonance imaging (магнитнорезонансна томография; магнитнорезонансна образна диагностика; ядрено-магнитен резонанс)
- PA – posterior-anterior проекция

SPSS	– Statistical Package for the Social Sciences – един от най-популярните статистически пакети за обработка на данни
T1-weighted image	– T1 секвенция
T2-weighted image	– T2 секвенция
$\alpha$	– ниво на значимост
$\chi^2$	– Хи-квадрат тест
F	– тест на Fisher
frequency	– честота
H	– тест на Kruskal-Wallis
max	– максимална стойност
min	– минимална стойност
n	– обем на извадката
p	– вероятност нулевата хипотеза да е вярна
prevalence	– болестност
r	– коефициент на корелация
SD	– standard deviation
SW	– тест Shapiro–Wilk



## I. ВЪВЕДЕНИЕ

С развитието на технологиите съвременната магнитнорезонансна томография и двойноенергийната абсорбциометрия навлязоха масово в рутинната практика, разшириха познанията ни за патологията в лумбалния отдел на гръбначния стълб и вникването в механизмите на костните метаболитни заболявания; разкриха нови възможности за изследване на детерминантите на костната минерална плътност.

При изследване на лумбалния отдел на гръбначния стълб с DXA често се установява разлика над 1 SD T-score между плътността на два съседни прешлена. В повечето случаи причината за нея е дегенеративна лумбална патология, довела до осификация: остеофити, артроза на интервертебралните стави, вкалциявания на надлъжните лигаменти и лигаментум флавум, остеохондроза на прилежащите кортикални пластинки на прешлените (тенденция към оформяне на дископатия) и т.н. По правило те са видими и съобразно препоръките на ISCD 2015 и 2019 те се изключват от анализа. Но не при всеки пациент със сигурност може да се изобрази абнормност.

Ако при анализиране на изображенията от този отдел на гръбначния стълб се установи разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява, според препоръките на ISCD 2019 прешленът с по-ниската плътност следва да се изключи от анализа. В света не са изследвани епидемиологията, етиологията, прогностичната стойност и клиничната значимост на тази находка. Няма и препоръки за по-нататъшно поведение при установяването ѝ.

Логично би било и други чести лумбални заболявания да повлияват костната плътност. Например: вертебралните хемангиоми са най-честите бенигнени обем-заемащи процеси, а маст-

ната дегенерация на костния мозък тип Modic II е сред най-честата лумбална метаболитна патология. В света до момента епидемиологията им не е дефинитивно определена и са установени противоречиви данни за влиянието им върху BMD.

Несъмнено реален практически клиничен интерес представляват епидемиологията и влиянието на хемангиомите и мастна дегенерация тип Modic II върху костната плътност на лумбалните прешлени, особено в случаите на установена с DXA разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява. Оптимално би било да изследваме този проблем с комбинацията от MRI и DXA – образните методи, които предлагат най-добро съотношение информативност/безопасност.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. **Цел** на настоящия дисертационен труд е: да се проучат епидемиологията, етиологията, предиктивната стойност и клиничната значимост на част от лумбалната патология в менопаузалния преход чрез сравнителни образни и денситометрични изследвания.

### 2. Задачи:

1. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за мастна дегенерция тип Modic II** в лумбалния отдел на гръбначния стълб чрез образни изследвания.

2. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за хемангиоми** в лумбалния отдел на гръбначния стълб чрез образни изследвания.

3. Да се проведе представително **епидемиологично проучване за установяване на разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена** чрез DXA без видима абнормност, която да я обяснява.

4. Да се установят чрез сравнително изследване с MRI и DXA **причините за разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена** без видима абнормност, която да я обяснява.

5. Да се установи **влиянieto на вертебралните хемангиоми с размери над 10 mm и мастна дегенерация тип Modic II с размер над 25%** (от предно-задния диаметър на вертебралния endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез) върху **T-score и BMD на засегнатите прешлени** чрез сравнително изследване с MRI и DXA.

6. Да се определят **предиктивната стойност за етиологията и клиничната значимост на ниската костна плътност на един прешлен** от лумбалния сегмент на гръбначния стълб при жени, изследвани с DXA, чрез сравнително изследване с MRI.

### III. МАТЕРИАЛ и МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

#### A. МАТЕРИАЛ

В ретроспективно и проспективно проучване бяха включени жени в менопаузалния преход след получаване на информирано съгласие, кратка анамнеза и оценка на медицинската им документация.

Бяха включени три пациентски кохорти:

- 200 жени с MRI на лумбалния отдел
- 4027 жени с DXA на лумбалните прешлени (L1-L4) и
- 51 жени и с MRI и DXA изследване на L1-L4.

Проучването се проведе от 01.10.2016 г. до 01.09.2019 г. (2 години и 11 месеца, или общо 35 месеца) в Клиниката по образна диагностика и в Отделението по клинична денситометрия на УМБАЛ “Александровска” и Отделението по образна диагностика на УМБАЛ “Св. Иван Рилски”.

#### **Включващи критерии:**

- клинично здрави жени от българската популация
- на възраст между 50 и 65 години
- BMI: 21-30 kg/m<sup>2</sup>.

**Исключващи критерии.** Анамнестични и/или документални данни за:

- онкологични заболявания
- автоимунни заболявания
- тежки дегенеративни промени на лумбалния отдел на гръбначния стълб (сколиоза, спондилолистеза, остеохондроза)
  - тежки спинални травми или фрактури на прешлени
  - тежки заболявания на вътрешните органи и ЦНС, имобилизация, вторична остеопороза
    - продължително лечение с медикаменти, повлияващи костната плътност.

**Забележка:** От групата на изследваните с MRI жени не бяха изключени такива с “хронични болки в кръста”.

Освен разделянето по методи:

- 200 жени с MRI на лумбалния отдел
- 4027 жени с DXA на лумбалните прешлени (L1-L4)
- 54 жени с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни),

бяха обособени следните подгрупи:

- При 45 пациентки с DXA бе установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни), на които е извършено последващо образно MRI изследване на L1-L4
  - 6 пациентки с MRI установени Modic II над 25% и/или хемангиоми над 10 mm на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване
  - 51 жени (всички пациенти) с паралелно проведени MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4)
  - 28 пациентки (22 с първоначално проведена остеодензитометрия и установена разлика над 1 SD T-score и 6 с MRI установени Modic II и хемангиоми на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване) с MRI установени Modic II над 25% и/или хемангиоми над 10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване.

## **Б. МЕТОДИ**

### **Клинични**

Документални, анамнестични, физикални.

### **Образни**

Мощността на рентгеновото пролъчване при остеодензитометрия е ниска, поради което при установяване на патология, тя е сигурна. Методът притежава висока чувствителност, но ниска специфичност. Невизуализирането на патология или неустановяването на по-ниска костна плътност в променения прешлен не може да изключи наличието на заболяване.

Поради изложеното по-горе освен DXA бяха провеждани и MRI изследвания, тъй като методът е безопасен за пациентите (няма лъчево натоварване). Същевременно с това съчетанието между двата метода осигури възможно най-добро съотношение информативност/безопасност.

**MRI.** Изследванията на лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) с MRI (референтен метод за диагноза на костни хемангиоми и Modic II) се проведеха с апарати GE Signa HDxt 1,5 T и 3 T Siemens Verio. Бяха проведени сагитални, аксиални и коронарни T1 и T2 секвенции. Използвани бяха и STIR секвенции – с потискане на сигналния интензитет от мастната тъкан с цел по-добрата оценка на костномозъчните промени и съответно по-добрата им диференциация спрямо склеротичните и тези на мастна трансформация. Използваните секвенции за изобразяване на изследваните пациенти се извършиха спрямо приетия стандарт за MRI на лумбален отдел – чрез срезове с дебелина 5 mm. MRI находката се оценяваше по общоприетите диагностични критерии в образната диагностика.

За диагностични критерии за мастна дегенерация тип Modic II и големината им се приеха препоръките от Canada (SPARCC) – Denmark Internatioal Spondyloarthritis working Group 2009.

Критерият за размерите на хемангиомите (под и над 10 mm) е използван и се предлага от Barzin, M. et al., 2009.

**DXA.** DXA изследванията на L1-L4 (референтен метод за изследване на костната плътност) се проведеха по препоръките на ISCD 2015 с апарат Hologic Discovery A с непроменяща се рентгенова мощност на лъча. За референтна база данни се използва BMDCS Hologic.

Резултатите се анализираха по препоръките на ISCD 2015.

**Супервайзори.** Всички находки, установени с MRI и DXA, се потвърждаваха от двама специалисти по образна диагностика и от двама лицензирани от ISCD лекари.

## Статистически методи

### За обработка на данните бе използван специализираният статистически пакет SPSS версия 23.0.

Параметрите, изследвани в извадката, са както количествени, така и качествени, което се отразява на достоверността на използваните методики.

За целите на епидемиологичното проучване с MRI на лумбален отдел на гръбначния стълб бяха разгледани 358 томографии, от които бяха анализирани 200, отговарящи на включващите и неотговарящи на изключващите критерии на проучването.

За целите на епидемиологичното проучване с DXA на лумбален сегмент на гръбначния стълб бяха анализирани DXA изследвания на 4500 жени. От тях 473 (10,51%) бяха изключени от извадката поради недобро изпълнение на денситометричното изследване, артефакти в зоната на интерес, неправилна позиция на пациента и други. От останалите 4027 при 54 пациентки (1,34%) от проведеното остеоденситометрично изследване бе намерена разлика от 1 SD между два съседни прешлена без видима причина, която би могла да я обясни, и бяха включени в проспективната част на проучването.

На пациентките бе предложено провеждане на допълнително образно изследване (MRI) за уточняване на установените патологични изменения. 6 пациентки отказаха, а при 3 не бе възможно осъществяването на MRI поради други причини – ставно протезиране при липса на яснота на материала, от който е изработена ендопротезата, клаустрофобия, и други – при 5,55% по обективни причини не бе осъществено изследването. Къмплайънсът на пациентките за изследването с MRI бе 88,88%. На 45 пациентки бе проведено освен DXA изследване и нативен MRI на лумбалните прешлени.

След проведен MRI на лумбален отдел на гръбначния стълб и установяване на хемангиом/и с размери над 10 mm и/или Modic II с размери над 25% от предно-задния и/или вертикалния

размер на прешлена 6 пациенти (къмплайънс 3%) бяха насочени за провеждане на остеодензитометрично изследване. Цел на изследването бе да се установи дали при наличие на такава патология ще се установи същата разлика от 1 SD в T-score.

За целите на статистическата обработка в някои от случаите групирахме част от пациентите.

За статистическата обработка бяха приложени различни видове анализи:

#### **А. Дескриптивна статистика**

1. Вариационен анализ (количествени променливи) – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум.

2. Честотен анализ (номинални и рангови променливи), абсолютни и относителни честоти.

3. Графичен анализ (секторни и колонни диаграми, хистограми).

#### **Б. Методи за проверка на хипотези**

1. Непараметричен тест на Шапиро–Уилк за проверка на формата на честотните разпределения. Проверката е спрямо формата на нормалното разпределение.

2. Корелационен анализ или Pearson's correlation за изследване на зависимости между количествени променливи, при което зависимостта се отразява посредством коефициент на корелация, или Pearson's correlation coefficient ( $r$ ) с положителен или отрицателен знак, отразяващ посоката на зависимостта.

