

НОВАЯ ПАРАДИГМА В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ 10-ЛЕТНЕГО АБСОЛЮТНОГО РИСКА ПЕРЕЛОМА (КАЛЬКУЛЯТОР FRAX™)

О.М. ЛЕСНЯК

кафедра семейной медицины ФПК и ПП (зав. — д.м.н., профессор О. М. Лесняк) ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава России (ректор — д.м.н., профессор С. М. Кутенов), Екатеринбург

В обзоре обсуждается новый способ оценки вероятности перелома — 10-летний абсолютный риск перелома (калькулятор FRAX), выпущенный ВОЗ в 2008 г. Золотым стандартом диагностики остеопороза и прогнозирования риска перелома является двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA). Цель разработки FRAX — улучшить прогностические возможности денситометрического исследования с помощью добавления к нему информации о наличии у пациента клинических факторов риска, независимых от минеральной плотности костной ткани. Приводится методология, использованная в выборе факторов риска для модели FRAX. Обсуждаются недостатки и ограничения FRAX, а также возможности его использования в клинической практике.

Ключевые слова: FRAX, факторы риска переломов, ограничения.



Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся сниженной прочностью костной ткани и склонностью к переломам. Согласно подсчетам, в Российской Федерации 34 млн. чел. имеют высокий риск остеопоротических переломов, к которым, в первую очередь, относятся переломы позвонков, проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья и плеча. Каждую минуту в Российской Федерации происходит семь переломов позвонков, каждые 5 минут — перелом шейки бедра. Частота переломов предплечья в некоторых городах Российской Федерации превышает показатель 1200 на 100 000 населения [1]. По распространенности и тяжести проявлений остеопороз выходит на одно из первых мест среди хронических неинфекционных заболеваний и становится важным показателем общественного здоровья, в том числе и в Российской Федерации. В связи с этим вопросы ранней диагностики заболевания и более точного и экономичного определения риска перелома становятся все более актуальными.

Диагностика остеопороза и определение риска перелома: преимущества и недостатки денситометрического исследования

Единственным и важнейшим клиническим проявлением остеопороза, на основании которого заболевание можно диагностировать клинически, без дополнительных исследований, является т.н. «хрупкий», или низкоэнергетический перелом, безусловно, при исключении других возможных причин. При всей простоте постановки диагноза нельзя не признать, что в этом случае остеопороз диагностируется непростительно поздно, и клиницисту остается лишь предпринять определенные усилия, чтобы предотвратить последующие переломы. Другим надежным способом диагностики заболевания является непосредственное гистологическое (гистоморфометрическое) исследование костной ткани, которое можно провести еще до перелома. Однако очевидно, что инвазивные методы при всей их точности нельзя признать приемлемыми в диагностике столь распространенного заболевания как остеопороз [2]. И, наконец, такое проявление остеопороза, как низкая минеральная плотность костной ткани (МПК), может быть оценена с помощью двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (*dual-energy X-rays absorptiometry, DXA*), которая в последние годы получила широкое распространение и общепризнанно является «золотым стандартом» прогнозирования риска перелома.

Согласно критериям ВОЗ, постменопаузальный остеопороз диагностируется при исследовании области позвоночника или бедренной кости (т.н. центральная или аксиальная DXA) и сравнении МПК пациентки с референсной базой молодых здоровых женщин. При этом доказано, что МПК,

измеренная с помощью аксиальной DXA, хорошо прогнозирует не только риск переломов у нелеченных пациентов [3], но также и снижение риска переломов у пациентов, получивших лечение бисфосфонатами, стронция ранелатом и терипаратидом [4]. Каждому снижению МПК в области шейки бедра на одно стандартное отклонение соответствует повышение риска перелома проксимального отдела бедра в 2,6 раза и любого другого перелома в 1,6 раза [3]. Следует, однако, отметить, что ассоциация МПК и риска перелома носит характер континуума, и порог в $-2,5$ стандартных отклонения, принятый для диагностики остеопороза, был определен членами рабочей группы (консенсус) произвольно [5].

