

Медицински университет – София

Медицински факултет

Катедра по Неврохирургия

**Дисертационен труд за присъждане на образователна и
научна степен „ДОКТОР“ на тема:**

**„qCT остеоденситометрия като предиктор за
терапевтичния ефект и усложненията при VPL за
OVCF“**

Д-р Димо Александров Янков

Научен ръководител:

Доц. Д-р Асен Венциславов Бусарски, дм

София 2023

Използвани съкращения (по ред на поява)

DXA (DEXA) – dual energy x-ray absorptiometry
BMD – Bone mineral density
СЗО – Световна здравна организация
OVCF – Osteoporotic vertebral compression fracture
кКТ – количествена компютърна томография
qCT – quantitative computed tomography
pVPL – percutaneous vertebroplasty
PMMA – Polymethylmethacrylate
pKPL – percutaneous kyphoplasty
PTH – parathyroid hormone
IL – 1 – Interleukin 1
ХУК – хроничен улцерозен колит
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест
HIV – human immunodeficiency virus
САЩ – Съединените Американски Щати
ЕС – Европейски съюз
DALY(s) – disability adjusted life year(s)
MRT – Магнитно резонансна томография
IVC(s) – intravertebral cleft (sign)
HU – Hounsfield unit
OPM – optimal pain management
VAS – visual analogue scale
RMD(Q) – Roland-Morris disability (questionnaire)
ОМИ – остър миокарден инфаркт
БТЕ – белодробна тромбоемболия
CL – cement leakage
DOI – digital object identifier
RCT – randomized controlled trial
MDCT – multidetector computed tomography
ROI – region of interest

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....	4
II. Литературен Обзор.....	9
1. Общи и епидемиологични данни	9
2. Клинична картина и морфология	13
3. Образна диагностика	14
3.1. Признак на интравертебралната кухина (intravertebral cleft sign - IVCs) или болест на Kümmell	16
4. Исторически аспекти.....	17
4.1. Развитие на вертебропластикатащ.....	17
4.2. Сравнителен анализ на pVPL и rKPL	22
4.3. Химическа характеристика на веществата прилагани при pVPL.....	24
5. Физикохимични и биомеханични принципи зад ефекта на pVPL	26
6. Усложнения	28
6.1. Изтичане на цимент извън тялото на прешлена.....	28
6.2. Фрактури на съседните нива.....	38
7. Съвременни тенденции и проучвания	40
8. Измерване на костната плътност на базата на количествени измервания от КТ	49
III. Цел и задачи	54
IV. Материали и методи	55
1. Клиничен материал.....	55
2. Дизайн на проучването.....	55
3. Оперативна техника.....	56
4. Инструменти за оценка	57
4.1. Оценка на клиничния резултат	58

4.2. Оценка на усложненията и мултидетекторен КТ анализ.	59
V. Резултати:	61
1. Общи и демографски данни.....	61
2. Нива на болката (VAS).....	64
3. Оценка на степента на инвалидизация (ODI).....	67
4. Резултати от количествените КТ измервания.....	70
5. Резултати при пациенти с болест на Kümmell	72
6. „Усложнения“.....	77
VI. Статистически анализ на резултатите.....	82
1. Линейна корелация	83
2. Рангова Корелация.....	86
3. Регресионен анализ.....	90
4. Логистична регресия	98
VII. Обсъждане	104
VIII. Изводи.....	108
IX. Самооценка на приносите и публикации във връзка с темата	109
А. Самооценка на приносите:	109
В. Публикации във връзка с темата на дисертацията	110
X. Библиография:	111

I. Въведение

Световната тенденция към увеличаване на преживяемостта и съответно на средната възраст на населението води до отбелязано нарастване на заболяванията свързани с естествените дегенеративни процеси. Един от най-общо наблюдаваните патологични процеси свързани с прогресът на възрастта, на който обаче обществото отдава относително ниска важност е остеопорозата.

От историческа гледна точка остеопорозата е относително „млада“ болест. В медицинската литература първи данни за последствията от това заболяване върху опорно-двигателната система намираме от наблюденията върху некропии извършвани във Франция през 20те години на XIXв. Тогава за първи път се използва и терминът „Osteoporosis” за описание на дълги кости с абнормно големи кухини в тях.

Направени са значително количество неуспешни опити да бъде стандартизирана дефиницията на това заболяване и да се прецизират преките последствия от него, като медицинската литература от 70те и 80те на миналия век е пълна с противоречащи си и непълни определения(175). Едва през март на 1993г по време на международна среща в Хонконг, организирана от Националния институт по ставни, мускуло-скелетни и кожни заболявания, Европейската фондация за остеопороза и Американската национална фондация за остеопороза се достига до вече общоприетото определение на заболяването като: „Системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури“(191).

В зависимост от етиопатогенетичния механизъм се разделя на две основни форми - първична – резултат от редуцираната хормонална активност и нормалните дегенеративни процеси в състаряващия организъм и вторична – следствие от друго системно заболяване, като болест на Кушинг, повишена функция на щитовидната и паращитовидните жлези, стомашно-чревни възпалителни и атрофични заболявания, заболявания на черния дроб, бъбреците и други., както и следствие от действието на други външни фактори – хроничен прием на кортикостероиди, алкохол, малнутриция.

Подобно на артериалната хипертония, така и остеопорозата може да остане недиагностицирана докато не се проявят последствията от нейното дългогодишно пренебрегване. При хипертонията това са миокардният инфаркт и мозъчния инсулт, при остеопорозата – фрактурите на прешлените, бедрената шийка, костите на предмишницата и други. Въпреки драматичната разлика в клиничното протичане и последици от тези събития, световните данни сочат за сравнително сходство на тежестта им върху медицината, икономиката, качеството и количество на живот на индивида.

Това налага системното изследване, оценка на рисковите групи, прецизиране на диагностичните методи и усъвършенстване на профилактиката и лечението на остеопорозата и основните и клинични прояви - фрактурите.

Американската национална фондация за остеопороза е приела DXA (dual energy x-ray absorptiometry) като основен метод за изследване на костната минерална плътност, а за критично понижена BMD, дефинираща остеопороза – T-score 2.5 стандартни отклонения под средностатистическа, измерена за популация от здрави жени(87,192). В световен мащаб DXA остава най-разпространеният скрининг метод, въпреки че още през 1994 СЗО докладва за съществуващ значителна неточност на така приетите стойности от DXA в оценката на риска от възникване на ниско-енергийни костни фрактури (фрактури на крехкостта). Приетият за патогномоничен T score ≤ -2.5 SD е силно чувствителен (>95%) за наличие на остеопоротичен синдром, но крайно неспецифичен (30-50%) при дефиниране на риска от възникване на фрактури на крехкостта(192). Международно, мултицентърно проучване от 2016г обяснява тази значителна неспецифичност, като посочва за основен недостатък невъзможността на DXA да оцени микроархитектурата на трабекуларната кост. Като основно логическо съждение се явява структурната ѝ важност за възникването на нискоенергийните остеопоротични компресионни фрактури на прешлените (osteoporotic vertebral compression fractures или накратко OVCFs), познати още като фрактури на крехкостта(17,57).

Алтернативен метод за оценка на BMD, който преодолява голяма част от недостатъците на DXA, е т.нар. количествена КТ остеоденситометрия (съкр. кКТ или qCT, лат.). Методиката е прилагана за първи път през 70те на миналия век в Калифорнийския университет в Сан Франциско, уви значително по-високата цена на това изследване, по-

висока доза йонизираща радиация и ограничената му достъпност правят използването му като основен диагностичен метод за остеопороза непрактично. Въпреки това способността на кКТ да преодолее недостатъците на DXA при измерване на BMD при пациенти със сколиоза, ентезопатии, дегенеративни дискови заболявания, авансирала остеохондроза, аортна калциноза, обезитет и други, прави изследването значително по-точно при широка кохорта от пациенти, при които стойностите на BMD получени от DXA са доказано изкуствено надценени(36,52,66,159,180). Това значително превъзходство се отдава на възможността на кКТ да анализира костната плътност в зададен обем от структурата на спонгиозата на прешлените и дългите кости, без артефактите и абсорбционните изменения причинени от кортикалните повърхности на костта и други анатомични структури в норма или при физиологично или патологично повишена плътност(88).

Допълнително преимущество на този метод е възможността за постфактум използването на осъществени КТ скенеграми с друга насоченост (Бял дроб, КТ на абдомен, колонография и друг), което спестява допълнителното излагане на пациента на йонизираща радиация(8,92,144)

Въпреки съответните прогреси в клиничната практика, все още се наблюдават пропуски при диагностицирането и лечението на остеопоротичните фрактури. И докато фрактурата на бедрената шийка е тежко и свързано със значителна морбидност и морталитет състояние(152), фрактурите на прешлените на гръбначния стълб са много по-чести и за разлика от предходните – остават рядко диагностицирани и неправилно лекувани(34). Неадекватната профилактика води до натрупване на вертебрални фрактури, постепенно кифотично деформиране и нарушаване на биомеханиката на гръбначния стълб и всички следващи от това усложнения, редуциращи значително качеството на живот на индивида(112,121).

Подмолното и незабележимо развитие на това заболяване и изключително широкото му разпространение напълно заслужено му е спечелило названието „тихата пандемия“. В профилактиката, диагностиката и лечението ѝ са включени специалисти от множество клинични специалности – от общо практикуващи лекари до ендокринолози, ревматолози, специалисти по образна диагностика, ортопедия и травматология, неврохирургия и други.

Предвид нискоенергийния механизъм на възникване на OVCFs, те рядко са свързани с нарушаване на ставно-лигаментарния апарат на гръбначния стълб и още по-рядко са белязани от агресивно развитие на неврологичен дефицит в следствие на компресия върху подлежащи неврални структури. Основна клинична проява на това толкова разпространено заболяване остава крайно неспецифичния симптом – аксиалната, торако-лумбална болка(127,169). Консервативното лечение на последиците от остеопорозата и по-конкретно – медикаментозното лечение на болката при OVCFs не представлява основен интерес на предложения дисертационен труд и ще бъде обобщено, систематизирано и анализирано при необходимо сравнение с резултатите от хирургичното лечение.

Тук следва да уточним, че диагностичния процес и лечението на остеопоротични синдром трябва да бъде обсъдено още при първата среща с пациент, при който се съмняваме за наличие на OVCF. Основната реална профилактика срещу нови фрактури на крехкостта се явява лечението на остеопорозата като основно заболяване, налични са данни че адекватното и системно лечение на това заболяване намалява риска от появата на нови вертебрални фрактури в 30-70% от изследваните(14,85).

Оперативното лечение би трябвало да се има предвид в случаите, при които липсва задоволителен отговор на оптималното консервативно. Дълго време хирургичното стабилизиране и корекция на остеопоротичните вертебрални фрактури е било с ограничена приложимост, поради относително изразената си инвазивност за контингент в напреднала календарна възраст, с множество коморбидности и значително редуцирана BMD, което прави рискът от малфункция на прилаганите метални импланти значителен. При тези условия оперативно са лекувани само пациенти, при които се наблюдават абсолютни критерии за нестабилност, прогресиращ неврологичен дефицит от компресия на подлежащите нервни структури и изразена кифотична деформация, която застрашава други физиологични функции – напр. респираторната(69,98). Тези строги индикации не включват лечението на най-често наблюдавания симптом при OVCF – болката в гърба.

С развитието на минимално инвазивните перкутанни оперативни техники през последните три десетилетия става възможно и ниско рисковото хирургично лечение на OVCFs. Утвърдилите се като основни в това отношение процедури – перкутанна вертебропластика и балон-кифопластика позволяват, чрез аугментиране на засегнатите

прешлени, да се достигне до значителна редукция на болковия синдром и да се повиши качеството на живот на пациента, при на практика минимални процедурни рискове.

Перкутанната вертебропластика (pVPL) е въведена в практиката през 80те на миналия век, първоначално с цел третиране на рефрактерни на консервативното лечение спинални хемангиоми, патологични фрактури, локален контрол на онкологичното заболяване с цел обезболяване и др. Оперативната процедура се извършва под флуороскопски или КТ контрол като през канюли поставени в тялото на засегнатия прешлен се въвежда под високо налягане „костен цимент“, чиято основна съставка е полиметилметакрилат (PMMA). Процедурата цели контрол над болката както и вътрешна фиксация на фрактурираното прешленово тяло и превенция на продължаващото му колабиране и локална кифотична деформация(103).

Перкутанната балон-кифопластика (pKPL) е въведена в практиката в края на 90те години. До голяма степен е сходна при техническите си етапи с една основна разлика - в тялото на прешлена през канюлата се въвежда балон, който с помощта на хидравличен нагнетител се раздува до желания обем с цел корекция на кранио-каудалния размер на тялото на прешлена. При раздуването си последният създава кухина в колабиралата трабекуларна структура на тялото. След изваждането на балона през същите канюли се въвежда костен цимент, в този случай под ниско налягане, който изпълва създадените кухини и фиксира прешленовото тяло(7). Тази минимално инвазивна процедура не представлява основен интерес на текущата дисертация, поради което релевантната информация ще бъде представяна накратко в подходящите за това глави.

Историята на вертебро- и кифопластиката следва, характерната за голяма част от нововъведенията в медицината, крива на първоначално остро нарастване на общия ентузиазъм при въвеждането на процедурата в практиката, последван от постепенното му разводняване от натрупващите се в световната литература публикации с критично-антагонистичен характер.

Значителната противопоставеност между пропонентите и критиците на тези широко разпространени процедури налага задълбоченото им анализиране и строго дефиниране на индикациите за приложението им, както и постоянното активно търсене на обективни предиктори за успеха и усложненията при прилагането им.

II. Литературен Обзор

1. Общи и епидемиологични данни

Абсолютната стойност на костната минерална плътност (BMD) при възрастните е резултат от два основни процеса - натрупване на пикова костна маса по време на растежа на скелета и поддържането ѝ по време на процеса на стареене. Промените в BMD са следствие от физиологични и патофизиологични процеси в цикъла на костното ремоделиране. При надделяване на процесите на костната резорбция над тези на синтез се наблюдава спад на средната BMD, като процесите на ремоделиране са значително по-бързи и по-изразени в трабекуларната кост. От една страна поради значително по-големият ѝ обем спрямо компактата, от друга поради прекия контакт на трабекуларната кост с плурипотентният и силно метаболитно активен костен мозък(131). Без да детайлизираме излишно всички физиологични и патофизиологични молекулярни пътища водещи до нарушаване на баланса между синтез и разграждане на костното минерално вещество, трябва да отбележим един от основните сигнализационни механизми, контролиращ баланса между трите основни клетъчни типа на това равновесие.

Балансът на остеоцит-остеобласт-остеокластната диференциация е един от най-активно разследвани като основен патогенетичен механизъм на остеопорозата. Неактивните им стромални прекурсори са силно чувствителни на външни сигнали (PTH, Естроген, IL-1 и др.). Внезапното спадане на естрогенната активация, каквато се наблюдава при настъпване на менопаузата, води до продължително, системно освобождаване от цитокини от страна на тези клетки, което от своя страна накланя везните на клетъчната диференциация в полза на костно-резорбиращите остеокласти(51).

Описаният механизъм е водещ при патогенезата на първичната остеопороза. От друга страна в последните десетилетия се наблюдава „бум“ на т.нар. вторична остеопороза.

За вторична остеопороза се приема всяка нейна форма, която не е пряко следствие от естествените дегенеративни и постменопаузални хормонални изменения. Системният прием на глюкокортикостероиди е един от добре познатите рискови фактори и водеща

причина за развитието на ятрогенна остеопороза(174). При 30-50% от хората, които приемат системно глюкокортикостероиди за повече от 6 месеца се наблюдава поне една фрактура на крехкостта. Имайки предвид, че това са пациенти лекувани за лупус, ревматоиден артрит, ХУК, ХОББ и други заболявания свързани с висока морбидност и значително редуцирана средна преживяемост прави този контингент още по-рисков(5,161). Като допълнителни рискови фактори за развитие на вторична остеопороза в литературата са изброени – Тютюнопушене, Захарен диабет, обезитас, хиперпаратиреоидизъм, хипогонадизъм, анкилозиращ спондилит, мултиплен миелом, HIV и много други(56).

СЗО дефинира остеопорозата като: „Системно скелетно заболяване, характеризиращо се с понижена костна маса и променена микроархитектура на костната тъкан, водещи до повишена чупливост на костта и риск от фрактури“. Като основен диагностичен тест поради широката си разпространеност и относително ниска себестойност е избрана двойноенергийната рентгенова абсорпциометрия (DXA, DEXA). СЗО приема T-score получен при DXA от -2.5 стандартни отклонения спрямо BMD за контингент от здрави постменопаузални жени като долно-гранична за наличие на остеопороза(54,84,155).

Основната проява на това заболяване са фрактурите и въпреки че фрактурите на прешлени се наблюдават по-често, тези в структурата на бедрената кост и по-точно шийката ѝ се характеризират с много по-тежко протичане и по-специфична клинична картина и не остават толкова често недиагностицирани(35,39,148).

Burge R. и сътрудници провеждат пълноценно проучване върху разпространението и икономическата тежест на това заболяване върху хетерогенна северноамериканска популация в САЩ. Според демографски данни от 2005г около 10 милиона от жителите на щатите отговарят на критериите за остеопороза (T-score \leq -2.5SDs). Наблюдавани са около 2 милиона нови фрактури в следствие на остеопороза – 27% от тях или около 540 000 са в структурата на прешлени от гръбначния стълб, 19% на китката, 14% на бедрената кост, 7% на таза и 33% на други кости. Относителното разпределение Ж:М е приблизително 2.45:1, като над 74% от фрактурите на крехкостта се наблюдават в женската популация над 65 годишна възраст. Авторите предвиждат нарастване на общия брой на фрактурите с повече от 48% до над 3 милиона за 2025г, като годишната финансова тежест е изчислена да възлиза на 25.3 млрд. долара(21).

Подобен доклад за държавите членки на ЕС е изготвен от Hernlund и сътр. през 2013г с колаборацията на интернационалната фондация за остеопороза (IOF) и Европейската федерация на фармацевтичните индустрии и асоциации (EFPIA). Техните изчисления показват, че около 22 милиона жени и 5.5 милиона мъже от ЕС отговарят на клиничните критерии за остеопороза и са с повишен риск от възникване на фрактури на крехкостта. Общият брой на тези фрактури възлиза на приблизително 3.1 милиона, като от тях около 500 хил. са клинично значими фрактури на прешлените. Изчислено е, че те са довели пряко или косвено до поне 43 000 смъртни случая, като общата финансова тежест е оценена на над 37 млрд. евро (71). Социалната, медицинска и финансова тежест на това заболяване е съпоставима с това на най-често разпространените ракови заболявания. В развитите държави като Швейцария ежегодно болничния престой във връзка с нови остеопоротични фрактури надвишава този асоцииран с остър миокарден инфаркт, инсулт и рак на гърдата(120).

В световен мащаб при населението над 50г възраст се наблюдават около 9 милиона нови фрактури годишно, от тях приблизително 1.4 милиона са клинично изявиени фрактури в телата на прешлените, което означава че на всеки 24 часа още 3800 пациента търсят лекарска помощ поради клинична изява на остеопоротична фрактура на прешлен(80).

Трудно може да се оцени с точност абсолютният ефект върху качеството на живот на остеопорозата, общоприето е да се правят апроксимации като се изчисляват загубените, коригирани за инвалидност години живот (DALYs – disability adjusted life years)(193). Прието е една година на живот, изгубена поради преждевременно настъпила смърт в следствие на остеопоротична фрактура да се изчислява като 1 DALY. Ако качеството на живот обективно бъде оценено като намалено на 50% в следствие на остеопоротична фрактура следва да се даде стойност от 0.5 DALY. За 0 DALY се счита всяка година прекарана в добро здраве или без обективни последствия от наличното заболяване. В държавите от ЕС остеопоротичните фрактури са отговорни за загубата на приблизително 2млн DALYs ежегодно – отбелязано повече в сравнение с хипертоничната сърдечна болест и ревматоидния артрит. Остеопоротичните фрактури са отговорни за загубата на повече DALYs от всички най-разпространени форми на рака с изключение на този на белия дроб(80).

За допълнително прецизиране на рискът от остеопоротични фрактури на крехкостта в периода 2008-2016г Kanis и сътрудници от университета в Шефилд разработват компютърно базиран алгоритъм „FRAX®“, който е с доказана ефективност за оценяване на 10 годишния риск от възникване на фрактура в структурата на бедрената кост, гръбначните прешлени, костите на предмишницата и други. Към края на 2018г FRAX моделът се прилага в 64 държави по света, а от 2020г е въведен в практиката и първият такъв насочен за българска популация(86,95).

Според статистическите данни публикувани през 2019г от българското дружество по ендокринология 426 000 жени на възраст над 50 години (26,6%) у нас са с остеопороза на гръбнак или бедрена шийка (данни 2008-2010). Честотата на наличните и известни вече фрактури на прешленни тела сред жените над 50-годишна възраст е 36 844 (2,3 % от 1 601 919). 10-годишният абсолютен риск по FRAX в общото население достига критичните прагове за големи фрактури, въобще, > 20%. Рисковите фактори за остеопороза и фрактури с най-голяма тежест освен възрастта са: предшестващи фрактури – 23,3% от жените, снижение на ръст (>3 см) - 33,1%, наследствеността за бедрени фрактури – 4,1%, и тютюнопушенето – 11%. Честотата на остеопорозата и остеопорозните фрактури у нас е сходна с публикуваната за съседните страни (Румъния, Полша, Украйна и други).

Авторите признават, че за сега точни данни за мъжката популация липсват, като се предполага че в България от остеопороза боледуват около 160 000 мъже.

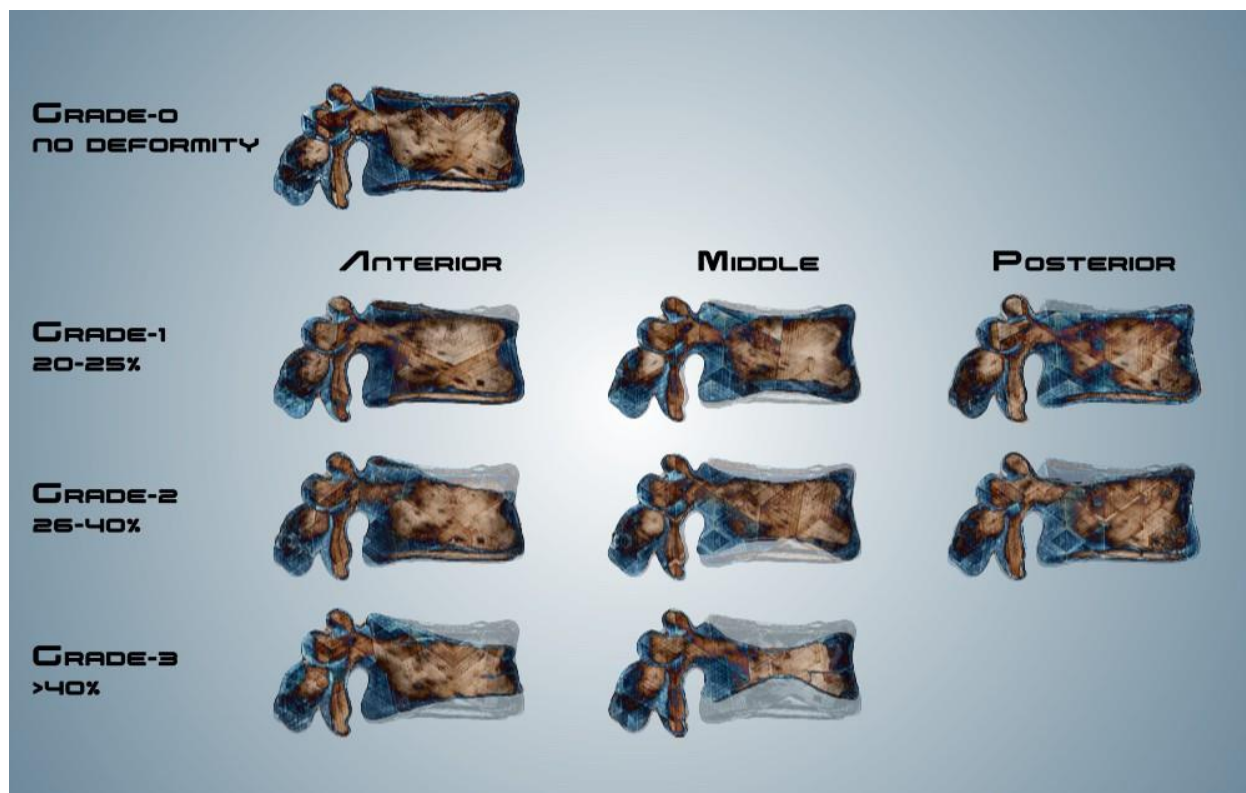
В доклад на IOF и ESCEO през 2010г с българско участие финансовата тежест на това заболяване у нас е оценена на около 42 милиона евро, от които 71% са за лечение на нови фрактури 25% за лечение на фрактури с давност повече от 1г и само 3% за фармакологична профилактика на заболяването. За 2010г се смята че са настъпили около 38 000 фрактури в следствие на остеопороза, от които около 6400 са фрактури на прешлени, водещи до 12 300 DALYs. От доклада става ясно че към 2019г на територията на република България действат около 50 DXA апарата, което е средно 7 броя на 1млн население, за сравнение в държави като Словакия, Гърция и Унгария този брой е между 15-20/1млн население.

2. Клинична картина и морфология

Най-честата клинична манифестация на OVCF е аксиалният болков синдром, изключително рядко и при по-високостепенни фрактури можем да наблюдаваме синдроми произлизащи от компресията на подлежащи нервни структури – радикуло- и миелопатии(63). При авансиране на остеопоротичния синдром натрупване на фрактури на множество нива се наблюдава значително кифотично деформиране на торакален и лумбален сегмент на гръбначния стълб, което да доведе до повишаване на интраторакалното и интраабдоминално налягане и да компрометира функцията на разположените в съответните кухини органи, като този процес е най-значително изразен по отношение на белодробната функция(82,124,127).

Голямо значение за прогреса на тези патобиомеханични процеси има „степената“ на колабиране на прешленовото тяло и морфологията на фрактурата.

Genant и сътр. осъществяват анализ върху латерални рентгенографии на постменопаузални жени и извеждат две системи за обективна оценка на тежестта на OVCF – полуколичественият метод е базиран на визуален анализ и преценка на експерт на базата на рентгенографията, а количественият метод е базиран върху три отделни измервания в структурата на прешлена: 1. Височината на предната кортикална проекция на прешлена, 2. Височината измерена по средата на прешлена в сагитална проекция; 3. Височината на задната кортикална проекция. Сравнявайки тези параметри със съответните осреднени за съседните две нива може с определена сигурност да се твърди че се наблюдава OVCF, а не физиологичен „wedging” или клиновидна деформация на прешлена(63,133).



Фигура 1 Класификация на тежестта на компресионните фрактури по Genant

3. Образна диагностика

Авторите сравняват получените резултати от полуколичественият и количественият анализ с цел оценка на способността на опитен и неопитен рентгенолог да разпознае нискостепенни фрактури на прешлените като намират задоволително съответствие и при двата метода за оценка на наличните фрактури(63). Трябва да се има предвид, че публикацията е на почти 30г и за съответният период способността да се диагностицира OVCF на базата само на рентгенография е била императивна. Въпреки това, тяхната класификация за степенуване на сагиталния колапс при OVCF е издържала изпитанието на времето и се използва и в съвременни публикации(63,183).

С по-широкото приложение на съвременните образни модалности става значително по-лесно да се открият, дори нискостепенни фрактури, които биха останали окултни на една латерална рентгенография.

Костната сцинтиграфия допринася значително за изясняването на „генераторите на болка“ на базата на повишената метаболитна активност, като по този начин може да се прецизира наличието на друг патологичен процес, освен остеопорозата, който да доведе до същата клинична картина. Допълнително се наблюдава значително по-висока чувствителност за наличие на фрактура при редуция на сагиталния размер на прешлените <15%, която се оказва преходно диагностична на латерални рентгенографии. Особено полезно се оказва това изследване при невъзможност да се осъществи МРТ(81).

Приложението на аксиалната компютърна томография дава възможност да се обследва кортикалният контур на прешленовото тяло в триизмерната му цялост, а не като двуизмерна проекция с наслагване на повърхности, каквато имаме при рентгенографията. Използването на тънкосрезови протоколи $\leq 2.5\text{mm}$ повишава чувствителността на КТ значително над тази на латералната флуорография. Допълнително изследвайки кортикалните повърхности може да придобием идея за ходът на фрактурните линии, наличен дефект в структурата на педикулите и да това да ни помогне да променим терапевтичният си подход(42,94,100).

Следващата стъпка в осъвременяването на диагностичният процес идва с въвеждането на магнитнорезонансната томография. Въпреки известно по-слабата изобразителна способност на МРТ в сравнение с КТ по отношение на кортикална кост, магнитният резонанс се оказва силно чувствителен >95% за наличието на костномозъчен оток в структурата на прешленовото тяло и много специфичен >90% за наличието на остеопоротична фрактура. Повишаването на сигналният интензитет при T2WI образи и при протокол с потискане на сигнала на мастната тъкан (STIR), както и хипоинтензитетът при нативните T1WI образи са много характерни за наличието на процес, генериращ болка, в структурата на съответните прешлени(48).

Особено полезно е приложението на MRT при нискостепенните фрактури, с минимална или без наличие на редуция в сагиталния размер на тялото, както и при диференциране на нискостепенна фрактура от физиологично клиновидно изменение на прешлена, което е особено характерно за тораколумбалния преход T₁₁-L₂(94,133).

3.1. Признак на интравертебралната кухина (intravertebral cleft sign - IVCs) или болест на Kümmell

Специален интерес представлява подгрупа от фрактури, при които в структурата на засегнатия прешлен се наблюдава пълно отсъствие на стандартната трабекуларна костна структура и формиране на остеонекротични кухини с изразен ограничаващ склеротичен вал. В литературата най-често фигурира под името „признак на интравертебралната кухина“ (Intravertebral cleft sign) (164). Този тип аваскуларна остеонекроза е позната отдавна и е описана от авторът Hermann Kümmell през 1981г, поради което носи и неговото име „болест на Kümmell“. Последната може да бъде следствие на травматична етиология, но се наблюдава и при „спонтанно“ възникващите фрактури на крехкостта. Наблюдава се инсуфициенция на нормалните остеорепаративни механизми, водещо до остеонекротични изменения по типа на аваскуларната некроза в структурата на фрактурирани прешлени с неадекватно и незавършено формиране на калус и последваща невъзможна остеосинтеза с формиране на кухина, изпълнена с интерстициална течност и/или газ(19,97,164).

През 2007г Yu и сътрудници публикуват в американския журнал на неврорадиолозите първият по рода си доклад върху пациенти с “болест на Kümmell”. Ретроспективно анализират 112 пациента, при които на осъществените образни изследвания (МРТ или КТ) се наблюдават фрактури с формирана кухина. Описаните зони на остеонекроза са с типичен образен характер – Изразено хиподенсни на КТ скенеграми с плътност между тези на водата и въздуха (0 до -1000 HU); На МРТ – „цепнатината“ е аваскуларна зона – не се контрастира при въвеждането на гадолиний; при наличие на газ се наблюдава изразен хипоинтензитет на T1 и T2 секвенциите, описва се при около 40% от пациентите. При други 39% се наблюдава обширна зона с изразено повишаване на сигнала в T2 секвенциите с течностноеквивалентен интензитет и при останалите 21% двете находки се наблюдават съчетано. Във всички описани случай се докладва повишаване на сигнала на STIR секвенциите в структурата на остеохондротичния вал, ограничаващ тази кухина от трабекуларната кост на прешлена. Авторите съобщават за по-изразена тенденция за вторично колабиране на прешлените с този тип находка в сравнение с типичните OVCF(179).

Обръщаме специално внимание на този тип фрактури поради фактът, че това са признаци, които говорят за провал на естествените репаративни процеси на фрактурата, нарушено формиране на калус, последващ „non union“ и псевдоартроза и допълнително колабиране на засегнатите прешлени – смятаме, че нарушението на естествените заздравителни процеси от своя страна са индикация за хирургична намеса(49,115,137,160).