3. Линеен регресионен анализ за изследване на зависимости между количествени променливи.

4. Хи-квадрат тест или точен тест на Фишер при изследване на зависимости между две категорийни променливи.

5. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи се отразява посредством Phi-коефициент. При стойности, близки до 0,1, силата на зависимост

е ниска, при стойности, близки до 0,3, силата на зависимост е умерена, а при стойности, близки до 0,5, силата на зависимост е висока.

6. Логистичен регресионен анализ за изследване на зависимости между категориални и количествени променливи.

Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато стойността на  $p$  ( $p$ -value) е по-малка от  $\alpha$ .

### **Етичен подход**

Всички пациенти, включени в проучването, се разглеждаха обстойно на мултидисциплинарни **клинико-образни обсъждания** от специалисти по образна диагностика, клинична денситометрия и костни метаболитни заболявания. На базата на находката от образните и денситометричните изследвания, клиничните и параклиничните данни се вземаше решение за диагностичната стратегия, която се предлагаше на пациента.

Пациентите подробно се запознаваха с необходимостта и рисковете от по-нататъшните изследвания (MRI и DXA) и бяха изследвани само след подписване на **информирано съгласие**. Моделът на информирано съгласие бе консултиран от специалисти по медицинска етика и медицинско право, за да отговаря на Етичния кодекс на БЛС и на Съюза на медицинските дружества в България, правата на пациентите и етичните норми на клиничните проучвания, клетвата на Хипократ и българското медицинско законодателство. Бяха спазени принципите на доброволност, конфиденциалност, информирано съгласие след подробни разяснения и т.н.

## IV. РЕЗУЛТАТИ

При обработката на данните със SPSS се обособиха множество подгрупи. За пълно, ясно, кратко и образно изложение систематизирахме отделните резултати в различни модули с таблично, образно и текстово представяне. Резултатите са обобщени в 55 таблици, 27 фигури, 44 изображения и 11 клинични случая.

### А. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА MODIC II В ЛУМБАЛНИТЕ ПРЕШЛЕНИ НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

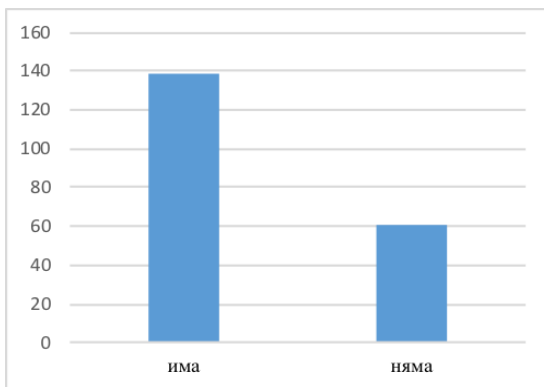
#### А.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

В изследваната популация ( $n = 200$ ) се установи, че честотата на Modic II лезиите е 69% ( $n = 139$ ) при жени между 50- и 65-годишна възраст.

Таблица 1. Брой пациенти с Modic II в лумбалните прешлени (L1-L4)

Modic II – пациенти	n	%
Има	139	69
Няма	61	31
Общо	200	100

Фиг. 1. Брой пациенти с Modic II в лумбалните прешлени (L1-L4)

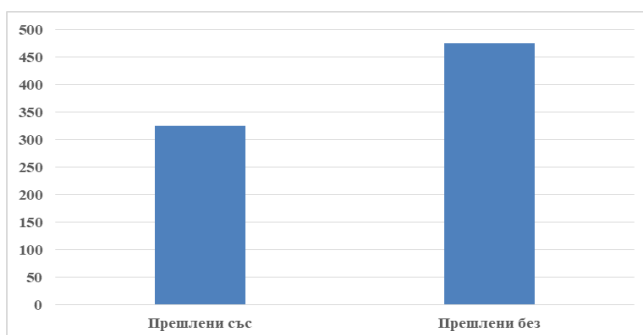


В изследваната популация (n=200) се установи, че честотата на броя засегнати от Modic II прешлени е 41% от всички 800 прешлена при жени между 50- и 65-годишна възраст.

**Таблица 2. Брой лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II**

Брой прешлени (L1-L4) с Modic II	n	%
Прешлени със	325	41
Прешлени без	475	59
Общо	800	100

**Фиг. 2. Брой лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II**

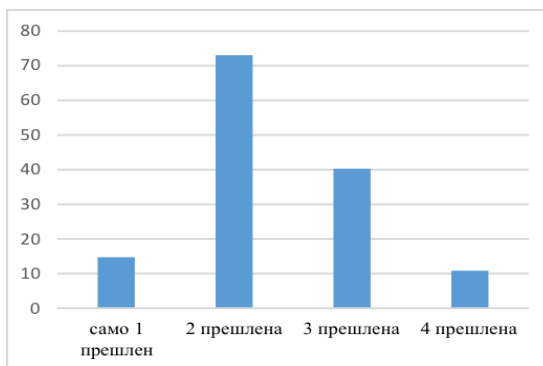


В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст (n=200) се установи, че при 69% (n=139) се наблюдава Modic II. От тях – при 11% (n=15) е засегнат само един прешлен, а при останалите 89% има засягане на повече от един прешлен с Modic II. При 52% (n=74) са засегнати само 2 прешлена, при 29% (n=40) – 3 прешлена, а при 8% (n=11) има данни за едновременно засягане и на четирите лумбални прешлена.

Таблица 3. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II при един пациент

Брой засегнати прешлени с Modic II при 1 пациент	n	%
Само 1 прешлен	15	11
2 прешлена	73	52
3 прешлена	40	29
4 прешлена	11	8
Общо	139	100

Фиг. 3. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с Modic II при един пациент

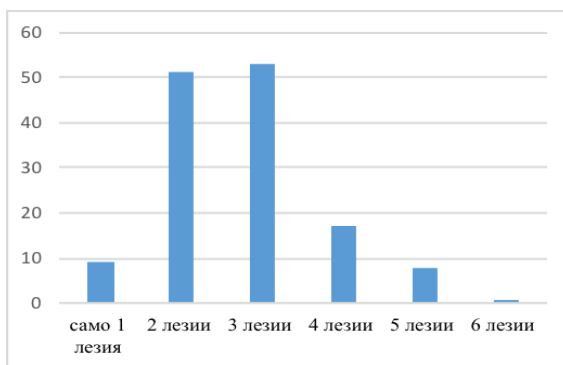


В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст (n=200) се установи, че при 69% (n=139) се наблюдава Modic II. При 7% (n=9) от пациентите с Modic II има само една лезия в лумбалните прешлени, при останалите 93% лезиите са повече от една. При 37% (n=51) от пациентите Modic II лезиите са 2, при 38% (n=53) са 3, при 12% (n=17) са 4, при 5% (n=8) са 5, а при 1% (n=1) от пациентите с Modic II лезиите в лумбалните прешлени са 6 на брой.

Таблица 4. Брой Modic II лезии в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

Брой лезии Modic II на 1 пациент	n	%
Само 1 лезия	9	7
2 лезии	51	37
3 лезии	53	38
4 лезии	17	12
5 лезии	8	5
6 лезии	1	1
Общо	139	100

Фиг. 4. Брой Modic II лезии в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент



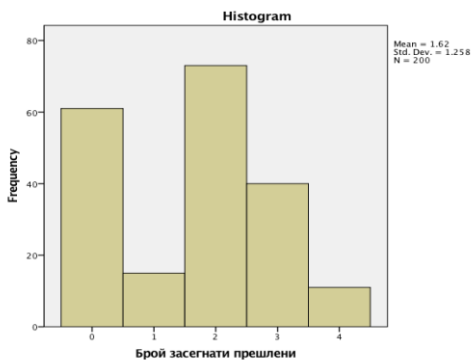
От осъществения тест на Шапиро–Уилк за изследване на нормално разпределение на количествени променливи се установи, че броят на засегнатите с Modic II прешлени и броят на Modic II лезиите в една пациентка са величини, които очаквано не съответстват на нормалното разпределение, защото  $p=0,000$ . Обратно на популярните представи, за да отговаря на нормалното разпределение, трябва  $p > 0,05$ ! Най-вероятните причини за това са: липсва логична закономерност, която да го причинява, а разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение.

Таблица 5. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на брой Modic II лезии и брой прешлени с Modic II в изследваната група (n=200)

	Kolmogorov–Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro–Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Брой засегнати прешлени	.237	200	.000	.859	200	.000
Брой лезии в 1 пациентка	.197	200	.000	.887	200	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Фиг. 5. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на величината брой засегнати прешлени от Modic II в изследваната група (n=200)



Фиг. 6. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на величината брой лезии с Modic II в изследваната популация (n=200)

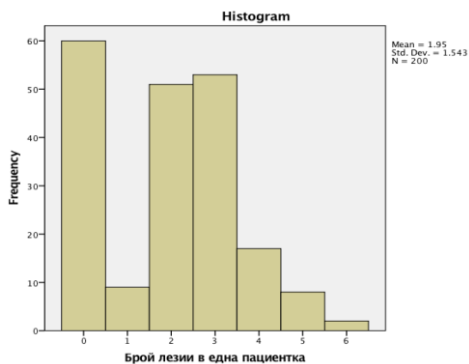


Таблица 6. Вариационен анализ на величините възраст, брой засегнати прешлени с Modic II лезии в една пациентка и брой Modic II лезии в една пациентка в изследваната популация (n=200)

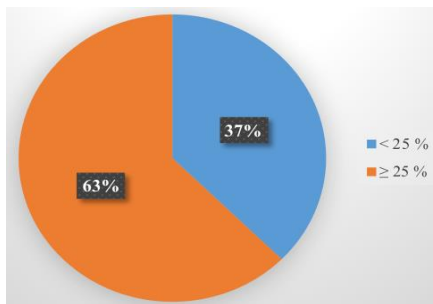
Променлива	n	Min	Max	SD	Mean
Възраст	200	50	65	5,25	57,27
Брой засегнати прешлени с Modic II лезии в една пациентка	200	0	4	1,258	1,62
Брой Modic II лезии в една пациентка	200	0	6	1,543	1,95

В изследваната популация жени между 50- и 65-годишна възраст в менопаузалия преход с Modic II (n=139) се установи, че при 37% (n= 52) от пациентите големината на Modic II е под 25% от предно-задния диаметър на вертебралния endplate, прилежащ към междупрешленния диск и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4), а при 63% (n=87) от пациентите големината на лезията е  $\geq 25\%$ .

Таблица 7. Размери на Modic II лезиите < 25% или  $\geq 25\%$  от предно-задния размер на endplate (кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск) и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4) на който и да е централен сагитален MRI срез

Размери на Modic II лезиите	n	%
< 25%	52	37
$\geq 25\%$	87	63
Общо	139	100

Фиг. 7. Размери на Modic II лезиите < 25% или  $\geq 25\%$  от предно-задния размер на endplate и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4)



## A.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

От проведения корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени от Modic II в една пациентка и брой лезии в една пациентка се установи статистически значима слаба корелация между възрастта и броя на засегнатите прешлени ( $r = 0,289$ ,  $p = 0,000$ ) и между възрастта и броя на Modic II лезиите ( $r = 0,309$ ,  $p = 0,000$ ). Установена бе и висока зависимост между броя на засегнатите прешлени и броя на лезиите в една пациентка ( $r = 0,912$ ,  $p = 0,000$ ).