Поскольку главной задачей системы здравоохранения в области остеопороза является выявление лиц, имеющих высокий риск перелома, с тем, чтобы предпринять действия, направленные на снижение этого риска, из перечисленных трех способов диагностики остеопороза приоритетным является проведение денситометрического исследования.

Вместе с тем у методики исследования МПК имеются определенные ограничения. Во-первых, до сих пор во многих регионах мира рентгеновские денситометры не являются распространенной доступной аппаратурой. Так, в 2009 г. в Российской Федерации имелось 167 DXA денситометров. При этом половина их была установлена в Москве. В городах Сибири и Дальнего Востока работало лишь 16 аппаратов. В целом оснащенность денситометрами составляла в Москве 8,6, в остальной стране — 0,6 на 1 млн. населения (при рекомендованном количестве 11 на 1 млн. населения). Поскольку денситометрия не входит в программу ОМС, в большом числе центров пациенты платят за исследование самостоятельно [1].

Во-вторых, было показано, что МПК не в состоянии идентифицировать всех пациентов, у которых в будущем произойдет перелом. Если лечение назначать только тем пациентам, у кого диагностирован остеопороз согласно классификации ВОЗ (Т-критерий $\leq 2,5$ SD и ниже), то очень большая часть тех, у кого в последующем случится перелом, не будут выявлены, а, следовательно, у этих людей будет упущена возможность вмешательства с целью снижения риска перелома [6, 7]. Причиной является то, что остеопороз — многофакторное заболевание, и в его развитии кроме низкой МПК играют роль и другие, независимые от нее факторы риска, например, возраст пациента и перенесенный ранее перелом. Таким образом, МПК является лишь одним из компонентов риска перелома, а для его более точной оценки необходимо использовать и другие, хорошо измеряемые факторы, которые давали бы дополнительную к МПК информацию.

* e-mail: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Клинические факторы риска, независимые от минеральной плотности кости, в оценке риска перелома

К настоящему времени описано большое количество клинических факторов риска переломов. Так, в последней редакции клинических рекомендаций Национального Фонда остеопороза США приведено 79 состояний, заболеваний и медикаментов, ассоциирующихся с повышенным риском остеопороза и переломов, а также 25 факторов риска падений [8]. При этом они отличаются друг от друга по качеству и силе доказательств, градиенту риска и их зависимости или независимости от МПК.

Это послужило поводом для тщательного анализа и валидации клинических факторов риска с целью поиска таких, которые могли бы использоваться вместе с МПК или без нее и в комбинации друг с другом для обеспечения более точного прогнозирования риска перелома. Этот анализ по заказу ВОЗ был проведен в Шеффилдском университете группой исследователей под руководством проф. Джона Кэниса при поддержке ряда международных научных организаций, таких как Международный Фонд остеопороза (IOF), Национальный Фонд остеопороза США (NOF), Международное общество клинической денситометрии (ISCD) и Американское общество исследований кости и минералов (ASBMR). Важной целью проекта была разработка такого алгоритма оценки риска переломов, который мог бы использоваться в первичной медицинской сети любого региона мира даже в отсутствие денситометров. Результатом многолетней работы послужил новый способ оценки риска перелома, опубликованный в 2008 г., получивший название FRAX и имеющийся в свободном доступе на сайте Шеффилдского университета (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). Алгоритм FRAX дает обобщенную оценку риска перелома на основе имеющихся у пациента клинических факторов риска в сочетании (или без) с данными денситометрии (МПК в области шейки бедра).