На базата на тези фактори, както и резултатите, които ще представим, считаме за уместно да отделим този тип фрактури в отделна морфологична и прогностична група, адювантна към вече описаната морфологична класификация на Genant и сътрудници(63).

4. Исторически аспекти

4.1. Развитие на вертебропластиката

В хирургичната практика приложението на полимерен метилметакрилат с цел подпомагане на биомеханиката на гръбначния стълб при открити спинални интервенции е познато от средата на XXти век. Началният положителен опит, докладван от Cleveland през 1956г при дискова патология(32) е основание в следващите години да се търси разширяване на индикациите и приложенията на полиметилметакрилата (РММА) в спиналната хирургия.

Scoville и сътрудници изследват приложението му *in vivo* в животински модел, като описват 6 случая на кучета с остеолитични лезии на прешлените на гръбначния стълб. Техните наблюдения допълнително затвърждават съществуващата в ортопедичните среди по това време концепция за структурната издръжливост на полимера и приложимостта му като адювант към спиналната инструментация при малигнени заболявания на гръбначния стълб(154).

Първата значима по размер кохорта от пациенти е описана през 1976г в ретроспективно проучване на Harrington и сътрудници, които докладват наблюденията си върху 323 пациента с общо 375 патологични фрактури. Описват приложението на РММА цемент +/- костен графт като запълващ материал в структурата на остеолитично

променените или хирургично резецирани части от вертебралните тела при онкологично болни. Описаните от тях резултати са обещаващи – 85% с отличен контрол върху болката и само 5% с незадоволителен; При 4 пациента (1.2%) се наблюдава незадоволителна фузия, а при 6 (1.8%) - функционално влошаване (68).

Техните резултати, както и тези от множество, по-малки по обем доклади вдъхновяват Panjabi и сътрудници да осъществят първото биомеханично изследване върху характерните за времето аугментационни конструкции изградени от РММА. *Ex vivo* експериментът е базиран върху кадавърен специмен изготвен от сегмент на гръбнака на пациент на 53 годишна възраст, при който поради транслационна травма на С6-С7 е приложена декомпресия и последваща дорзална фиксация С4-С5-Тх1-Тх2 с прилагане на интерспинозна тел и РММА конструкт. Пациентът е починал на осемнадесетият постоперативен ден в следствие на усложнения, след което на 12 час постмортем е изготвен специмен от цервикалния гръбнак и торакалния преход (С2-Тх3). Върху последният е приложена сила с флексорен вектор, като при 175 нютона се наблюдава прекъсване на целостта на специмена в прехода Т2-Т3 - под нивото на фиксация, без налични данни за недостатъчност на конструкта(140).

Първи успех в минимално-инвазивното приложение на тази технология, чрез перкутанно канюлиране на прешлен и аугментация с РММА е регистрирано през 1984г в Университетската болница „Amiens” във Франция. Galibert и Deramond наблюдават и описват клиничния случай на жена, която през 1979г се оплаква от силна болка във врата, тогава осъществените флуорографии на цервикалния гръбнак не показват отклонение от нормата, поради което пациентката е насочена за консервативно лечение. През 1984г тя се завръща, вече с клиника на нетърпима субокципитална невралгия с радикулопатия за С2. Осъществява се аксиална компютърна томография (КТ), на която се наблюдава значително разрастване на агресивен хемангиом в тялото на С2 с наличие на раздуване на кортикалните му повърхности и компресия на подлежащите неврални структури. Осъществяват С2 ламинектомия с цел ексцизия на епидуралната компонента и декомпресия на С2 нервни ганглии, след което чрез предно-латерален, перкутанен достъп поставят 15G канюла в тялото на С2 и инжектират около 3мл РММА. Резултатите били впечатляващи – пациентката съобщава за пълно обратно развитие на субокципиталната невралгия и на

аксиалния болков синдром в шиен отдел. Феноменалният успех окуражава авторите да приложат същата техника при още 6 пациента със симптоматични торакални хемангиоми и да публикуват резултатите през 1987г(61).

Друг френски екип от университетската болница в Лион под ръководството на Lapras описва приложението на перкутанна вертебропластика при кохорта с разнородна патология - остеопоротични фрактури N=4, хемангиоми N=2 и единичен случай с остеолитична метастаза, като използват стандартизирана микстура от 4.8г метилметакрилат на прах и 5мл течен мономер както и по-тесни канюли (18G). Докладват много добри (1 пациент) до отлични (6 пациента) резултати при липса на значителни усложнения(105).

Подобни резултати са докладвани 2 години по-късно от Debussche-Depriester и сътрудници, които прилагат PVPL при 5 пациента на възраст между 45-86г с OVCFs. Преди въвеждане на костният цимент през канюлите, авторите осъществяват перкутанна-транспедикуларна биопсия с цел изключване на неопластичен процес. Авторите докладват резултати на 12, 15 и 18 месец като отлични в контрола над болката, но също така отбелязват липсата на допълнителна редукция в сагиталния размер на интервенираните прешлени или на тези по съседство. Тези данни представляват първите наблюдения върху стабилността на остеопоротичната кост в присъствието на метил метакрилатен полимер(41).

Успехът при перкутанното приложение за болезнени вертебрални лезии, както и последващите експерименти върху кадаври позволяват да се рафинират някои от основните процедурни специфики на перкутанната вертебропластика. Първоначално описаният параспинален подход за канюлиране на вертебралното тяло е заместен с транспедикуларен, поради налични случаи на постпроцедурни радикулопатии в следствие на паравертебралното изтичане на PMMA. Препоръчано е да се прилагат по-големи 10-13G канюли при интервениране на лумбален и торакален сегмент на гръбначния стълб, и по-малки 13-15G в цервикален. Към основното вещество (PMMA) на прилагания „костен цимент“ се добавя и танталова пудра, която значително подобрява флуороскопската визуализацията(38,61,105).

В северноамериканската практика pVPL е въведена за първи път през 90те години от Jensen и сътрудници, които третират 29 пациенти с общо 47 OVCFs в следствие на първична или стероид индуцирана остеопороза. Описват в детайли както и резултатите си, които са

почти еднозначно положителни, така и определени технически нюанси, които и до днес са в основата за безопасното провеждане на процедурата. 90% от общият брой на пациентите (N=26) са със значително подобрение и редукция на аналгетичната терапия, като 2ма са с пълно отшумяване на болката, без необходимост от аналгетици. Само при 3ма не се наблюдава значителна редукция на болката и опиатичната терапия. Не са отбелязани случаи със задълбочаване на болковата симптоматика. Описват 2 пациента с флуороскопски установена интраоперативно изтичане на цимент към v. cava inferior, 9 случая на изтичане на цимента към интервертебралните дискове и 1 пациент с КТ верифицирана епидурална екстравазация на цимента с компресия върху текалния сак. Въпреки значителният общ брой на тези флуороскопско положителни „усложнения“, всички остават клинично неми(78).

Следващите приблизително две десетилетия от историята на тази процедура са белязани от множество, почти ексклузивно положителни, клинични проучвания с различна структура и ниво на доказателственост. Първият значителен опит да се направи критичен анализ върху този гигантски по обем клиничен материал правят Hochmuth и сътр.. Авторите правят анализ върху 30те публикации между 1989 и 2004, които отговарят на критериите за клинично проучване. Резултатите сочат, че проведените процедури при приблизително 2100 пациента са довели до значително подобрение на болковата симптоматика, при много малък относителен процент на усложненията. Като значителен недостатък авторите цитират абсолютната липса на хомогенност от страна на публикациите, както и липса на рандомизиран, плацебо контролиран протокол(24).

Изминават повече от 15 години между първата публикация на Debussche-Depriester, концентрирана върху приложението на VPL при остеопоротични вертебрални фрактури(41) и първото контролирано рандомизирано проучване, проведено от Voormolen и сътрудници през 2007г, което да сравнява ефикасността на перкутанната вертебропластика при OVCF с най-доброто консервативно лечение(171). За този период международната медицинска литература се е обогатила с над 450 абстракта и пълни публикации ангажиращи се с перкутанната вертебропластика и последствията от нея. Поради относителната липса на структурираност и слабият клиничен контрол по-голямата част от тези публикации не носят значителна доказателствена стойност и е некоректно да се изграждат терапевтични указания на базата им(23). И въпреки че на рандомизираните, заслепени клинични

проучвания често се отдава най-висока степен на доказателственост, трябва да се има предвид че не всички са проведени с еднаква степен на научно-изследователска безпристрастност и клинично-процедурна вискателност. Анализирането им трябва да става с ясно разбиране на недостатъците на всяко едно от тях(13,147).

Първото проспективно рандомизирано проучване на Voormolen и сътрудници е публикувано през 2007г в Американския журнал на неврорадиолозите под името VERTOS има за цел да сравни перкутанната вертебропластика с оптимална консервативна терапия при пациенти със симптоматични остеопоротични фрактури на прешлените. Общият брой на участниците е 34, от които 18 са рандомизирани за VPL и 16 за оптимална аналгетична терапия (optimal pain medication или OPM). На пациентите от консервативната група е позволено да преминат към интервенционалната след 2 седмици. Резултатите, които докладва са на практика еднозначни. При 18те пациента рандомизирани за VPL показват значително превъзходство в терапевтичния ефект спрямо показателите от QUALEFFO (въпросник за качеството на живот на европейската фондация за остеопороза), VAS (визуалната аналогова скала) и RMD(Q) (Въпросник на Роланд-Морис за инвалидност) както на първият ден след интервенцията, така и на втората седмица. Допълнително прави впечатление значителният кросоувър от консервативния към интервенционалния ръкав на проучването. На втората седмица от клиничното проучване 14 от 16 лекувани с OPM пациенти искат да проведат VPL, като докладват отново еднозначно положителен ефект от проведената процедура. Като недостатъци на собственото си проучване авторите отбелязват – малък брой на участниците, кратко проследяване от 2 седмици, значителен кросоувър (88% от консервативното лекуваните) както и липса на протокол за адекватно заслепяване на пациентите или изследователите(171).

Около 2 години след публикуването на VERTOS се появяват и първите клинични протоколи сравняващи вертебропластиката с плацебо (бутафорна) операция (sham surgery). Проучването на Buchbinder и сътрудници е структурирано като двойно-заслепено, рандомизирано, плацебо контролирано проучване провеждащо се успоредно в четири медицински центъра. 78 пациента от предварително избрани 468, отговарят на критериите за участие, рандомизирани са както следва: 38 за VPL и 40 за плацебо операция. Оценени са на 6 етапа от проучването – на първата седмица, на първия, трети, шести, дванадесети и

двадесет и четвърти месец. Използвани са стандартизирани въпросници за оценка на болката и качеството на живота свързано със здравословното състояние – VAS, QUALEFFO, ODI, AQoL, EQ-5D. Крайните резултати от тяхното проучване показват липса на статистически значима разлика в полза на вертебропластиката в сравнение с т.нар. бутафорна оперативна процедура(20).

Негативните резултати, публикувани от Buchbinder и сътрудници водят до моментен спад в инерцията на VPL като първа линия за минимално инвазивно лечение на OVCF. Коего довежда до временно преустройство в практиката и приемане на rKPL за основен терапевтичен метод при интервенционалното лечение на OVCF.

4.2. Сравнителен анализ на pVPL и rKPL

Перкутанната балон-асистирана кифопластика (PKPL) е приложена за първи път през 1998г (62). Оперативната техника следва до голяма степен процедурните стъпи характерни и за вертебропластиката. Под флуороскопски или КТ контрол перкутанно-транспедикуларно се канюлира тялото на прешлен, като това може да стане както едностранно, така и бипедикуларно. През канюлата се въвежда „балон“, в който с помощта на хидравличен нагнетител се въвежда течен контраст и се раздува до желан размер или налягане. При раздуването балонът „повдига“ колабиралите структури на прешлена и до някаква степен възстановява сагиталния му размер и редуцира кифотичната деформация. При достигане на задоволителен радиологичен резултат от раздуването балонът се отпуска и изважда. В последствие в създадената кухина се излива костен цимент целящ да изпълни кухината и да стабилизира редуцираната фрактура. Основна разлика между двете процедури, която има отношение и към разликата в усложненията, е налягането, при което се въвежда костният цимент в прешленовото тяло. При вертебропластиката това става под високо налягане, като циментът бива нагнетяван срещу съпротивителните сили на спонгиозната кост, която може да е с повишена плътност при значително колабиране на прешлена. При кифопластиката не се изисква високо налягане за въвеждане на костният цимент, тъй като това се извършва в предварително създадената с балона кухина(173). Това

е основният цитиран механизъм за наблюдаваната значително по-ниска честота на екстравазация на костен цимент след KPL в сравнение с VPL(132,143).

Въпреки по-малкият брой на усложненията при кифопластиката и перцепцията за значителна редуция на компресионните фрактури цената на тази процедура е значително по-висока в сравнение със стандартна вертебропластика(74), фактор който може да има значителна тежест при вземането на терапевтични решения, особено в държави с по-ниско средно възнаграждение на глава на населението и непълна реимбурсация на медицинските изделия, каквато е НРБ. Проведени са няколко мета анализа на предимствата и недостатъците на двете процедури една спрямо друга, както и в сравнение с оптималното консервативно лечение.

Още през 2007г Gill и сътрудници анализират резултатите от 21 клинични проучвания – 14 за вертебропластика и 7 за кифопластика. Избират про- и ретроспективни проучвания, при които авторите са докладвали ефектът от проведеното лечение на базата на оценка посредством VAS преди, в ранният постоперативен и в края на периода на проследяване. Анализът им показва липса на статистически значима разлика между двете процедури на базата на основен показател – болка оценена по VAS. В този мета анализ не се взимат предвид други важни за двете процедури критерии – качество на живота свързано със заболяването, както и ефект върху възстановяването на височината на прешленовото тяло. Авторите признават за сериозен недостатък на мета анализа липсата на проспективни двойнозаслепени рандомизирани проучвания(64).

Година по-късно Еск и сътрудници публикуват в The Spine Journal своят мета анализ, които е базиран върху много по-голям академичен материал, като разширяват критериите за селекция на публикации и добавят тези с ниво на доказателственост III и IV(23) изключват тези, които представляват анализ върху основни научни и биомеханични специфики на процедурите. Взимат предвид и 99 отделни доклади по случай съсредоточени върху усложненията в следствие на тези процедури. Комбинираните данни показват че и двете процедури са ефективни в контрол над болката като процентно подобрене по VAS при VPL е 67,9% а при KPL – 57,1%, докладват че наличната статистическа значима разлика не съответства на клинично значима такава. От наблюдаваните усложнения най-често документирани и от статистическа значимост са – Екстравазация на цимент – 19.7% за VPL

и 7.0% за KPL(симптоматични при 1.6% за VPL и 0.3% за KPL); Нови компресионни фрактури се наблюдават при 17.9% от провешите VPL и 14.1% при KPL. По-рядко докладвани и без статистическа значима разлика между двете процедури са ОМИ <0.5%; БТЕ <1%; Хематоми <0.5%; Фр-ри на ребра <1%; Инфекциозни усложнения <0.3%. Техните заключения са в насока на клинична еквивалентност между двете процедури с изключение на по-висок процент на екстравазация на костният цимент при VPL. Усложнение, което в повече от 95% от случаите остава без клинични последствия(50).

4.3. Химическа характеристика на веществата прилагани при pVPL

В еволюцията на минимално инвазивните перкутанни процедури, изключително значение има развитието на технологиите, което често се оказва и движещата ѝ сила. При перкутанната вертебропластика този процес води до извеждането на три основни кандидата като химическо вещество на избор за провеждането на аугментационните процедури.

Полиметилметакрилат (PMMA) – синтетичен полимер на метилметакрилат, лабораторно синтезиран за първи път през 1928г, предлаган на пазара за първи път през 1933г от немската фирма Rohm и Haas (GmbH & Co. KG). И до ден днешен най-често прилаганият при VPL полимер поради:

1. Контролируем вискозитет, който го прави лесен за апликиране;
2. Достатъчна здравина за да възстанови основните механични нужди на фрактурираното прешленово тяло;
3. Ниска цена и достъпност.

Въпреки изброените преимущества, PMMA има и много недостатъци

1. При нисък вискозитет може лесно да екстравазира и да доведе до усложнения от неврологичен и сърдечно-съдов характер.
2. Значителен екзотермичен ефект – в експериментални условия температурите измерени по вентралната повърхност на прешлена са достигали от 40-112°C, в неговия

център – 50-112 °C и на ниво на спинален канал – 39-57°C. Като температури над 50°C са измервани и съответно на 5, 8 и 25 мин (12,44).

3. РММА е инертен и няма остеокондуктивни свойства, което означава че не се интегрира и инкорпорира при естествените процеси на резорбция и остеосинтез.

4. Метилметакрилатният мономер е с познат и добре документиран токсичен профил(156).

Композитен костен цимент – Значително по-съвременна алтернатива на РММА, „Orthocomp“, „Cortoss“, хидроксиапатитна композитна смола („Kuraray“) – имат подобни на РММА механични и укрепващи свойства, при наличие на значителен брой преимущества:

1. Отличен вискозитет;

2. Спонтанно атенюират рентгенови лъчи, без нужда да се добавят в-ва като танталова пудра;

3. Изразена биологична активност – участват в процесите на остеоиндукция и остеокондукция и се интегрират и инкорпорират физиологично в процеса на остеосинтез. „Orthocomp“ – подобрена разновидност на композитен костен цимент с добавена стъклено-керамична матрица

4. За разлика от РММА участва в изграждането на химични връзки със структурите на спонгиозната кост и така подобрява твърдостта на последната почти двойно повече от полиметилметакрилата(77).

Значително по-високата им себестойност при липса на клинично доказана полза в сравнение с РММА ограничава разпространението и популяризирането на тези еквиваленти.

Цимент с калциев фосфат (СРС) – притежава свойства близки до тези на естественото минерално костно вещество. Има по-добра биосъвместимост от предходните и при лабораторни изследвания се наблюдава отлично резорбиране и заместване от естествена кост на веществото от неговата повърхност до дълбочина от повече от 11мм в рамките на 12 месеца(116). Поради липса на дългосрочни проспективни проучвания върху биомеханичните му характеристики in-vivo за момента се постулира неговото преимущество при приложение в перкутанната кифопластика, тъй като твърдостта му е със

стойност в диапазона между тази на нормалната костна плътност и остеопоротичната кост (70,116,167)

5. Физикохимични и биомеханични принципи зад ефекта на рVPL

До голяма степен механизъмът зад обезболяващият ефект на вертебропластиката е ненапълно изяснен. До момента с най-голяма тежест се разглеждат няколко основни хипотези. Без да даваме излишна оценка на степента на важност на всеки един от тези механизми ще ги разгледаме и обсъдим основите на всеки един от тях.

На първо място ще упоменем теорията за директната термо лезия върху интраосалните и периостални нервни окончания. Добре е известно че повечето реакции на полимеризация са екзотермични. Полимеризирането на метилметакрилата не прави изключение. Още през 1984г Mjoberg и сътрудници наблюдават този феномен, както и радиологичните последици от него. Те описват шест случая на интраосални гигантоклетъчни тумори оперирани радикално от тях с последваща РММА пластика на костният дефект. При проследяването те отбелязват радиологично прозрачен вал около зоната на имплантиране на РММА, която е пропорционално зависима от количеството на използвания полимер. Авторите отдават този феномен на значителната температура на полимеризация и последващата термална деструкция на остеогенетични и остеоиндуктивни елементи(134). На по-късен етап Leeson и сътрудници подлагат хипотезата им на експерименталния метод, като в структурата на десет кадавърни фемура изливат различно количество РММА и наблюдават значително по-високи пикови температури в зависимост с по-голямото количество използван полимер(113). През 1999г Deramond и сътрудници изследват задълбочено екзотермичните свойства на два от одобрените от FDA (Американската агенция по храните и лекарствата) за VPL костни цимента Orthocomp и Simplex P. За проучването си използвани три кадавърни гръбначни специмена от жени на средна възраст 78г с изразен остеопоротичен синдром (T-score -3.8SD). Измерените температури, както в центъра на прешлените, така и по кортикалните му повърхности

надхвърля 50 градуса целзий за достатъчно дълго за да доведе то трайна термална лезия на интраосалните и периостални ноцицептори(40,44,189),

Невротоксичността на мономерния метилметакрилат е изследвана и известна относително по-отдавна, като първите проучвания в тази насока са още от 1980г, пионери в това отношение със своите *in vitro* експериментите са Danilewicz-Stysiak и сътрудници(37). По това време в ортодонтията веществото е било широко използвано в процеса на произвеждане на зъбни протези. Зъботехниците, които са имали ежедневен контакт с полимера, са се оплаквали от зачестяващи случаи на контактен дерматит и редуцирана сетивност за пръстите и дланите с парестезии. Проведените от Seppäläinen и сътрудници изследвания за невропроводимост и сравнението им със здрава контрола от зъботехници, които все още не са имали контакт с веществото, показва значителна невротоксичност причинена от РММА(156).

Третата, може би най-проста за разбиране и интуитивна в същността си е теорията за вътрешно фиксиране на счупената кост. Теорията се обяснява с наличните микродвижения във фрактурните линии и интензивната стимулация на интраосалните и периостални ноцицептори като последствие(15,41,157). Лабораторните експерименти върху здравината и твърдостта на фрактурираните прешлени след проведена VPL показват способността на полимера да възстанови тези показатели до преморбидните им стойности, което свидетелства за ефективността на РММА като вътрешна шина при този тип фрактури (9,10,165)

Нашето мнение е, че всеки един от тези механизми може сам по себе си, така и в комбинация с всеки един от другите да обясни терапевтичния ефект на перкутанната вертебропластика.

6. Усложнения

В медицината не е описана инвазивна процедура, която да не е съпътствана от възможни усложнения. Перкутанната вертебропластика не е изключение. Hulme и сътр. предлагат разделянето на преките усложнения свързани с VPL в две категории – процедурни и обвързани с изтичането на цимент(75):

1. Процедурни – натъртвания и счупвания в следствие на субоптимално позициониране на пациентите (около 1%), които нерядко са под обща анестезия; Локални и общи инфекциозни усложнения (под 0.1%); Ятрогенни съдови и нервни травми в следствие на малпозиция на работните канюли(под 0.5%), ОМИ (под 0.05% - 1 случай на близо 2000) и други(50,75). Тези усложнения не се явяват уникални за перкутанните процедури на вертебрална аугментация и голяма част от тях могат да бъдат свързани с промираната позиция на пациента на оперативната маса(104), поради което не представляват интерес на текущият анализ.

2. Произлизащи от изтичането (leakage) на приложенията костен цимент (PMMA). Изтичането на костния цимент извън границите на прешленовото тяло, изразяващо се в радиологично доказано наличие на цимент извън неговите кортикални повърхности е най-често докладваното усложнение при перкутанната вертебропластика.

6.1. Изтичане на цимент извън тялото на прешлена.

Изтичането на цимент (Cement leakage – CL) извън границите на прешленовото тяло е относително често наблюдаван феномен, но усложненията свързани с това са изключително редки, но могат да бъдат сериозни и дори животозастрашаващи. Компресията върху нервни структури – спинален миелон и нервни коренчета може да доведе сетивни, моторни смущения и/или хроничен болков синдром(141), може да достигне по венозен път до белодробна артерия и да причини емболия (93,102). В своят систематичен анализ авторите отделят специално внимание върху усложненията свързани с VPL и KPL, наблюдават изтичане на цимент в 41% от пациентите с проведена VPL, като само при 0.6%

се наблюдава неврологичен дефицит в следствие на това изтичане. Докладват, също така, че при други 0.6% от пациентите се наблюдават рентгенологични данни за наличие на РММА в белодробните съдове, но не уточняват дали това е клинично изявено или случайна находка(75).

Като основен фактор за възникването на това усложнение се счита вискозитета на приложения РММА. Едно от първите проучвания сравняващи система с висок вискозитет (high viscosity cement – HVC) и стандартно използваните през 2008г системи с нисък вискозитет (low viscosity cement – LVC) е осъществено от Anselmetti G C и сътрудници през 2008г. Проучването установява едва 8% CL към венозната система при употреба на HVC, в сравнение с 41% при групата третирана с LVC(6). Подобни резултати са налични и в проучването на колектива Zhang L. и сътр, където високо вискозната система показва изтичане в около 35% от случаите, докато нисковискозната – 70%. Авторите показват и статистически значима положителна корелация между използването на цимент с висок вискозитет и клиничния резултат(185). Резултатите им биват потвърдени 3 години след първоначалната публикация от екип на същият институт(188). Други проучвания потвърждават тези наблюдения, като при всички се наблюдава изразена разлика в случаите на изтичане: Guo Z. и сътр – 30% при HVC, 74% при LVC(67). От проведения мета анализ на Zhang ZF и сътр. демонстрират относително хомогенно разпределение на случаите на CL, което при използване на HVC варира между 30-45%, а при приложение на LVC достига до 75-78%. Авторите не намират статистически значима разлика в крайния терапевтичен ефект по отношение на показателите за измерване на качество на живот или ниво на болка(187). В нашата практика се прилага рутинно цимент с висок вискозитет с цел редукция на риска от този тип усложнения.

Съществена разлика в броя на радиологично доказаните CL има при по-съвременни проучвания, които използват постоперативен КТ контрол. Групата на Ding и сътр, публикувана в European Spine Journal през 2016г описва 227 случая на КТ положителен CL от общо 292 третирани нива(77%), без това, обаче, да е свързано с повече, клинично манифестирани, усложнения(47).

Tomé-Vermejo и сътр. наблюдават значителна разлика по отношение на посоката на изтичане на РММА в зависимост от морфологията на фрактурата и наличието на

интравертебрална кухина (IVC). В случаите с нискостепенни фрактури (Genant I) CL от прешленовото тяло се наблюдава по хода на венозната система; При високостепенните фрактури (II и III ст.), това се случва по-често към интервертебралните дискове. Авторите отдават този феномен на „затваряне“ на венозните дренажни канали на съответните прешлени при колабирането на трабекуларната им костна структура. Като допълнително заключение описват и значително по-ниската честота на CL в случаите на наличие на IVCs (болест на Kümmell) – 22% в сравнение с 45% за общата популация(166).

В своята монография „Остеопоротични и патологични вертебрални фрактури. Перкутанни техники за аугментация“ проф. В. Каракостов описва клиничен материал от 994 пациента, при които са интервенирани общо 1649 прешлена. При осъщественият анализ върху пациентите с OVCF наблюдава CL в рамките на 35,4% от случаите (285 пациента от 802 с фрактури на крехкостта), като при нито един не се наблюдава белодробна емболизация от CL. Докладваните усложнения са сравнително по-редки от средно докладваната в литературата честота от 40-60%, при използване на интраоперативни образни данни(43,47,107). За основна причина авторът цитира предпочитаният монопедикулен достъп както и прилагането на интраоперативна венография с цел изключване на бърз венозен дренаж към плексуса на Watson, при избраната позиция на работната канюла(1).

Luetmer и сътр. обръщат внимание, че всъщност случаите на белодробна емболизация от PMMA частици са много повече от предходно документираните 0.6%(75), като изследват с КТ за дискретни белодробни циментени емболи и установяват наличието им в 23 (9.4%; 95% CI, 6%-13%) от общо 244 ретроспективно изследвани пациента, от които само 1 (0.4%) е с клиника на белодробна емболия. Като повечето от тези емболи не са били докладвани по време на процедурите за VPL, и запитаните оператори не са отчели интраоперативни данни за излизане на цимент извън ограниченията на прешлена(126).

Подобни наблюдения докладват Martin и сътр., които провеждат ретроспективен анализ на 181 пациента с проведена VPL. В своята кохорта те наблюдават случай на екстравазация на цимент при 149 случая (82%), като само два случая имат клинична картина отговаряща на образната – един случай на белодробна емболизация от PMMA и един със синдром на спинална компресия. От тези 149, едва 62 (44%) са докладвани интраоперативно

от оператора, като това може да се дължи на по-ниската информативна стойност на флуороскопията в сравнение с КТ (128).

Въпреки добре известната разлика в информативната стойност на КТ и интраоперативните флуороскопски образи, трябва да се има предвид, че е в природата на всеки медицински специалист да не докладва усложненията и трудностите на проведените от него манипулации в пълната им цялост и бройка, и склонността ни да селектираме най-добрите си резултати при изготвяне на научни публикации(43,129).

Като допълнителен катализатор, за често наблюдаваните случаи на екстравертебрално изтичане на цимент, трябва да приемем почти универсалното желание на оператора, при интервенциите от този тип да се използва максималното възможно количество цимент. Желаният флуорографски резултат, както и стремежа да се подобри твърдостта и здравината на прешленовото тяло водят до научни доклади, цитиращи до 70% изпълване на общия обем на последното, довеждащо до т.нар. пълна вътрешна реконструкция на колабирал от високостепенна OVCF прешлен(151). Напълно е логично да се мисли, че такова голямо количество костен цимент повишава сигнификантно риска от изтичането му, като уверено може да твърдим, че има обем на гарантирано изтичане извън прешлена. От друга страна е логично да се мисли, че повишаването на твърдостта и здравината в един сегмент на така или иначе остеопоротично променения гръбначен стълб би оказало значителна промяна в разпределението на биомеханичните сили във съседните му сегменти.

Гореописаните фактори и свойства на РММА предполагат необходимост от баланс между приложеното количество при VPL с цел повлияване на болката и възстановяване на качеството на живот и токсичните и термични последствия върху организма.

В старанието си да стандартизираме протоколите за провеждане на процедурата е важно да се определи оптималното количество на инжектирания цимент, като то да бъде достатъчно за да се достигне здравина и твърдост максимално близо до физиологичната, като това да не доведе до екстравазация на цимента и последващи усложнения.

Оригинаалното проучване на Martinčić и сътрудници се занимава с концепцията за „минимален обем на вертебропластиката“. Целта е да се намери това минимално

количество цимент, което би довело до възстановяване на показателите „вертебрална здравина и твърдост“. Експериментът им се изразява в количествено измерване на обема на телата на прешлени от ex vivo специмени на гръбначния сегмент Тх9-Л4, измерване на еластичността и необходимата минимална сила за създаване на фрактура в структурата им при условия сходни на механизма на възникване на OVCF. При следващата стъпка на експеримента фрактурираните прешлени биват запълвани с вискозен РММА костен цимент (Confidence Spinal CementSystem®, DePuy Spine, Raynham, MA, USA), като на инкременти от 5% от обема на прешленовото тяло се измерва получената здравина, твърдост и екстравазация на костен цимент, до достигане на стойности максимално близки до физиологичните. Изчисленията им показват че необходимото количество костен цимент се равнява на приблизително 15% от общия обем на прешленовото тяло, като зависимост от интервенираното ниво този обем варира между 4-6мл за сегментът Тх9-Л4. Наблюдават изтичане на цимент в 3 от 13 експеримента ~23% с не по-голям обем от 0.2мл(130).

За референтни стойности на средния обем на прешлените тела от гръбначния стълб в сегмента от Тх1 до Л5 може да използваме резултатите получени от волуметричното проучване на Limthongkul и сътрудници(117). Колегите използват образите получени от КТ скенеграми с 2.5мм срезове на 40 здрави индивида (20м:20ж) за да изградят 3Д обемен модел на гръбначните прешлени от сегмента Т1-Л5. За своето изследване те използват модел изграден само от тялото на прешлена, изключват спинозните, трансверзалните, артикулиращите израстъци и педикулите. Така получените модели те използват за определяне на средния обем на прешлените, като най-малък обем е измерен 5.2 см³ за жени и 5.4см³ за мъже на Т1, а най-голям, достигащ съответно 37.0 см³ и 60.6см³ на ниво Л4

Сравняват резултатите си с проучванията на Molloy и сътр (135) и Komemushi и сътр (101), които имитират приложения експериментален протокол, и забелязват отклонения в измерените средни обеми, за сметка на по-малки отчетени в своето проучване. Обясняват този факт с избраната за изследване кохорта. Техните модели са изградени от здрави индивиди, без патология ангажираща изследвания сегмент, докато гореспоменатите проучвания са върху модели базирани на гръбначни скенеграми на възрастни жени с авансирал дегенеративен и остеопоротичен процес и ентезмопатии, водещи до изразена остеофитоза, която изкуствено завишава средния обем на тялото на прешлена(117). Като

косвен извод може да използваме тези техни наблюдения като допълнително доказателство за неточността на измерванията получавани от DXA.