Таблица 8. Корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени от Modic II в една пациентка и брой лезии в една пациентка (n=200)

Корелационен анализ на Pearson	Брой засегнати прешлени в една пациентка	Брой лезии в една пациентка
Възраст	$r = 0,289$ , $p = 0,000$	$r = 0,309$ , $p = 0,000$
Брой засегнати прешлени в една пациентка		$r = 0,912$ , $p = 0,000$

От проведения логистичен регресионен анализ се установи, че с всяка година от напредването на възрастта вероятността за наличие на Modic II се увеличава с 6,6%.

Таблица 9. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и наличие на Modic II (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и наличие на Modic II	1,066	1,006-1,128	0,029

От проведения линеен регресионен анализ се потвърждава статистически достоверната зависимост между възрастта и броя Modic II лезии в една пациентка ( $p=0,000$ ).

**Таблица 10. Линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой Modic II лезии в една пациентка (n=200)**

Показатели	t	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и брой лезии в една пациентка	4,575	0,049-0,124	0,000

От проведения линеен регресионен анализ се потвърждава статистически достоверната зависимост между възрастта и броя засегнати с Modic II прешлени в една пациентка ( $p=0,000$ ).

**Таблица 11. Линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой засегнати с Modic II прешлени в една пациентка (n=200)**

Показатели	t	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и брой засегнати прешлени в една пациентка	4,241	0,035-0,97	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че с всяка изминала година от напредването на възрастта с 9% се намалява вероятността размерът на Modic II лезиите да е под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ( $p=0,003$ ).

**Таблица 12. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възрастта и размер на Modic II лезиите под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)**

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и размер на лезиите под 25%	0,911	0,855-0,969	0,003

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че с всяка изминала година от напредването на възрастта с 13% се увеличава вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ( $p=0,000$ ).

Таблица 13. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и размер на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и размер на лезиите над 25%	1,130	1,069-1,194	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че увеличаването на броя на засегнатите прешлени повишава с 23% вероятността размерът на Modic II лезиите да е под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ( $p=0,003$ ).

Таблица 14. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на Modic II лезиите под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер под 25%	1,232	0,954-1,593	0,003

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически достоверно, че увеличаването на броя на засегнатите прешлени от Modic II повишава 7,46 пъти вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез ( $p=0,000$ ).

Таблица 15. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер над 25%	7,461	4,111-13,541	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се установява статистически сигнификантно, че с увеличаване на броя на Modic II лезиите 5,8 пъти се повишава вероятността размерът им да е над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез.

Таблица 16. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на Modic II лезиите и размер на Modic II лезиите над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой Modic II лезии и размер над 25%	5,823	3,5-9,687	0,000

Не се отчете статистически достоверна зависимост между броя на Modic II лезиите и големината на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез.

От проведения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи: наличие на Modic II и размер на Modic II лезиите под 25% ( $\chi^2 = 30,838$ ,  $p = 0,000$ ). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, който установи, че посочената по-горе зависимост е умерена.

Таблица 17. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	$\chi^2$	p-value
Зависимост между наличие на Modic II и размер под 25%	30,838	0,000

Таблица 18. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията под 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на Modic II и размер под 25%	0,393	0,000

От проведения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи наличие на Modic II и размер на Modic II лезиите над 25% ( $\chi^2 = 67,575$ ,  $p=0,000$ ). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, който установява, че посочената по-горе зависимост е висока.

Таблица 19. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез (n=200)

Показатели	$\chi^2$	p-value
Зависимост между наличие на Modic II и размер над 25%	67, 575	0,000

Таблица 20. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на Modic II и големина на Modic II лезията над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на Modic II и размер над 25%	0,581	0,000

От проведените тестове за изследване на зависимостта и силата ѝ между наличието на Modic II и размера на Modic II лезиите под и над 25% от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез следва, че когато има наличен Modic II в лумбалния отдел (L1-L4), е умерена вероятността той да е с размер под 25% и е висока – да бъде над 25%.

## Б. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НА ХЕМАНГИОМИТЕ В ЛУМБАЛНИТЕ ПРЕШЛЕНИ НА ИЗСЛЕДВАНАТА ГРУПА

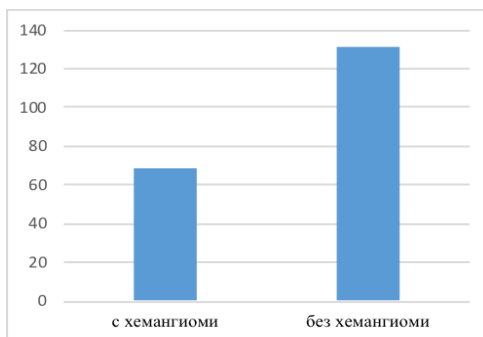
### Б.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

В изследваната популация (n=200) се установи, че честотата на хемангиомите е 34% (n=69) при жени между 50- и 65-годишна възраст в менопаузалния преход.

Таблица 21. Брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

Хемангиоми – брой пациенти	n	%
С хемангиоми	69	34
Без хемангиоми	131	66
Общо	200	100

Фиг. 8. Брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

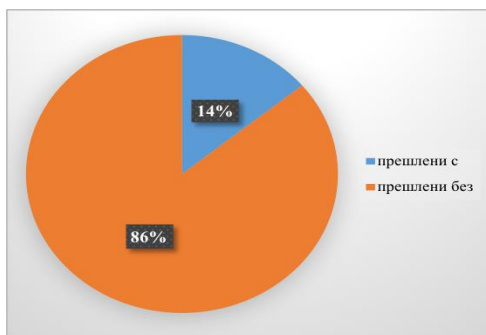


От изследваните 800 лумбални прешлена в 14% (n=112) намерихме хемангиом/и.

Таблица 22. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми

Хемангиоми – брой прешлени	n	%
Прешлени със	112	14
Прешлени без	688	86
Общо	800	100

Фиг. 9. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми



При пациентите от изследваната група се установиха общо 119 хемангиома, като 99% (n=118) отговарят на критериите за типичен, а 1 (0,84%) – за атипичен хемангиом.

Таблица 23. Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми	n	%
Типични	118	99
Атипични	1	1
Общо	119	100

Фиг. 10. Видове хемангиоми от общия брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4)

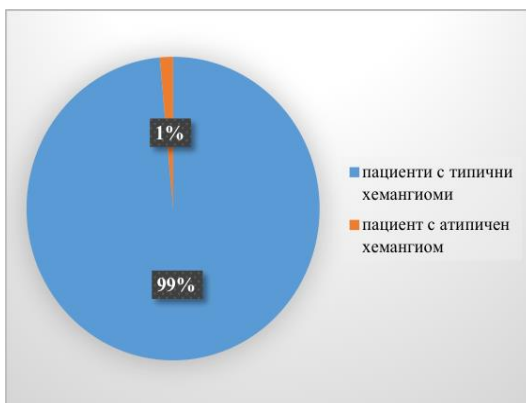


При 68 (99%) от пациентите с хемангиоми те са типични, а при един (1%) пациент хемангиомът е атипичен.

**Таблица 24. Видове хемангиоми от общия брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени**

Видове хемангиоми в общия брой пациенти с хемангиоми	n	%
Пациенти с типични хемангиоми	68	99
Пациенти с атипични хемангиоми	1	1
Общо	69	100

**Фиг. 11. Видове хемангиоми от общия брой пациенти с хемангиоми в лумбалните прешлени**

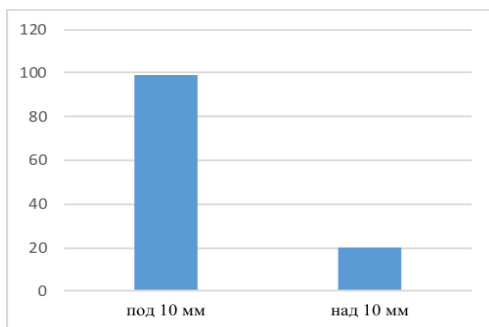


В 83% (n=99) от случаите хемангиомите са с размер под 10 mm, а при 17% (n=20) – над 10 mm.

**Таблица 25. Размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)**

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	99	83
Над 10 mm	20	17
Общо	119	100

**Фиг. 12. Размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)**

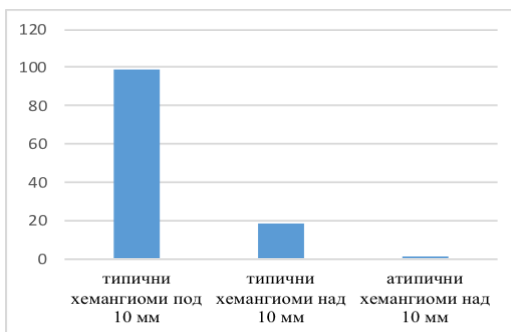


В 83% от хемангиомите видът им е типичен, а размерът под 10 mm, при 17% са типични над 10 mm, а атипичният хемангиом (1%) е с размер над 10 mm.

**Таблица 26. Видове и размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)**

Видове хемангиоми и размер	п	%
Типични хемангиоми под 10 mm	99	83
Типични хемангиоми над 10 mm	20	17
Атипични хемангиоми под 10 mm	0	0
Атипични хемангиоми над 10 mm	1	1
Общо	119	100

**Фиг. 13. Видове и размери на хемангиомите в лумбалните прешлени (L1-L4)**

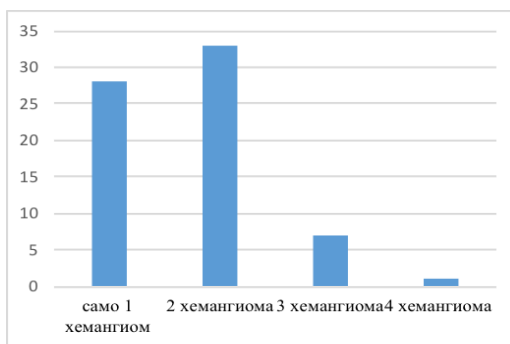


В 41% (n=28) от засегнатите пациенти хемангиомите бяха единични. В 59% (n=41) от изследваната група хемангиомите бяха множествени: при 48% (n=33) – по 2 хемангиома в един пациент, при 10% (n=7) – по 3 хемангиома, а при 1% (n=1) от жените се отчетоха по 4 хемангиома в лумбален отдел.

Таблица 27. Брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

Брой хемангиоми в един пациент	n	%
Само 1	28	41
2 хемангиома	33	48
3 хемангиома	7	10
4 хемангиома	1	1
Общо	119	100

Фиг. 14. Брой хемангиоми в лумбалните прешлени (L1-L4) на един пациент

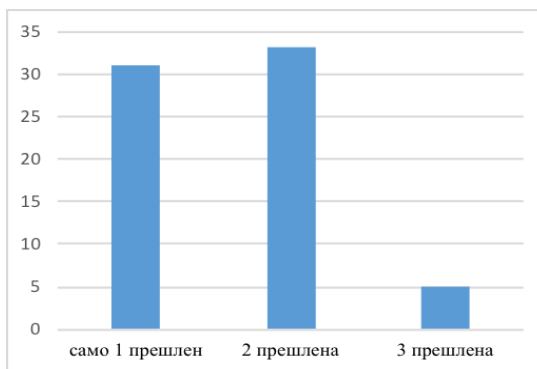


Броят на засегнатите лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка от изследваната група беше: при 45% от пациентките (n=31) само 1 прешлен, при 48% (n=33) – 2 прешлена, а при 7% (n=5) – 3 прешлена.