Информация о значении отдельных клинических факторов риска, а следовательно, о возможности их использования при прогнозировании риска перелома, была получена на предварительном этапе работы при проведении ряда мета-анализов с использованием первичной информации из девяти популяционных когорт, наблюдавшихся учеными в различных регионах мира (Северная Америка, Европа, Япония и Австралия) (иногда их называют «мега-анализами» в связи с масштабностью проведенной работы). Полученные при анализе закономерности в дальнейшем были валидированы (то есть их значение было оценено, перепроверено) на других 11 независимых проспективных когортах из тех же регионов мира при общих доступных данных наблюдений продолжительностью 1,2 миллиона человеко-лет [9]. Принципиально важно то, что авторы модели использовали первичную медицинскую документацию из анализированных когорт (а не вторичный анализ уже опубликованных данных), что позволило им оценить и подсчитать значение комбинаций различных факторов. Для алгоритма FRAX были отобраны те клинические факторы риска, которые показали ассоциацию с повышением риска перелома независимо от минеральной плотности кости в шейке бедра.

Оказалось, что добавление к МПК клинических факторов риска повышает точность оценки риска перелома. Примером может служить возраст. Одно и то же значение Т-критерия при измерении в одном и том же месте и с помощью одной и той же аппаратуры сопровождается более высокими значениями риска у людей старшего возраста. Так, при значении Т-критерия $-2,5$ SD 10-летний абсолютный риск перелома в зависимости от возраста может колебаться от 1,4% до 10,5% [10]. Таким образом, возраст является независимым от МПК фактором риска остеопороза и переломов, и одновременный учет и МПК, и возраста позволяет более точно стратифицировать риск.

Помимо возраста были выделены и другие клинические факторы, позволяющие идентифицировать риск перелома, независимые от возраста, и от МПК. В модель FRAX включены те из них, информацию о которых легко получить при обычном клиническом осмотре (табл. 1).

Таблица 1.

Клинические факторы риска, используемые при прогнозировании 10-летней вероятности перелома (FRAX) в дополнение или вместо измерения минеральной плотности костной ткани

- Возраст
- Пол
- Индекс массы тела
- Предшествующие переломы
- Семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра
- Курение
- Прием глюкокортикоидов
- Ревматоидный артрит
- Другие причины вторичного остеопороза
- Злоупотребление алкоголем

Индекс массы тела. Низкий вес и низкий индекс массы тела (ИМТ) являются хорошо доказанными факторами риска перелома. Однако после стандартизации по МПК низкий ИМТ теряет свою прогностическую способность кроме случая перелома проксимального отдела бедра у пациентов с ИМТ 20 кг/м² и ниже [11]. Поэтому низкий ИМТ имеет наибольшее значение в том случае, когда МПК неизвестна.

Предшествующие переломы. Связь произошедшего перелома с риском последующих хорошо документирована, причем она мало зависима от МПК. В мета-анализе, проведенном Kanis et al. (2004) [12] на основе первичных данных 11 когорт, было показано, что предшествующий перелом одинаково повышает риск последующих и у мужчин, и у женщин, а стандартизация по МПК оказывает минимальное влияние на прогностическое значение этого факта. Авторы отметили, что по мере увеличения возраста атрибутивный риск предшествующего перелома снижается. В комментариях к FRAX также отмечается, что переломы позвоночника имеют большее прогностическое значение по сравнению с переломами других локализаций. Поэтому, если в анамнезе был перелом позвоночника, риск, подсчитанный FRAX, может оказаться заниженным.

R.D. Blanketal. (2011) [13] посвятили специальный обзор анализу возможного влияния различных характеристик перенесенных ранее переломов на риск последующих. Оказалось, что существует прямая зависимость числа перенесенных ранее переломов, в том числе переломов позвонков, и вероятности развития новых переломов. Также имеются данные, что риск перелома значительно выше, если ранее были отмечены переломы типичных для остеопороза локализаций (проксимального отдела бедра, позвонков и плеча) по сравнению с другими локализациями. Вместе с тем, авторы обзора подчеркивают, что в настоящее время невозможно выразить количественно разницу в риске. Это определило тот факт, что во FRAX информация о предшествующих переломах вносится как дихотомический параметр (да — нет) без уточнения количества, локализации и характера перенесенных ранее переломов, что может искусственно занижать степень риска, полученную в результате подсчета.