Почти всяко от проучванията свързани с биомеханиката на вертебропластиката е базирано върху различен обем на използваният костен цимент – Belkoff и сътр показват че дори при 2см³ инжектиран цимент може да се отчете възстановяване на височината на колабиралия прешлен. Наблюдават, също така, че понякога е необходимо да се приложат поне 8см³ за да се възстанови твърдостта на прешлените от тораколумбалния преход(11).

Логично е да предполагаме, че инжектирането на по-голямо количество цимент би довело до по-голям дял на случаите с CL. Малко са проучванията, които се ангажират директно с анализиране на зависимостта между количество инжектиран PMMA и честота на това усложнение, тъй като това предполага да се въведат стандартизирани количества PMMA, дори след образно изявена екстравазация. Проучването на Руи и сътр., публикувано в Journal of Neurosurgery през 2002г ни доказва това опасение. При осъществените 159 вертебропластики авторите документират, посредством постоперативен КТ к-л, 64(40.3%) случая на екстравазация. Пациентите са разделени на 4 групи, в зависимост от количеството приложен PMMA (група А – до 2мл, група В – 2-4мл, група С – 4-6мл, група D над 6мл. Като авторите наблюдават статистически значима зависимост между нивото на интервенирания прешлен и честотата на CL – 6 от 7(85.7%) пациента с VPL на сегмента над Th7 са с образно налична CL, а само 22%(N=37) от интервенираните за фрактура под L2 при същите обеми на PMMA показват екстравазация на цимента (150). Заключениета им са логични, поради добре известният факт, че телата на прешлените нарастват по обем в краниокаудален ред до L4(117).

В литературата съществува изразена липса на хомогенност по отношение на препоръките и протоколите за количествата необходим PMMA за достигане на крайните терапевтични цели. Съществуват публикации, като рандомизираното клинично проучване на Hiwatashi и сътр. върху способността да се възстановява височината на колабирал прешлен на базата на количеството приложен цимент цитира обеми, достигащи 14см³(72), което представлява по-голямо количество цимент от повечето предлагани на Българския пазар системи. От друга страна първоначалните рандомизирани проучвания на Buchbinder

и сътр. са базирани върху изключително малки количества костен цимент с медиана около 2.8cm^3 (20).

Както разгледахме един от основните механизми, на който се отдава значение за обезболяващия ефект на процедурата е вътрешно фиксиране на счупената кост и редукция на микродвиженията във фрактурната линия на прешлена (15,41,157). За да имаме адекватно възстановяване твърдостта на прешлена също е необходимо да се достигне определено количество на въведения PMMA(9,10,165). Това са причините да приемем, че все пак количеството има значение.

Такива са и разсъжденията на авторския екип на Nieuwenhuijse и сътр. от университетската болница в Лайден, Нидерландия. През 2012г в Spine публикуват резултатите от проспективно клинично проучване, проведено между 2002 и 2009г върху 106 пациента, при които е осъществена VPL на общо 196 прешлена с OVCF. Разделят пациентите на две групи, които наричат „Отговорили на лечението“ – „responders” N=77 и „неотговорили на лечението“ – „nonresponders” N=29. За „неотговорили“ на лечението се считат пациенти, които докладват нива на болката ≥ 6 т по VAS след 1 година от проведеното лечение. При всички пациенти е осъществена постоперативна КТ контрола, като на базата на образите, с помощта на специализиран софтуер изчисляват обема на въведения PMMA цимент и го сравняват с обема на тялото на интервенирания прешлен. Отбелязват значителни разлики в обема на въведения PMMA, преди появата на CL и сигнификантна зависимост от морфологията, нивото на фрактурирания прешлен и пола на пациента (0.13 до 10.8мл при SD 1.89). По-важното им заключение е, че при всички пациенти, при които е осъществено въвеждане на PMMA равно на поне 24% от обема на прешленовото тяло се наблюдава клинично значима редукция на болката и стабилност на резултатите, т.е. всички пациенти в тази група са включени към групата на отговорилите на лечението „responders”(138). Тези резултати са със значително по-висока стойност от предложените от Jin и сътр 11% от обема на тялото(79), но това авторите отдават на разликата от предварително зададените параметри за чувствителност и специфичност на резултатите, които се считат за достоверни с клинична значимост между двете изследвания. Допълнително Nieuwenhuijse и сътр. извеждат препоръка за оптималното, според техните

изчисления, количество цимент, което трябва да се използва за всяко ниво между Th5 и L5 за гарантиране на оптимален резултат и минимален риск от CL.

Таблица 1 Препоръчително количество цимент на базата на проучването на Nieuwenhuijse и сътр. съобразено със степента на фрактурата, пола на пациента и нивото на фрактурирания преилен (138)

Препоръчително минимално количество цимент за да се постигне 24% изпълване на вертебралното тяло						
	Женски пол			Мъжки пол		
	Степен на фрактурата			Степен на фрактурата		
Ниво на фр-рата	I (<25%)	II (25-40%)	III (>40%)	I (<25%)	II (25-40%)	III (>40%)
Тх5	2.16	1.53.	0.65	3.67	3.04	2.20
Тх6	2.59	1.97	1.05	4.10	3.48	2.55
Тх7	3.03	2.41	1.49	4.54	3.92	2.98
Тх8	3.47	2.85	1.92	4.98	4.36	3.43
Тх9	3.91	3.28	2.35	5.24	4.79	3.87
Тх10	4.35	3.72	2.70	5.86	5.23	4.30
Тх11	4.78	4.16	3.24	6.29	5.67	4.74
Тх12	5.22	4.60	3.65	6.73	6.11	5.17
Л1	5.66	5.04	4.23	7.13	6.55	5.62
Л2	6.10	5.47	4.54	7.61	6.98	6.06
Л3	6.53	5.91	4.98	8.04	7.43	6.50
Л4	6.97	6.35	5.42	8.48	7.86	6.93
Л5	7.41	6.79	5.85	8.92	8.30	7.37

Представените от авторите резултати и препоръки до голяма степен съвпадат с наблюденията от нашата практика и смятаме тези стойности за добър ориентир за провеждането на процедурите.

Наличието на статистически доказана зависимост между определено количество цимент и наличието или липсата на терапевтичен ефект поставя това проучване в значителна противоположност на плацебо контролираните проучвания на Buchbinder и сътр. и Kallmes и сътр., при които се твърди че и 0мл цимент - плацебо операция без въвеждане на PMMA, има еквивалентен терапевтичен ефект на вертебропластика.

Като допълнителен фактор, увеличаващ риска от екстравазацията на костния цимент, някои автори цитират използваният достъп. Във всички случаи, препоръчаният подход е транспедикуларен, поради множество, логични причини (1,93,166):

1. По-дълъг път на канюлата в костта.
2. Входната точка (фасетната става) не е в близост до важни нервни или съдови структури.
3. Канюлата, нагряваща се от полимеризацията на цимент не е в непосредствен контакт до нервни структури и др.

Остава относително разногласие по отношение използването на едностранния (монопедикуларен) срещу двустранен (бипедикуларен достъп)

Приемайки че липсват анатомични особености или патологични промени, процедурата може да бъде осъществена чрез монопедикуларен (едностранен) или бипедикуларен (двустранен) достъп. Ползите и недостатъците на двата подхода са изследвани и описани от екип от ортопеди от Китай Sun и Li, осъществяват мета-анализ върху рандомизирани клинични проучвания сравняващи моно- и бипедикуларния подход. От първоначално 1223 абстракта и статии извеждат 14, които отговарят на изискванията на мета-анализа им(162).

Тук е необходимо да уточним, че при опит да се проследят цитираните в мета анализа 14 статии реално можем да открием само 3(25,184,186), останалите или не могат да бъдат намерени в широко приетите търсачки (Google Scholar, Scopus, PubMed, Cochrane и т.н.)

или съществуват само като заглавие в Google Scholar. Приемайки че последната трудност възниква от фактът, че тези статии са публикувани в китайски журналы и нямат международен DOI или преведен абстракт, които да бъде анализиран, ще вземем предвид резултатите представени от авторите, тъй като подобно по обем проучване липсва в западната литература стойността му не бива да бъде пренебрегвана.

Девет от изброените от авторите 14 статии сравняват двата достъпа по отношение на терапевтичния им ефект (редукция на VAS), като не се установява статистически значителна разлика – MD от 0.12 при 95% CI $\{-0.03, 0.26\}$, $P=0.11$ $I^2 = 12\%$). Сравнителен анализ на степента на инвалидизация в следствие на заболяването по ODI е налична в четири от избраните изследвания: MD = -1.28 , 95%CI $[-3.59, 1.04]$, $P = 0.28$; P за хетерогенност = 0.002 , $I^2 = 80\%$), резултатите сочат липса на значителна разлика между едностранния и двустранния достъп. Сравнявайки времетраенето на процедурите, всички проучвания, в които е проследено ($N=9$), са единодушни – едностранният достъп е значително по-бърз от двустранния MD = -16.67 , 95%CI $[-19.22, -14.12]$, $P < 0.00001$; $I^2 = 87\%$). Двустранният достъп от своя страна позволява по-голямо количество инжектиран цимент в сравнение с едностранния ($N=11$; MD = -1.55 , 95%CI $[-1.94, -1.16]$, $P < 0.00001$; $I^2 = 92\%$), но според проведеният мета анализ това не води до статистически значимо покачване в случаите на изтичане на цимент ($N=11$; $R = 0.89$, 95%CI $[0.61, 1.29]$, $P = 0.52$; $I^2 = 55\%$). Като окончателни препоръки авторите извеждат провеждането на процедурата чрез едностранен достъп, поради редукцията в оперативното време и съответно по-ниската рентгенова експозиция и за пациента и за оперативния екип(162).

В нашата практика, при лечение на единични OVCF, прилагаме двустранния достъп, поради възможността да се преодолеят някои недостатъци на едностранния напр. незадоволително изпълване на контралатералната половина на прешленовото тяло или ранната екстравазация на цимент, преди достигането на оптимално изпълване на тялото и последващата от това необходимост за допълнителен достъп или преустановяване на процедурата;

6.2. Фрактури на съседните нива

Теорията за биомеханичното преразпределение и свръхнатоварване на съседните сегменти е прераснала в разбирането за т.нар. „заболяване на съседното ниво“ и по-конкретно – „фрактура на съседното ниво“.

В проучването си S.H. Kim, H. S. Kang и сътрудници от 2004г. проследяващо 244 пациенти с общо 382 OVCF докладват, че при приблизително 15.6% (N=38) от пациентите се наблюдава нова фрактура на съседно ниво, като за съседно ниво авторите считат съседните 5 прешлена на предходно интервениран такъв(91).

През 2006г А. Т. Trout и сътрудници анализират ретроспективно рискът и времето за поява на нови фрактури след проведеното лечение при N=432. Наблюдават 186 нови фрактури при 86 от пациентите. Разделят ги на две основни групи: В първата включват пациенти с фрактури на прешлени непосредствено над или под предходно интервениран - N=77 (41.4% от новите фрактури) с медиана от 55 дни до диагностицирането на съответната; И втора група - фрактури на други прешлени N=99 с медиана от 127 до диагностицирането. Значителната разлика в броя на фрактурите спрямо локализацията ($P < 0.0001$) и времето ($\logrank < 0.0001$) необходимо за проявата между двете групи авторите отдават на диспропорционално повишеният биомеханичен стрес върху съседните прешлени в сравнение с всичко останали засегнати от основното заболяване(168).

При своя ретроспективен анализ върху болни, при които е проведена VPL, Kang Lu и сътрудници наблюдават 43 (27.7% от общо 155 пациента) новодиагностицирани фрактури, техните наблюдения, обаче, показват че няма статистически значима връзка между параметрите – време до поява на нова фрактура и отношение на нивото на новата фрактура спрямо предходно интервенираната ($\log\text{-rank test, } P = 0.112$). От друга страна документират връзка между стойностите на T-score получен с DXA и риска от възникване на нови OVCF ($P < 0.0001$; odds ratio = 0.27; 95% CI)(125).

Като допълнителен фактор за възникване на фрактури на съседното ниво Wen-Jer Chen и сътрудници предлагат наличието на изтичане на костен цимент от тялото на прешлена към прилежащите интервертебрални дискове(26). Техните наблюдения получават потвърдителна подкрепа и от други автори (118,146). Но през 2011г задълбоченият статистически анализ проведен от Lee, K.-A. и сътрудници върху група от 351 пациента показва липса на клинично значима връзка между наличието на интрадискално изтичане на цимент и възникване на фрактури на съседните нива ($p=0.789$). Като индиректно последствие от наблюденията им този тип екстравазация на костния цимент следва да не се приема за усложнение от процедурата, поради липса на негативни манифестации асоциирани с него(110).

В литературата са изброени и много други т.нар. от авторите им „предиктори“ за възникване на нови OVCF като следствие от проведена вертебропластика, някои от тях включват: „Морфологията на циментната отливка като предиктор за фрактури на съседното ниво“(163); „Лумбална лордоза, сакрален наклон, наклон на таза като предиктори за фрактури на съседното ниво“(90). Повечето от тези изследвания остават „сирачета“, без допълнителен академичен интерес или клинично приложение поради значителният, допълнителен технически товар, който налага правилното им изпълнение.

В крайна сметка през 2017г Hui Zhang и сътрудници публикуват мета анализ върху този, обширен, крайно некохерентен и разногласен академичен материал с цел всеки един от тези „предиктори“ да бъде статистически изследван, като техните наблюдения включват както оперативно третираните посредством VPL и KPL фрактури, така и консервативно проследяваните. От първоначално извадените 985 литературни източника те отхвърлят всички с липсващ или незадоволителен статистически анализ, ниска доказателствена стойност и незадоволителен изследователски контрол – липса на рандомизация, субоптимално заслепяване на участниците и клиницистите, инсуфициентно или избирателно докладване на резултатите. Отсяват 12 публикации – малко повече от 1% от първоначалния обем. Получените рандомизирани, проспективни изследвания подлагат на статистически анализ за извеждане на предиктори за възникване на нови компресионни вертебрални фрактури. Заключениета им сочат липса на статистически значима връзка между проведените оперативни интервенции и възникващите нови OVCF(182). И те, както

и други автори преди тях, посочват като най-сериозен, повтарящ се фактор и предиктор за възникването на нови остеопоротични компресионни фрактури на прешлените да бъде персистиращата ниска стойност на костната минерална плътност (BMD T-score <-3SD), след което следват – възраст на пациента >80г, брой на OVCF при първоначалното диагностициране, прием на глюкокортикоиди, ниски нива на витамин D .(4,20,45,46,59,83,96,136,149,171,172,178)

Както става ясно, липсват статистически издържани доказателства в медицинската литература, които директно да свързват вертебропластиката с появата на нови фрактури, без значение дали са в съседни на интервенирания прешлен или отдалечени в друг сегмент.

7. Съвременни тенденции и проучвания

След период от около 20 години, в който в световната литература се наблюдават, почти ексклузивно, позитивни резултати от прилагането на перкутанна вертебропластика за многообразна патология, започваме да наблюдаваме и появяват и доклади с по-негативни и заземяващи резултати.

Ще започнем с, на практика първият сериозен опонент на VPL, проучването на Buchbinder и сътрудници от 2009г, публикувано в New England Journal of Medicine. Дизайнът му на проспективно, двойно заслепено, плацебо контролирано, мултицентрово проучване на пръв поглед би трябвало да говори за най-висока степен на клинична доказателственост, на базата на която да се дават препоръки и стандарт за поведение. Ако вземем предвид резултатите, получени от това изследване, при които авторите не наблюдават статистически значима полза от провеждане на VPL пред провеждане на бутафорната, плацебо интервенция, следва да преустановим практиката на VPL при OVCF. Но въпреки това, сред нас, включително колеги със значителен опит в сферата съществува всеобщото мнение, че VPL е не просто еквивалент на консервативното лечение, а значително го превъзхожда.

За да анализираме от къде идва този дисонанс, избягвайки прекомерно наблягане на собствените, за момента анекдотни доказателства, може да се опитаме да поставим под лупа т.нар. абсолютни доказателства от страна на това проучване.

В проучването на Buchbinder и сътр. от 2009г са включени общо 78 пациента (38 рандомизирани за VPL и 40 за плацебо), това са само около 17% от първоначално прегледаните 468 пациента. Причините за изключване на повече от 4/5 от пациентите са както са описани:

1. 248 не отговарят на критериите
 - a. За зачисляване:
 - i. Болка в гърба с давност <12м
 - ii. Фрактури от тип 0 до 3 по Genant (63)
 - iii. Костен едем в тялото на прешлена на МРТ; данни за фрактурна линия на КТ; Положителна сцинтиграфия при невъзможност за МРТ.
 - iv. По-малко от 3 фрактури
 - b. За изключване:
 - i. Малигнени заболявания с ангажиране на гръбначния стълб
 - ii. Липса на отпадна неврологична симптоматика.
 - iii. Колапс >90% от сагиталния размер на тялото.
 - iv. Соматично състояние, което би поставило пациентът под голям риск при необходимост от спешна спинална декомпресия в следствие на усложнения свързани с вертебропластиката.
 - v. Предходна VPL
 - vi. Невъзможност да даде информирано съгласие
 - vii. Пациентът е преценен да е с ниска степен на комплайънс и да не спази стандартите на клиничното проследяване.

На първи поглед тези критерии са използвани за максимално хомогенизиране на групата и изключване на фактори, които биха имали отрицателна тежест при оценката на крайния клиничен ефект, но анализирайки всеки един от тях намираме нюанси, които могат по един или друг начин да наклонят резултатите в полза на консервативното лечение: Възможно е пациент с болка с давност повече от година да има нов тласък на болката в

следствие на нова фрактура или допълнително компактиране и повторно фрактуриране на вече съществуваща OVCF; Възможно е пациент с повече от 2 фрактури и проведена VPL да има отличен резултат и пълно обратно развитие на оплакванията; Пациенти с >90% колапс на тялото на прешлена, познато в практиката като “Vertebra Plana” вече не се считат за абсолютно контраиндицирани за провеждането на процедурата и пациентите с такава находка имат потенциал за значително подобрене в следствие на VPL(142). Соматичното състояние на значителна част от пациентите в напреднала възраст е рисков фактор за провеждането на каквито и да е открити оперативни интервенции, но наше лично мнение и стандарт при текущата ни оперативна практика е, че не трябва да бъде използвано като противопоказание за провеждане на минимално инвазивни процедури от типа на VPL, като се има предвид изключителната рядкост на усложненията, налагащи спешна спинална декомпресия(73,176), дори и в центрове с по-ограничен опит(107). Наличието на ново настъпили OVCF, при пациенти, при които вече е проведена VPL не е изключение, което трябва да бъде елиминирано от клиничната статистика, естественият прогрес на заболяването е свързан, в повече от 15% (10-20%) от наблюдаваните, с появата на нови OVCF, без значение дали е осъществявана VPL или не (90,108,119,178). Последната точка от критериите за изключване от гореспоменатото проучване е формулирана изцяло като субективна оценка на комплайънса на пациента да спазва протокола за проследяване, което от научно-изследователска гледна точка има изключително голямо значение, но от практическа и клинична перспектива, голяма част от пациентите в напреднала възраст, характерна за OVCF, могат да бъдат оценени като риск за неправилно проследяване и това да няма никакво отношение към ефектът от проведеното лечение.

На второ място, но според нас със значително по-голямо значение представляват 141 пациента, които са отказали да участват в проучването. Причината близо 2 пъти повече пациенти от участниците да откажат рандомизация не е упомената в статията, но етично-моралните норми не предполагат, че пациентите трябва да се аргументират за взетото информирано решение. Ако си позволим да спекулираме, може да тълкуваме клиничното състояние на тези 141 пациента като по-сериозно с изразен болков синдром и невъзможност да толерират експериментални протоколи с приложение на оптимална перорална терапия и бутафорни оперативни интервенции. Кое би означавало че това са 141 пациента, които биха могли да наклонят значително везната в ползата на интервенционалния протокол.

На последно място, но не по важност, трябва да коментираме и фактът, че при интервенционалното крило на проучването са прилагани само 2.8см³ РММА, което както вече разгледахме е крайно недостатъчно за постигане на оптимална здравина и твърдост в структурата на фрактурираните прешлени, като изключим тези от горните 2/3ти на торакалния сегмент (20,117,130,139).

Второто голямо проучване, публикувано през същата 2009г, отново в The New England Journal of Medicine е на авторски колектив Kallmes и сътр. Дизайнът на проучването е същият – проспективно, мултицентрично, двойно заслепено, плацебо контролирано. Съществена разлика спрямо това и проучването на Buchbinder и сътр. е възможността за кросоувър след 30 ден от зачисляване на участниците. Авторите докладват липса на клинична и статистически значима разлика между постигнатият терапевтичен резултат при пациентите (68 рандомизирани за VPL и 63 за бутафорна процедура).

Буквално публикуваните от тях резултати са както следва: „Демографската характеристика на двете групи е сходна; На 1 месец от проследяването не се наблюдава значителна разлика между групата с VPL и контролната по RDQ (разлика 0.7; 95% CI, -1.3 до 2.8; P=0.49) или VAS (разлика 0.7; 95% CI, -0.3 до 1.7; P=0.19). И двете групи показват подобрене веднага след проведените манипулации. Въпреки липсата на значителна разлика между двете групи на 1 месец от проследяването, групата с проведена VPL показва клинично значима тенденция към редукция на болковия синдром (64% в сравнение с 48% при плацебо, P~0.05). На 3тия месец има значително по-изразен кросоувър от страна на плацебо групата (51% в сравнение с 13% от VPL групата, P<0.001). И в двете групи се наблюдава по 1 сериозно усложнение.“. Въпреки че самите автори признават, че се наблюдава тенденция към редукция на болката при проведена VPL, която е с близо 30% по-голяма от базисната линия, както и 4 пъти по-висок кросоувър от контролната група, техните заключения са: „Терапевтичният ефект върху болката и качеството на живот асоциирано с нея при VPL на OVCF е сходен с този при контролната група“(83). И при това проучване се забелязват няколко отчетливи особености, изискващи уточняване:

1. Както при проучването на Buchbinder и сътр, и тук от първоначално селектирани 431 пациента - 300 са отказали рандомизация и само 131, съгласили се да участват.

2. Наблюдава се близо 51% кросоувър от плацебо контролираната група, към VPL.

3. В дизайнът на проучването е било заложено да се проведе върху 250 пациента, но поради значително забавяне във времето и липса на желаещи да участват в рандомизацията е съкратено на близо 50%.

В проучването на Kallmes и сътр. се наблюдава и съществена разлика в протокола за прилагане на PMMA – „максималното количество, което е необходимо за изпълване на прешлена до дорзалната му стена или за възникване на радиологично изявено „изтичане“ на цимента извън ограниченията на тялото“. Колегите с достатъчно опит с процедурата биха били съгласни с този протокол на приложение, значително повече от стандартизираните 3cm³ предложени от Buchbinder и сътр.(20,83).

Като общи недостатъци и на двете RCT-та намираме липсата на коментар върху лечението на всички пациенти, които са отказали рандомизацията; липсата на описание на опита на провеждащите лечението; малкото (20) или недокументирано количество(83) цимент, което е използвано и др. Тези критики, възможно и субективни, са повторени и от други автори в световната литература(2,16)

Най-съвременното от линията рандомизирани проучвания, дискредитиращи вертебропластиката е т.нар. VERTOS IV, публикувано от Figanescu и сътр през 2018г в British Medical Journal, то е 4тото от линията RCT проучвания носеща това име, като наблюдаваме значителни несъответствия в изводите, които представя то и тези на предшестващите го:

Докладваните изводи от VERTOS II са: Вертебропластиката води до по-добър аналгетичен ефект от консервативното лечение, като разликата по VAS между базисната оценка и на 30 ден е -5.2 (95% CI -5.88 to -4.72) след VPL и -2.7 (-3.22 to -1.98) след проведено консервативно лечение. На 1 година същата е -5.7 (-6.22 to -4.98) за VPL и -3.7 (-4.35 to -3.05) за консервативната група. Разликата между двете групи по VAS е 2.6 (95% CI 1.74-3.37, p<0.0001) на 1 месец и 2.0 (1.13-2.80, p<0.0001) на 1 година. Не са наблюдавани значителни усложнения и при двете групи(96).

VERTOS III сравнява различните модалности за консервативно лечение и установява, че на 3 месец пациентите все още докладват инвалидираща болка при провеждано единствено консервативно лечение. От общо 82 пациента със средно оценена болка (6.9 по VAS) едва 54% (44 пациента) докладват за задоволителни резултати от консервативното лечение, 46% (38 пациента) докладват липса на ефект. Авторите препоръчват след 3 месец от неуспех на консервативното лечение да се премине към интервенционалното – вертебропластика(170).

Според изводите на авторите, представени във VERTOS IV, няма статистически значима разлика в силата на болката между пациентите третирани с бутафорна операция и тези подложени на вертебропластика (Табл VERTOS IV), като показаните резултати на 12 месец са с минимално различия за двете групи.

Въпреки така изведените резултати, авторите признават за недостатъците на проучването:

1. 156 пациента отказали рандомизиране и са избрали вертебропластика – selection bias към участници с по-ниско начално ниво на болката.
2. На 12 месец има значително повече пациенти, оценяващи болката си като >5 по VAS в групата с проведена плацебо операция (41% в сравнение с 20% при VPL)
3. На 12 месец има значително по-напреднал колапс на проследяваните фрактури при пациентите с проведена плацебо интервенция
4. Въпреки резултатите, публикувани от самите тях, авторите признават, че все още предлагат провеждането на вертебропластика при „селектирани пациенти“, където смятат че ползите надвишават рисковете, без да дават уточнения какви са критериите за тази селекция(60)

Към текущият момент все още не са публикувани резултатите от VERTOS V, което е приключило в края на 2020г(55).

Резултатите от всички тези големи проучвания, както и самите автори признават че е необходимо изясняване на предикторите за успех на лечението при провеждане на VPL, както и за оценка на риска от усложненията свързани с нея. И въпреки критичното си и

често антагонистично настроение, самите те прилагат процедурата при избрани пациенти, което оправдават с възможност за свръхселекция на най-подходящи болни.

Контрастни, на вече представените, изводи наблюдаваме в проучване е публикувано през 2016г в The Lancet от авторския колектив на Clark и сътрудници. Така нареченият “VAPOUR trial” е съсредоточен върху ефективността на процедурата при пациенти с остри и подостри OVCF – продължение на оплакванията до 6 седмици. Отчитат значителна разлика между групата третирана с плацебо протокол и групата избрана за VPL в полза на оперативно третираните.

В това RCT са включени 120 пациента с оплаквания с давност до 6 седмици, авторите считат това за значително, като цитират патофизиологични процеси свързани с хроничната болка, които може да са причината за перцептивно по-слабият ефект на интервенционалното лечение след хронифициране на оплакванията. За контраст в проучванията на Buchbinder и сътр. и Kallmes и сътр. са включени пациенти с оплаквания с давност до 12 месеца(20,83). От първоначално селектираните 302 пациента във VAPOUR 148 са изключени поради: Ниво на болката $<7/10$, деменция/делир, невъзможност да проведат МРТ, не говорят английски, имат злокачествено заболяване, имат други фрактури (таз, бедро и т.н.) и само 34 пациента са отказали участие. Както и проучванията на Buchbinder, Kallmes и сътр, така и VAPOUR се провежда успоредно в няколко центъра (4 на брой), като основната част от пациентите – 101 (84%) са третираны в центъра с най-голям опит.

Много детайлно авторите описват процедурния си протокол – изисква се моно- или бипедикулен достъп (в зависимост от анатомичните особености), канюлата е поставена на равно разстояние м/у предната и задната трета на прешлена и РММА се въвежда до достигане на изпълване между двата ендплейта, предно-задния диаметър и пространството между двете оси на педикулите. Процедурата се преустановява при наличие на задоволителен, по описаните критерии рентгенографски резултат или екстравазация на РММА.

Във всички етапи на проследяването се наблюдава предимство на VPL, като то е най-изразено в първите 3 дни – 3 пъти повече пациенти с осъществена VPL са постигнали обезболяващ ефект с оценка по VAS <4 и на 1 месец – отново 28 пациента с осъществена

VPL докладват нива на болката <4т по VAS, докато само 10 пациента от плацебо групата могат да съобщят за същия ефект. Разликата е по-малка на 6 месеца 35 към 24, но това отново е повече от 30% разлика в полза на VPL. Докладваните от авторите усложнения също крият относително уникални за това проучване изводи.

При групата получила VPL се наблюдават 2 сериозни усложнения, които са маркирани като свързани с процедурата: 1 респираторен арест при въвеждане на венозна аналгезия. Пациентът е успешно ресусцитиран и 2 дни по-късно е подложен на VPL, без усложнения от процедурата; и 1 супракондиларна фрактура на хумерус при позициониране на пациента по корем, която е с добра фузия след поставяне в гипс;

От друга страна при групата подложена на плацебо интервенцията се наблюдават два случая с допълнително компактиране на фрактурираните прешлени, ново наблюдавана ретропулсия на костен фрагмент към канала и последваща симптоматика от компресия на нервните структури. При един от пациентите е осъществена открита декомпресия и последваща резолюция на неврологичния дефицит, вторият пациент, обаче е със значителни соматични противопоказания за открита интервенция и в следствие развива параплегия.

Прави впечатление значително по-тежките усложнения в групата, подложена на бутафорната операция, това разбира се са уникални случай и не носят статистическа и клинична значимост, но дават допълнителна перспектива за усложнение, което до сега е било асоциирано с провеждането на VPL. Друг, според нас съществен, момент в това RCT е количеството използван цимент – средно 7.5мл, което е приблизително 83% повече от количеството използвано при VERTOS II(96) и повече от 2.5 пъти повече от количеството използвано при протоколите на Buchbinder и сътр. (20,31,83).

Анализирайки тези резултати, както и резултатите от проучванията сравняващи VPL с оптималното медикаментозно лечение(59,170,171) предполагаме че съществуват допълнителни субективни фактори, предразполагащи определени пациенти да получат оптимален обезболяващ резултат от проведената VPL.

Съвременните стандарти в медицинската практика изискват насоченото търсене и систематичната оценка на всички възможни предикторни фактори за успехите и

усложненията от прилаганото лечение. За да има реална клинична полза всеки метод за преценка на съотношението полза/риск трябва да е лесен и бърз за прилагане. Особено предвид минимално инвазивния характер на тези интервенции, големият обем от пациенти и стремежа да се съкрати периодът на болничното лечение и редуцират ресурсите които се използват в лечението им.

От направения литературен обзор имаме налични данни свързващи терапевтичният ефект от pVPL и честотата на изтичането на полимера с: възрастта на пациента, продължителност на оплакванията преди интервенцията, количеството приложен полимер, вискозитета му, морфологията на неговата дисперсия в тялото на прешлена, тежест на фрактурата, BMD измерено посредством DXA, наличието на т.нар. признак на интравертебралната кухина и други(6,47,67,93,166,183,187). Съществуването на асоциация между костната минерална плътност (BMD), измерена посредством DXA, към честотата на изтичане на костния цимент(123) и към морфологията на PMMA отливката в тялото на прешлена(122) ни довежда до логичното съждение, че това изследване може да се явява, само по себе си, инструмент за преценките на риска от процедурата.

От друга страна, както вече показахме, DXA като изследване има много ограничения – малък брой апарати на територията на р. България, както ще покажем, изключително малко пациенти са осъществили измерване на BMD преди първите прояви на заболяването (OVCF), образите от DXA не могат да бъдат използвани за разпознаване на OVCF (освен ако не е в сегмента L1-L5 \pm Tx12), на базата само на DXA не може да се определи степента на хроничност и клинична значително на последните.

Противоположно на това, много голям дял от пациентите, които биват насочени за образно изследване при съмнение OVCF преминават през КТ. Способността на КТ да изобразява в детайли както кортикалната, така и спонгиозната кост, както и ниската себестойност (в сравнение с ЯМР) на изследването са най-вероятната причина то да е първа стъпка на избор в тези случаи. И според нас, на базата на вече дискутираните зависимости, образите от тези КТ изследвания могат да послужат и при оценката на профила полза/риск при провеждането на pVPL.