Таблица 28. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка

Брой засегнати прешлени в една пациентка	n	%
Само 1 прешлен	31	45
2 прешлена	33	48
3 прешлена	5	7
Общо	69	100

Фиг. 15. Брой засегнати лумбални прешлени (L1-L4) с хемангиоми в една пациентка



В таблица 29 демонстрираме броя на засегнатите прешлени и брой на хемангиомите в една пациентка от изследваната група.

Таблица 29. Вариационен анализ на величините възраст, брой засегнати прешлени и брой хемангиоми в една пациентка (n=200)

Променлива	n	Min	Max	SD	Mean
Възраст	200	50	65	5,25	57,27
Брой засегнати прешлени с хемангиоми в една пациентка	200	0	3	0,854	0,56
Брой хемангиоми в една пациентка	200	0	4	0,919	0,6

## Б.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

При проведения логистичен регресионен анализ не бе отчетена статистически достоверна зависимост между възрастта и наличието на един или повече хемангиоми ( $p=0,685$ ).

Таблица 30. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и наличие на хемангиом ( $n=200$ )

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между възраст и наличие на хемангиом	0,989	0,938-1,043	0,685

От проведения корелационен анализ на Pearson не се отчете достоверна зависимост между възрастта и броя на засегнатите от хемангиоми прешлени в една пациентка, както и между възрастта и броя на хемангиомите в една пациентка.

Таблица 31. Корелационен анализ на Pearson за изследване на зависимости между количествените променливи възраст, брой засегнати прешлени с хемангиоми в една пациентка и брой хемангиоми в една пациентка ( $n=200$ )

Корелационен анализ на Pearson	Брой засегнати прешлени в една пациентка	Брой хемангиоми в една пациентка
Възраст	$r = 0,028, p = 0,697$	$r = 0,049, p = 0,493$

При проведения линеен регресионен анализ, изследващ зависимостта между възраст и брой хемангиоми в една пациентка не се отчете сигнификантна зависимост ( $p=0,493$ ), както и не се отчете сигнификантна зависимост между възраст и брой засегнати с хемангиоми прешлени в една пациентка ( $p=0,697$ ). Не бе отчетена статистически достоверна зависимост посредством същия анализ и между възрастта и големината на хемангиома както под 10 mm ( $p=0,956$ ), така и над 10 mm ( $p=0,959$ ).

Тестовете, които проведохме, за да изследваме зависимостта и нейната сила между наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm бяха Хи-квадрат тест и Phi-тест ( $n=200$ ). От осъществения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация

между двете категориални променливи – наличие на хемангиоми и размер на хемангиомите под 10 mm ( $\chi^2 = 144,028$ ,  $p = 0,000$ ). За да се изследва силата на тази зависимост, се осъществи Phi-тест, от който се установи, че посочената по-горе зависимост е висока ( $\Phi = 0,849$ ;  $p=0,000$ ).

Таблица 32. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm (n=200)

Показатели	$\chi^2$	p-value
Зависимост между наличие на хемангиом и размер под 10 mm	144,028	0,000

Таблица 33. Phi-тест за изследване на силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома под 10 mm (n=200)

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на хемангиом и размер под 10 mm	0,849	0,000

Тестовете, които проведохме, за да изследваме наличието на зависимост и нейната сила между наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm бяха Хи-квадрат тест и Phi-тест (n=200). От осъществения Хи-квадрат тест се откри статистически значима корелация между двете категориални променливи наличие на хемангиоми и размер на хемангиомите над 10 mm ( $\chi^2 = 39,859$ ,  $p = 0,000$ ). За да се изследва силата на тази връзка се осъществи Phi-тест, от който се установява, че посочената по-горе зависимост е умерена ( $\Phi = 0,446$ ,  $p = 0,000$ ).

Таблица 34. Хи-квадрат тест за изследване на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm (n=200)

Показатели	$\chi^2$	p-value
Зависимост между наличие на хемангиом и размер над 10 mm	39,859	0,000

Таблица 35. Phi-тест за изследване силата на зависимостта между двете категориални променливи – наличие на хемангиом и размер на хемангиома над 10 mm (n=200)

Показатели	Phi-коэффициент	p-value
Сила на зависимост между наличие на хемангиом и размер над 10 mm	0,446	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се отчете статистически значимо, че с увеличаване на броя на засегнатите прешлени се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да бъде под 10 mm ( $p=0,005$ ).

Таблица 36. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнатите прешлени и размера на хемангиомите под 10 mm (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой засегнати прешлени и размер под 10 mm	82,755	19,38-353,22	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се отчете статистически значимо, че с увеличаване на броя на засегнатите прешлени се увеличава с 97% вероятността размерът на хемангиомите да бъде над 10 mm ( $p=0,005$ ).

Таблица 37. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на засегнати с хемангиоми прешлени и размера на хемангиомите над 10 mm (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между броя на засегнатите с хемангиоми прешлени и размер над 10 mm	1,97	1,22-3,18	0,005

От осъществения логистичен регресионен анализ се установи, че с увеличаването на броя на хемангиомите в лумбалните прешлени статистически значимо се увеличава вероятността 155,9 пъти размерът им да бъде под 10 mm ( $p = 0,000$ ).

Таблица 38. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на хемангиомите и размера на хемангиомите под 10 mm (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой хемангиоми и размер под 10 mm	155,995	21,055-1155,78	0,000

От проведения логистичен регресионен анализ се откри, че при увеличаването на броя на хемангиомите в лумбалните прешлени статистически значимо със 72,8% се увеличава вероятността размерът им да бъде над 10 mm ( $p = 0,015$ ).

Таблица 39. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между броя на хемангиомите и размера на хемангиомите над 10 mm (n=200)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между брой хемангиоми и размер над 10 mm	1,728	1,114-2,682	0,015

## В. ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА РАЗЛИКАТА ОТ 1 SD T-SCORE МЕЖДУ ДВА СЪСЕДНИ ПРЕШЛЕНА БЕЗ ВИДИМА ПРИЧИНА, КОЯТО БИ МОГЛА ДА Я ОБЯСНИ

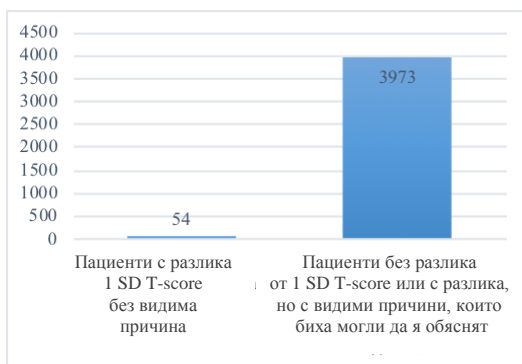
### В.1. ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА

От проведеното епидемиологично проучване (n=4027) се установи, че при 1,34% (n=54) от разгледаните случаи има разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина за това.

Таблица 40. Брой пациенти с разлика повече от 1 SD T-score без видима причина, която би могла да я обясни

Брой пациенти с разлика 1 SD без видима причина	n	%
Има	54	1,34
Няма	3973	98,66
Общо	4027	100

**Фиг. 16. Брой пациенти с разлика повече от 1 SD T-score без видима причина, която би могла да я обясни**



**Таблица 41. Вариационен анализ на величините възраст, T-score разлика, BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни (n=54)**

	Min	Max	SD	Mean
<b>Години</b>	50	65	4,95	60,04
<b>T-score разлика</b>	-1	-2,6	0,469	-1,49
<b>BMD разлика (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0,023	0,600	0,120	0,159

## **В.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ**

Корелационният анализ на Pearson със статистическа достоверност сочи, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD ( $r = -0,476$ ,  $p = 0,006$ ), което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Последните са най-честата причина за фалшиво повишаване на костната плътност.

Проведеният тест за нормално разпределение на Шапиро-Уилк сочи, че променливите разлика в T-score и разлика в BMD са величини, които нямат нормално разпределение.

Таблица 42. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между възраст, разлика в T-score и BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни

Корелации	Години	T-score разлика	BMD разлика (g/cm <sup>2</sup> )
Години		r = 0,109 p = 0,433	r = -0,476 p = 0,006
T-score разлика	r = 0,109 p = 0,433		r = -0,246 p = 0,073
BMD разлика (g/cm <sup>2</sup> )	r = -0,476 p = 0,006	r = -0,246 p = 0,073	

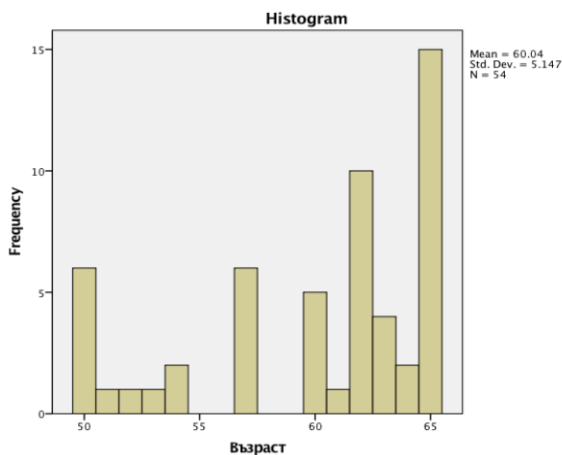
Таблица 43. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в T-score и BMD разлика при 54 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни (n=54)

#### Tests of Normality

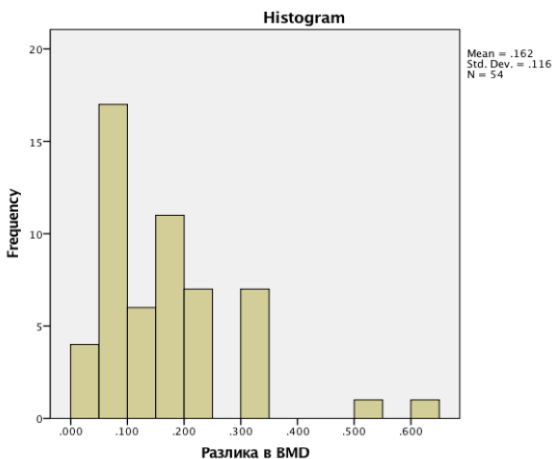
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Разлика в T-score	.211	54	.000	.833	54	.000
Разлика в BMD	.165	54	.001	.857	54	.000
Възраст	.223	54	.000	.832	54	.000

a. Lilliefors Significance Correction

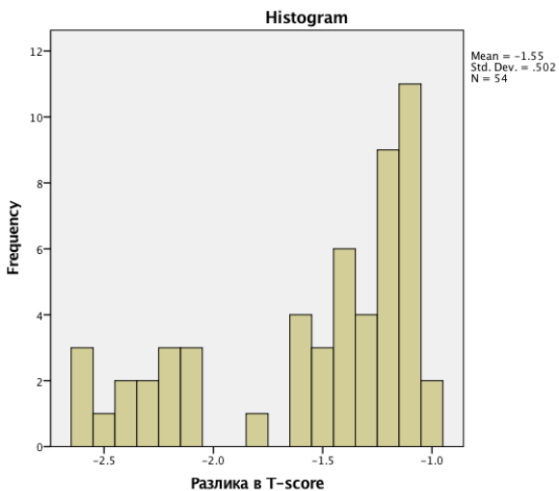
Фиг. 17. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на възрастта в изследваната група (n=54)



Фиг. 18. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в BMD на изследваната популация (n=54)



Фиг. 19. Тест на Shapiro–Wilk за нормално разпределение на разлика в T-score на изследваната група (n=54)



## Г. ПРИЧИНИ ЗА РАЗЛИКАТА ОТ 1 SD T-SCORE МЕЖДУ ДВА СЪСЕДНИ ПРЕШЛЕНА БЕЗ ВИДИМА ПРИЧИНА, КОЯТО БИ МОГЛА ДА Я ОБЯСНИ

### Г.1. ДЕСКРИПТИВЕН АНАЛИЗ

*Г.1.1. Дескриптивен анализ на 45 пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI*

В таблица 44 систематизираме данните на пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45). Въз основа на наличието или отсъствието на Modic II, хемангиом/и или липса на патология ние разпределихме пациентите в 6 групи. За съжаление, малкият брой на пациентите във всяка група не позволи получаване на категорични и сигурни данни.