Семейный анамнез перелома проксимального отдела бедра. При подсчете FRAX учитывается перелом проксимального отдела бедра у родителей. Доказано, что этот факт повышает у исследуемого риск перелома проксимального отдела бедра в 2,28 раза, а риск переломов других локализаций — в 1,41 раза, причем независимо от МПК [13]. К сожалению, в литературе мало данных о том, оказывает ли влияние на риск

перелома информация о переломах у других родственников, перенесенные родителями переломы других локализаций, а также возраст, в котором кто-то из родителей сломал шейку бедра [14]. Поэтому эти факторы при подсчете FRAX пока не учитываются.

Курение. Ассоциация курения с риском переломов хорошо известна и документирована как у женщин, так и у мужчин [15]. При этом в развитии остеопороза могут играть роль различные факторы, ассоциирующиеся с курением: более низкий индекс массы тела у курильщиков, склонность к падениям, прямое токсическое влияние никотина на костную ткань, снижение всасывания кальция в кишечнике, более высокая скорость костных потерь у курящих постменопаузальных женщин и т.д. Вместе с тем, хотя курение и ассоциируется с более низкими показателями МПК, для его включения в алгоритм FRAX важно, что риск переломов у курильщиков не может быть объяснен только различиями МПК между курящими и некурящими. Следовательно, курение влияет на риск переломов независимо от МПК [15].

Как и другие клинические факторы риска, указание на курение вводится как дихотомический параметр. Однако следует учесть, что его влияние на вероятность перелома значительно сложнее. Доказано наличие прямой зависимости риска перелома от интенсивности и продолжительности курения. Кроме того, вероятность перелома у бросивших курить меньше, чем у продолжающих курить, но выше, чем у никогда не куривших. При этом риск перелома постоянно снижается как функция времени, прошедшего со времени отказа от курения. Вместе с тем в настоящее время недостаточно данных для того, чтобы количественно выразить влияние интенсивности курения на вероятность перелома [16]. Поэтому в современной версии FRAX все эти детали не учитываются.

Прием глюкокортикоидов. Связь развития остеопороза с приемом глюкокортикоидов (ГК) хорошо доказана. При одной и той же величине МПК пациент, принимающий ГК, имеет в два раза больший риск перелома по сравнению с тем, кто не получает ГК. Риск перелома при этом не зависит от снижения МПК на фоне приема ГК [17].

Прием ГК вводится во FRAX в виде дихотомического параметра (да — нет). Как указано в описании факторов риска, приведенном на сайте FRAX, учитывается пероральный прием ГК в настоящее время либо ранее продолжительностью более 3 мес. в дозе 5 мг по преднизолону и большие либо эквивалентные дозы других глюкокортикоидов (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13#notes>).

Очевидно, что более высокие дозы и большая продолжительность лечения ГК влекут за собой более высокую вероятность перелома. Однако это не учитывается в современной версии FRAX, поскольку, как свидетельствуют авторы модели, имевшиеся в их распоряжении данные первичных когорт не были достаточно детализированы в отношении дозы и продолжительности приема ГК, что не позволило им построить модель FRAX, которая учитывала бы эту информацию. Поэтому модель FRAX основана на т.н. «средней» дозе ГК, составляющей 2,5-7,5 мг в сутки по преднизолону. В связи с этим необходимо учитывать, что при приеме пациентом ГК менее 2,5 мг/сутки риск при подсчете FRAX преувеличен, более 7,5 мг — недооценен [17].

В своей недавно опубликованной статье авторы FRAX сделали попытку количественно выразить эффект ГК на величину риска перелома [18]. Они пришли к выводу, что для пациентов, использующих низкие дозы ГК (менее 2,5 мг), риск перелома проксимального бедра должен быть уменьшен в среднем на 35%, а основных остеопоротических переломов — на 20% с колебаниями в зависимости от возраста. Для пациентов, принимающих ГК в дозе выше 7,5 мг в сутки, риск переломов при подсчете FRAX необходимо увеличивать на 10–25% в зависимости от локализации переломов

и возраста пациента. Конечно, включение данного алгоритма в дальнейшие версии FRAX повысит его прогностическую способность.