8. Измерване на костната плътност на базата на количествени измервания от КТ

HU е количествена мерна единица, изразяваща способността дадена тъкан да атенюира рентгеновите лъчи преминаващи през нея. Дестилираната вода на стайна температура притежава коефициент на атенюиране равен на 0 HU, атмосферният въздух - минус 1000. За клинични КТ изследвания тоталният линеен абсорбционен коефициент (μ) се калибрира на базата на атенюиране на водата (μ_w) и се генерира стандартизирана величина за HU = $([\mu - \mu_w] / \mu_w) \times 1000$, където μ е линейният атенюационен коефициент на даден воксел а μ_w , както вече казахме е коефициент на атенюиране на дестилирана вода при стайна температура и нормално атмосферно налягане(65).

Стандартизираното линейно атенюиране на тъканите, измерено в Хаунсфийлдови единици (Hounsfield Units (HU)) може да бъде използвано за да се извлече информация за качеството на костите, като предвид голямото количество провеждащи се ежедневно КТ изследвания с различна насоченост, това може да стане постфактум, без допълнително радиационно или финансово натоварване на пациента.

Количествената компютърна томография, такава каквато е описана през 70те години на 20ти век е изисквала калибрационни фантоми на базата на индивидуални стандарти за да коригира за дрефт на детектора или на излъчващата тръба и атенюационните разлики на тъканите, зависещи от хабитуса на всеки пациент(88). Повечето публикации върху количествена КТ остеоденситометрия са осъществени на базата на тази, вече остаряла технология. Съвременните мултидетекторни компютърни томографи имат автоматичен контрол над експозицията, който извършва това калибриране без използването на фантоми, като получените усреднени стойности (в HU) са доказано репрезентативни за костната плътност и имат силна статистическа корелация със стойностите за BMD измерени от DXA(88).

При осъществяването на “Scout” сканирането софтуерът на съвременните КТ скенери изчислява, индивидуално за хабитуса на всеки пациент, коефициента на атенюиране на тъканите и необходимата експозиция. Тези изчисления се коригират и параметрите се

променят в реално време на базата на информацията постъпваща в детекторите. По този начин се намалява до минимум експозиционното време за пациента, като се приема че достигащият в дълбочина рентгенов спектър е с униформен интензитет, без значение от хабитуса на пациента(153).

На теория е възможно, почти всеки пациент преминаващ през компютърен томограф да бъде изследван опортюнистично и за наличието на остеопоротично заболяване(84,144) и да бъдат давани съответните насоки за профилактика и трудоустрояване с цел да се избегне авансирането на заболяването и неговите прояви – остеопоротичните фрактури на крехкостта.

За да проследят как естествената промяна в костната минерална плътност наблюдаваща се при напредването на възрастта на човека се изразява в редукия на средно измерените HU при кКТ, Schreiber и сътр. избират общо 80 субекта. 40 мъже и 40 жени, разпределени по 5 за всяко десетилетие между 10 и 90г възраст. В групата не се наблюдават данни за системни заболявания и фрактури на костите(Табл. 3). Резултатите им са еднозначни, наблюдава се значителна редукия на BMD изразена в HU с напредване на възрастта. Като това е най-изразено между 5то и 6то десетилетие при женския контингент, където се наблюдава спадане на средната плътност с приблизително 57% (от 186.7 HU (40.7 SD) до 105.8 HU (36.8 SD)). За сметка на това при мъжете в същите възрастови групи се наблюдава едва 4.5% редукия (от 159.0 HU (30.6 SD) до 152.1 HU (31.8 SD)).Съпоставката, която извършват между усреднените стойности на HU от кКТ и получени от DXA при същите субекти показва статистически значима корелация (Табл. 2) ($r^2=0.44$, $p<0.0001$)(153).

Таблица 2 Резултати от проучването на Schreiber и сътр, за отделните групи по T-score (153) .

	T-score	Хаунсфийлдови единици (HU)		
		Средно стойност стандартно откл.	±	95% доверителен интервал
Нормална плътност	-1.0 или повече	133.0 ± 37.6		118.4 to 147.5
Остеопения	Между -1.0 и -2.5	100.8 ± 24.5		93.1 to 108.8
Остеопороза	По-малко от -2.5	78.5 ± 32.4		61.9 to 95.1

При проучването Schreiber и сътрудници използват КТ апарат, който се пада предходен модел на функциониращ на територията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ – GE Lightspeed 16 детекторен, като използват за стандарт напрежение в рентгеновата тръба – 120kVp и дебелина и разстояние между срезове от 2.5мм. При текущото проучване сме използвали сходни параметри за провеждането на КТ изследванията на MDCT GE Brightspeed – напрежение в рентгеновата тръба 120kVp и варираща експозиция в mAs, контролирано от автоматичното калибриране на апарата.

Таблица 3 Резултати от проучването на Schreiber и сътр, за отделните възрастови групи (153)

Възрастова група	HU minimal values		HU mean values	
	Female (N=20)	Male (N=20)	Female	Male
50-59	5	5	116	105
60-69	5	5	49	96
70-79	5	5	31	43
80+	5	5	13	55

*Показани са само пациентите във възрастови групи, които имат отношение към текущото проучване.

Тук е необходимо да уточним, че различията в експозиционното време (mAs), произтичащи от автоматичната калибрация на съвременните MDCT не води до статистически значима промяна в стойностите на HU измерванията. Промяната води до намаляване на „шума“ и подобряване на получения сигнал (SNR – signal to noise ratio), като това се случва за сметка на повишена експозиция за пациента. Това е на практика незначително в парадигмата на съвременната образна диагностика, поради оптимизираната автоматизация на протокола за експозиция и униформени стандарти за SNR. Като контрапункт - промяна в напрежението на тръбата води до значителна промяна в стойностите на HU измерванията (36% промяна при промяна от 60kVp) (76).

Подобни на резултатите на Schreiber и сътр публикуват през 2013г и Lee и сътр. в JKNS, при изследваните 128 жени на възраст между 40 и 89 години. При сравнение на T-score получен от DXA и кКТ на лумбален гръбнак откриват коефициент на корелация (r^2) между 0.673 и 0.794 за отделните прешлени от L1 до L4 ($p < 0.001$). В своят анализ те разделят измерванията получени от всеки един прешлен в сегмента L1-L4 и доказват че няма статистически значими отклонения при средно измерените стойности в HU. Докладват значителен спад в средната плътност между 5то и 6то десетилетие (150.2 ± 40.4 до 97.5 ± 39.7), както и между 7мо и 8мо десетилетие (81.0 ± 32.0 до 51.8 ± 32.7). Извеждат и съпоставимо с предходното изследване на Schreiber и сътр. съотношение между T-score и HU. Авторският колектив също наблюдава статистически униформни стойности на измерената средна плътност в HU във всички прешлени от L1-L5. (111,153).

Същите наблюдения, за прешлените от торакалния сегмент правят Kim, Y.W. и сътрудници през 2015г. Те осъществяват измерванията си върху T4, 7, 10 и L1 прешлени, които в последствие сравняват с BMD стойностите, получени от DXA на лумбалният гръбнак. Съотношенията, които извеждат са статистически значителни ($p < 0.05$) и с голяма сила корелацията ($R^2 = 0.682-0.722$ в зависимост от изследвания прешлен)(92). Впечатление прави изключително щадящият протокол на сканиране в тяхното проучване - 20-30 mAs, в сравнение с повечето цитирани в литературата (100-300mAs).

Може би най-съвременното, и всеобхватно от всички проучвания асоцииращи HU измерванията и T-score от DXA е публикувано от M.F.M. Amin и сътрудници в началото на 2021г в Journal Of Skeletal radiology. Авторите правят сравнение между HU плътността, измерена от костите на: главата, гръдния кош, таза, бедрените кости и всички сегменти на гръбнака и намират задоволителни коефициенти на съпоставимост в почти всички случаи, с изключение на фронталните кости на черепа (където $p > 0.05$, съответно статистически незначително). За сегментът T7-L3 установяват най-силна корелация съответно: Стойности за r 0.497–0.679, $p < 0.001$, AUC range = 0.680–0.783, 95% CI 0.561–0.922, all $p < 0.02$)

На базата на тези, както и на множество други проучвания можем да твърдим относително убедено, че съществува връзка, между BMD измерени с DXA и HU измерени с кКТ(3,22,28,30,33,53,89,99,109,114,145,190). Като важен параметър при всички тези

проучвания трябва да отбележим напрежението на рентгеновата тръба е константа – 120 kVp, като протоколите за mAs, прозорец на колимация, дебелина на срезове и др. варират значително, без това да променя вече показаните зависимости.

В САЩ се провеждат около 62млн КТ изследвания годишно (18). Съществуват експериментални данни, доказващи съпоставимостта на стойностите за плътност в Хаунсфийлдови единици получени от това изследване с DXA(88,153), като при *in vitro* експерименти резултатите получени при КТ денситометрия се оказват добър предиктор за максималната товаримост на костите и евентуалният ход на нововъзникващи в структурите им фрактурни линии (158).

Тук е редно да уточним, че не ни е известен точният брой на функциониращите КТ апарати на територията на република България, както и каква част от тях са достатъчно съвременни и могат да бъдат стандартизирано калибрирани за да се използват за кКТ остеоденситометрия.

Ако използваме за пример апаратът, функциониращ на територията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, отчитайки само работните дни, около 220 годишно и средна натовареност около 40 изследвания/ден може да предположим че между 8000 и 9000 пациента годишно могат да бъдат подложени на скрининг само на територията на една болница. Смятаме, че уверено можем да твърдим, че нито един от 50те DXA апарата на територията на РБ нямат такава натовареност.

Въпреки това на нас не ни е известен център, който да прилага в ежедневната си практика КТ остеоденситометрия.

Предвид лесната си приложимост, възможността за постфактум анализ, широкото разпространение на образната методика и относително ниската себестойност, смятаме че, кКТ денситометрията носи потенциал да бъде клинично приложима и като предиктор за провеждането на инвазивни процедури, свързани с канюлиране на прешленовото тяло и апликация на РММА в структурата на трабекуларната му кост.

III. Цел и задачи

На базата на представените корелации и презумпции си поставихме следната цел:

Да установим съществува ли статистически значима корелация между количествените стойности за костна плътност измерена в НУ от здрави вертебрални тела, получени от компютърна томография и резултатите и усложненията в следствие на VPL при остеопоротични компресионни фрактури в структурата на прешлените (OVCFs).

За постигането на тази цел си поставихме следните задачи:

1. Да анализираме ефектът от проведеното лечение като оценим редукцията на болката и подобрението в качеството на живот при пациентите.
2. Да документираме и систематизираме усложненията възникнали в следствие на проведеното лечение, като се постави акцент върху тези, свързани с изтичането на костния цимент.
3. Да се проведе статистически анализ и съпоставят тези резултати с получените от кКТ измервания на плътност в структурата на прешлените от гръбначния стълб, изразени в НУ.
4. Да се проследи стабилността на резултатите във времето.
5. Да съпоставим резултатите си с тези в световната литература.

IV. Материали и методи

1. Клиничен материал

За първи път вертебропластика се провежда в страната в клиниката по неврохирургия към Медицинския университет – София, през 2006г. В клиниката по неврохирургия към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ процедурата се прилага широко от 2007г, като се наблюдава категорична тенденция към увеличаване на броя на третираните по този начин пациенти с налични OVCF. За периодът 2007-2018г в клиниката са проведени около 1303 интервенционални процедури за перкутанна вертебро- и кифопластика, като резултатите от съответните са документирани и в последствие публикувани от проф. Д-р В. Каракостов в неговата монографията „Остеопоротични и патологични вертебрални фрактури. Техники за аугментация“(1). За сравнение за периодът за изготвяне на текущия дисертационен труд от 01.2018 до крайният етап на набиране на пациенти през 06.2022г в клиниката са проведени повече от 1000 процедури само за rVPL, без включваме в тази бройка проведените rKPL. Растеж на броя на процедурите по вертебрална аугментация с повече от 150%.

2. Дизайн на проучването

Проспективно проследихме част от този контингент от пациенти, лекувани в клиниката в периода 01.2018-06.2022г, които отговарят на следните критерии:

I. За включване в проучването:

1. Аксиален болков синдром в гърба или кръста с давност не повече от 6м.
2. Оценка на болката ≥ 5 по VAS при оптимално медикаментозно лечение.
3. Доказана посредством MPT, или в случаите когато е контраиндициран – КТ, единична, симптоматична остеопоротична компресионна фрактура на прешлен (OVCF).
4. Спонтанно възникнали фрактури на крехкостта и такива, следствие от минимална травматична етиология (напр. при физиологично физическо натоварване,

„неправилни движения“, леки ежедневни травми, които не биха довели до фрактура при липса на остеопоротично заболяване и др.)

5. Участие на автора на дисертационния труд в оперативната интервенция.

II. За изключване

1. Наличие на онкологично заболяване, ангажиращо прешлените.
2. Наличие на инфекциозен процес ангажиращ меките тъкани или костите на мястото на интервенцията.
3. Данни за ревматологично заболяване, ангажиращи прешлените и ставите на гръбначния стълб, освен остеопороза.

3. Оперативна техника

При оперативното лечение на всички пациенти сме използвали следната, стандартизирана оперативна техника:

1. Пациентът се поставя по корем (prone position) върху операционната маса, като при позиционирането се обръща внимание да не се прилага сила, флексия, екстензия, ротация и други, които да причинят нови фр-ри на прешлени или други кости при пациенти с доказан риск от възникване на нискоенергийни фр-ри.
2. Под флуороскопски контрол (C-arm) се определя нивото на предстоящата интервенция и се маркира. Оперативното поле се дезинфекцира със стандартизиран воден р-р на повидон йод (Браунол).
3. Използва се локорегионална-инфилтративна аналгезия: С р-р от 2% Лидокаин (10мл) и 0.75% Ропивакаин (10мл), отново под флуороскопски контрол се инфилтрира кожата, подкожието и периоста в зоната за въвеждане на канюлите за VPL. За оптимално позициониране на иглата за инфилтрация считаме наличието на контакт с костта в горно-латералния квадрант на фасетно-ставния комплекс при – AP проекция на флуорографията.
4. Пристъпваме към двустранно, перкутанно-транспедикуларно канюлиране на фрактурирания прешлен, използвайки т.нар. „анатомична линия“. Правилният ход на

канюлите се верифицира посредством предно-задни и латерални флуорографии като авансираме иглите до достигане на прехода между средната и предната 1/3 от сагиталната проекция на тялото.*

*при наличие на т.нар. болест на Kümmell целта е върховете на канюлите да попаднат максимално близко до центъра на радиологично изявената „кухина“ в структурата на прешлена, подобна „насочена“ пункционна техника е описана от Yu и сътр. през 2016г, като авторите доказват превъзходството в терапевтичният ѝ ефект, над стандартната, целяща изпълване на тялото на самият прешлен(181).

5. След приготвяне на РММА според инструкциите на производителя започваме постепенно да въвеждаме на инкременти от 0.5-1мл между флуорографиите. При всички пациенти е прилаган цимент с висок вискозитет според спецификацията на производителя.

6. РММА се въвежда първоначално едностранно – до достигане на задоволително изпълване, което дефинираме като запълване на разстоянието между двата ендплейта в сагиталната равнина и между осите на двата педикула в АР проекция. Преустановяваме въвеждането на РММА при налични данни за изтичане на цимента извън тялото на прешлена** или при незадоволително „разливане“ към контралатералната половина на прешлена при достигане на 6мл въведен полимер.

**Изтичането на РММА към интервертебралния диск, като фактор влошаващ терапевтичния ефект и/или усложнение, е обстойно изследвано в световната литература. Тъй като няма статистически значима корелация между CL към диска и негативни последици за клиничния резултат или прогрес на заболяването при пациентите(110,128), поради което ние не считаме този тип CL за усложнение и не прекратяваме въвеждането на РММА при данни за наличието му.

7. Продължаваме с въвеждане на РММА през контралатералната канюла при спазване на вече описаните параметри за сигурност и изпълване.

8. На пациентите се позволява вертикализиране и амбуалция един час след процедурата.

4. Инструменти за оценка

4.1. Оценка на клиничния резултат

Предоперативно пациентите биват оценени с прилагането на стандартизираните инструменти за оценка на болката и качеството на живот:

1. Визуалната аналогова скала (VAS) (29)
2. Въпросникът “Oswestry” за болка и инвалидност, произлизаща от болка в кръста и гърба (ODI) (58)

По време на оперативната интервенция се отчита количество използван цимент за достигане на флуорографски задоволителен резултат, както беше описан, или изтичане на цимент извън границите на тялото на прешлена. Използва се максимално точна апроксимация, базирана върху мерителните скали на инжекторите, осигурени от производителите.

Постоперативно се осъществява повторна оценка на болката по VAS на първи постоперативен ден, на 3тия, 6тия и 12тия месец, както и оценка по ODI на 3ти, 6ти и 12ти месец.

Повторното анкетиране се осъществява присъствено, при възможност от страна на пациента, или дистанционно (по телефон/поща) - при невъзможност за директно присъствие свързано с демографско-социални особености, но и с извънредната епидемиологична обстановка възникнала в следствие на пандемията от SARS-CoV-2 (Covid19). При повторното анкетиране пациентите биват заслепени за резултатите от предоперативната си анкета до завършване на проследяването от 12м, след което при желание последните им биват представени.

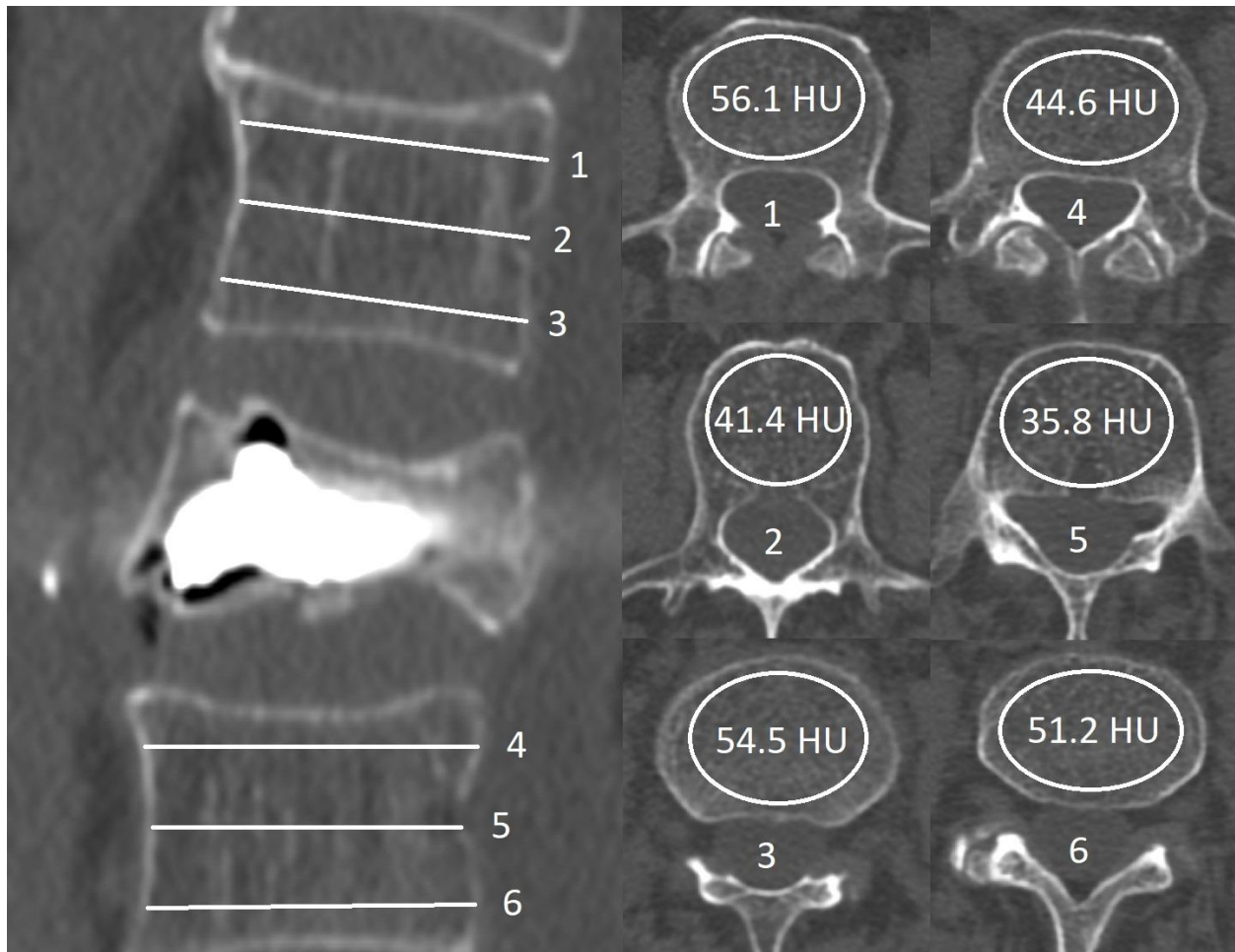
За да установим с максимална точност за наличието на CL и точната му локализация се осъществява постоперативен нативен КТ контрол на съответния сегмент, като на базата на същият провеждаме и измерванията, с които правим количественото изчисляване на костната плътност при пациента.

4.2. Оценка на усложненията и мултидетекторен КТ анализ.

Всички постоперативни КТ изследвания бяха осъществени на 16 детекторния MDCT (GE BrightSpeed) на територията на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“. На базата на тези изследвания се взеха основните измервания за осъществяване на количественият анализ, като беше приложена методиката описана от Schreiber и сътр. (153) както следва:

С помощта на стандартен софтуер за изобразяване и манипулиране на DICOM образи се начертаха овални зони на интерес (ROI) в структурата на два съседни на фактурата прешлена. ROI покриват максимален обем от спонгиозната кост, като са изключени кортикалните повърхности на прешлените. Изчисли се средно аритметична стойност на костната плътност в HU на базата на общо 6 измервания, взети при аксиална реконструкция на скенеграмите, по 3 от всеки прешлен – едно под горния ендплейт, второ по средата на прешлена в сагиталната му равнина и трето измерване директно над долния ендплейт. В оригиналния си труд авторите докладват, че измерванията от всеки един прешлен от лумбалния сегмент отговарят достатъчно достоверно за средната плътност на останалите прешлени(153), за торакалния сегмент същите наблюдения показват Kim Y, W. и сътрудници (92). Авторите показват статистическа еквивалентност на данните, без значение, от кой здрав прешлен са взети измерванията. Модифицирайки тази методика с целево изследване на два, съседни на фрактурирания прешлени смятаме, че получаваме стойности на плътността, по-близка то тази, каквато би била в структурата му, преди да настъпи вторичното компактиране на трабекуларната му структура. В случаите, при които съседните прешлени са вторично променени от фрактура с давност или имат данни за субхондрална остеоосклероза се вземат мерките от най-близките два съседни прешлена, които изглеждат радиологично интактни. Целта е да се получат измервания, при които няма изкуствено завишаване на стойностите на базата на тези хиперденсни лезии.

Допълнително за целите на текущото изследване взехме предвид и най-ниската абсолютна стойност в HU (HU min), получена от измерванията, която в някой случай е повече от 50% по-ниска от средната аритметична (HU mean).



Фигура 2 Илюстрация на методиката за осъществяване на количествените измервания. За представения пациент с фрактура на Л3 са взети измервания от телата на Л2 (1-3) и Л4 (4-6). Изчисляваме HU средно (*mean*): $= (56.1 + 41.4 + 54.5 + 44.6 + 35.8 + 51.2)/6 = 47.3$; при пациента минималната измерена плътност е 35.8 (5) (HU (*min*))

V. Резултати:

1. Общи и демографски данни

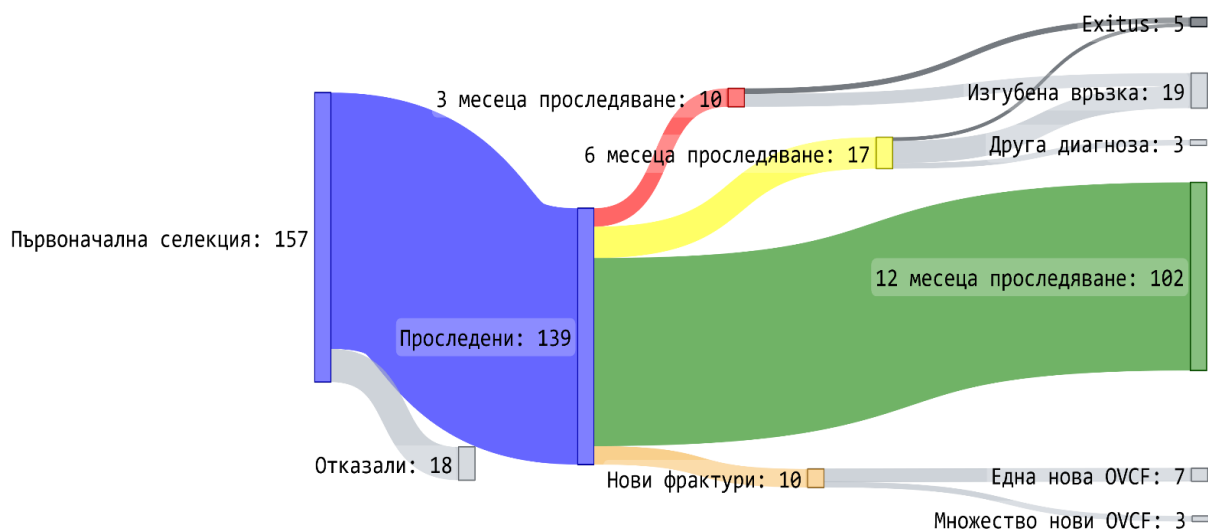
За определения период в КНХ на УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ са проведени общо: 1025 процедури на перкутанна вертебропластика. От тях 157 отговаряха на гореописаните критерии за включване в проучването. 18 пациента бяха изключени поради отказ от тяхна страна или страна на близките да участват в проучването и проследяването.

Останалите 139 пациента (104 жени и 35 мъже) бяха разделени в следните групи на базата на продължителността на проведеното проследяване и допълнителните, клинично значими събития, по времето му.:

1. N=10 - преминали анкетиране на 3 месеца постоперативно и към този момент са без клинични или образни данни за нови OVCF или друго заболяване, което може да повлияе на изследваните показатели.
2. N=17 - пациенти отговарящи на гореописаната характеристика, преминали анкетиране на 6 месеца след оперативното лечение.
3. N=102 всички преминали през анкетиране в крайния етап на проучването (12 месеца), отговарящи на изискванията
4. Последната подгрупа (N=10) са пациенти, при който в даден момент от проследяването се наблюдава една нова (N=7) или повече от една OVCF (N=3)

Пациентите от групи 1, 2 и 4, общо 37 (27%) от общо 139-те не бяха включени в анализа за проследяване от 12 месеца: N=10 достигнаха проследяване на 3ти месец, но по-късно бяха загубени без контакт (N=7) или бяха съобщени като починали (N=3); N=17 приключиха наблюдението за 6 месеца, след което N=12 бяха загубени без контакт, двама бяха диагностицирани с онкологично заболяване, двама пациенти бяха съобщени като починали, а един пациент беше диагностициран с фибромиалгия.

Още 10 пациента развиха нови симптоматични OVCF през 12-месечния период на наблюдение. Тези пациенти са изключени от статистическия анализ при изследването на резултатите на 12-месеца от проследяването, тъй като вече не отговарят на критериите за единична симптоматична OVCF.



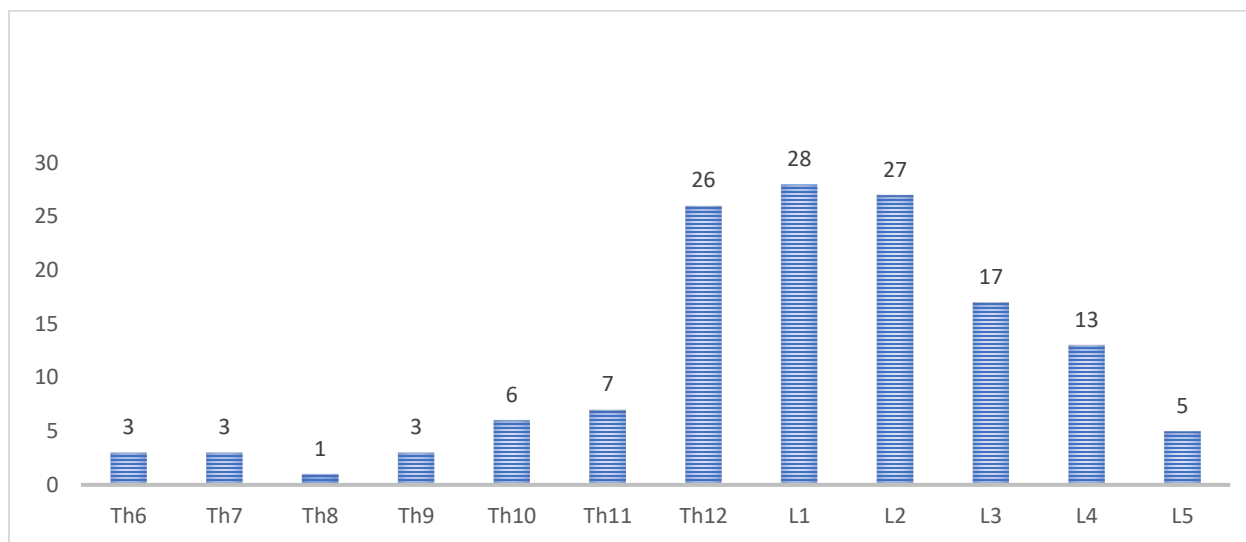
Фигура 3 Графично представяне на потока на пациентите през етапите на проследяване

Демографските данни, кКТ измерванията и директният постоперативен резултат при тези 37 пациента са включени в статистическия анализ където е подходящо.

Средният период между възникване на оплакванията и провеждането на оперативната интервенция беше 11 седмици (± 9). Като почти всички пациенти (N=128) са изписани на следващия възможен ден (работен ден, след преминал минимален болничен престой, съобразен с изискванията на клиничната пътека).

От всички 139 проведени вертебропластики повече от половината (58% (N=81)) са върху фрактури съсредоточени в 3 нива (Tx12, L1 и L2) от общо 11те нива, в които са наблюдаваните фрактури. Най-рядко наблюдаваме фрактури на средните торакални кива и на L5 от лумбалния гръбнак. Това неравномерно разпределение на засегнатите от OVCF нива е допре познато в литературата, като повечето проучвания, в които се цитира ниво и брой на интервенциите показват почти идентични резултати. Като обясняващ фактор може

да споменем известното биомеханично натоварване на преходния торако-лумбален сегмент в сравнение с другите описани нива.



Фигура 4 Разпределение на броя пациенти по интервениран преишел

Таблица 4 Изходни нива на болка/инвалидност, разпределение по степен на фрактурата и наличие на б. на Kummell.