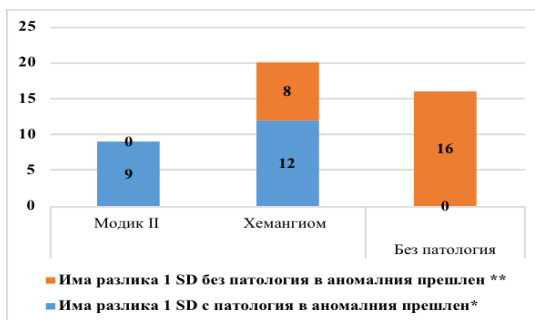
Таблица 44. Пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45)

	Modic II	Хемангиом	Без патология	n	%
Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*	9	12	0	21	46,6
Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**	0	8	16	24	53,4
Общо	9	20	16	45	100

\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

\*\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, противно на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност); без патология в аномалния прешлен или в съседните

Фиг. 20. Пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45)



При пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI и е установен Modic II в 77,7% (n=7) размерът на лезиите бе равен или по-голям от  $\geq 25\%$  от предно-задния размер на пластинката на прилежащия прешлен и/или прешленната височина, а в 22,2% (n=2) размерът им е  $< 25\%$ .

Таблица 45. Размери на Modic II лезиите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

Размери на Modic II лезиите	n	%
$< 25\%$	2	22,2
$\geq 25\%$	7	77,7
Общо	9	100

В таблица 46 и на фигура 22 представяме пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI и са установени хемангиом/и, като в 15% (n=3) размерът на лезиите бе над 10 mm, а в 85% (n=17) размерът им е под 10 mm. В групата на прешлените с разлика от 1 SD T-score, за които имаме хипотетично обяснение хемангиомите над 10 mm бяха 9, а под 10 mm – 3. В групата на прешлените с разлика от 1 SD T-score, за които нямаме хипотетично обяснение и 8-те хемангиома бяха над 10 mm.

Фиг. 21. Размери на Modic II лезиите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

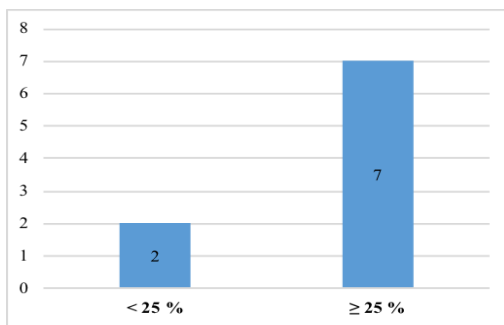
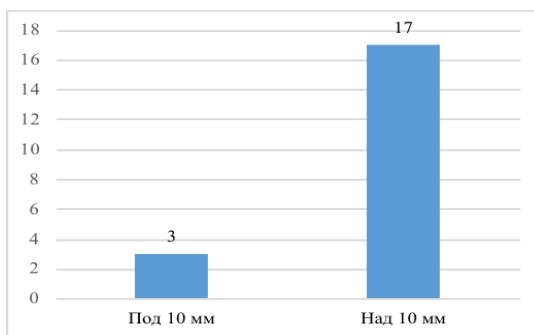


Таблица 46. Размери на хемангиомите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	3	15
Над 10 mm	17	85
Общо	20	100

Фиг. 22. Размери на хемангиомите при пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено образно изследване на L1-L4 с MRI (от субгрупата от 45 пациенти)



**Г.1.2. Дескриптивен анализ на пациенти с MRI установени Modic II  $\geq 25\%$  и/или хемангиоми  $\geq 10$  mm на L1-L4, сравнени с последващо DXA измерване (n=6)**

В проучването беше включена и група пациентки (n=6), които отговаряха на включващите и изключващите критерии и при които от MRI изследване на L1-L4 бяха установени хемангиом/и над 10 mm и Modic II с размер над 25%. Те бяха насочени за провеждане на последващо DXA изследване, а резултатите им са представени в таблица 47 и на фигура 23.

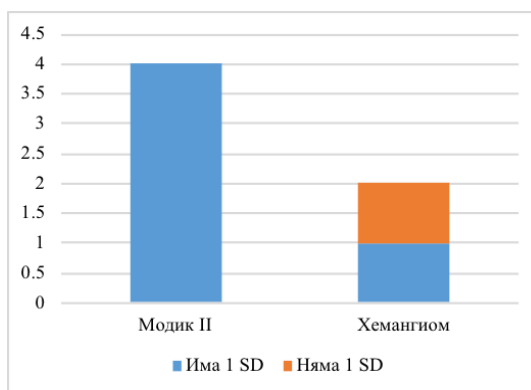
**Таблица 47. Пациенти с MRI установени Modic II  $\geq 25\%$  и/или хемангиоми  $\geq 10$  mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване (n=6)**

	Modic II	Хемангиом	n	%
Има 1 SD*	4	1	5	83,3
Няма 1 SD	0	1	1	16,6
Общо	4	2	6	100

\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA

**Забележка:** При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом  $\geq 10$  mm (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика от 1 SD между които да е от прешлените в региона на изследване.

**Фиг. 23. Пациенти с MRI установени Modic II  $\geq 25\%$  и/или хемангиоми  $\geq 10$  mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване**



**Г.1.3. Дескриптивен анализ на всички пациенти с паралелно проведени MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)**

В таблица 48 систематизирахме данните на пациентите с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина, която би могла да я обясни), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI (n=45) и пациентките с установен хемангиом/и над 10 mm и Modic II с размер над 25%, които са насочени за провеждане на последващо DXA изследване (n=6) – общо 51 жени. Въз основа на наличието или отсъствието на Modic II, хемангиом/и, или липса на патология ние разпределихме пациентите в 6 групи. За съжаление, малкият брой на пациентите във всяка група не позволи получаване на категорични и сигурни данни.

**Таблица 48. Всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)**

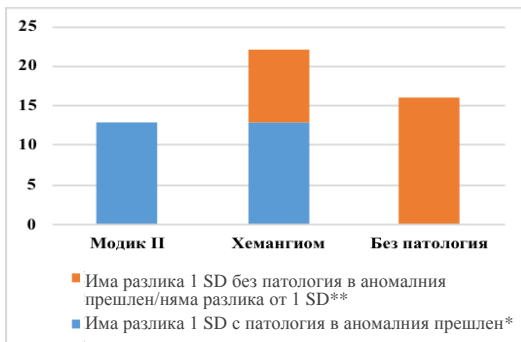
	Modic II	Хемангиом	Без патология	n	%
<b>Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*</b>	13	13	0	26	50,9
<b>Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**/ няма разлика от 1 SD</b>	0	9	16	25	49,1
<b>Общо</b>	13	22	16	51	100

\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

\*\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, противно на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност); без патология в аномалния прешлен или съседните

**Забележка:** При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика от 1 SD между които да е прешлени в региона на изследване.

Фиг. 24. Всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

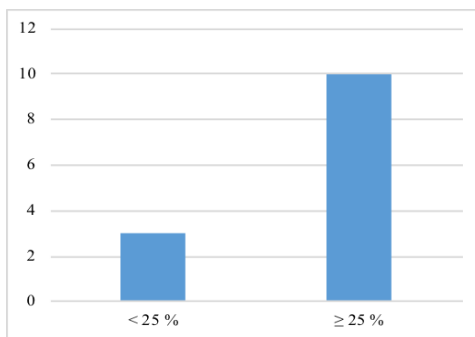


Размерите на Modic II лезиите при всички пациенти с извършени паралелни MRI и DXA изследвания на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51) са: в 24% (n=3) под 25%, а в 76% (n=10) са над 25% от предно-задния диаметър на вертебралната пластинка и/или прешленната височина.

Таблица 49. Размери на Modic II лезиите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

Размери на Modic II лезиите	n	%
< 25%	3	24
≥ 25%	10	76
Общо	13	100

Фиг. 25. Размери на Modic II лезиите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

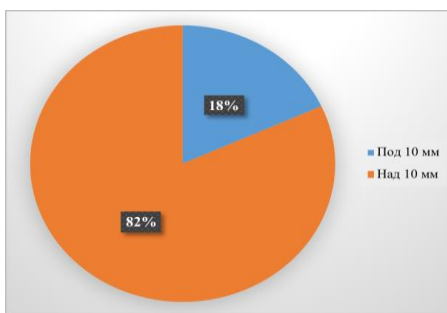


Размерите на хемангиомите при всички пациенти с извършени паралелни MRI и DXA изследвания на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51) са: в 18,2% (n=4) под 10 mm, а в 81,8% (n=18) са над 10 mm.

Таблица 50. Размери на хемангиомите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)

Размер на хемангиомите	n	%
Под 10 mm	4	18,2
Над 10 mm	18	81,8
Общо	22	100

Фиг. 26. Размери на хемангиомите при всички пациенти с MRI и DXA на лумбални прешлени (L1-L4) (n=51)



#### ***Г.1.4. Дескриптивен анализ на всички пациенти с MRI установени Modic II $\geq 25\%$ и/или хемангиоми $\geq 10$ mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване (n=28)***

На таблица 51 и фигура 27 са представени резултатите на пациентите с успоредни MRI и DXA изследвания с установени Modic II  $\geq 25\%$  и хемангиоми  $\geq 10$  mm на L1-L4 (n=28) от цялата група (n=51).