Поскольку сразу после прекращения приема ГК риск перелома значительно снижается, при подсчете FRAX не рекомендуется учитывать короткие курсы ГК, проводившиеся ранее. Вместе с тем часто повторяющиеся курсы высоких доз ГК, а также высокие дозы ГК, вводимые ингаляционно, могут оказывать отрицательное влияние на кость, но при подсчете FRAX выразить эту зависимость количественно невозможно [17].

Ревматоидный артрит (РА) — системное воспалительное заболевание, ассоциирующееся с развитием системного и локального (периартикулярного) остеопороза. Многочисленными исследованиями была доказана его связь с повышенным риском снижения МПК и переломов, в том числе клиническими и морфометрическими (выявляемыми только при рентгенографии) переломами позвонков, а также переломами проксимального отдела бедра [15, 19, 20]. Вторичный остеопороз при РА носит многофакторную природу, включающую прием ГК, хроническое воспаление, снижение физической активности и склонность к падениям. При этом вклад каждого из них до конца не определен. Хотя существует много других заболеваний, которые могут быть причиной вторичного остеопороза, в настоящее время только РА считается независимым от МПК [15], и поэтому заболевание включено в алгоритм FRAX.

РА учитывается во FRAX в виде дихотомического параметра (есть — нет). Но не исключено, что более высокая активность, большая продолжительность или более выраженная тяжесть заболевания могут ассоциироваться с более высоким риском перелома. В этих случаях FRAX может недооценивать вероятность перелома при РА. Остается не до конца исследованной взаимосвязь риска перелома у больных РА с приемом ГК. С одной стороны, отрицательное влияние ГК на костную ткань, увеличивающееся параллельно нарастанию дозы, хорошо известно. С другой стороны, подавление воспаления при применении невысоких доз ГК (менее 5 мг/сутки) может оказывать протективный эффект в отношении остеопороза. Неизвестно также, какое влияние на риск остеопороза оказывают другие, помимо ГК, методы лечения РА. Возможно, в будущем в алгоритм FRAX будут включены дополнительные детали, более точно характеризующие РА и его лечение, которые позволят более аккуратно характеризовать вероятность перелома [21].

Другие причины вторичного остеопороза. В алгоритме FRAX в качестве состояний, которые ассоциируются с развитием вторичного остеопороза, учитываются сахарный диабет I типа (инсулинзависимый сахарный диабет), несовершенный остеогенез у взрослого, длительно нелеченный гипертиреоз, гипогонадизм или ранняя менопауза (<45 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническое заболевание печени (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13#notes>). Однако следует иметь в виду, что все указанные состояния, в отличие от других факторов риска, включенных во FRAX, напрямую ассоциируются с низкой МПК. И это включение обусловлено их клинической важностью и необходимостью проводить оценку риска переломов у пациентов с данными состояниями даже в случае отсутствия возможности провести им денситометрическое исследование. Поэтому, если при подсчете FRAX вводится показатель МПК, тогда ответ «да» в графе вторичного остеопороза не учитывается.

Злоупотребление алкоголем. Умеренное потребление алкоголя не оказывает вредного воздействия на костную ткань и даже может снижать риск переломов, тогда как злоупотребление алкоголем является причиной вторичного остеопороза и повышает риск перелома [22]. Во FRAX необходимо поставить «да», если пациент употребляет в день 3 или

более единицы алкоголя. Единица алкоголя незначительно варьируется в разных странах от 8 до 10 г алкоголя. Это соответствует стандартному бокалу пива (285 мл), одной стандартной порции крепкого спиртного (30 мл), бокалу вина средних размеров (120 мл) или одной порции аперитива (60 мл) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13#notes>).