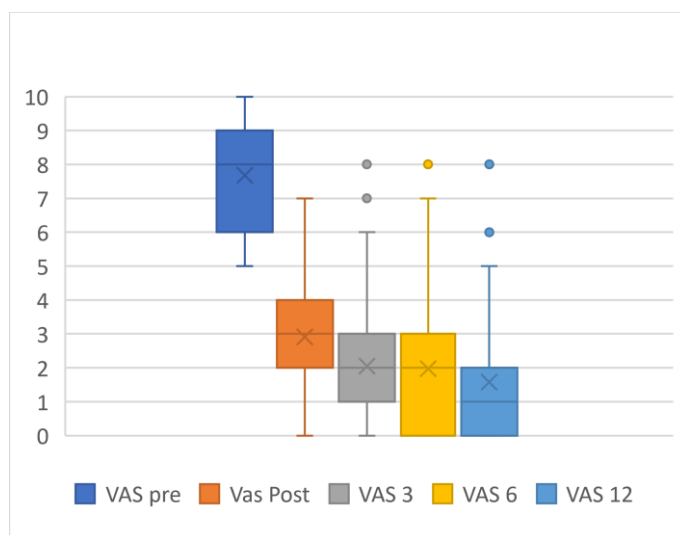
	Всички пациенти (N=139)	Жени (N=104)	Мъже (N=35)	Наличие на IVCs* (N=35)	Степен на фр-ра по Genant		
					I (N=27)	II (N=60)	III (N=52)
Възраст	70.8; 9.6	70.2; 10.1	72.7; 7.8	72.7; 10.6	67.4;8.9	71.9; 9.4	71.3; 10
VAS предоперативно	7.7; 1.6	7.6; 1.6	7.9; 1.5	8.9; 1.2	6.7;1.4	72.3;1.5	8.6; 1.2
VAS Директно постоперативно	2.9; 1.6	2.9; 1.6	2.8; 1.4	2.6; 1.3	2.9;2.1	2.8;1.6	3.1;1.2
ODI(%) Предоперативно	52.9; 12.3	52.7; 12.5	53.4; 11.8	60.5; 10.1	45.3;8.1	50.5;12.0	59.6;11.3

- Стойностите са представени като средна; стандартно отклонение
- IVCs – Intravertebral cleft sign (наличие на интравертебрална кухина)

Средната възраст в изследваната кохорта е 70.8г (± 9.6) към момента на провеждане на лечението, като най-младият пациент в групата е 50г жена, а най-възрастният е 92г мъж. Групата беше представена основно от пациенти с OVCF оценени като II (N=60) и IIIст. (52) по Genant, респективно 27 бяха с Iва степен на фрактурата. Пропорционално, при пациенти от мъжки пол наблюдавахме по-често фрактури с наличие на IVCs N=13 (38%), в сравнение с женския, където тези случай представляват 21% (N=22), средната възраст на пациентите, с такива фрактури беше по-висока (72.7 ± 10.6) от средната за групата (70.8 ± 9.6) като това ни наблюдение съответства с други подобни групи в световната литература (115,164,181)

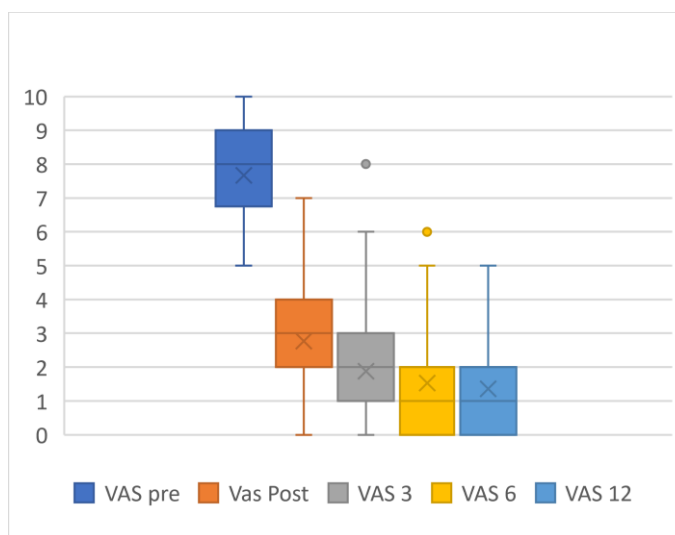
2. Нива на болката (VAS)

Средните стойности на нивото на болката, оценена по VAS при всички анкетирани (N=139) в отделните етапи беше както следва: Предоперативно 7.7 (range 5-10, SD: 1.6); На първи постоперативен ден: 2.9 (range 0-7, SD: 1.6); На 3ти месец: 2.1 (range 0-8, SD 1.7); На 6ти месец – 2 (range 0-8, SD 1.9); На 12ти месец – 1.6 (range 0-8, SD 1.6). Отчетеното осреднено подобрение в края на 12тия месец на проследяването спрямо изходното състояние по VAS е 6.2 при стандартно отклонение 1.9. Представените резултати са за всички пациенти, достигнали до съответният етап от проследяването, включително тези с новопоявили се, клинично и образно доказани фрактури (N=10).



Фигура 5 Динамика на оценката по VAS при проследяването на всички болни (N=139)

При отделяне на всички пациенти, които са изпаднали от проследяването преди 12тия месец, както и тези, при които сме доказали наличието на нови фрактури се наблюдава концентриране на резултатите, към по-благоприятен терапевтичен ефект, както и редукция в екстремните отклонения. На 3ти месец средната оценка по VAS в тази подгрупа беше 1.9 ± 1.6 (0-8); на 6ти месец – 1.5 ± 1.5 ; на 12ти месец 1.4 ± 1.3 . Разделихме тези пациенти (N=102) в зависимост от това дали на края на проследяването нямат никаква болка (VAS=0), имат лека болка, която може да контролират и без медикаментозно лечение (VAS 1-2), болка, която все още налага приемът на медикаменти пер ос (VAS 3-5):

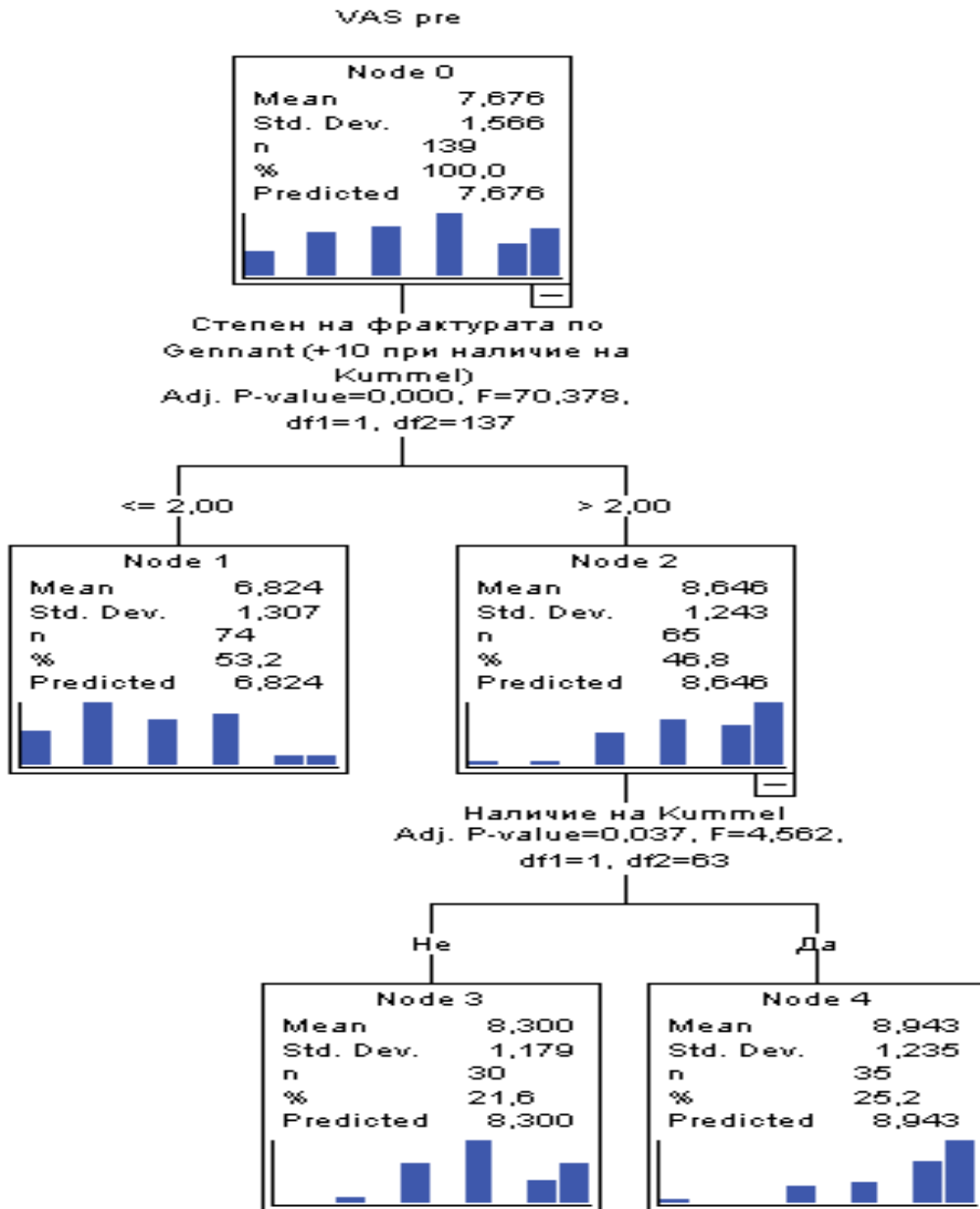


Фигура 6 Динамика на оценката по VAS само при завършилите 12 месеца проследяване без данни за нова OVCF (N=102)

1. N=32 (-31%) съобщават за напълно повлияване на болката от проведеното лечение в края на 1 година.
2. N=52 (-51%) са с добър ефект, но продължават да докладват болка с относително търпим характер (1-2т по VAS)
3. N=18 (-18%) са с персистиращи болки, налагащи допълнително лечение (VAS 3-5)

Останалите 37 са пациенти, които не са достигнали до 12 месеца проследяване (N=24) или са с новопоявила(и) се OVCF (N=10), ревматологични заболявания (N=1) или неоплазми (N=2), събития, които със сигурност променят профила на симптомите и правят оценяването им по-комплексно.

При насочено анализиране на изходните нива на болка се наблюдава определено корелация със степента на фрактурата и/или наличието на болест на Kummell. На базата на тези статистически доказани корелации изградихме следните класификационни дървета:

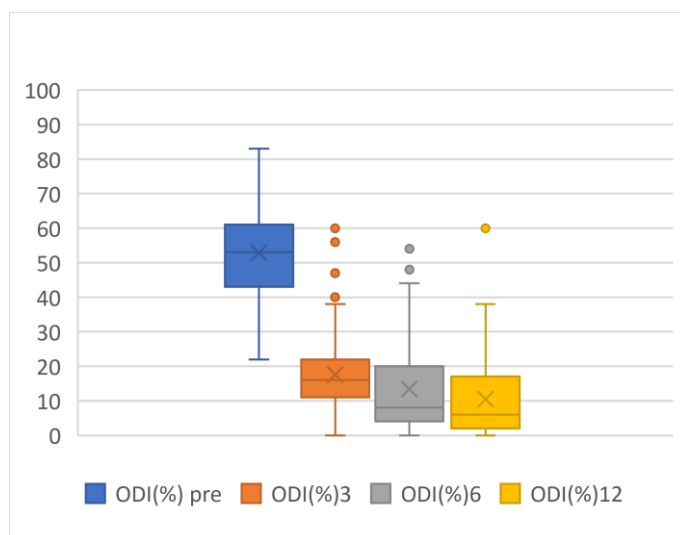


Фигура 7 Класификационно дърво представящо предикционен модел за нива на болката на база на степента на фрактурата и/или наличието на IVCs

Тълкуваме резултатите по следния начин: Пациентите, при които се наблюдават фрактури от 1ва и 2ра степен, без наличие на IVCs (болест на Kümmell) (N=74) са с по-ниски стойности при оценяване по VAS в изходния си статус (6.82; SD:1.3, $p < 0.001$). След това се нареждат пациентите с 3та степен на фрактурата, без данни за болест на Kümmell (N=30)(8.3; SD:1.18, $p = 0.037$) и, с най-високи изходни стойности по VAS са пациентите, при които се наблюдава интравертебрална кухина в структурата на фрактурирания прешлен (болест на Kümmell), без значение от степента на фрактурата, при които средното ниво на болка е 8.9, при стандартно отклонение 1.2 ($p = 0.037$).

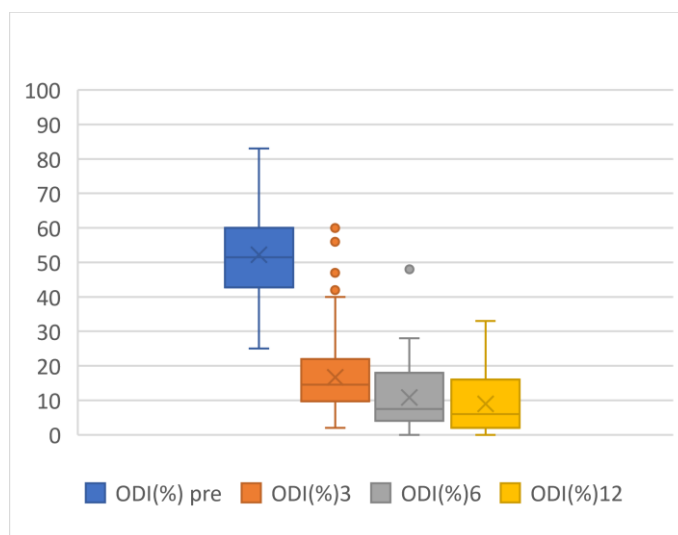
Въпреки по-изразената болкова симптоматика в предоперативното анкетиране, пациентите с болест на Kümmell показват значително по-добър директен отговор на проведените pVPL, като оценката (по VAS) в постоперативния ден в сравнение с общия контингент съответно 2.21 при 1.17 стандартно отклонение (за б на Kümmell) в сравнение с 2.92; 1.54, в случаите, когато не се наблюдава интравертебрална остеонекротична кухина. Към края на клиничното проследяване тези резултати се изравняват.

3. Оценка на степента на инвалидизация (ODI)



Фигура 8 Динамика на оценката по ODI% при проследяването на всички болни (N=139)

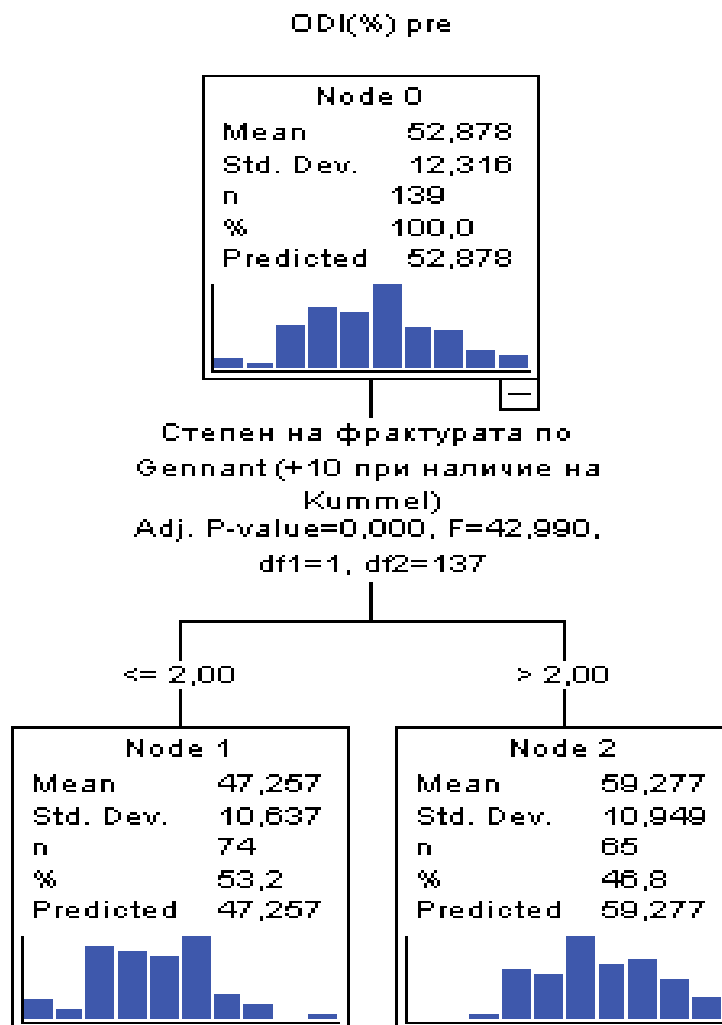
Степента на инвалидизация, представена от средните стойности по ODI при анкетирането в отделните етапи следваше подобна на оценката по VAS тенденция: Предоперативно средното ниво на инвалидизация, изразено в проценти беше 53% (SD: 12.31); На 3ти месец: 18% (SD 10.20); На 6ти месец – 13% (SD 11,88); На 12ти месец – 10.43% (SD 10.70). Отчетеното осреднено подобрене в края на 12тия месец на проследяването спрямо изходното състояние по ODI е ~42% при стандартно отклонение 13.31. Представените резултати включват всички пациенти, без значение етапът, в който са приключили изследването си или наличието на нови OVCF (N=139).



Фигура 9 Динамика на оценката по ODI% само при завършилите 12 месеца проследяване без данни за нова OVCF (N=102)

Отново, извеждането от статистиката на пациентите, незавършили 12 месеца проследяване или с данни за нови OVCF води до видима редукция в екстремните отклонения от медианата и до общо подобрене на наблюдавания резултат в кохортата. При разглеждане само на тази група резултатите изглеждат по следния начин: ODI% на 3ти месец – 16.7 ± 10.7 ; на 6ти месец – 10.8 ± 9.2 ; на 12ти месец – 8.9 ± 7.7 .

При оценка на инвалидността в изходното състояние на пациентите се наблюдава подобна тенденция, като основната разлика е наличието на дихотомно разпределение в две основни подгрупи, предиктор в случая се явява не степента на фрактурата, а наличието на болест на Kümmell ($p < 0.001$)

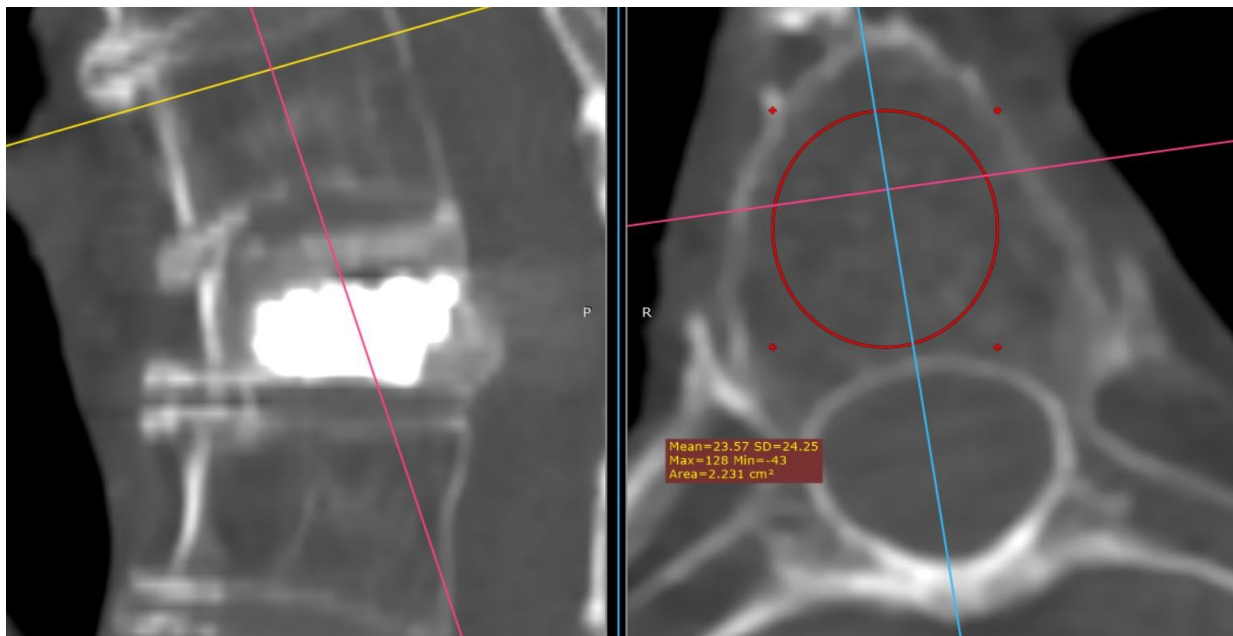


Фигура 10 Класификационно дърво представящо предикционен модел за нива на болката на база на степента на фрактурата и/или наличието на IVCs

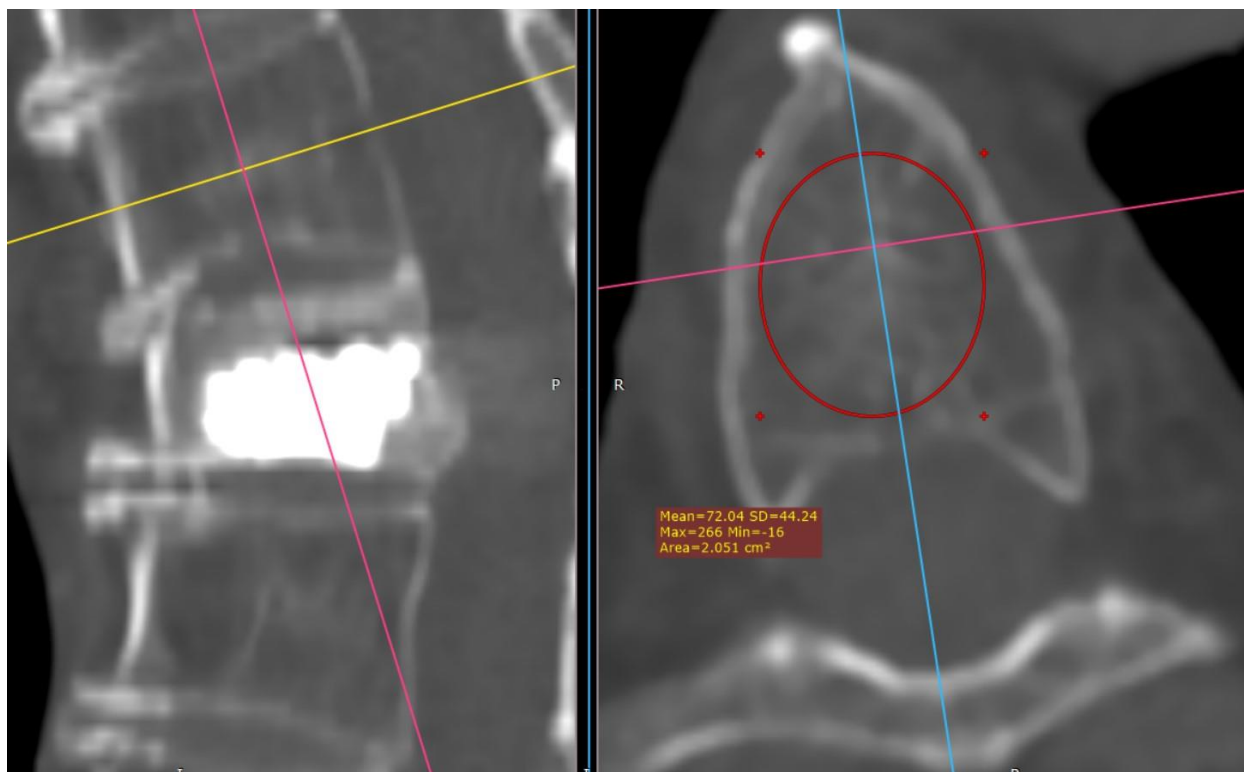
4. Резултати от количествените КТ измервания

Във всички случаи успяхме да осъществим по 6 измервания от прешлени в сегмента на засегнатия. Най-ниските измерени стойности бяха при пациенти в 9-тото десетилетия на живота от женски пол, като в някои случаи тези стойности бяха с отрицателна стойност, което означава, че в дадената зона на интерес количеството мастно дегенериран костен мозък е значително повече от трабекуларната костна структура (106).

Измерените стойности за средна плътност и най-ниска в съответната зона на интерес варираха значително, като в някои случаи тази разлика надминаваше 50%. Дори в рамките на един и същ прешлен. Според нас тези зони със значително по-ниска плътност представляват слаби места в прешлените, с по-слабо изразена трабекуларна структура, която може да е предпоставка за възникване на фрактури. Тази теория е трудно доказуема, тъй като изисква системно проследяване на пациентите с такава находка, в много продължителен период. За целите на текущото проучване взехме предвид и тази стойност за да оценим статистическата ѝ значимост.



Фигура 11 Сагитален (ляво) и аксиален (дясно) срез от постоперативен КТ на торакален гръбнак представящ ниска средна (HU mean) стойност – 23.57



Фигура 12 Сагитален (ляво) и аксиален (дясно) срез от постоперативен КТ представящ значително по-висока (HU mean) стойност – в тялото на същия торакален прешлен – 72.04 (в сравнение с 23.57 от фиг. 11)

Пример за пациент с екстремна разлика между плътностите (HU mean/HU min):
Постоперативен КТ контрол при жена на 80г, с проведена вертебропластика на Тх7.
Осъществявайки измерванията в тялото на Тх6 прави впечатление, че две съседни измервания са с приблизително 75% разлика. Измерването от средната линия на прешлена е със средна стойност 72, докато това в близост до горния ендплейт е едва 23.5. Включвайки измерванията и от Тх8 получихме средна стойност на плътността от всички 6 измервания равна на 50.9, което е близо до средната стойност между 72 и 23.5.

Таблица 5 Разпределение на пациентите по възраст (десетилетия от живота), средна и минимална стойност на количествените измервания от КТ

Age group	HU minimal values				HU mean values	
	Female (N=104)	Male (N=35)	Female	Male	Female	Male
50-59	20	2	59.2	61.3	99.1	117.7
60-69	29	9	38.4	42.4	71.6	95.8
70-79	33	17	5.1	39.8	43.3	62.3
80+	22	7	-24.7	19.5	34.2	54.2

При пациентите от женски пол се наблюдава относително равномерно разпределение между възрастовите групи, както и значително по-ниски стойности на изследваната средна и минимална плътност във всички възрастови групи в сравнение с мъжкия контингент.

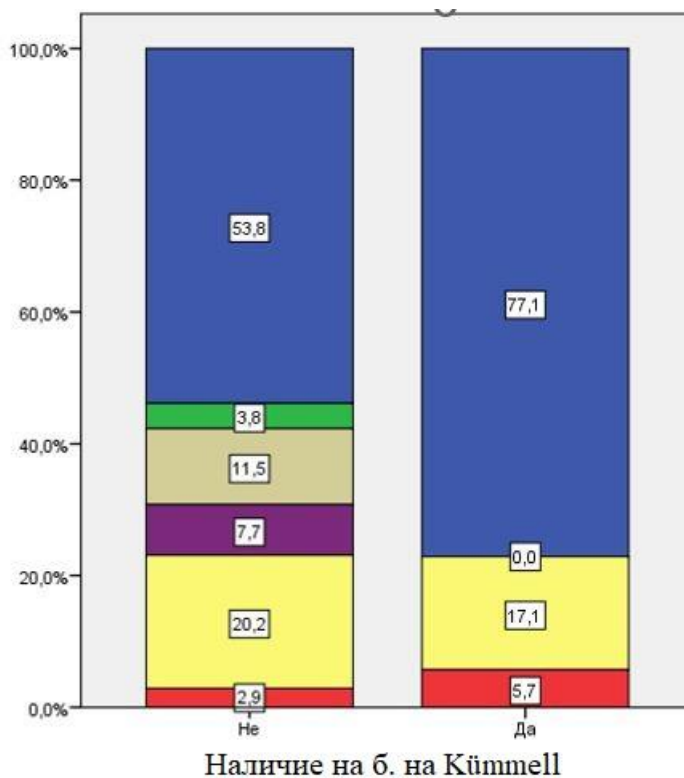
Основната част от пациентите от мъжки пол са в осмото десетилетие на живота си, като между възрастовите групи 60-69 и 70-79 се наблюдава значителен спад на измерваните средни плътности с приблизително 35%, в сравнение с предходната възрастова група, където спадът е около 19%.

5. Резултати при пациенти с болест на Kümmell

Както вече отбелязахме, имаме основание да отделим пациентите с т.нар. интравертебрална кухина, IVCs или болест на Kümmell в отделна група на базата на значително по-изразената предоперативно болкова симптоматика – 8.9 ± 1.2 по VAS в сравнение със 7.7 ± 1.6 за общата група ($p < 0.05$) и степен на инвалидизация: $60.5\% \pm 10.1$ и $52.9\% \pm 12.3$ ($p < 0.05$) съответно. При тези пациенти имаме и изразен, директен

постоперативен резултат по отношение на редукция на болката – 2.6 ± 1.3 , в сравнение със средните 2.9 ± 1.6 за общата популация, което показва по-благоприятен резултат, при значително по-високо ниво на болката предоперативно ($p < 0.001$)

Честотата на изтичане на цимент при тези пациенти беше значително по-рядка – 22.9% в сравнение с 46.2% в общата популация, при средно по-високо количество използван цимент $8.4 \pm 0.8 \text{ cm}^3$ в сравнение с $6.3 \pm 1.5 \text{ cm}^3$ за общата група ($p = 0.048$; $\chi^2 = 11,165$). Наблюдавахме и 9 случая, при които субективно преценихме, че може да използваме повече от наличното в приложената система за вертебропластика, което можеше да направи тези стойности още по-диференцирани.

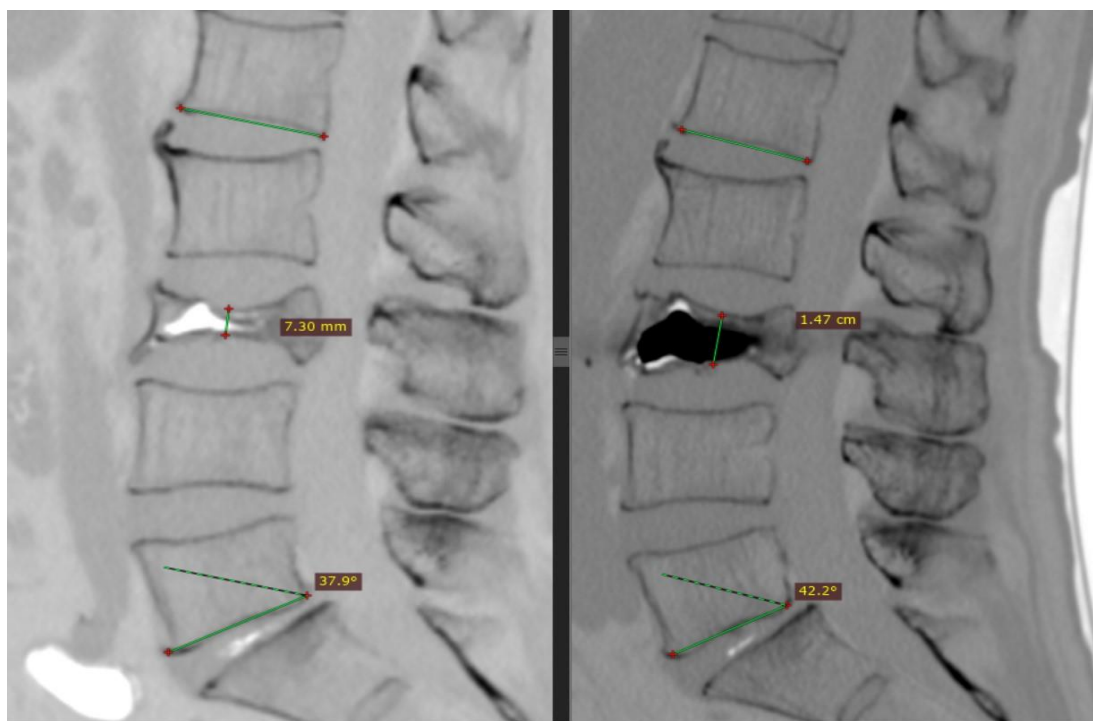


Фигура 13 Разпределение на случаите (в %) на база типа изтичане на цимент при наличие или липса на IVCs (Kümmell); От горе надолу: Синьо – без изтичане; Изтичане тип A – зелено; Изтичане тип B – бежово; Тип C – лилаво; тип D – Жълто; тип E - червено

Прави впечатление, че при тези пациенти наблюдаваме само изтичане на цимента от типа D и E – към интервертебралния диск и паравертебрално, през кортикален дефект. Липсата на трансвенозно изтичане прави процедурата значително по-малко рисковата при този контингент. Tomé-Vermejo и сътрудници обясняват този феномен на базата на

деструкцията на нормалната интраспонгиозна васкуларизация в тази зона и образуването на кухина с изключително ниска плътност, което води до значителна редукция в налягането, необходимо за въвеждане на полимера(166).