Таблица 51. Всички пациенти с MRI установени Modic II  $\geq$  25% и/или хемангиоми  $\geq$  10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване

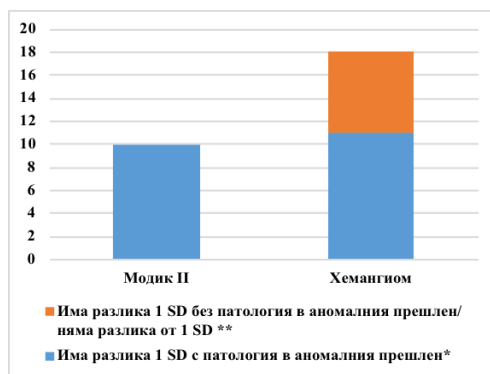
	Modic II	Хемангиом	n	%
Има разлика 1 SD с патология в аномалния прешлен*	10	11	21	75
Има разлика 1 SD без патология в аномалния прешлен**/ няма разлика от 1 SD	0	7	7	25
Общо	10	18	28	100

\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите или Modic II са в прешлена с по-ниска костна плътност

\*\* – разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена на DXA, при което хемангиомите, напротив на работната хипотеза, не се разполагат в прешлена с по-ниска костна плътност, а са в съседния му (с по-висока костна плътност)

**Забележка:** При един от пациентите първоначално изследвани с MRI с установен хемангиом  $\geq$  10 mm (L1-L4) след проведено DXA измерване не бе установена разлика в 1 SD между които и да е прешлени в региона на изследване

Фиг. 27. Всички пациенти с MRI установени Modic II  $\geq$  25% и/или хемангиоми  $\geq$  10 mm на L1-L4, сравнени с DXA измерване



## Г.2. ПРОВЕРКА НА ХИПОТЕЗИ

*Г.2.1. Проверка на хипотези на 45 пациенти с DXA установена разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена (без видима причина), на които е извършено последващо образно изследване на L1-L4 с MRI*

Корелационният анализ на Pearson със статистическа достоверност сочи, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD ( $r = -0,402$ ,  $p = 0,006$ ), което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Те са най-честата причина за “фалшиво” повишаване на костната плътност.

Таблица 52. Тест на Pearson за изследване на корелационните зависимости между възраст, разлика в T-score и в BMD при 45 жени с разлика 1 SD без видима причина, която би могла да я обясни (n=45)

Корелации	Възраст	T-score разлика	BMD разлика (g/cm <sup>2</sup> )
Години		$r = 0,106$ , $p = 0,489$	$r = -0,402$ $p = 0,006$
T-score разлика	$r = 0,106$ , $p = 0,489$		$r = -0,318$ $p = 0,033$
BMD разлика (g/cm <sup>2</sup> )	$r = -0,402$ , $p = 0,006$	$r = -0,318$ $p = 0,033$	

От проведения логистичен регресионен анализ не се отчете сигнификантна зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена както за наличието на Modic II ( $p=0,984$ ), така и за наличието на хемангиом ( $p = 0,694$ ).

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 12,3 пъти вероятността зад тази разлика да стои Modic II и/или хемангиом.

Таблица 53. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на хемангиом и/или Modic II в съответния прешлен (n=45)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на хемангиом и/или Modic II в съответния прешлен	12,29	2,09-72,27	0,005

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 11,4 пъти вероятността зад тази разлика да стои Modic II в съответния прешлен.

Таблица 54. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на Modic II в съответния прешлен (n=45)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на Modic II в съответния прешлен	11,37	1,297-99,786	0,028

Проведеният логистичен регресионен анализ установява, че с нарастването на T-score разликата статистически значимо се увеличава 7,45 пъти вероятността зад тази разлика да стои хемангиом в съответния прешлен.

Таблица 55. Логистичен регресионен анализ, изследващ зависимостта между T-score разликата и наличието на хемангиом в съответния прешлен (n=45)

Показатели	OR	CI 95%	p-value
Зависимост между T-score разликата и наличието на хемангиом в съответния прешлен	7,45	1,122-49,47	0,038

## V. ОБСЪЖДАНЕ

### МЕТОДОЛОГИЯ

Проучването е проведено в периода 2016-2019 г. в хомогенна група жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65-годишна възраст) само на лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) с MRI и DXA. Извършено е с MRI апаратура 3 и 1,5 T и DXA апарат Discovery A.

*Международни диагностични критерии:* Големият полиморфизъм на изследваната лумбална патология затрудни коректното приложение на международните MRI критерии за хемангиоми и Modic II, и денситометричните за немотивирана разлика в BMD над 1 SD T-score между два съседни прешлена. Проблемът се замъглява от припокриващата се, комбинирана, различна костна лумбална патология, която влияе на костната плътност при възрастните хора, изследвани с DXA и MRI (Modic I, Modic II, Modic III; вкалциявания на надлъжните лигаменти; остеофити; дископатии; хемангиоми; костни тумори; метастази и други). Както мастната дегенерация тип Modic II, така и хемангиомите са различни по форма, големина, обем, брой, локализация. Формите на хемангиоми/Modic II, въпреки че най-общо са овоидни, са доста хетерогенни, поради което точното измерване на обемите е съмнително. По тези причини е почти невъзможно получаването на обобщен сумарен обем, особено при наличието на няколко хемангиома/Modic II лезии в един прешлен. Затова при работата си сме се ограничили с използването на най-големия размер на Modic II лезиите (над 25% от предно-задния и/или вертикалния размер на прешлена) и на хемангиомите, който в проучването е над 10 mm.

Дискриминационният критерий за сигурно визуално диагностициране на остеопоротичните изменения с рентгеново изследване е при разлика в BMD над 30%. Това прави препоръчаната от ISCD 2019 визуална оценка на BMD между два съседни прешлена несигурна.

*Статистически изисквания:* епидемиологичните проучвания отговарят на статистическите изисквания за достоверност, представителност и обем на изследването.

*Достоверност:* За планираните цели и задачи на проучването бяха подбрани хомогенни кохорти по строги включващи и изключващи критерии и със съответния подходящ дизайн, използвана бе най-добрата възможна апаратура за MRI и DXA.

*Представителност:* планираното проучване по литературни и клинични наблюдения беше достатъчно представително за първично планираните цели и задачи.

*Мощност (обем) на проучването:* бе гарантирано от големината на включените кохорти: около 4000 пациенти с DXA и около 200 пациенти с MRI.

*SPSS:* Професионалният статистически пакет SPSS, с който се обработиха резултатите, даде възможност да се разшири изследването с многобройни първоначално непланирани субанализи. Полиморфната фенотипна изява на мастна дегенерация тип Modic II и хемангиомите допълнително диференцираха групите на субгрупи. Възникналите в хода на изследването вторични (първоначално непланирани) задачи значително обогатиха резултатите, но и увеличиха обема им.

## **МАСТНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ ТИП MODIC II**

Това проучване достоверно потвърждава високата честота на мастна дегенерация тип Modic II в прешлените (L1-L4) според данни, получени от жени в менопаузална възраст. Ако тези промени са налични, те най-често са множествени, ангажират повече от един прешлен и с голяма вероятност размерът на лезиите е над 25% от височината на прешлена.

В рамките на това проучване установените лезии Modic тип II при жени между 50 и 65 години са 69%. Този резултат се доближава до съществуващите към момента литературни данни, но в същото време се различава в някаква степен, което би мог-

ло да бъде повлияно от редица фактори. Например Modic et al. в своето проучване от 1988 г. докладват честота на Modic тип II 16%, макар и в смесена популация (мъже и жени) между 2-ра и 9-а възрастова декада. Nan, et al. (2017) наблюдават в смесена азиатска група на възраст между 40 и 60 години честота на Modic тип II 16,2% при пациентите от женски пол. Kuisma и сътр. (2007) при мъже между 36 и 56 год. откриват Modic тип II при 41,6%. Wang et al. (2012) при мъжки близначни двойки на възраст между 35 и 70 години наблюдават Modic тип II при 29,2%. Teichtahl et al. (2016) установяват честота от 31%.

Modic тип II хистологично отразява заместването на червения костен мозък от мастна тъкан, което би могло да е свързано с индивидуалното телесно тегло и разпределение на мастната маса (тип затлъстяване). Няма друго проучване освен нашето, което да дава допълнителна информация по отношение на телесното тегло на участниците. В нашето изследване включихме само пациентки с BMI между 21 и 30 kg/m<sup>2</sup>, т.е. с нормално и наднормено тегло, но без затлъстяване. По литературни данни до момента не е публикувано изследване, което да се фокусира върху връзката между наднорменото тегло/затлъстяването и наличието/количеството Modic тип II дегенеративни промени.

Липсата на хомогенност в споменатите проучвания, разликата в големината на изследваните групи, пола, възрастта и расата, региона на изследваните лумбални прешлени, възможностите и характеристиките на MRI апаратите (вкл. дебелината на срезите), както и падането на естрогеновите нива след настъпването на менопауза биха могли да оказват влияние на резултатите и да обяснят несъответствията между данните от нашето проучване и тези, публикувани до момента.

В допълнение, от всички скенирани/изследвани прешлени при 41% бе наблюдаван Modic тип II. При пациентите с Modic тип II 11% (n=15) имаха засегнат само един прешлен, а останалите 89% – множество прешлени, или с други думи, 52% бяха с

2 засегнати прешлена, 29% – с 3 прешлена, а 8% – с 4 (n=11) прешлена. По отношение на този критерий, никое друго проучване не съобщава по сходен начин данните и няма докладвани резултати.

Интересен факт е, че 7% (n=9) от индивидите с Modic тип II дегенеративни промени имаха само по една лезия в лумбалните прешлени, а останалите 93% – повече от една. При 37% (n=51) от тях те бяха 2 лезии, при 38% (n=53) бяха 3, при 12% (n=17) – 4, при 5% (n=8) бяха 5, а 1% (n=1) от случаите с Modic тип II имаше 6 фокуса на мастна дегенерация в лумбалните прешлени. По отношение на тази характеристика никое друго проучване не представя подобни данни. Тестът на Шапиро–Уилк установи, че броят на засегнатите с Modic II прешлени и броят на Modic II лезиите в една пациентка са величини, които очаквано не съответстват на нормалното разпределение в представителната извадка. Най-вероятните причини за това са: липсва логична закономерност, която да го причинява, а разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение.

В изследваната популация данните сочат, че при 37% (n= 52) размерът на Modic тип II дегенеративните лезии бе под 25% от предно-задния диаметър на вертебралната пластинка, прилежаща към съответния междупрешленен диск и/или прешленната височина (L1-L4), а при 63% (n=87) – над 25%. Единствено Kuisma et al. (2007), използвайки сходен критерий по отношение на размера на Modic тип II (като част от прешленната височина (под или над 25%) на определени интервертебрални дискови нива), представят сходни данни на нашите. В група, различаваща се по възраст и пол от нашата, те установяват, че при 61% от дисковите нива големината на Modic тип II е била над 25% от вертебралната височина, а в 39% е била под 25%.

При проверката на хипотези, свързани с Modic II лезиите, се фокусирахме върху зависимостта им от възрастта, броя на за-

сегнатите прешлени и Modic II лезии в една пациентка. За съжаление, няма подобни изследвания, с които да сравним нашите данни.

С корелационен анализ на Pearson и линеен логистичен регресионен анализ установихме статистически достоверна зависимост между възрастта и броя на Modic II лезии, както и броя на засегнатите прешлени в една пациентка. С всяка година от напредването на възрастта при изследваните вероятността за наличие на Modic II се увеличава с 6,6%, а вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% от височината на прешлена се увеличава с 13%.

С помощта на логистичен регресионен анализ установихме сигнификантно, че с увеличаването на Modic II лезиите 5,8 пъти нараства вероятността размерът им да е над 25% от прешленната височина, а с увеличението на броя на засегнатите прешлени същата вероятност нараства 7,46 пъти.

Посредством Хи-квадрат тест и Phi-тест (за категориални променливи) установихме, че при наличие на Modic II лезии с висока вероятност размерът им е над 25% от височината на прешлена.

Несъмнено проверката на хипотезите за Modic II доказва, че честотата на лезиите, броят на засегнатите прешлени и размерите на лезиите еволюират (количествен и качествен аспект) с възрастта в лумбалните прешлени на жени между 50- и 65-годишна възраст.