Минеральная плотность костной ткани. Если известна информация о МПК, то она также вводится в программу. При этом необходимо учесть, что FRAX использует только результаты рентгеновской (DXA) денситометрии области шейки бедра (femoral neck) и только аппаратов определенных производителей (GE Lunar, Hologic и Norland). Согласно рекомендациям Международного общества клинической денситометрии (ISCD), остеопороз диагностируется на основании самого низкого значения Т-критерия при измерении DXA в поясничном отделе позвоночника, общем регионе бедра (total hip), шейке бедра или дистальной трети радиуса. Однако на момент построения модели FRAX ее авторы не располагали достаточного качества эпидемиологическими данными о связи МПК в области позвоночника с риском перелома, которые появились позднее. Что касается МПК в области трети радиуса, то ее характеристики при прогнозировании переломов позвонков и бедра существенно хуже [23]. В силу указанных причин в современной версии FRAX МПК в области позвоночника и трети предплечья не используется. Отмечается также, что FRAX может давать заниженные или завышенные цифры риска, если МПК в области поясничного отдела позвоночника отличается от Т-критерия в области шейки бедра более чем на 1 стандартное отклонение [23], что также необходимо учитывать врачу при трактовке результатов подсчета FRAX.

В модель FRAX вносятся следующие данные DXA шейки бедра: МПК в г/см² (выбрав предварительно производителя аппаратуры) либо Т-критерий. Очень важно то, что FRAX может определять вероятность перелома и без МПК, однако добавление данных денситометрического исследования к клиническим факторам риска существенно улучшает прогностическую способность метода. Поэтому аксиальная денситометрия должна проводиться во всех случаях, когда это возможно.

FRAX — оценка 10-летней вероятности перелома

FRAX — алгоритм, основанный на компьютерной программе, определяющий у конкретного человека риск перелома в течение ближайших 10 лет. При этом ВОЗ и Международный Фонд остеопороза рекомендовали использовать для прогнозирования не относительный, а абсолютный риск. Относительный риск, определяемый при сравнении риска пациента с популяцией того же пола и возраста (популяция-компаратор), преувеличивает риск перелома у более молодых пациентов с несколько сниженной МПК: даже очень высокий относительный риск на самом деле может ничего не означать, поскольку популяция-компаратор имеет очень низкий риск. И наоборот, относительный риск может преуменьшать вероятность перелома, если популяция-компаратор имеет высокий риск, например, пожилые женщины. Имеет значение также и то, что абсолютный риск более понятен врачам и пациентам и позволяет делать адекватный прогноз и на более короткий промежуток времени: например, если 10-летний абсолютный риск перелома 15%, то 2-летний риск составит 3%. Выбор пал на 10-летний период времени, а не на всю оставшуюся жизнь, потому что в модель заложена ожидаемая продолжительность жизни, а это, в свою очередь, вносит неопределенность в прогнозирование событий на период дольше, чем 10 лет. Имеет значение и то, что долгосрочное значение клинических факторов риска может уменьшаться со временем (например, отказ от вредных привычек).

В отличие от других способов оценки прогноза в клинической медицине (например, SCORE при прогнозе риска сердечно-сосудистых событий), при построении модели FRAX учитывались региональные различия в эпидемиологической ситуации по переломам и ожидаемой продолжительности жизни, что делает оценку прогноза более точной. И тот, и другой параметр существенно различаются не только на разных континентах, но даже в странах-соседах. Именно поэтому FRAX конструируется отдельно для каждой страны при наличии достоверной эпидемиологической ситуации по переломам. Модель разработана практически для всех развитых стран, а с января 2012 г. применяется модель FRAX, разработанная для Российской Федерации. При отсутствии качественной эпидемиологической информации в стране возможно использование модели другой страны, предположительно имеющей сходные эпидемиологические характеристики.

FRAX применим к женщинам в постменопаузе и мужчинам в возрасте от 40 до 90 лет, ранее не получавшим лечение по поводу остеопороза. Алгоритм сконструирован так, чтобы его можно было легко использовать врачу, не имеющему специальных знаний в области остеопороза, в частности, врачу первичного звена.