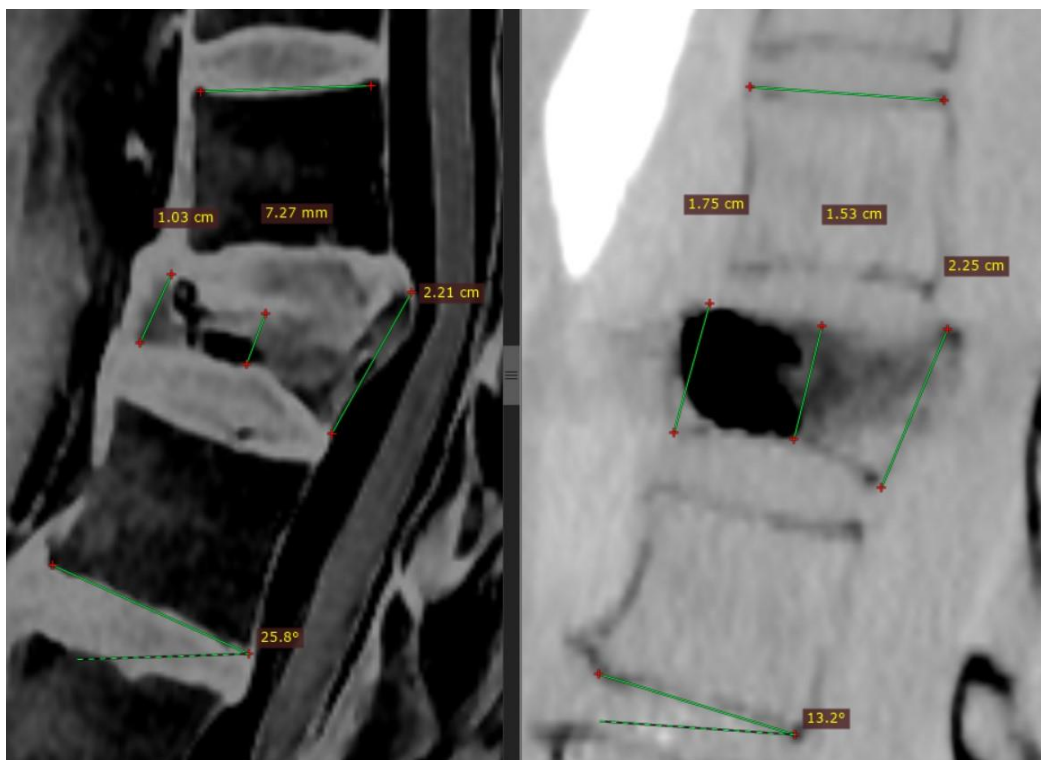
Допълнително при тези пациенти се наблюдават морфологични характеристики, които в практиката би трябвало да бъдат приети за признаци на нестабилност на фрактурата: остеонекротична кухина с наличие на popcorn в структурата на прешлена и псевдоартроза. Тук твърдим, че има псевдоартроза на базата на възможността с провеждането на rVPL да променим значително височината на засегнатия прешлен, както и да коригираме, до известна степен, получените кифотични изменения в сегмента – фактори, които свидетелстват, че костните пластини, ограничаващи съответната кухина са лесно подвижни и въвеждането на РММА може, в някои случаи значително, да редуцира колапсът между тях.



Фигура 14 Предоперативен (ляво) и постоперативен (дясно) КТ образ в сагитална равнина представящ задоволително изпълване на фрактура на L3 с наличие на IVC (б. на Kümmell)

Пациент с OVCF и развита картина на болест на Kümmell, предоперативно КТ на лумбален гръбнак в сагитална реконструкция (ляво) докладвана кухина в тялото на прешлена и значителен колапс на последния, основно в средна вертебрална линия, където

височината е измерена 7.3мм. Постоперативно (дясно) се вижда значително повдигане на сегмента (повече от 100% спрямо изходното) с корекция на лордозата в сегмента Л1-Л5 от 37,9 на 42,2 градуса. В случая са приложени 12 cm³ РММА, а на постоперативната контрола визуализираме допълнително свободно пространство, което, на теория, може да направи резултатът по-изразен при налично по-голямо количество РММА в използваната система.



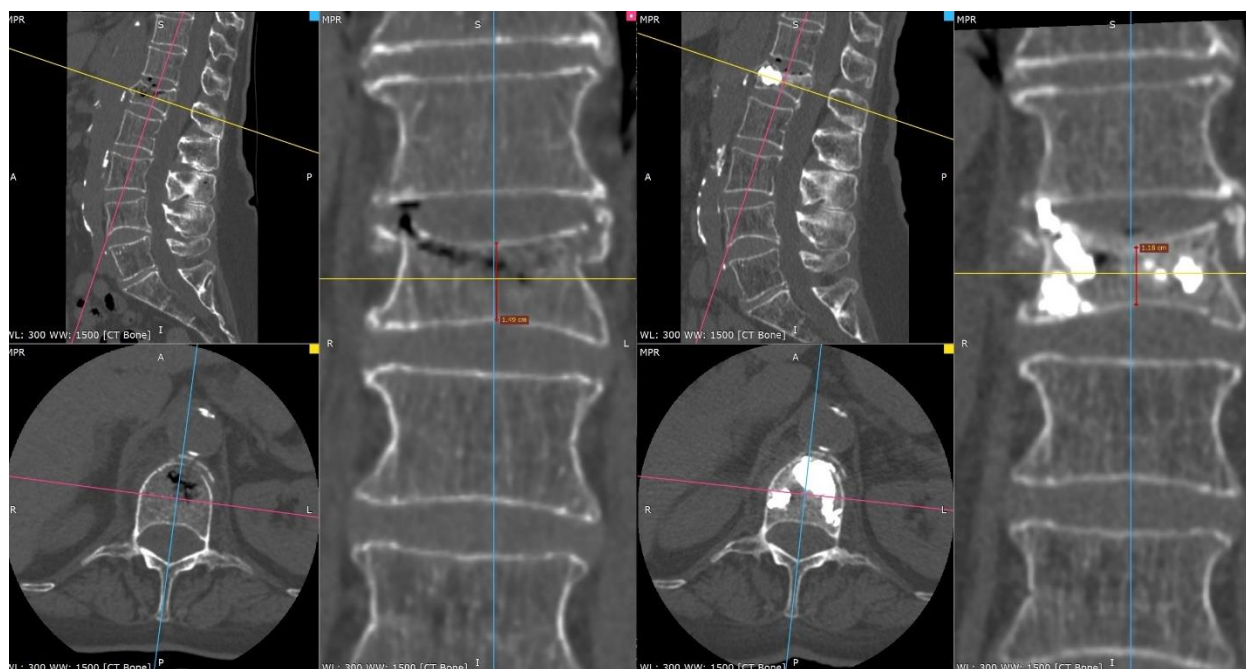
Фигура 15 Предоперативен (ляво) и постоперативен (дясно) КТ образ в сагитална равнина представящ задоволително изпълване на фрактура на Th12 с наличие на IVC (б. на Kümmell)

Сходен клиничен случай на пациент с OVCF на Th12, Шст. по класификацията на Genant. Предоперативно изразен колапс на предна стена на прешлена, както и на центъра му в сагитална равнина. Постоперативно възстановен приблизително 7мм преден и 8мм среден размер, както и редукция на кифотичната деформация в съседният на фрактурата сегмент от приблизително 26 градуса до 13.

Подобна находка сме свикнали да наблюдаваме при пациенти, с проведена рKPL, където целенасочено с помощта на пневматичен балон, под много високо налягане се

създава кухина, която да повдигне колабираното тяло на прешлена, и която в последствие да бъде стабилизирана с въвеждане на РММА.

Според световната литература фрактурите с този признак са с по-висок риск от вторично колабиране на прешлена в сравнение с тези, при които не се наблюдава радиологична „кухина“ на предпроцедурните скенеграми (115,164).



Фигура 16 Предоперативен (ляво) и постоперативен (дясно) КТ образ в мултипланарна реконструкция представящ фрактура на L1 с наличие на IVC (б. на Kümmell) преди провеждане на rVPL. Поради вторично колабиране на прешлена и затваряне на кухината последната не се запълва по предходно представения модел.

Пациентка с малка по размер цепнатина в тялото на L1 прешлен в предоперативните скенеграми (Ляво). Поради забавяне около 2 месеца между диагностиката и провеждането на VPL се наблюдава колабиране на това място на прешлена, на базата на което процедурата не може да доведе до корекция във височината на прешлена, каквато наблюдаваме при други пациенти с подобна находка и интервенции проведени, преди окончателното вторично колабиране на прешлена.

За да може да твърдим със сигурност, че тази подгрупа от пациенти е с превъзхождащ клиничен и морфологичен резултат са необходими проучвания с по-дълъг период на проследяване, които да изследват динамиката на височината на съответния прешлен и

кифотичната деформация за период от повече от 12 месеца. Поради възможността да се наблюдава вторично компактиране покрай „инертния“ РММА, който доказано потиска факторите допринасящи остеорепаративния процес(12,37,44).

6. „Усложнения“

Както всички инвазивни процедури в медицината, така и вертебропластиката крие риск от усложнения. При провеждането на систематичен мета анализ върху 69 проучвания Hulme и сътр (75) разделят усложненията на две основни групи:

1. Процедурни – натъртвания, фрактури на ребра и други кости, компресионни невропатии и декубитални рани в следствие на субоптимално позициониране на пациента върху операционната маса, инфекциозни усложнения, директна травма върху съдови и неврални структури при въвеждане на работните канюли и др.

2. Усложнения свързани с изтичането на костния цимент извън пределите на вертебралното тяло: Оклузия на спиналния канал, емболизация от РММА на белодробни артерии, термични травми в следствие на полимеризация на костния цимент в близост до невралните структури и др.

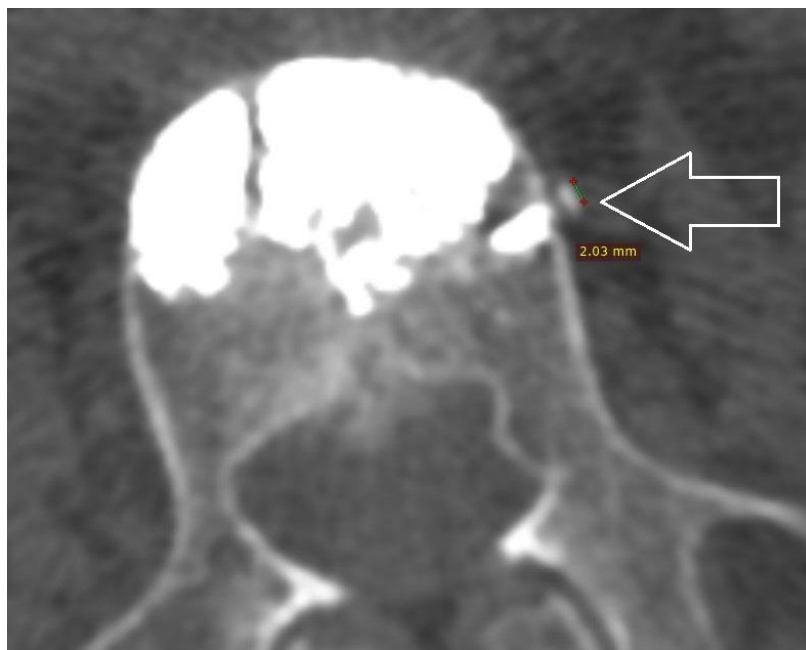
Тъй като първата категория от усложнения не се наблюдава ексклузивно при pVPL и може да се свърже като цялост с промираната позиция на пациента върху операционната маса(104) текущия анализ ще бъде насочен върху втората група усложнения, които са уникални за аугментационните процедури с прилагането на костен цимент.

Като допълнително уточнение трябва да отбележим, че в нашата практика от 2017г системно се използва локална аналгезия при провеждането на вертебропластика при единична OVCF. Липсата на обща наркоза и възможността пациентът да съобщава за неприятни събития при позиционирането, на практика елиминира риска от почти всички усложнения от първата подгрупа.

В проследяваната група не се наблюдаваха неблагоприятни клинично изяви събития свързани с изтичането на цимент извън пределите на тялото на прешлена. Всички

139 процедури по вертебропластика преминаха без данни за интра- или постоперативни усложнения свързани с проведената интервенция. Въпреки това, изтичането на цимент извън пределите на вертебралното тяло носи потенциал да се превърне в реално клинично усложнение и да доведе до неблагоприятен изход за пациента.

На базата на интраоперативните флуороскопии се наблюдаваха 43 случая с наличие на изтичане на цимент извън ограниченията на тялото на прешлен. Но, при осъществяване на постоперативна КТ контрола на съответния сегмент случаите се увеличиха до 54 (~40%). Разликата в количественото докладване на изтичането на цимент между флуорографии и КТ е добре известна в литературата и текущото изследване спада в стандартните граници за докладвани случаи при употреба на HVC (25-45%)(47,166), като тези стойности са много по-високи при използването на цимент с нисък вискозитет (60-75%)(6,185,187). Трябва да се има предвид, че в някой случай количеството е наистина несъществено (фигура 8).

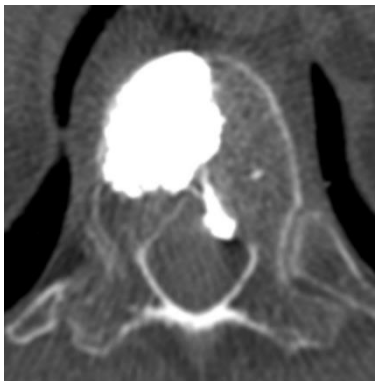


Фигура 17 Изтичане на цимент с изключително малък обем

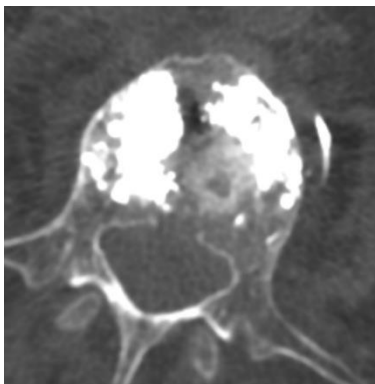
Пример за изтичане на цимент, което е невидимо за интраоперативната флуорография. Приемайки, че венозният съд, в който се наблюдава изтичането е с формата на цилиндър, с височина около 2мм и радиус 0.05мм може да изчислим, използвайки следната формула $V = \pi * r^2 * h$, количеството екстравазирал цимент с обем около 0.0157 mm³.

Разделихме тези 54 случая на 5 групи, в зависимост от това, към кои паравертебрални структури се наблюдава изтичане на РММА:

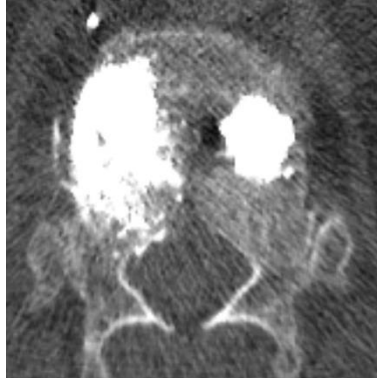
- A.** Изтичане към спиналния канал (основно през базивертебралната вена)(N=3)
- B.** Изтичане през сегментни венозни дистрибуции (N=12)
- C.** Комбинация от А и В – наблюдава се костен цимент както в сегментните вени, така и в спиналния канал (N=8)
- D.** Изтичане на цимент към интервертебралния диск (N=27)
- E.** Паравертебрално, през кортикален дефект на прешлена (N=4)



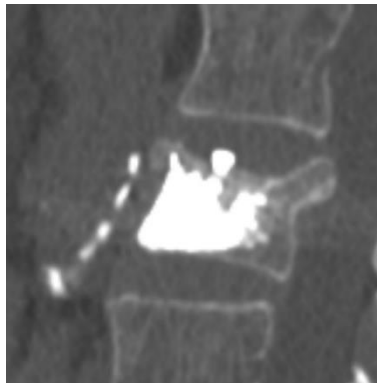
Фигура 18 Постоперативен КТ контрол, аксиален срез, демонстриращ тип А изтичане, по средна линия, към спиналния канал (Типично през v. Basivertebralis)



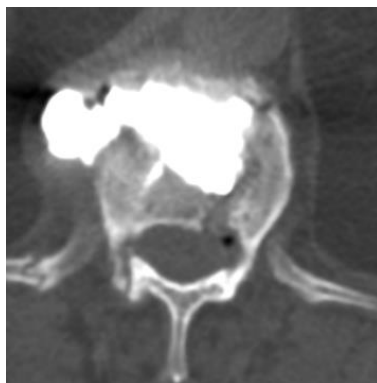
Фигура 19 Постоперативен КТ контрол, аксиален срез, демонстриращ тип В изтичане в паравертебрален венозен съд(Типично през vv. segmentales)



Фигура 20 Постоперативен КТ контрол, аксиален срез, демонстриращ тип С изтичане, към спиналния канал и към паравертебрален венозен съд



Фигура 21 Постоперативен КТ контрол, сагитален срез, демонстриращ тип D изтичане, към интервертебралния диск



Фигура 22 Постоперативен КТ контрол, аксиален срез, демонстриращ тип Е изтичане - паравертебрално (Типично през дефект на кортикалната повърхност на преишлена.)

Таблица 6 Брой на изтичанията и нивата на интервенция (разпределени на базата на сходно съотношение на приложения средно РММА)

Сегмент на интервенцията	Брой (N)	Количество цимент (средно)	Брой на установените изтичания (%)
Th6 и 7	6	4ml	3 (50%)
Th8, 9, 10 и 11	17	6,2ml	4 (25%)
Th12	26	6,5ml	10 (38%)
L1	28	7ml	12 (43%)
L2	27	7,3ml	12 (44%)
L3, 4, 5	35	7,7ml	13 (37%)

В групата не се наблюдаваха признаци на белодробна емболизация на РММА частици. Трябва да се има предвид, че при провеждането на постоперативните КТ контроли, последните са с насоченост за интервенирания сегмент (лумбален или торакален) и в повечето случаи не покрива зоните на дисталния венозен оток към vv. azygos et hemiazygos, както и белодробните артерии, поради което не можем с абсолютна сигурност да твърдим, че не е пропусната емболизация от РММА дистално от зоната на интерес, която да е останала клинично няма.

Таблица 7 Разпределение на броя на случаите с установено изтичане на цимент на базата на: пол, степен на фрактурата, наличие на IVCs

	Всички пациенти (N=139)	Жени (N=104)	Мъже (N=35)	Наличие на IVCs (б. на Kümmell) (N=35)	Степен на фр-ра по Genant		
					I (N=27)	II (N=60)	III (N=52)
CL на КТ	54	40	14	8	10	27	17
Тип А	3	2	1	0	1	3	0
Тип В	12	9	3	0	2	5	5
Тип С	8	6	2	0	4	4	0
Тип D	27	20	7	6	4	13	10
Тип E	4	3	1	2	0	2	2

При анализа на тези резултати веднага прави впечатление по-ниският процент на CL при пациентите с б. на Kümmell - 22.9% в сравнение с 46.2% при тези без тази находка. На базата на тези резултати можем да твърдим, че наличието на болест на Kümmell се явява протективен фактор срещу възникване на събитието „изтичане на цимент“. Допълнително в групата с тази образна характеристика се наблюдават само последните два подтипа – D и E, съответно изтичане към интервертебралния диск или към параспиналното пространство през кортикален дефект. Липсата на венозно изтичане на PMMA в този случай прави белодробната емболизация изключително невероятна.

Тези резултати са подложени допълнително на инструментите на статистически анализ в последващата глава на представения труд.

VI. Статистически анализ на резултатите

Унивариететен и рангов корелационен анализ беше приложен, за да се провери за наличието на статистически зависима корелация между рисковите фактори "NU min" и "Nu mean" и тежестта на фрактурите при презентация (по Gennant), предоперативната болка (VAS) и нивата на инвалидност (ODI) и динамиката на тези показатели при проследяването. Допълнителният анализ с логистична регресия беше използван, за да се определи връзката между тези променливи и събитието „изтичане на цимент“, доказано посредством постоперативни СТ скенеграми. Тези тестове бяха след това подразделени за всеки различен тип на изтичане на цимент. Бяха оценени рисковите фактори: степен на фрактурата, количество използван PMMA и наличието на интравертебрална кухина (болест на Kümmell). Статистическият анализ беше извършен на SPSS версия 19 (IBM, NY, САЩ). р стойностите ≤ 0.05 бяха считани за статистически значими, като при гранични стойности сигнификантността е разглеждана и описвана допълнително.

1. Линейна корелация

а. Всички болни, преминали през 12м проследяване, без нови OVCF за този период (N = 102).

Осъществихме анализ на корелацията между стойностите, получени от инструментите за оценка на терапевтичния резултат и стойностите - HU (Min) и HU (mean), получени от КТ, изследвани при всички 102 пациента (мъже и жени) достигнали до крайно проследяване от 12месеца:

Таблица 8

Pearson Correlation test			
		HU (min)	HU (mean)
VAS предоперативно	r	-.141	-.190
	p - value	.158	.056
VAS постоперативен ден	r	.040	-.007
	p - value	.688	.943
VAS на 12м проследяване	r	-.174	-.179
	p - value	.081	.072
Тотална промяна във VAS (Δ)	r	-.026	-.065
	p - value	.797	.516
Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	r	-.096	-.122
	p - value	.338	.223
Промяна (Δ)ODI(%)на 12м проследяване	r	.041	.004
	p - value	.682	.968

Във всички случай се наблюдава липса на корелация между изследваните променливи, като относително, но все пак незначително, изключение може да отбележим корелацията между средните стойности в HU и предоперативното ниво на болката, измерени по VAS. Важно е да се има предвид, че граничните стойности на статистическата значимост могат да са следствие от малкия размер на извадката и при по-голяма такава последните да са значими.

Следователно при $r = -0.190$ може да се твърди, че има слаба, отрицателна корелация между средните стойности в HU и предоперативното ниво на болка. Т.е. по-ниска плътност

на костите да съответства на по-високо изходно ниво на болката. Тези показатели са статистически незначими при $P \geq 95\%$.

Отделно проведохме този корелационен анализ само за женския контингент, достигнал 12м проследяване (N=73):

Таблица 9

Pearson Correlation test			
		НУ (минимално)	НУ (средно)
VAS предоперативно	r	-.075	-.133
	p - value	.528	.260
VAS постоперативен ден	r	.067	.022
	p - value	.573	.851
VAS на 12м проследяване	r	-.178	-.189
	p - value	.131	.108
Тотална промяна във VAS (Δ)	r	.030	-.011
	p - value	.799	.925
Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	r	-.041	-.062
	p - value	.729	.601
Промяна в ODI(%) Δ на 12м проследяване	r	.107	.069
	p - value	.367	.563

В този случай, също не наблюдаваме корелация със статистическа значимост, като впечатление правят по-високите стойности за r при корелацията НУ (средно) към предоперативните нива на VAS за болка. Като логическо съждение може да предложим, че съответните стойности ще са значително по-ниски, т.е. ще се наблюдава значителна статистическа корелация, ако осъществим последния анализ само за мъжки контингент. Уви, в текущото проучване, пациентите от мъжки пол, достигнали 12м проследяване, са само 29, което прави опитите за статистически анализ върху този контингент крайно неточен.

в. Всички болни, преминали анкетиране на 3м постоперативно, без нови OVCF за този период.

Анализирахме тези взаимоотношения и спрямо резултатите, получени на 3тия месец от проследяването, в този случай анализът е базиран върху данните от всички пациенти, без установени нови фрактури и преминали през контролно анкетиране към 3ти месец (N = 139).

Таблица 10

		HU Min (Всички N=139)	HU Mean (Всички N=139)	HU минимално (Жени N=103)	HU средно (Жени N=103)
VAS на 3ти месец от проследяването	r	-.152	-.201	-.177	-.237
	p - value	.075	.018	.074	.016
ODI(%) на 3ти месец от проследяването	r	-.123	-.150	-.174	-.195*
	p - value	.152	.080	.080	.049

Тук наблюдаваме слаба, отрицателна ($r = -0.2$), но статистически значима ($p = 0.018$) зависимост между средните измерени стойности в HU и нивото на болката на 3тия месец, от което може да следва, че по-високата средна плътност съответства на по-ниско ниво на болката по VAS 3 месеца след провеждането на вертебропластика.

При отделяне на групата на пациентите от женски пол се появява и допълнителна статистически значима корелация ($p=0.049$) между средните стойности в HU и нивото на инвалидизация към 3тия месец от проследяването. Зависимостта отново е отрицателна ($r=-0.195$), което означава, че пациентките с по-ниски средни стойности на променливата са с тенденция за по-висока степен на инвалидност към този момент на проследяването.

- с. Анализ на директния постоперативен резултат по отношение на болката (VAS) към средните и минимални стойности, измерени в НУ, при всички болни (N = 139):

Таблица 11

		Всички пациенти (N=139)		Пациенти от женски пол (N=104)	
		HU Min	HU Mean	HU Min	HU Mean
VAS	r	-.078	-.106	-.064	-.083
постоперативен ден	p - value	.360	.214	.516	.400

Тук не се наблюдава линейна зависимост между променливите, следователно измерената плътност (минимална и средна) не може да бъде използвана като предиктор за нивото на болката при директното проследяване на първи постоперативен ден по показателя VAS.

2. Рангова Корелация

- а. Всички болни, преминали през 12м проследяване, без нови OVCF за този период (N = 102).

Ранговият корелационен коефициент на Спирмън (ρ) и модифицираният рангов корелационен коефициент на Кендал Тау-b са непараметрична алтернатива на теста на Пийърсън, която не предполага линейна взаимовръзка между две променливи. С него изследваме силата и посоката на връзката между две променливи въз основа на ранговете на данните, което може да бъде информативно, когато данните нарушават предпоставките за нормалност или линейност.

Таблица 12

Rho на Спирмън (нелинейна рангова корелация)					
		НУ минимално (Всички N=102)	НУ средно (Всички N=102)	НУ минимално (Жени N=73)	НУ средно (Жени N=73)
VAS предоперативно	r	-.150	-.190	-.100	-.149
	p - value	.133	.056	.401	.209
VAS постоперативен ден	r	.031	-.015	.039	-.005
	p - value	.759	.884	.653	.953
VAS на 12м проследяване	r	-.166	-.186	-.138	-.158
	p - value	.095	.061	.117	.073
Тотална промяна във VAS (Δ)	r	-.068	-.092	-.009	-.033
	p - value	.495	.357	.919	.698
Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	r	-.110	-.135	-.039	-.049
	p - value	.271	.175	.633	.548
Промяна в ODI(%)на 12м проследяване (Δ)	r	.011	-.030	.048	.022
	p - value	.914	.761	.554	.782

Таблица 13

Kendall's tau B (нелинейна рангова корелация)					
		НУ минимално (Всички N=102)	НУ средно (Всички N=102)	НУ минимално (Жени N=73)	НУ средно (Жени N=73)
VAS предоперативно	r	-0.110	-0.137	-0.100	-0.149
	p - value	.130	.058	.401	.209
VAS постоперативен ден	r	.025	-.012	.050	-.003
	p - value	.732	.871	.671	.981
VAS на 12м проследяване	r	-.127	-.139	-.182	-.205
	p - value	.088	.062	.123	.081
Тотална промяна във VAS (Δ)	r	-.050	-.075	-.014	-.035
	p - value	.488	.296	.907	.766
Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	r	-.077	-.093	-.047	-.073
	p - value	.259	.175	.695	.540
Промяна в ODI(%)на 12м проследяване (Δ)	r	.001	-.026	.078	.040
	p - value	.988	.705	.510	.738

И при двата теста за рангова корелация наблюдаваме липса на статистически значима зависимост по всички показатели. Относително гранични стойности, отново, има при съпоставката на средните величини измерени в НУ и предоперативното ниво на болката по VAS ($r = -0.137$; $p = 0.058$). Последното може да бъде интерпретирано като предиктор за по-изразено ниво на болка (VAS) в предоперативното проследяване, при по-ниска средна плътност измерена. Тези резултати не носят статистическа значимост при $P \geq 95\%$.

И тук, отново, наблюдаваме тенденция за „отдалечаване от статистическа значимост“ при разглеждане на женския контингент отделно, сходна с тестът на Пийърсън (Глава I, точка 1. от статистическия анализ).

в. Всички болни, преминали анкетирание на 3м постоперативно, без нови OVCF за този период (N = 139).

Таблица 14

Kendall's tau B (нелинейна рангова корелация)					
		НУ Min (Всички N=139)	НУ Mean (Всички N=139)	НУ минимално (Жени N=103)	НУ средно (Жени N=103)
VAS на 3ти месец от проследяването	r	-.101	-,132	-.120	-,162*
	p - value	.104	.034	.096	.025
ODI(%) на 3ти месец от проследяването	r	-.080	-.105	-.110	-.132
	p - value	.173	.076	.106	.053
Rho на Спирмън (нелинейна рангова корелация)					
VAS на 3ти месец от проследяването	r	-.143	-,185*	-.164	-,223*
	p - value	.095	.030	.097	.023
ODI(%) на 3ти месец от проследяването	r	-.112	-.149	-.151	-.182
	p - value	.190	.081	.128	.066

Пробите за рангова корелация потвърждават наблюденията от теста на Пийрсън за тази подгрупа. И тук се наблюдава допълнителна, негативна ($r=-0.223$), статистически значима ($p=0.023$) корелация между средните стойности в НУ и нивата на болка на третия месец при теста Rho на Спирмън.

Корелационният коефициент (r) е с по-висока абсолютна стойност за женския контингент -0.223 в сравнение с общия -0.132 , което свидетелства за по-силна, обратно пропорционална, асоциация между средните стойностите в НУ и нивата на болка на третия постоперативен месец.

с. Анализ на директния постоперативен резултат по отношение на болката (VAS) към средните и минимални стойности, измерени в HU, при всички болни (N = 139):

Таблица 15

Kendall's tau B					
		Всички пациенти (N=139)		Пациенти от женски пол (N=104)	
		HU Min	HU Mean	HU Min	HU Mean
VAS постоперативен ден	r	-.058	-.076	-.061	-.067
	p - value	.350	.220	.398	.350
Rho на Спирмън					
VAS постоперативен ден	r	-.080	-.101	-.082	-.089
	p - value	.348	.235	.410	.369

При анализа за рангова корелация, както и при теста на Пийърсън в този случай не се наблюдава статистически значима корелация.

3. Регресионен анализ

а. Всички болни, преминали през 12м проследяване, без нови OVCF за този период (N = 102).

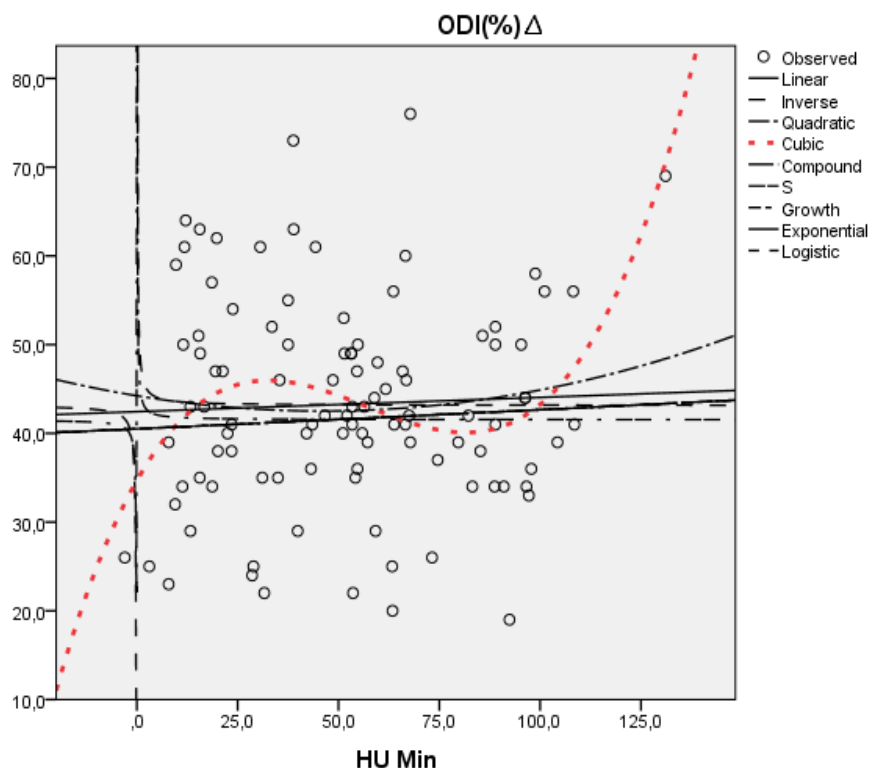
і. Използвахме за независима променлива минималните стойности на костна плътност (измерени в HU) със съответните зависими: VAS предоперативно, VAS постоперативен ден, VAS на 12м проследяване, (Δ) тотална промяна по VAS, степен на инвалидност по ODI (%) предоперативно и (Δ) тотална промяна по ODI(%) на 12м проследяване.