Епидемиологичното проучване не само отговаря на поставените задачи, но и повдига редица въпроси за нови научни проекти. Необходимо е по-нататъшно проучване за значението на Modic II не само за локалното намаляване на костната плътност, но и за развитието на генерализирана остеопороза. Какъв е естественят му ход: дали с нарастването на възрастта и/или с напредване на постменопаузалния естрогенов дефицит, и/или с нарастване на лумбалната дегенеративна патология е развитието на Modic I в Modic II?

Дали Modic II е рисков фактор, или маркер за възраст, естрогенов дефицит, дегенеративна лумбална патология, локална или генерализирана остеопороза?

Възможно е посочените по-горе находки, свързващи нарастването на обема на мастния костен мозък с намаляването на костната плътност, измерена с двойноенергийна абсорбциометрия, да са фалшиво изкривени. Някои автори доказват, че с увеличение на мастния костен мозък фалшиво намалява измерената с двойноенергийна абсорбциометрия костна плътност, което вероятно се дължи на особеностите на методиката (Sorensen, 1990; Griffith et al., 2013; Bolotin, 1998; Bolotin et al., 2001; Bolotin, 2007).

### ХЕМАНГИОМИ

При изследваните (n=200) честотата на хемангиомите бе 34% (n=69), като от изследваните прешлени (n=800) в 14% (n=112) намерихме хемангиоми. По литературни данни на базата на аутопсионни проучвания честотата на вертебралните хемангиоми сред населението е около 10.7% (Schmorl et al., 1971). Тези данни обаче вероятно са фалшиво негативни, тъй като са базирани основно на аутопсионни данни, докато модерните образни методи могат да разграничат дори изключително малки по размер лезии. Вертебралните хемангиоми засягат по-често жени, отколкото мъже, а с напредване на възрастта се увеличава заболяемостта. Предилекционни места за вертебралните хемангиоми са лумбалният и торакалният отдел на гръбначния стълб (Schmorl et al., 1971). Данните и от съвременни проучвания (Bazzin et al., 2009; Fechner et al., 1993; Rasool 2009; Slon et al., 2015) представят също по-ниска честота от установената в нашето проучване. Как бихме могли да обясним тази разлика?

Епидемиологията на вертебралните хемангиоми варира широко в зависимост от пола, възрастта и региона на интерес при изследване (напр. различни отделни от гръбначния стълб), както и в зависимост от асоциираните придружаващи заболявания (трав-

ми, дегенеративна дискова болест, остеопороза, захарен диабет и др.) (Schmorl, 1971; Slon et al., 2016). Лумбалгията няма влияние върху епидемиологията на вертебралните хемангиоми (Slon et al., 2016). Диагностичният подход (аутопсионни серии, КТ, MRI и т.н.), техните специфични особености и критерии, както и хомогенността на изследваните групи влияят върху финалния резултат. Големият полиморфизъм на комбинираната припокриваща се патология на лумбалния отдел на гръбначния стълб при възрастните (Modic тип I, Modic тип II, костни тумори, метастази и др.), съпроводено с различните видове хемангиоми (типични/атипични, различаващи се по форма, размер, обем, брой, локализация), затруднява в известна степен проучванията с подобен на нашия дизайн (Rosen et al., 2013; Sirakova et al., 2019).

В изследваната група с хемангиоми типичните бяха срещнати в 99% от случаите (n=118), а атипичните – само в 1% (n=1). Това съответства на заболяемост от 0,5% (n=1) и кореспондира с по-голяма част от данните, публикувани в литературата, че атипичните хемангиоми са относително рядка патология (Gaudino et al., 2015; Laredo et al., 1986; Muto, 2004; Pastushyn et al., 1998; Pressney et al., 2013; Ross et al., 1987; Slon et al., 2016).

Предложените критерии за размера на хемангиомите имат ниска възпроизводимост (Caula et al., 2016; Slon et al., 2016). Въпреки че формата на вертебралните хемангиоми е най-общо овална, всъщност те са доста хетерогенни, което води до влошено оценяване на техните общи/totalни обеми/площ особено при наличие на повече от един хемангиом в един прешлен. Поради това ние се ограничихме с използването на критерия, предложен от Barzin и Maleki (2009), за размери на хемангиомите под и над 10 mm. В 83% от случаите (n=99) размерът на хемангиомите бе под 10 mm, а при 17% (n=20) бе над 10 mm. Нашите резултати са сходни с тези, докладвани от Barzin и Slon (Slon et al., 2015; Barzin и Maleki, 2009).

При 59% от пациентите с вертебрални хемангиоми лезиите бяха поне две, а при 55% бяха ангажирани два или повече прешлена. Тези находки са два пъти повече от докладваните от Slon et al. (2015) – 27,5% и Barzin и Maleki (2009) – 33%. Вероятно обяснение на това значително несъответствие би могла да е разликата в демографските характеристики на индивидите, както и използваните различни образни методики. Например установяването на вертебралните хемангиоми с КТ изследване, използвано от Cross et al. (2000), е било възможно само в около 80% от случаите.

При проверката на хипотези, свързани с хемангиомите, се фокусирахме върху зависимостта им от възрастта. За наше учудване не установихме с линеен регресионен анализ и корелационен анализ на Pearson статистически достоверна зависимост между възрастта и: броя на хемангиомите; броя на засегнатите от хемангиоми прешлени; наличието на един или повече хемангиоми в една пациентка. Нямаше достоверна зависимост и между възрастта и размера на хемангиомите под/над 10 mm. Тези резултати са в противоречие с данните на Schmorl (1971), Slon et al. (2016) и други автори. Техните предположения са, че естрогенната експозиция увеличава броя и размерите на хемангиомите. Поради това те са повече при жените, увеличават се и нарастват като размери с възрастта. Повечето автори, провеждащи подобно на нашето изследване, са включили в него и мъже, и жени в много широк възрастов диапазон – от младостта до дълбока старост (Slon et al., 2015; Barzin и Maleki, 2009; Rasool, 2009). Логично техните осреднени резултати са доста по-различни от нашите, получени от хомогенна група жени на възраст между 50 и 65 г. – период, в който голямата естрогенова стимулация е приключила.

Втори основен проблем, върху който се концентрирахме, бяха детерминантите за големината на хемангиомите. Основание за това ни дадоха убедителните достоверни данни на Slon et al.

(2016), които установяват асоциация на средните по големина вертебрални хемангиоми с остеопорозата.

С помощта на Хи-квадрат тест и Phi-тест установихме, че при наличие на хемангиом съществува значима, висока корелация с размерите на хемангиома под 10 mm. С помощта на логистичен, регресионен анализ установихме, че с увеличаване броя на засегнатите прешлени се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да е под 10 mm. С други думи, вероятността да са с размер под 10 mm се увеличава 155,9 пъти.

Всички тези факти доказват, че хемангиомите са типични, чести, множествени, засягат повече от един прешлен и са с размери под 10 mm. За съжаление, не открихме подобни епидемиологични изследвания, с които да сравним нашите данни.

## КЛИНИЧНА ДЕНЗИТОМЕТРИЯ

До момента в световен мащаб няма нито проучване върху изолираната ниска костна плътност на един прешлен при жени, изследвани с DXA, нито такова, насочено към оценка на възможностите на DXA като образна методика да предвижда и диагностицира вертебрална патология на базата на параметри от изследването.

Вероятно обяснение за изолираната ниска костна плътност на един прешлен от лумбалния отдел на гръбначния стълб от DXA изследване при жени, би могло да бъде наличие/отсъствие на вертебрална абнормност в самия прешлен или в околните (Bonnick et al., 2013; Rosen et al., 2009).

В официалните препоръки на ISCD от 2019 се обсъжда, че абнормният прешлен трябва да бъде изключен от анализа, но не съществува алгоритъм за по-нататъшно поведение (ISCD, 2019).

Мощността на рентгеновото изследване при DXA машините е ниска, поради което при установяване на костна патология, тя е сигурна. Невизуализирането на такава или неустановяването на по-ниска/по-висока костна плътност в променения прешлен

не може да изключи наличието на заболяване (Bonnick et al., 2013; Sirakova et al., 2018).

Рентгеновото изследване несъмнено притежава своето място в изобразяването на остеопоротичните изменения (Anil et al., 2010). Конвенционалната рентгенография все пак е по-малко чувствителна за диагностицирането на остеопорозата. Сигурен дискриминационен критерий за визуално потвърждаване на остеопороза с рентгеново изследване е при разлика в BMD над 30% (Bonnick et al., 2013). Това прави препоръчаната от ISCD визуална оценка на разликата в BMD между два съседни прешлена несигурна (ISCD, 2015; ISCD, 2019).

Значително висока честота и коморбидност с лумбални костни метаболитни заболявания се установява от редица проучвания, сходни на нашето (Bonnick et al., 2013; Anil et al., 2010). Schneider et al. (2006) откриват, че болестността на остеопорозата при жени с остеоартрит е 14,4%. Наблюдаваната честота на вертебралните хемангиоми варира между 10 и 27%, базирано на аутопсионни проучвания, данни от MRI и рентгенографии (Barzin and Maleki, 2009; Slon et al., 2016). Дегенеративни промени тип Modic II в лумбалния отдел на гръбначния стълб засягат между 15 и 70% от изследваните кохорти в зависимост от методологията на проучването и изследваната група (Modick et al., 1988; Wang et al., 2012; Griffith, 2013; Justesten et al., 2001).

Различната, разнообразна, скрита (невизуализираща се) на DXA изследването лумбална патология би могла да се манифестира единствено при разлика повече 1 SD T-score между два съседни лумбални прешлена (L1-L4) без видима абнормност (Bonnick et al., 2013; Rosen et al., 2009). Необходимо е консенсусно становище какви да бъдат следващите стъпки при установяването на такава разлика.

От проведеното епидемиологично проучване при 1,34% от изследваните се установи разлика от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина за това. Проведеният

тест за нормално разпределение на Шапиро–Уилк сочи, че разликите в T-score и в BMD са величини, които нямат нормално разпределение. Това подкрепя получените данни. Най-вероятните причини за това са: липса на логична закономерност, която да го причинява; разликите във възрастта (50-65), BMD, гено-/фенотипа и т.н. също предразполагат към случайно разпределение. Корелационният анализ на Pearson достоверно установява, че с напредването на възрастта намалява разликата в BMD, което най-вероятно се дължи на увеличаването на честотата на дегенеративните промени с възрастта. Последните вероятно са най-честата причина за повишаване на костната плътност на прешлените при възрастни.

## **DXA И MRI**

Сериозно предизвикателство за проучването бе идентифицирането на причините за разликата от 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина (от DXA изследването), която би могла да я обясни.

Наред с всички изброени дотук проблеми, които ни затрудняваха, ще изложим и още някои допълнителни. Проблемът (хемангиом, Modic II и т.н.) би могъл да бъде в прешлена с пониска костна плътност, но би могъл да се разполага в съседния му прешлен с по-висока костна плътност. Това наложи броят на изследваните групи да се удвои. При изследванията с MRI в около половината от случаите не установихме патология в прешлена с по-ниска костна плътност или съседните му. В тези случаи разликата в плътността би могла да се обясни с различното натоварване на прешлените от различните функционални двигателни сегменти; алгодистрофия поради прилежаща дископатия/дискова херния и т.н., но това е доста спекулативно. При изследванията с MRI на прешлените в зоната на интерес (L1-L4) установихме само хемангиоми и Modic II. Не се изобразиха метастази и друга тежка лумбална патология, която бе изключена

само анамнестично. В опитите си да получим хомогенни групи за статистическа обработка, се наложи да анализираме общо 8 групи, в които бяха включени между 6 и 51 пациентки. Част от трудностите, с които се сблъскахме, сме представили в клиничните случаи. Сериозно ни затрудни и липсата на подобни проучвания на други автори, от които бихме могли да се поучим и да съпоставим резултатите си.