Таблица 16

Зависима променлива		R ²	p	Зависима променлива		R ²	p
VAS предоперативно	Linear	0.02	0.158	Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	Linear	0.009	0.338
	Inverse	0.002	0.665		Inverse	0.009	0.343
	Quadratic	0.035	0.175		Quadratic	0.013	0.53
	Cubic	0.053	0.149		Cubic	0.074	0.055
	Compound	0.017	0.19		Compound	0.005	0.476
	S	0.001	0.733		S	0.007	0.42
	Growth	0.017	0.19		Growth	0.005	0.476
	Exponential	0.017	0.19		Exponential	0.005	0.476
	Logistic	0.017	0.19		Logistic	0.005	0.476
VAS постоперативен ден	Linear	0.002	0.688	Промяна в ODI(%)Δ на 12м проследяване	Linear	0.002	0.682
	Inverse	0.012	0.273		Inverse	0	0.838
	Quadratic	0.004	0.802		Quadratic	0.006	0.738
	Cubic	0.008	0.857		Cubic	0.09	0.026
VAS на 12м проследяване	Linear	0.03	0.081		Compound	0.003	0.59
	Inverse	0.003	0.558		S	0	0.901
	Quadratic	0.035	0.17		Growth	0.003	0.59
	Cubic	0.035	0.314		Exponential	0.003	0.59
					Logistic	0.003	0.59
Тотална промяна във VAS (Δ)	Linear	0.001	0.797				
	Inverse	0.001	0.744				
	Quadratic	0.033	0.188				
	Cubic	0.046	0.202				

Регресионният анализ с кубична функция моделира връзката между една зависима променлива и една или повече независими променливи чрез полином от трета степен. В този случай моделът е значим при комбинацията независима (HU min) и зависима (ODI(%)Δ), като $R^2 = 0.09$, което означава, че само 9% от общата вариация в зависимата променлива може да се обясни от модела. Това може да се тълкува като слаба връзка между променливите ($p = 0.026$) следователно да се твърди, че при повишаване в минималната

плътност (HU min) се наблюдава по-значително подобрение спрямо изходното състояние (отразено с $\Delta ODI(\%)$)



Фигура 23 Корелограма за независима променлива (HU min) и зависима ODI(%)\Delta с приложена репрезентация на съответните функции (демаркирана в червено е кубичната функция, отговаряща за гореописаната зависимост. ($p = 0.026$; $P \geq 95\%$))

За всички останали комбинации от зависими променливи към независимата променлива (HU min) не се намери функция, моделираща статистически значима връзка.

При изолиране на женския контингент (N=73) в този регресионен анализ, отново наблюдаваме тенденция към увеличаване на стойностите на r и отдалечаване от статистически корелация. Като в този случай предходно описаната кубична функция, моделираща статистическа зависимост между независимата променлива (HU min) и зависимата $\Delta ODI(\%)$ губи статистическата си сигнификантност ($p=0.058$)

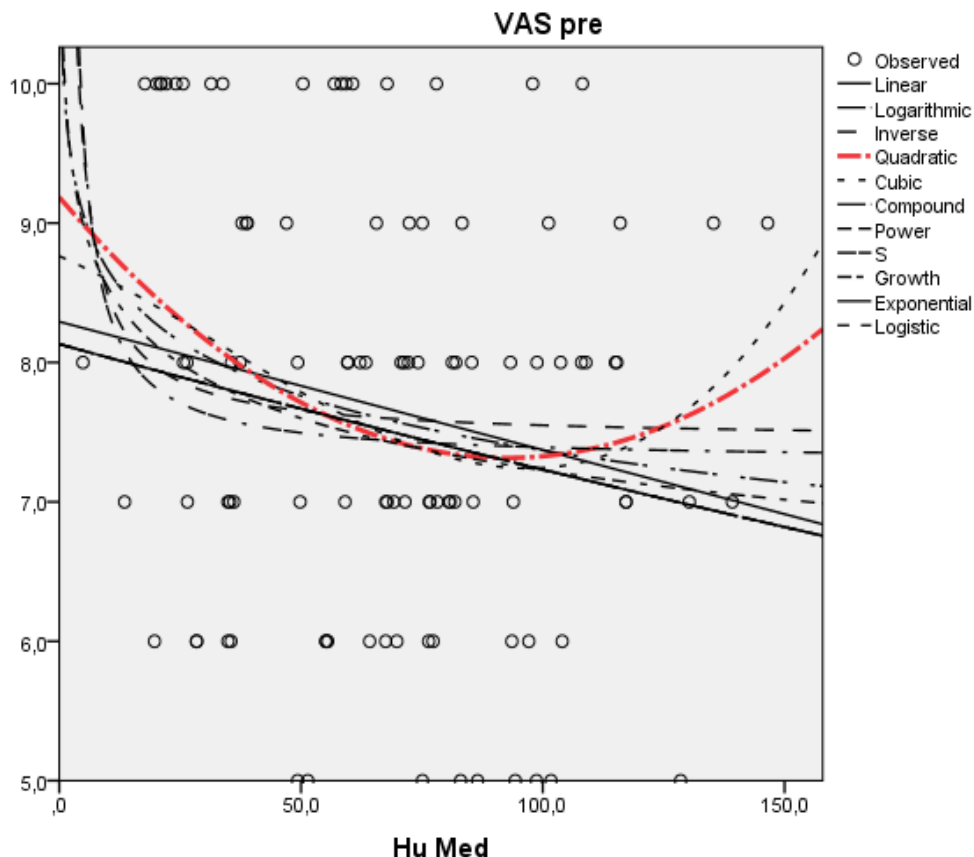
Последващия статистически анализ е представен общо за двата пола, поради липса на значителни съотношения при отделяне на пациентите от женски пол.

- ii. Използвахме за независима променлива средните стойности в HU (mean) от проведените замервания, като ги съпоставихме със същите зависими променливи

Таблица 17

Зависима променлива		R ²	Sig.	Зависима променлива		R ²	Sig.
VAS предоперативно	Linear	.036	.056	Степен на инвалидност по ODI(%) предоперативно	Linear	.015	.223
	Logarithmic	.046	.030		Logarithmic	.014	.236
	Inverse	.023	.131		Inverse	.001	.749
	Quadratic	.064	.038		Quadratic	.027	.255
	Cubic	.066	.080		Cubic	.056	.129
	Compound	.032	.071		Compound	.009	.335
	Power	.042	.038		Power	.010	.328
	S	.022	.134		S	.001	.798
	Growth	.032	.071		Growth	.009	.335
	Exponential	.032	.071		Exponential	.009	.335
Logistic	.032	.071	Logistic	.009	.335		
VAS постоперативен ден	Linear	.000	.943	Промяна в ODI(%)на 12м проследяване (Δ)	Linear	.000	.968
	Logarithmic	.000	.902		Logarithmic	.001	.816
	Inverse	.001	.722		Inverse	.010	.320
	Quadratic	.003	.882		Quadratic	.005	.792
	Cubic	.006	.892		Cubic	.051	.162
VAS на 12м проследяване	Linear	.032	.072		Compound	.001	.811
	Logarithmic	.031	.079		Power	.002	.618
	Inverse	.018	.185		S	.016	.202
	Quadratic	.032	.201		Growth	.001	.811
	Cubic	.035	.320		Exponential	.001	.811
Тотална промяна във VAS (Δ)	Linear	.004	.516	Logistic	.001	.811	
	Logarithmic	.010	.306				
	Inverse	.008	.363				
	Quadratic	.033	.190				
	Cubic	.037	.297				

Тук отново се наблюдава модел, отговарящ за слаба ($R^2 = 0.064$), но статистически значима връзка ($p = 0.038$) при квадратична функция между зависимата променлива (VAS предоперативно) и независимата (HU mean). Последната е изразена посредством демаркираната линия на следващата корелограма.



Фигура 24 Корелограма представящ кривата на съответната квадратична функция.

Подобно на регресионния анализ с независима променлива HU min, отделянето на подгрупата на жените ($N=73$) води до отпадане на отбелязаната зависимост при квадратична функция със зависимата променлива (VAS предоперативно) ($p=0.055$)

в. Всички болни, преминали анкетиране на 3м постоперативно, без нови OVCF за този период ($N = 139$).

- i. Използвахме за независима променлива минималните стойности на костна плътност (измерени в HU) със съответните зависими: Оценка по VAS и оценка по ODI(%) на трети постоперативен месец

Таблица 18

		Всички пациенти (N=139)		Пациенти от женски пол (N=103)	
		R ²	p	R ²	p
VAS на 3ти месец от проследяването	Linear	.023	.075	.031	.074
	Inverse	.009	.275	.011	.289
	Quadratic	.025	.182	.033	.189
	Cubic	.026	.318	.033	.340
ODI(%) на 3ти месец от проследяването	Linear	.015	.152	.030	.080
	Inverse	.001	.765	.001	.788
	Quadratic	.016	.329	.031	.211
	Cubic	.021	.415	.036	.305

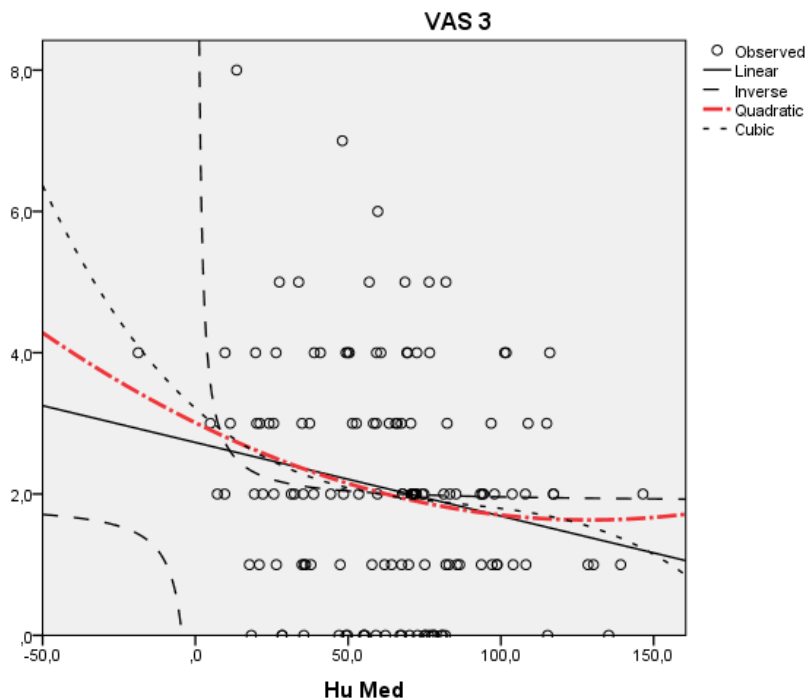
При регресионния анализ не се намери статистически значима връзка в този случай.

- iii. Използвахме за независима променлива средните стойности на костна плътност (измерени в HU) със съответните зависими: Оценка по VAS и оценка по ODI(%) на трети постоперативен месец.

Таблица 19

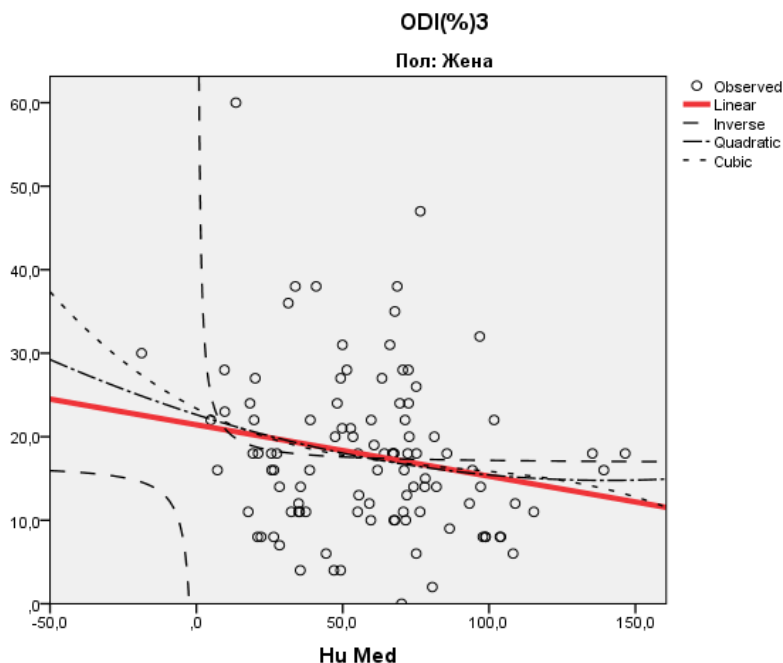
		Всички пациенти (N=139)		Пациенти от женски пол (N=103)	
		R ²	p	R ²	p
VAS на 3ти месец от проследяването	Linear	.040	.018	.056	.016
	Inverse	.017	.124	.019	.163
	Quadratic	.045	.045	.059	.047
	Cubic	.048	.084	.062	.096
ODI(%) на 3ти месец от проследяването	Linear	.022	.080	.038	.049
	Inverse	.011	.221	.014	.231
	Quadratic	.026	.175	.041	.124
	Cubic	.028	.282	.043	.227

Тук се наблюдава линейна функция, моделираща статистически значима връзка ($p = 0.018$ за всички пациенти и $p = 0.016$ за жени), като в този случай тя е изключително слаба $R^2 = 0.04$ и 0.056 съответно, както и квадратична с приблизително еквивалентна сила на корелацията.



Фигура 25

Регресионният анализ за независима HU mean, при женския контингент ($N=103$), ни извежда линейна функция, моделираща относително слаба ($R^2 = 0.038$), но статистически значителна зависимост ($p=0.049$) при зависима променлива ODI%3.



Фигура 26 Корелограма изобразяващ описаната линейна функция (червено)

с. Анализ на директния постоперативен резултат по отношение на болката (VAS) към средните и минимални стойности, измерени в HU, при всички болни (N = 139):

И в този случай осъществихме регресионния анализ при две отделни независими променливи – Средна стойност на HU (HU med) и минимална стойност на HU (HU min) отнесени към една зависима променлива – VAS на първи постоперативен ден. Резултатите останаха статистически незначими.

Таблица 20

		Независима променлива - HU (min)		Независима променлива - HU (mean)			
		R Square	p	R Square	p		
VAS постоперативен ден	Linear	.011	.360	VAS постоперативен ден	Linear	.011	.214
	Inverse	.000	.248		Inverse	.000	.893
	Quadratic	.025	.433		Quadratic	.025	.179
	Cubic	.031	.213		Cubic	.031	.233

При провеждане на съответния регресионен анализ за пациенти от женски пол (N=104) за директен постоперативен резултат не се наблюдават функции, моделиращи статистически значителна зависимост ($p=0.248$ за HU min и $p=0.386$ за HU mean).

4. Логистична регресия

Следващата основна цел на представения труд е да определи дали съществува статистически значима връзка между измерените HU(min) и HU(mean) и събитието „изтичане на цимент“. За максимална точност сме използвали данните от получените КТ образи, където съответно се наблюдават значително повече (N = 56) от отбелязаните на базата на интраоперативните флуороскопии екстравазация на РММА (N = 43).

Логистичната регресия е метод на избор при необходимост за изграждане на модел за предсказване на вероятността за настъпване на категорични резултати.

Във всички следващи подзадачи на логистичната регресия, при отделен анализ на пациентите от женски пол, не наблюдавахме промяна на коефициента за значителност „ p “, която да доведе до статистически значителна корелация, поради което представените резултати са общо за всички пациенти.

Разделихме тази част от анализа на две: 1. Общо отношение на HU(min) и HU(mean) като предиктори за възникване на изтичане (без значение от вида му). 2. Отношение на HU(min) и HU(mean) като предиктори за възникване на определен тип изтичане на РММА (От А-Е, както вече е описано).

Таблица 21

Променлива	B	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p
HU (min)	0.012	0.023	0.269	0.604
HU (mean)	0.007	0.022	0.103	0.748
Constant	-1.438	504	8.135	0.004

И двата показателя HU (min/mean) нямат предиктивна стойност за възникването на събитието „изтичане на цимент“. Като тези зависимости не достигат статистическа значимост при отделянето на подгрупата на пациенти от женски пол (N=104)

Таблица 22

Вид на наблюдаваното изтичане на цимент		В	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p
A	Intercept	-5.149	1.693	9.254	.002
	HU (min)	.042	.066	.401	.526
	HU (mean)	-.004	.062	.004	.948
B	Intercept	-2.578	.945	7.451	.006
	HU (min)	.072	.046	2.440	.118
	HU (mean)	-.047	.045	1.107	.293
C	Intercept	-4.130	1.154	12.816	.000
	HU (min)	.017	.047	.138	.711
	HU (mean)	.012	.044	.078	.780
D	Intercept	-2.115	.616	11.773	.001
	HU (min)	-.026	.028	.875	.349
	HU (mean)	.035	.026	1.774	.183
E	Intercept	-3.295	1.435	5.271	.022
	HU (min)	.096	.072	1.773	.183
	HU (mean)	-.069	.070	.961	.327

И в този случай може да твърдим, че няма статистическа зависимост между изследваните променливи и възникването на точно определен вид „изтичане на цимент“.

Отново не намираме допълнителна сила в изследваните зависимости, при отделното анализиране на пациентите от женски пол.

Същата логика приложихме при изследването на взаимовръзката между минималната и средната стойност от измерванията в HU, отнесени към вероятността за възникване на нова фрактура по време на проследяването, като в този случай сме разглеждали възникването на фрактури като общо събитие, без да разделим единичните от множеството, поради относително ниският им общ дял (N = 10) спрямо всички проследявани болни (N = 139). Трябва да се има предвид, че това са 10те пациента с новооткрити, на базата на клинична картина и образно изследване, фрактури от общо 37 незавършили 12 месеца проследяване. В групата има още 19 пациента, при които не е установена причината за прекъсване на контакт или не са завършили проследяването навреме, за да бъдат включени в окончателната статистика на представения труд.

Таблица 23

Променлива	B	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p
HU (min)	.070	.055	1.614	.204
HU (mean)	-.092	.054	2.821	.093
Intercept	-.143	.879	.027	.870

От допълнителните задачи, които си поставихме с настоящия труд, на първо място ще разгледаме статистическата зависимост между изследваните променливи HU (min/med) и степента на възникналите фрактури по Genant, както и вероятността да се наблюдава болест на Kümmell. Този анализ разделихме на 3 основни части:

- a. Разделихме фрактурите на групи – от 1 до 3, по класическата класификация на Genant, И съответно от 11-13 при наличието на болест на Kümmell, като запазваме логиката за първоначалното степенуване по Genant на базата на обективно оценена процентна редукция в сагиталния размер на тялото на прешлена.

Таблица 24 За референтна категория е използвана 1ва степен по Genant, като „най-благоприятна“

Степен на фрактурата по Genant		B	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p
2	Intercept	1.367	1.693	9.254	.002
	HU (min)	.050	.066	.401	.526
	HU (mean)	-.049	.062	.004	.948
3	Intercept	.371	.945	7.451	.006
	HU (min)	.003	.046	2.440	.118
	HU (mean)	-.005	.045	1.107	.293
11 б. на Kümmell	Intercept	-5.796	1.154	12.816	.000
	HU (min)	-.060	.047	.138	.711
	HU (mean)	.084	.044	.078	.780
12 б. на Kümmell	Intercept	.269	.616	11.773	.001
	HU (min)	.065	.028	.875	.349
	HU (mean)	-.066	.026	1.774	.183
13 б. на Kümmell	Intercept	.885	1.435	5.271	.022
	HU (min)	.041	.072	1.773	.183
	HU (mean)	-.047	.070	.961	.327

Анализът показва, че няма статистически значима връзка между стойностите на HU (mid/mean) и вероятността за възникване на точно определена по степен фрактура с или без наличие на остеонекротична кухина в структурата на съответния прешлен (болест на Kümmell).

- б. Разделихме фрактурите на групи – от 1 до 3, като в този случай не взимаме предвид наличието на синдром на Kümmell. (Т.е. класираните като 11 се добавят към 1ва степен, 12 – към втора и 13 – към трета.).

Таблица 25 За референтна категория е използвана 1ва степен по Genant, като „най-благоприятна“

Степен на фрактурата по Genant	В	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p-value	Exp(B) = odds ratio	
2	Intercept	1.769	.647	7.471	.006	
	HU (min)	.058	.030	3.773	.052	1.060
	HU (mean)	-.059	.028	4.256	.039	.943
3	Intercept	1.397	.649	4.632	.031	
	HU (min)	.023	.029	.612	.434	1.023
	HU (mean)	-.028	.028	1.048	.306	.972

Тук се наблюдава една статистически значима ($p = 0.039$) зависимост – между средната стойност при измерванията в HU и вероятността за формиране на 2ст фрактури по Genant (без да се диференцира за наличието на болест на Kümmell).

Като на базата на получената зависимост може да се твърди, че при увеличаване с 1 единица на стойността на Hu (mean) рискът от попадане в тази категория спада с 5.7% (формула: $(Exp(B)-1)*100 \Rightarrow (0.943-1)*100 = -5.7\%$).

с. Последно групирахме фрактурите само в 2 категории – такива с наличие на синдром на Kümmell (N = 35) и такива без (N = 104).

Таблица 26

Променлива	B	Стандартна грешка (S.E.)	Wald	p
HU (min)	.014	.026	.282	.595
HU (mean)	-.017	.025	.439	.508
Constant	-.707	.519	1.852	.174

Според проведеня анализ няма статистически значима зависимост между минималните и средните стойности в HU ($p = 0.535$ и $p = 0.508$ съответно) и вероятността да се наблюдава болест на Kümmell при пренебрегване на степента на фрактурата.

Продължихме с разглеждане на връзката между степента на фрактурата и възможността да се наблюдава „изтичане на цимент“, първоначално без да взимаме предвид наличието на болест на Kümmell.

Таблица 27

χ^2			
	Value	Степени на свобода	p
Pearson Chi-Square	7,880	10	.641
Likelihood Ratio	10.260	10	.418
Linear-by-Linear Association	.095	1	.758

И в този случай резултатите не достигат прага на статистическа значимост, от което може да заключим, че степента на фрактурата не е имала значение върху честотата на събитието „изтичане на цимент“.

След това разгледахме връзката между болестта на Kümmell при OVCF и събитието „изтичане на цимент“.

Таблица 28

χ^2			
	Value	Степени на свобода	p
Pearson Chi-Square	11,165 ^a	5	.048
Likelihood Ratio	16.829	5	.005
Linear-by-Linear Association	1.919	1	.166

Тук вече наблюдаваме сигнификантна връзка, като на базата на тези резултати може да твърдим, че при пациентите с данни за болест на Kümmell имаме редуциран риск от изтичане на цимент ($p = 0.048$), като при тези пациенти се наблюдават само изтичания категоризирани като D и E, които ние определяме като по-безопасни, или по-точно – криещи по-малко потенциален риск, за разлика от останалите категории A-C включително.

VII. Обсъждане

Значителното авансиране на средната възраст на населението в България, а и на световно ниво, закономерно води до увеличаване и на разпространението на остеопорозата. Широкото приложение на образните модалности на компютърната и магнитнорезонансната томография ни дават възможност по-точно и по-бързо да диагностицираме една от основните прояви на това заболяване – остеопоротичните компресионни вертебрални фрактури. Проява, която в исторически аспект е била често пренебрегвана, поради относително неспецифичният си клиничен ход.

Вертебропластиката е добре установен метод за третиране на голям спектър от спинална патология – вертебрални хемангиоми, остеолитични неоплазми, травматични компресионни фрактури и фрактури с нетравматично, или по-точно, минимално травматична етиология, каквито са OVCF.

Процедурата е претърпяла многократни ревизии по отношение не само на оперативна техника, но и физико-химичните свойства на приложения костен цимент. Комбинацията от оптимален транспедикуларен достъп и PMMA с висока плътност, които са стандарт в днешната практика, правят усложненията свързани с изтичането на костен цимент изключително редки. Въпреки относително честото наблюдаване на това събитие.

Лесното приложение на процедурата, малкият процент на реални усложнения и изразеният директен ефект от провеждането ѝ води до изключително бързото ѝ популяризиране, като тенденцията през последните 15 години е за значително увеличаване на броя процедури по вертебропластика, които се провеждат. В своята монография „Остеопоротични и патологични вертебрални фрактури. Техники за аугментация“ проф. Каракостов анализира 10 годишен опит в КНХ към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“ на базата на 1303 интервенционални процедури за перкутанна вертебро- и кифопластика(1). За периода на изготвяне на текущия дисертационен труд от началото на 2018г до юни месец 2022г, на територията на същата клиника, са проведени повече от 1025 процедури на вертебропластика, изключвайки кифопластика. Този ръст с приблизително 150% отговаря на глобалната тенденция това минимално инвазивно лечение да бъде прилагано все по-често.

В световната литература съществува значителна, на моменти диагонална, противопоставеност между пропонентите и антагонистите на тази толкова разпространена процедура. Както вече разгледахме, повечето автори остават на мнението, че рVPL е напълно приемлива терапевтична стъпка в лечението на пациентите с OVCF, когато оптималното консервативно лечение не е успяло да доведе до адекватен контрол над болката.

Наличието на неблагоприятен терапевтичен резултат при отделни случаи не е феномен, уникален за рVPL. Световният, националният, локалният и личният опит показват, че правилната селекция на пациентите и оптимизиране на хирургичната техника са, може би, най-съществени за да се намалят тези случаи до минимум. Въпреки това е императивно да се търсят допълнителни предиктори за успеха и усложненията от тази процедура.

Изтичането на костен цимент извън прешлена се случва най-често през венозната дистрибуция на плексуса на Watson и/или кортикални дефекти по повърхността на тялото му. Наличните в литературата данни свързващи ниската костна минерална плътност, установена от DXA с повишен риск от такава екстравазация (123), както и връзката между BMD и способността на цимента да диспергира равномерно в тялото на прешлена (122) са предпоставки да смятаме, че костната плътност е предикативен фактор за проява на най-честото „усложнение“ на процедурата, но и за евентуалния ѝ терапевтичен ефект.

Глобално DXA и съответната измерена BMD си остават златен стандарт за диагноза на остеопорозата, но в ежедневната ни практика, изключително малко от пациентите, които презентират в амбулаторията с клинични и образни данни за OVCF са с предходно проведен DXA за установяване на BMD и насочено лечение на остеопорозата. В текущото проучване едва 28 (около 1/4) пациентки от женски пол и нито един от пациентите от мъжки пол бяха приети с проведен DXA. За сравнение повече от половината (N=78) имаха вече осъществен КТ на съответния вертебрален сегмент. Клинично и статистически е доказана съпоставимостта между BMD от DXA и средно измерените стойности в НУ от кКТ(111,153,177). На базата на тези установени зависимости взехме решение да проведем представеното проучване.

Към моментът на завършването на литературния обзор не ни е известен друга научен труд в световната литература, който да изследва зависимостите между количествените измервания на костната плътност, получени от КТ и резултатите/усложненията от pVPL при пациенти с OVCF.

Резултатите ни показват, че съществува корелация между ниските средни стойности на костната плътност и по-слаб резултат по отношение контрол на болката (VAS) от процедурата на 3 месеца след провеждането ѝ ($r=-0.201/p=0.018$), като тази зависимост остава статистически незначителна на края на проследяването. Ниската костна плътност измерена с DXA е известен, отрицателен, прогностичен фактор по отношение на контрола на болката, като други цитирани в литературата са: възраст на пациента, продължителност на оплакванията преди оперативната намеса, количество на приложения костен цимент по време на процедурата и др.(27,130,138).

За разлика от предходни доклади, асоцииращи ниската костна минерална плътност (BMD) с по-висок риск от изтичане на костния цимент (123), нашият протокол с приложение на кКТ денситометрия не показва наличие на такава зависимост. Въпреки че не можем да твърдим със сигурност, защо съществува такова несъответствие, повечето автори приемат, че основна роля в предопределянето на риска за изтичане на цимент играят: вискозитет на приложения костен цимент, степен на фрактурата, дефекти на кортикалните повърхности на прешлена, наличие на IVCs (болест на Kümmell), и морфологията на дисперсия на PMMA при провеждане на процедурата(6,47,166,183,187,188). От друга страна, трябва да се има предвид, че в практиката все още не е изведена публикация с достатъчно висока доказателствена и клинична тежест, която да наложи стандарт за приложеното количество PMMA на базата на степен на фрактурата и интервенирания сегмент и повечето публикации са ретроспективни анализи базирани върху отделни серии пациенти(117,135,138). Желанието на всеки от нас да постигне максимално задоволителни флуорографски резултати може би играе по-значителна роля за натрупването на тези „усложнения“ от колкото всички други, които изброихме.

Относително малкият брой на пациентите в това проучване намалява статистическата му точност, необходими са значително по-обемни проспективни серии за да можем с по-голяма сигурност да потвърдим или отхвърлим наблюдаваните зависимости. На базата на

представените данни не можем да направим препоръки, които да бъдат адекватно интегрирани в ежедневната клинична практика.

Като допълнителни недостатъци трябва да упоменем: това е проучване проведено в един център, което го прави податливо на *observational bias*. Инструментите, използвани за оценка на благосъстоянието на пациента и успехът на процедурата (VAS и ODI), са предимно субективни и податливи на *reporting biases*

VIII. Изводи

1. Потвърдихме наблюденията, че вертебропластиката е процедура с висок профил на успех по отношение контрола на болката при минимално реални усложнения (0 в текущата серия, под 1% в световната литература)
2. Резултатите от лечението показаха стабилност по време на предвиденото проследяване, като отклоненията от тази тенденция се дължеше основно на новопоявили се OVCF или други нокси.
3. Стойностите на костната плътност в HU от кКТ измерванията не показаха асоциация с повишен риск от изтичане на цимент като следствие от процедурата.
4. Усреднената стойност на HU получени от кКТ измервания показаха статистически зависима корелация с резултатите по отношение на контрол на болката (VAS) при оценката на 3 месец от проследяването.
5. На базата на текущите данни не можем да препоръчаме използването на количествена КТ денситометрия като предиктор за успеха и усложненията при pVPL.
6. Наличието на интравертебрална кухина (IVC или болест на Kümmell) в структурата на интервенирания прешлен е предиктор за по-добър директен ефект от лечението и по-редки усложнения свързани с изтичането на цимент
7. При пациенти, с наличие на образни данни за болест на Kümmell, проведената вертебропластики доведе да директна, доказана посредством КТ редуция на кифотичната деформация в съответния сегмент. Необходимо е допълнително проследяване на по-късен етап за да се установи трайността на тези резултати.

IX. Самооценка на приносите и публикации във връзка с темата

A. Самооценка на приносите:

1. Направено е първото, в световен мащаб, проспективно проучване, анализиращо връзката на костната плътност при пациентите, получена като стойности в HU от мултидетекторни КТ скенеграми и ефектът и усложненията на процедурата перкутанна вертебропластика.

2. Анализирахме и дефинирахме подгрупа от пациенти (болест на Kümmell), при които ефектът от лечението е със значителни предимства, не само на базата на оценката по субективните скали, но и на базата на морфологично доказани промени в интервенираните прешлени.

3. Изследвахме влиянието на отделните фактори влияещи върху изтичането на цимент по време на процедурата, като отхвърлихме ниската костна плътност и висока степен на фрактурата като сенсibiliзиращи фактори за това усложнение.

В. Публикации във връзка с темата на дисертацията

1. **Yankov D.** Bussarsky A, Karakostov V, Sirakov A, Ferdinandov D. Evaluation of multidetector CT Hounsfield unit measurements as a predictor of efficacy and complications in percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures. – Frontiers in Medicine, section Family Medicine and Primary Care manuscript accepted for publication
2. **Yankov D.** Ferdinandov D, Bussarsky A, Karakostov V. VERTEBROPLASTY, KYPHOPLASTY OR CONSERVATIVE TREATMENT OF OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES. REVIEW OF THE LITERATURE. Българска Неврохирургия. 2019;24(1–2):43–9.
3. **Yankov D.** Bussarsky A, Ferdinandov D, Karakostov V. COMPARISON OF QUANTITATIVE CT-OSTEODENSITOMETRY AND DXA BONE MINERAL DENSITY ESTIMATION IN PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES. Българска Неврохирургия. 2021;26(1–2):38–44

Х. Библиография:

1. Каракостов, В. Остеопоротични и патологични вертебрални фрактури. Перкутанни техники за аугментация. [Internet]. 1st ed. Sofia: Мултипринт ООД; 2019. 256 p.
2. Aebi M. Vertebroplasty: about sense and nonsense of uncontrolled “controlled randomized prospective trials”. *Eur Spine J.* 2009;18:1247–8.
3. Alawi M, Begum A, Harraz M, Alawi H, Bamagos S, Hafiz L. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) Scan Versus Computed Tomography for Bone Density Assessment. 2021;
4. Alvarez L, Alcaraz M, Pérez-Higueras A, Granizo JJ, de Miguel I, Rossi RE, et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine.* 2006;31:1113–8.
5. Angeli A, Guglielmi G, Dovic A, Capelli G, de Feo D, Giannini S, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone.* 2006;39:253–9.
6. Anselmetti GC, Zoarski G, Manca A, Masala S, Eminefendic H, Russo F, et al. Percutaneous vertebroplasty and bone cement leakage: clinical experience with a new high-viscosity bone cement and delivery system for vertebral augmentation in benign and malignant compression fractures. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2008;31:937–47.
7. Armsen N, Boszczyk B. Vertebro-/Kyphoplasty History, Development, Results. *Eur J Trauma.* 2005;31:433–41.
8. Bauer JS, Henning TD, Müller D, Lu Y, Majumdar S, Link TM. Volumetric quantitative CT of the spine and hip derived from contrast-enhanced MDCT: conversion factors. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1294–301.
9. Belkoff SM, Maroney M, Fenton DC, Mathis JM. An in vitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty. *Bone.* 1999;25:23S-26S.
10. Belkoff SM, Mathis JM, Erbe EM, Fenton DC. Biomechanical evaluation of a new bone cement for use in vertebroplasty. *Spine.* 2000;25:1061–4.

11. Belkoff SM, Mathis JM, Jasper LE, Deramond H. The biomechanics of vertebroplasty. The effect of cement volume on mechanical behavior. *Spine*. 2001;26:1537–41.
12. Belkoff SM, Molloy S. Temperature measurement during polymerization of polymethylmethacrylate cement used for vertebroplasty. *Spine*. 2003;28:1555–9.
13. Bhandari M, Richards RR, Sprague S, Schemitsch EH. The quality of reporting of randomized trials in the *Journal of Bone and Joint Surgery* from 1988 through 2000. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84:388–96.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809–22.
15. Bostrom MP, Lane JM. Future directions. Augmentation of osteoporotic vertebral bodies. *Spine*. 1997;22:38S-42S.
16. Boszczyk B. Volume matters: a review of procedural details of two randomised controlled vertebroplasty trials of 2009. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2010;19:1837–40.
17. Boutroy S, Khosla S, Sornay-Rendu E, Zanchetta MB, McMahon DJ, Zhang CA, et al. Microarchitecture and Peripheral BMD are Impaired in Postmenopausal White Women With Fracture Independently of Total Hip *T*-Score: An International Multicenter Study: IMPAIRED MICROARCHITECTURE IN FRACTURED WOMEN INDEPENDENT OF HIP BMD. *J Bone Miner Res*. 2016;31:1158–66.
18. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med*. 2007;357:2277–84.
19. Brower AC, Downey EF. Kümmell disease: report of a case with serial radiographs. *Radiology*. 1981;141:363–4.
20. Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:557–68.

21. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res.* 2007;22:465–75.
22. Burke CJ, Didolkar MM, Barnhart HX, Vinson EN. The use of routine non density calibrated clinical computed tomography data as a potentially useful screening tool for identifying patients with osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016;13:135–40.
23. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:305–10.
24. Cauley JA, Palermo L, Vogt M, Ensrud KE, Ewing S, Hochberg M, et al. Prevalent Vertebral Fractures in Black Women and White Women. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1458–67.
25. Chen C, Bian J, Zhang W, Zhang W, Zhao C, Wei H. Unilateral versus bilateral vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral compression fractures. *J Spinal Disord Tech.* 2014;27:E301-304.
26. Chen W-J, Kao Y-H, Yang S-C, Yu S-W, Tu Y-K, Chung K-C. Impact of cement leakage into disks on the development of adjacent vertebral compression fractures. *J Spinal Disord Tech.* 2010;23:35–9.
27. Chen Y, Zhang H, Chen H, Ou Z, Fu Y, Zhang J. Comparison of the effectiveness and safety of unilateral and bilateral percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e28453.
28. Chia KK, Haron J, Nik Malek NFS. Accuracy of Computed Tomography Attenuation Value of Lumbar Vertebra to Assess Bone Mineral Density. *Malays J Med Sci MJMS.* 2021;28:41–50.
29. Chiarotto A, Maxwell LJ, Ostelo RW, Boers M, Tugwell P, Terwee CB. Measurement Properties of Visual Analogue Scale, Numeric Rating Scale, and Pain Severity Subscale of the Brief Pain Inventory in Patients With Low Back Pain: A Systematic Review. *J Pain.* 2019;20:245–63.

30. Choi MK, Kim SM, Lim JK. Diagnostic efficacy of Hounsfield units in spine CT for the assessment of real bone mineral density of degenerative spine: correlation study between T-scores determined by DEXA scan and Hounsfield units from CT. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158:1421–7.
31. Clark W, Bird P, Gonski P, Diamond TH, Smerdely P, McNeil HP, et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016;388:1408–16.
32. Cleveland DA. Interspace reconstruction and spinal stabilization after disc removal. *Lancet* 76:10, 1956.
33. Cohen A, Foldes AJ, Hiller N, Simanovsky N, Szalat A. Opportunistic screening for osteoporosis and osteopenia by routine computed tomography scan: A heterogeneous, multiethnic, middle-eastern population validation study. *Eur J Radiol*. 2021;136:109568.
34. Cooper C, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1992;7:221–7.
35. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1992;2:285–9.
36. Cotten A, Dewatre F, Cortet B, Assaker R, Leblond D, Duquesnoy B, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastases and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methyl methacrylate at clinical follow-up. *Radiology*. 1996;200:525–30.
37. Danilewicz-Stysiak Z. Experimental investigations on the cytotoxic nature of methyl methacrylate. *J Prosthet Dent*. 1980;44:13–6.
38. Darrason R. Place de la vertebroplastie percutanee acrylique dans le traite-ment des hemangiomes vertebraux agressifs. Doctoral Thesis (Medicine).Universite de Picardie, October 26, 1988.
39. De Laet CEDH, Pols HAP. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14:171–9.

40. De Vrind HH, Wondergem J, Haveman J. Hyperthermia-induced damage to rat sciatic nerve assessed in vivo with functional methods and with electrophysiology. *J Neurosci Methods*. 1992;45:165–74.
41. Debussche-Depriester C, Deramond H, Fardellone P, Heleg A, Sebert JL, Cartz L, et al. Percutaneous vertebroplasty with acrylic cement in the treatment of osteoporotic vertebral crush fracture syndrome. In: du Boulay G, Molyneux A, Moseley I, editors. *Proceedings of the XIV Symposium Neuroradiologicum*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1991. p. 149–52.
42. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2005;20:557–63.
43. DeLong MR, Hughes DB, Blau JA, Hollenbeck ST. Publication Bias and the Under-Reporting of Complications in the Literature: Have We Dug Our Own Pay-for-Performance Grave? *Plast Reconstr Surg*. 2014;134:42–3.
44. Deramond H, Wright NT, Belkoff SM. Temperature elevation caused by bone cement polymerization during vertebroplasty. *Bone*. 1999;25:17S-21S.
45. Diamond TH, Bryant C, Browne L, Clark WA. Clinical outcomes after acute osteoporotic vertebral fractures: a 2-year non-randomised trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Med J Aust*. 2006;184:113–7.
46. Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med*. 2003;114:257–65.
47. Ding J, Zhang Q, Zhu J, Tao W, Wu Q, Chen L, et al. Risk factors for predicting cement leakage following percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures. *Eur Spine J*. 2016;25:3411–7.
48. Do HM. Magnetic resonance imaging in the evaluation of patients for percutaneous vertebroplasty. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. 2000;11:235–44.
49. Dupuy DE, Palmer WE, Rosenthal DI. Vertebral fluid collection associated with vertebral collapse. *AJR Am J Roentgenol*. 1996;167:1535–8.

50. Eck J, Nachtigall D, Humphreys S, Hodges S. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Orthop Phys Rehabil Publ.* 2008;8.
51. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003;111:1221–30.
52. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2008;101:605–17.
53. Elarjani T, Warner T, Nguyen K, Nguyen S, Urakov TM. Quantifying Bone Quality Using Computed Tomography Hounsfield Units in the Mid-sagittal View of the Lumbar Spine. *World Neurosurg.* 2021;151:e418–25.
54. Elffors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, et al. The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 1994;4:253–63.
55. Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis. A Randomised Sham Controlled Trial of Vertebroplasty for Painful Chronic Osteoporotic Vertebral Fractures [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01963039); 2020 Nov. Report No.: NCT01963039.
56. Emkey GR, Epstein S. Secondary osteoporosis: Pathophysiology & diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28:911–35.
57. Eswaran S, Gupta A, Adams M, Keaveny T. Cortical and Trabecular Load Sharing in the Human Vertebral Body. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2006;21:307–14.
58. Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. *Spine.* 2000;25:2940–52; discussion 2952.
59. Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine.* 2011;14:561–9.

60. Firanesco CE, de Vries J, Lodder P, Venmans A, Schoemaker MC, Smeets AJ, et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): randomised sham controlled clinical trial. *BMJ*. 2018;k1551.
61. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. [Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty]. *Neurochirurgie*. 1987;33:166–8.
62. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New Technologies in Spine: Kyphoplasty and Vertebroplasty for the Treatment of Painful Osteoporotic Compression Fractures. *Spine*. 2001;26:1511–5.
63. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8:1137–48.
64. Gill JB. Comparing Pain Reduction Following Kyphoplasty and Vertebroplasty for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures. *Pain Physician*. 2007;4;10:583–90.
65. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *J Nucl Med Technol*. 2007;35:115–28; quiz 129–30.
66. Guglielmi G, Floriani I, Torri V, Li J, van Kuijk C, Genant HK, et al. Effect of spinal degenerative changes on volumetric bone mineral density of the central skeleton as measured by quantitative computed tomography. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2005;46:269–75.
67. Guo Z, Wang W, Gao W-S, Gao F, Wang H, Ding W-Y. Comparison the clinical outcomes and complications of high-viscosity versus low-viscosity in osteoporotic vertebral compression fractures. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8936.
68. Harrington KD, Sim FH, Enis JE, Johnston JO, Diok HM, Gristina AG. Methylmethacrylate as an adjunct in internal fixation of pathological fractures. Experience with three hundred and seventy-five cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1976;58:1047–55.
69. Harrington PR. The history and development of Harrington instrumentation. *Clin Orthop*. 1973;110–2.
70. Heini PF, Berlemann U, Kaufmann M, Lippuner K, Fankhauser C, van Landuyt P. Augmentation of mechanical properties in osteoporotic vertebral bones--a biomechanical

investigation of vertebroplasty efficacy with different bone cements. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2001;10:164–71.

71. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.

72. Hiwatashi A, Moritani T, Numaguchi Y, Westesson P-L. Increase in Vertebral Body Height after Vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:185–9.

73. Hochmuth K, Proschek D, Schwarz W, Mack M, Kurth AA, Vogl TJ. Percutaneous vertebroplasty in the therapy of osteoporotic vertebral compression fractures: a critical review. *Eur Radiol.* 2006;16:998–1004.

74. Hopkins TJ, Eggington S, Quinn M, Nichols-Ricker CI. Cost-effectiveness of balloon kyphoplasty and vertebroplasty versus conservative medical management in the USA. *Osteoporos Int.* 2020;31:2461–71.

75. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and Kyphoplasty: A Systematic Review of 69 Clinical Studies: *Spine.* 2006;31:1983–2001.

76. Irsal M, Nurbaiti, Mukhtar AN, Jauhari A, Winarno G. Variation kVp and mAs on CT scan image quality using standard phantom. In Surakarta, Indonesia; 2020. p. 020039.

77. Jasper LE, Deramond H, Mathis JM, Belkoff SM. Material properties of various cements for use with vertebroplasty. *J Mater Sci Mater Med.* 2002;13:1–5.

78. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM, Kallmes DF, Cloft HJ, Dion JE. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18:1897–904.

79. Jin YJ, Yoon SH, Park K-W, Chung SK, Kim K-J, Yeom JS, et al. The volumetric analysis of cement in vertebroplasty: relationship with clinical outcome and complications. *Spine.* 2011;36:E761-772.

80. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2006;17:1726–33.
81. Jun DS, An BK, Yu CH, Hwang KH, Paik JW. Practical Use of Bone Scan in Patients with an Osteoporotic Vertebral Compression Fracture. *J Korean Med Sci*. 2015;30:194–8.
82. Kado D, Huang M, Karlamangla A, Cawthon P, Katzman W, Hillier T, et al. Factors Associated With Kyphosis Progression in Older Women: 15 years experience in the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2013;28:179–87.
83. Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, et al. A Randomized Controlled Trial of Vertebroplasty for Osteoporotic Spine Fractures. *N Engl J Med*. 2009;361:569–79.
84. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1994;4:368–81.
85. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster J-Y, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2008;19:399–428.
86. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*. 2008;19:385–97.
87. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 1994;9:1137–41.
88. Khoo BCC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V, et al. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2009;20:1539–45.
89. Kim KJ, Kim DH, Lee JI, Choi BK, Han IH, Nam KH. Hounsfield Units on Lumbar Computed Tomography for Predicting Regional Bone Mineral Density. *Open Med*. 2019;14:545–51.

90. Kim M-H, Lee AS, Min S-H, Yoon S-H. Risk Factors of New Compression Fractures in Adjacent Vertebrae after Percutaneous Vertebroplasty. *Asian Spine J.* 2011;5:180–7.
91. Kim SH, Kang HS, Choi J -A., Ahn JM. Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol.* 2004;45:440–5.
92. Kim YW, Kim JH, Yoon SH, Lee JH, Lee C-H, Shin CS, et al. Vertebral bone attenuation on low-dose chest CT: quantitative volumetric analysis for bone fragility assessment. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA.* 2017;28:329–38.
93. Kim YJ, Lee JW, Park KW, Yeom J-S, Jeong HS, Park JM, et al. Pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral compression fractures: incidence, characteristics, and risk factors. *Radiology.* 2009;251:250–9.
94. Kim YJ, Chae SU, Kim GD, Park KH, Lee YS, Lee HY. Radiographic Detection of Osteoporotic Vertebral Fracture without Collapse. *J Bone Metab.* 2013;20:89–94.
95. Kirilova E, Johansson H, Kirilov N, Vladeva S, Petranova T, Kolarov Z, et al. Epidemiology of hip fractures in Bulgaria: development of a country-specific FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2020;15:28.
96. Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, Jansen FH, Tielbeek AV, Blonk MC, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2010;376:1085–92.
97. Klimpel V. [Our surgical heritage. Hermann Kümmell (1852-1937)]. *Zentralbl Chir.* 1987;112:589–92.
98. Knoeller SM, Seifried C. Historical perspective: history of spinal surgery. *Spine.* 2000;25:2838–43.
99. Kohan EM, Nemani VM, Hershman S, Kang DG, Kelly MP. Lumbar computed tomography scans are not appropriate surrogates for bone mineral density scans in primary adult spinal deformity. *Neurosurg Focus.* 2017;43:E4.

100. Kolanu N, Silverstone EJ, Ho BH, Pham H, Hansen A, Pauley E, et al. Clinical Utility of Computer-Aided Diagnosis of Vertebral Fractures From Computed Tomography Images. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2020;35:2307–12.
101. Komemushi A, Tanigawa N, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Sawada S. Percutaneous Vertebroplasty for Compression Fracture: Analysis of Vertebral Body Volume by CT Volumetry. *Acta Radiol*. 2005;46:276–9.
102. Krueger A, Bliemel C, Zettl R, Ruchholtz S. Management of pulmonary cement embolism after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of the literature. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc*. 2009;18:1257–65.
103. Kushchayev SV, Wiener PC, Teytelboym OM, Arrington JA, Khan M, Preul MC. Percutaneous Vertebroplasty: A History of Procedure, Technology, Culture, Specialty, and Economics. *Neuroimaging Clin N Am*. 2019;29:481–94.
104. Kwee MM, Ho Y-H, Rozen WM. The Prone Position During Surgery and its Complications: A Systematic Review and Evidence-Based Guidelines. *Int Surg*. 2015;100:292–303.
105. Lapras C, Mottolise C, Deruty R, Lapras C, Remond J, Duquesnel J. [Percutaneous injection of methyl-metacrylate in osteoporosis and severe vertebral osteolysis (Galibert's technic)]. *Ann Chir*. 1989;43:371–6.
106. Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, Bergot C, Mazess RB. Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiology*. 1986;159:463–6.
107. Layton KF, Thielen KR, Koch CA, Luetmer PH, Lane JI, Wald JT, et al. Vertebroplasty, first 1000 levels of a single center: evaluation of the outcomes and complications. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:683–9.
108. Lee BG, Choi J-H, Kim D-Y, Choi WR, Lee SG, Kang C-N. Risk factors for newly developed osteoporotic vertebral compression fractures following treatment for osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine J Off J North Am Spine Soc*. 2019;19:301–5.

109. Lee B-J, Koo H-W, Yoon SW, Sohn M-J. Usefulness of Trabecular CT Attenuation Measurement of Lumbar Spine in Predicting Osteoporotic Compression Fracture: Is the L4 Trabecular Region of Interest Most Relevant? *Spine*. 2021;46:175.
110. Lee K-A, Hong S, Lee S, Cha I, Kim B, Kang E. Analysis of adjacent fracture after percutaneous vertebroplasty: does intradiscal cement leakage really increase the risk of adjacent vertebral fracture? *Skeletal Radiol*. 2011;
111. Lee S, Chung CK, Oh SH, Park SB. Correlation between Bone Mineral Density Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Hounsfield Units Measured by Diagnostic CT in Lumbar Spine. *J Korean Neurosurg Soc*. 2013;54:384.
112. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:68–71.
113. Leeson MC, Lippitt SB. Thermal aspects of the use of polymethylmethacrylate in large metaphyseal defects in bone. A clinical review and laboratory study. *Clin Orthop*. 1993;239–45.
114. Li Y-L, Wong K-H, Law MW-M, Fang BX-H, Lau VW-H, Vardhanabuti VV, et al. Opportunistic screening for osteoporosis in abdominal computed tomography for Chinese population. *Arch Osteoporos*. 2018;13:76.
115. Lim J, Choi S-W, Youm J-Y, Kwon H-J, Kim S-H, Koh H-S. Posttraumatic Delayed Vertebral Collapse : Kummell’s Disease. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61:1–9.
116. Lim T-H, Brebach GT, Renner SM, Kim W-J, Kim JG, Lee RE, et al. Biomechanical evaluation of an injectable calcium phosphate cement for vertebroplasty. *Spine*. 2002;27:1297–302.
117. Limthongkul W, Karaikovic EE, Savage JW, Markovic A. Volumetric analysis of thoracic and lumbar vertebral bodies. *Spine J*. 2010;10:153–8.
118. Lin EP, Ekholm S, Hiwatashi A, Westesson P-L. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:175–80.

119. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285:320–3.
120. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger Ph. Incidence and Direct Medical Costs of Hospitalizations due to Osteoporotic Fractures in Switzerland. *Osteoporos Int*. 1997;7:414–25.
121. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: the development of a questionnaire for quality of life by the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7:36–8.
122. Liu J, Liu Z, Luo J, Gong L, Cui Y, Song Q, et al. Influence of vertebral bone mineral density on total dispersion volume of bone cement in vertebroplasty. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14941.
123. Liu S, Li H, Wang D, Qi X. Low Bone Mineral Density Promotes Cement Leakage in Vertebra with Compression Fracture After Percutaneous Vertebroplasty. *J Biomater Tissue Eng*. 2017;7:1355–9.
124. Lorbergs AL, O'Connor GT, Zhou Y, Trivison TG, Kiel DP, Cupples LA, et al. Severity of Kyphosis and Decline in Lung Function: The Framingham Study. *J Gerontol Ser A*. 2017;72:689–94.
125. Lu K, Liang C-L, Hsieh C-H, Tsai Y-D, Chen H-J, Liliang P-C. Risk Factors of Subsequent Vertebral Compression Fractures After Vertebroplasty. *Pain Med*. 2012;13:376–82.
126. Luetmer MT, Bartholmai BJ, Rad AE, Kallmes DF. Asymptomatic and unrecognized cement pulmonary embolism commonly occurs with vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32:654–7.
127. Lyritis GP, Mayasis B, Tsakalacos N, Lambropoulos A, Gazi S, Karachalios Th, et al. The natural history of the osteoporotic vertebral fracture. *Clin Rheumatol*. 1989;8:66–9.
128. Martin DJ, Rad AE, Kallmes DF. Prevalence of extravertebral cement leakage after vertebroplasty: procedural documentation versus CT detection. *Acta Radiol*. 2012;53:569–72.

129. Martin RCG, Brennan MF, Jaques DP. Quality of complication reporting in the surgical literature. *Ann Surg*. 2002;235:803–13.
130. Martinčič D, Brojan M, Kosel F, Štern D, Vrtovec T, Antolič V, et al. Minimum cement volume for vertebroplasty. *Int Orthop*. 2015;39:727–33.
131. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone*. 2017;104:66–72.
132. Mathis JM, Ortiz AO, Zoarski GH. Vertebroplasty versus kyphoplasty: a comparison and contrast. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25:840–5.
133. Matsumoto M, Okada E, Kaneko Y, Ichihara D, Watanabe K, Chiba K, et al. Wedging of vertebral bodies at the thoracolumbar junction in asymptomatic healthy subjects on magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat SRA*. 2011;33:223–8.
134. Mjöberg B, Pettersson H, Rosenqvist R, Rydholm A. Bone cement, thermal injury and the radiolucent zone. *Acta Orthop Scand*. 1984;55:597–600.
135. Molloy S, Mathis JM, Belkoff SM. The effect of vertebral body percentage fill on mechanical behavior during percutaneous vertebroplasty. *Spine*. 2003;28:1549–54.
136. Movrin I. Adjacent level fracture after osteoporotic vertebral compression fracture: a nonrandomized prospective study comparing balloon kyphoplasty with conservative therapy. *Wien Klin Wochenschr*. 2012;124:304–11.
137. Naul LG, Peet GJ, Maupin WB. Avascular necrosis of the vertebral body: MR imaging. *Radiology*. 1989;172:219–22.
138. Nieuwenhuijse MJ, Bollen L, van Erkel AR, Dijkstra PDS. Optimal Intravertebral Cement Volume in Percutaneous Vertebroplasty for Painful Osteoporotic Vertebral Compression Fractures: *Spine*. 2012;37:1747–55.
139. Noonan P. Randomized Vertebroplasty Trials: Bad News or Sham News? *Am J Neuroradiol*. 2009;30:1808–9.
140. Panjabi MM, Hopper W, White A a. I, Keggi KJ. Posterior Spine Stabilization with Methylmethacrylate: Biomechanical Testing of a Surgical Specimen. *Spine*. 1977;2:241–7.

141. Patel AA, Vaccaro AR, Martyak GG, Harrop JS, Albert TJ, Ludwig SC, et al. Neurologic deficit following percutaneous vertebral stabilization. *Spine*. 2007;32:1728–34.
142. Pedicelli A, Lozupone E, Gatto A, Gulino P, D'Argento F, Capozzi A, et al. Vertebra plana: reappraisal of a contraindication to percutaneous vertebroplasty. *Eur J Radiol*. 2013;82:2303–8.
143. Phillips FM, Todd Wetzel F, Lieberman I, Campbell-Hupp M. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine*. 2002;27:2173–8; discussion 2178-2179.
144. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, Lauder T, Bruce RJ, Summers RM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26:2194–203.
145. Pirayesh Islamian J, Garoosi I, Abdollahi Fard K, Abdollahi MR. Comparison between the MDCT and the DXA scanners in the evaluation of BMD in the lumbar spine densitometry. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016;47:961–7.
146. Pitton MB, Herber S, Bletz C, Drees P, Morgen N, Koch U, et al. CT-guided vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures: incidence of secondary fractures and impact of intradiscal cement leakages during follow-up. *Eur Radiol*. 2008;18:43–50.
147. Poolman RW, Struijs PAA, Krips R, Sierevelt IN, Lutz KH, Bhandari M. Does a 'Level I Evidence' rating imply high quality of reporting in orthopaedic randomised controlled trials? *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:44.
148. Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med*. 1997;103:30S-42S; discussion 42S-43S.
149. Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen J. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine*. 2009;34:1349–54.

150. Ryu KS, Park CK, Kim MC, Kang JK. Dose-dependent epidural leakage of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg.* 2002;96:56–61.
151. Schildhauer TA, Bennett AP, Wright TM, Lane JM, O’Leary PF. Intravertebral body reconstruction with an injectable in situ-setting carbonated apatite: biomechanical evaluation of a minimally invasive technique. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1999;17:67–72.
152. Schnell S, Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, Kates SL. The 1-Year Mortality of Patients Treated in a Hip Fracture Program for Elders. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2010;1:6–14.
153. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, Buchholz AL, Au AG. Hounsfield Units for Assessing Bone Mineral Density and Strength: A Tool for Osteoporosis Management. *J Bone Jt Surg.* 2011;93:1057–63.
154. Scoville WB, Palmer AH, Samra K, Chong G. The use of acrylic plastic for vertebral replacement or fixation in metastatic disease of the spine. Technical note. *J Neurosurg.* 1967;27:274–9.
155. Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 1991;115:837–42.
156. Seppäläinen AM, Rajaniemi R. Local neurotoxicity of methyl methacrylate among dental technicians. *Am J Ind Med.* 1984;5:471–7.
157. Siddall PJ, Cousins MJ. Spinal pain mechanisms. *Spine.* 1997;22:98–104.
158. Silva MJ, Keaveny TM, Hayes WC. Computed tomography-based finite element analysis predicts failure loads and fracture patterns for vertebral sections. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 1998;16:300–8.
159. Smith JA, Vento JA, Spencer RP, Tendler BE. Aortic calcification contributing to bone densitometry measurement. *J Clin Densitom Off J Int Soc Clin Densitom.* 1999;2:181–3.

160. Stallenberg B, Madani A, Burny F, Gevenois PA. The Vacuum Phenomenon: A CT Sign of Nonunited Fracture. *Am J Roentgenol*. 2001;176:1161–4.
161. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2004;15:323–8.
162. Sun H, Li C. Comparison of unilateral and bilateral percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg*. 2016;11:156.
163. Sun Y-C, Teng MMH, Yuan W-S, Luo C-B, Chang F-C, Lirng J-F, et al. Risk of post-vertebroplasty fracture in adjacent vertebral bodies appears correlated with the morphologic extent of bone cement. *J Chin Med Assoc*. 2011;74:357–62.
164. THEODOROU DJ. The intravertebral vacuum cleft sign. *Intravertebral Vac Cleft Sign*. 2001;221:787–8.
165. Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC, Levine AM, Belkoff SM. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fractures. *Spine*. 1999;24:1772–6.
166. Tomé-Bermejo F, Piñera AR, Duran-Álvarez C, Román BL-S, Mahillo I, Alvarez L, et al. Identification of Risk Factors for the Occurrence of Cement Leakage During Percutaneous Vertebroplasty for Painful Osteoporotic or Malignant Vertebral Fracture: *Spine*. 2014;39:E693–700.
167. Tomita S, Kin A, Yazu M, Abe M. Biomechanical evaluation of kyphoplasty and vertebroplasty with calcium phosphate cement in a simulated osteoporotic compression fracture. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc*. 2003;8:192–7.
168. Trout AT, Kallmes DF, Kaufmann TJ. New fractures after vertebroplasty: adjacent fractures occur significantly sooner. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27:217–23.
169. Venmans A, Klazen CA, Lohle PNM, Mali WP, van Rooij WJ. Natural history of pain in patients with conservatively treated osteoporotic vertebral compression fractures: results from VERTOS II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:519–21.

170. Venmans A, Lohle PNM, van Rooij WJ. Pain course in conservatively treated patients with back pain and a VCF on the spine radiograph (VERTOS III). *Skeletal Radiol.* 2014;43:13–8.
171. Voormolen MHJ, Mali WPTM, Lohle PNM, Fransen H, Lampmann LEH, van der Graaf Y, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:555–60.
172. Wang H-K, Lu K, Liang C-L, Weng H-C, Wang K-W, Tsai Y-D, et al. Comparing clinical outcomes following percutaneous vertebroplasty with conservative therapy for acute osteoporotic vertebral compression fractures. *Pain Med Malden Mass.* 2010;11:1659–65.
173. Wang Y, Huang F, Chen L, Ke Z-Y, Deng Z-L. Clinical measurement of intravertebral pressure during vertebroplasty and kyphoplasty. *Pain Physician.* 2013;16:E411-418.
174. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.* 2011;365:62–70.
175. Wylie CD. Setting a standard for a ‘silent’ disease: defining osteoporosis in the 1980s and 1990s. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2010;41:376–85.
176. Xiao H, Yang J, Feng X, Chen P, Li Y, Huang C, et al. Comparing complications of vertebroplasty and kyphoplasty for treating osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of the randomized and non-randomized controlled studies. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25:77–85.
177. Yankov D, Bussarsky A, Ferdinandov D, Karakostov V. COMPARISON OF QUANTITATIVE CT-OSTEODENSITOMETRY AND DXA BONE MINERAL DENSITY ESTIMATION IN PATIENTS WITH OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES. *Българска Неврохирургия.* 2021;26:38–44.
178. Yi X, Lu H, Tian F, Wang Y, Li C, Liu H, et al. Recompression in new levels after percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty compared with conservative treatment. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2014;134:21–30.
179. Yu C-W, Hsu C-Y, Shih TT-F, Chen B-B, Fu C-J. Vertebral Osteonecrosis: MR Imaging Findings and Related Changes on Adjacent Levels. *Am J Neuroradiol.* 2007;28:42–7.

180. Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, Finkelstein JS. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2012;27:119–24.
181. Yu W, Liang D, Jiang X, Yao Z, Qiu T, Ye L. Efficacy and safety of the target puncture technique for treatment of osteoporotic vertebral compression fractures with intravertebral clefts. *J NeuroInterventional Surg.* 2017;9:1113–7.
182. Zhang H, Xu C, Zhang T, Gao Z, Zhang T. Does Percutaneous Vertebroplasty or Balloon Kyphoplasty for Osteoporotic Vertebral Compression Fractures Increase the Incidence of New Vertebral Fractures? A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2017;20:E13–28.
183. Zhang K, She J, Zhu Y, Wang W, Li E, Ma D. Risk factors of postoperative bone cement leakage on osteoporotic vertebral compression fracture: a retrospective study. *J Orthop Surg.* 2021;16:183.
184. Zhang L, Liu Z, Wang J, Feng X, Yang J, Tao Y, et al. Unipedicular versus bipedicular percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: a prospective randomized study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:145.
185. Zhang L, Wang J, Feng X, Tao Y, Yang J, Wang Y, et al. A comparison of high viscosity bone cement and low viscosity bone cement vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral compression fractures. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;129:10–6.
186. Zhang L, Gu X, Zhang H, Zhang Q, Cai X, Tao K. Unilateral or bilateral percutaneous vertebroplasty for acute osteoporotic vertebral fracture: a prospective study. *J Spinal Disord Tech.* 2015;28:E85-88.
187. Zhang Z-F, Huang H, Chen S, Liu D-H, Feng Y-H, Xie C-L, et al. Comparison of high- and low-viscosity cement in the treatment of vertebral compression fractures. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e0184.
188. Zhang Z-F, Yang J-L, Jiang H-C, Lai Z, Wu F, Pan Y-Q, et al. An updated comparison of high- and low-viscosity cement vertebroplasty in the treatment of osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: A retrospective cohort study. *Int J Surg Lond Engl.* 2017;43:126–30.

189. Zhou J, Chen JK, Zhang Y. Theoretical analysis of thermal damage in biological tissues caused by laser irradiation. *Mol Cell Biomech MCB*. 2007;4:27–39.
190. Zou D, Jiang S, Zhou S, Sun Z, Zhong W, Du G, et al. Prevalence of Osteoporosis in Patients Undergoing Lumbar Fusion for Lumbar Degenerative Diseases: A Combination of DXA and Hounsfield Units. *Spine*. 2020;45:E406.
191. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;94:646–50.
192. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1–129.
193. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Lond Engl*. 2016;388:1545–602.