Установихме, че причините за разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която би могла да я обясни, са: в 46,6% от случаите – всякакви хемангиоми или Modic II, а в 53,4% не се установява MRI патология. Тези резултати са от най-хомогенната група от 45 пациентки. По-голямата група от 51 пациентки представя почти същите резултати – 50,9% с хемангиом/и или Modic II и 49,1% без MRI патология. Всички по-малки много хомогенни групи подкрепят изложените резултати.

При наличие на хемангиом с размери над 10 mm или Modic II с размер над 25% от прешленната височина на L1-L4 в 75% от случаите има разлика над 1 SD T-score в сравнение със съседните прешлени без видима абнормност (която може да я обясни), а в 25% няма такава разлика. Резултатите са от групата на 28 пациентки, обединяваща всички големи хемангиоми или Modic II. По-малките групи подкрепят резултатите. Винаги при наличие на Modic II с размери над 25% от вертикалния диаметър на прешлена се наблюдава разлика в костната плътност, по-голяма от 1 SD T-score спрямо съседния прешлен. Големите хемангиоми с размери над 10 mm намаляват, увеличават или не променят костната плътност. Може би причината за това са не само размерите, но и структурата на лезиите – кавернозна или капилярна. За съжаление, това би могло да се установи с компютърна томография с контрастно усилване, а нашето изследване бе с MRI.

При проверката на хипотези с логистичен линеен регресионен анализ установихме предиктивната стойност на разликата от

1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява. Сигнификантно се доказва, че с нарастването ѝ се увеличава 12,29 пъти вероятността в засегнатия прешлен да има Modic II или хемангиоми; 11,37 пъти нараства вероятността да има само Modic II и 7,45 пъти – вероятността да има само хемангиом. Резултатите са убедителни и несъмнени. Поради липса на изследвания при хора, те се подкрепят от патологични изследвания при експериментални животни. Например при мишки, на които е инжектиран RANK-L, се стимулира не само остеокластното образуване и диференциация с последваща костна резорбция, но се наблюдава и увеличаване на мастнотрансформирания костен мозък (Weitzmann and Ofotokun, 2016). От друга страна, костната тъкан и съдовият метаболизъм са тясно свързани, като на молекулно ниво има механизми, по които те си взаимодействат. Редица автори доказват в свои проучвания, че както артериите могат да повлияват костта, така и обратното (Demer and Tintut, 2009; Hamerman, 2005). Най-общо едно нарушение в съдовото русло може да влоши костната плътност, както и обратното.

Не се отчете сигнификантна зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена, нито за наличието на Modic II, нито за наличието на хемангиом. Този резултат не само не е в противоречие с доказаната сигнификантна зависимост на предиктивната стойност на разликата от над 1 SD T-score, изложена по-горе, а напротив – дори я подкрепя.

Обяснението е в това, че BMD представлява количеството калций (в грамове) на квадратен сантиметър площ и е абсолютна стойност, а не производна величина като T-score. По правило BMD нараства от L1 към L4, докато T-score не се променя и разликата между два съседни прешлена е под 1 SD.

## VI. ИЗВОДИ

1.1. **Болестността от Modic II** в L1-L4 на изследваната група е 69%, като са засегнати 41% от изследваните 800 прешлена. При 63% от пациентите с Modic II поне една от лезиите е с размери над 25% от предно-задния размер на endplate (кортикалната вертебрална пластинка, прилежаща към междупрешленния диск) и/или височината на лумбалния прешлен (L1-L4), на който и да е централен сагитален MRI срез. При наличие на Modic II 93% от пациентите имат две или повече лезии, а при 89% са засегнати два или повече прешлени.

1.2. Съществува слаба корелация между **възрастта на пациентките и броя на засегнатите прешлени**, както и между възрастта и **Modic II лезиите при една пациентка**. С всяка година от напредването на възрастта вероятността за наличието на Modic II се увеличава с 6,6%. С всяка година от напредването на възрастта на пациентите вероятността размерът на Modic II лезиите да е над 25% се увеличава с 13%, а се намалява с 9% той да е под 25%.

1.3. С увеличаването на броя на засегнатите прешлени с Modic II се повишава 7,46 пъти **вероятността размерът на лезиите да е над 25%** от предно-задния размер на endplate и/или прешленната височина и само с 23% – размерът да е под 25%. При наличие на Modic II в лумбалния отдел на гръбначния стълб е умерена вероятността той да е с размер под 25%, но е висока да бъде над 25%.

2.1. **Болестността от хемангиоми** в телата на прешлените в L1-L4 на изследваната популация се наблюдава в 34% от изследваните пациенти, докато от изследваните 800 прешлена в 14% намерихме хемангиом/и. Типични хемангиоми са 99,16%, а атипичен хемангиом е 0,84%. В 83% от случаите хемангиомите са с размер под 10 mm, а в 17% са над 10 mm.

2.2. В 59% от засегнатите прешлени хемангиомите бяха **множествени**, а в 41% единични. При 45% от пациентите е засегнат само един прешлен, а при 55% – два или повече.

2.3. Няма значима зависимост между **възрастта** и наличието на **хемангиоми**, броя на хемангиомите в една пациентка, броя на засегнатите от хемангиомите прешлени в една пациентка и големината им под и над 10 mm.

2.4. Установи се висока зависимост между **наличието на хемангиоми и размера на хемангиома** под 10 mm. Умерена е зависимостта при хемангиомите с размери над 10 mm. С увеличаването на броя на засегнатите прешлени, се увеличава с 82,75 пъти вероятността размерът им да бъде под 10 mm и само с 97% размерът им да бъде над 10 mm. Беше установено, че с увеличаване броя на хемангиомите в лумбалните прешлени вероятността размерът им да бъде под 10 mm нараства 155,9 пъти, докато вероятността размерът им да бъде над 10 mm нараства само със 72,8%.

3. При изследваната кохорта стана ясно, че при 1,34% има **разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима причина**, която би могла да я обясни. С напредването на възрастта същата разлика, но изразена с BMD, намалява с умерена статистическа достоверност.

4. **Причините за разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност**, която да я обяснява, са: в 46,6% от случаите – всякакви хемангиоми или Modic II, а в 53,4% не се установява MRI патология, която би могла да я обясни.

5. При **наличието на Modic II над 25%** от вертикалния диаметър на прешлена или **хемангиом с размери над 10 mm** в 75% от случаите се установи **разлика над 1 SD T-score без видима абнормност**, която да я обяснява.

6.1. **Предиктивната стойност на разликата над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност с**

логистичен регресионен анализ сигнификантно установява, че с нарастването ѝ с 12,29 пъти се увеличава вероятността в засегнатия прешлен да има Modic II или хемангиоми; 11,37 пъти нараства вероятността да има само Modic II и 7,45 пъти вероятността да има само хемангиом.

6.2. Не бе отчетена сигнификантна **зависимост между разликата в BMD между два съседни прешлена без видима абнормност** както за наличието на Modic II, така и за наличието на хемангиом.

## VII. ПРИНОСИ

1. За първи път в РБългария е проведено епидемиологично MRI изследване за наличието на мастна дегенерация тип Modic II в лумбалния сегмент на гръбначния стълб (L1-L4) при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

2. Проведено е първото в България епидемиологично MRI изследване за хемангиоми в лумбалния отдел на гръбначния стълб (L1-L4) при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

3. Проведено е първото в света представително епидемиологично проучване за разлика над 1 SD между два съседни лумбални прешлена на DXA изследване без видима абнормност, която да я обяснява, при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

4. Проведено е първото в света сравнително изследване с MRI и DXA за установяване причините за разлика над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

5. Проведено е първото в света изследване за установяване на влиянието на вертебралните хемангиоми с размери над 10 mm и Modic II над 25% (от предно-задния диаметър на вертебралния endplate и/или прешленната височина на кой да е централен сагитален MRI срез) върху T-score и BMD на засегнатите прешлени чрез паралелни сравнителни изследвания с MRI и DXA при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

6. Проведено е първото в света изследване за установяване на предиктивната стойност за етиологията и клиничната значимост на разликата над 1 SD T-score между два съседни прешлена без видима абнормност, която да я обяснява, при жени от българската популация в менопаузалния преход (50-65 години).

## VIII. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### Публикувани статии в научна периодика

1. **Sirakova K**, Gerganova A, Temelkova N. Prevalence in apparently healthy postmenopausal women of more than 1 SD T-score difference between two adjacent lumbar spine vertebrae (L1-L4) without any identifiable cause, Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences (под печат) **IF: 0,321**
2. **Sirakova K**, Gerganova A, Temelkova N, Krupev M. Epidemiology of lumbar spine vertebral hemangiomas (L1-L4) on MRI scans in perimenopausal Bulgarian women. *Rentgenologiya i Radiologiya*. 2020; 59 (1):50-54.
3. **Sirakova K**, Gerganova A, Temelkova N, Krupev M. Epidemiology of Modic type II changes on lumbar spine (L1-L4) MRI exams of perimenopausal Bulgarian women. *Rentgenologiya i Radiologiya*. 2020; 59 (2):151-157.

### Изнесени научни съобщения на конгреси и научни форуми

1. **Сиракова, К.,** А. Герганова, П. Попиванов. Епидемиология на хроничната лумбалгия при жени диагностицирана с ЯМР (постер), Национален конгрес по ревматология, 31.05-03.06.2018, Правец.
2. **Сиракова, К.,** Н. Темелкова, П. Попиванов. Сравнение на заболявания на лумбалния гръбнак при изследвания с ЯМР и DXA (доклад), Национален конгрес по ревматология, 31.05-03.06.2018, Правец.
3. **Сиракова, К.** и П. Попиванов. Съвременна диагностика на “Low back pain” при жени с MRI и клинична дензитометрия (доклад), Летен университет, 30.06.2018, Банско.

4. **Сиракова, К.,** А. Герганова, П. Попиванов. Лумбалгия и клинична денситометрия (постер), XI национален конгрес по ендокринология, 11-13.10.2018, Пловдив.
5. **Sirakova, K.,** N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate and probable reasons for difference of above 1 SD T-score between 2 adjacent vertebrae in DXA scans (Poster Presentation – P841), Osteoporosis Int. Suppl. 1 April 2018, p. 415, WCO IOF-ESCEO 19-22 April 2018, Krakow, Poland.
6. **Sirakova, K.,** N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate of Modic II findings on MRI in postmenopausal women and bone mineral density (Poster Presentation – P618), WCO IOF-ESCEO 04-07 April 2019, Paris, France.
7. **Sirakova, K.,** N. Temelkova, A. Gerganova, P. Popivanov. The rate of lumbar vertebral haemangiomas in postmenopausal women and bone mineral density (Poster Presentation – P619), WCO IOF-ESCEO 04-07 April 2019, Paris, France.