Ограничения FRAX

Основные ограничения алгоритма FRAX приведены в табл. 2. Большинство из них ранее уже обсуждались в данной статье.

Таблица 2.

Ограничения алгоритма FRAX

- Используется только у нелеченных больных
- Не может применяться для мониторинга эффективности лечения
- Не применим к женщинам в пременопаузе
- Не применим у детей
- Не учитывает детали некоторых клинических факторов риска (интенсивность курения, доза, путь введения и продолжительность приема глюкокортикоидов и т.д.)
- Не учитывает другие важные факторы риска (падения, биохимические маркеры, данные УЗИ костной ткани, дефицит витамина D и т.д.)
- Зависит от наличия адекватной эпидемиологической информации и поэтому разработан не для каждой страны

Падения. В многочисленных дискуссиях и публикациях, посвященных FRAX, этот новый алгоритм критикуется за то, что в него не включены падения или риск падений. Авторы метода обосновывают свое решение отсутствием информации достаточного качества, которая позволила бы выразить количественно связь частых падений и вероятности перелома. Так, только в трех оригинальных когортах, использовавшихся при конструировании FRAX, присутствовала адекватная информация о падениях. Причем даже эти три когорты отличались друг от друга не только по ассоциации риска перелома с падениями (выявлена не во всех когортах), но и по формулировке вопросов о частых падениях, что сделало когорты несопоставимыми: «Пали ли Вы в течение прошлой недели (прошлого месяца, за последние 6 месяцев, за последний год)?». Авторы FRAX при решении не включать анамнез падений в алгоритм также приняли в рассмотрение тот факт, что существующие в настоящее время способы фармакологического вмешательства практически не влияют на риск перелома.

Необходимость и возможность включения указаний на частые падения во FRAX специально обсуждалась в рамках международной конференции, посвященной FRAX [24]. От-

мечено, что падения являются распространенным и одним из важнейших факторов риска перелома, независимым от МПК, и его отсутствие в современной версии FRAX, особенно указания на повторные падения, может существенно снижать степень риска у людей, имеющих в анамнезе частые падения. Так, в цитируемом авторами анализа исследования SOF (Study of Osteoporotic Fractures) приводятся данные, что при сравнении с людьми, у которых за предшествующий год не было отмечено падений, каждое указание на падение в предшествующем году увеличивает у женщины 10-летний риск перелома бедра на 30%. Имеет значение и тот факт, что снизить риск падений можно с помощью разнообразных нефармакологических вмешательств: физические упражнения, модификация доз некоторых фармакологических препаратов, влияние на окружающую обстановку, улучшение зрения и др. В связи с этим предполагается, что в будущем указание на падения в анамнезе будет включено в последующие версии FRAX. В настоящее время при интерпретации FRAX клиницист должен учитывать частые падения и корректировать риск в сторону его увеличения.

Биохимические маркеры. Биохимические маркеры костной резорбции и костеобразования не включены в современную версию FRAX, в первую очередь потому, что их независимость от МПК четко не доказана. В целом к настоящему времени проведено недостаточно популяционных проспективных исследований, в которых анализировался бы конкретный маркер как возможный фактор риска переломов [25].

Как применять FRAX

Результатом подсчета FRAX являются две цифры (рис. 1). Одна — 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, плеча и клинически манифестного перелома позвоночника), вторая — отдельно

10-летний абсолютный риск перелома проксимального отдела бедра.

Было продемонстрировано, что цифры FRAX лучше стратифицируют риск перелома, чем определение одной только МПК [9]. На модели FRAX для Великобритании авторы показали, что у женщин в возрасте 65 лет МПК в области шейки бедра лучше, чем одни клинические факторы риска, включенные во FRAX, отбирает женщин с наиболее высоким риском перелома проксимального отдела бедра (6,1% против 5,3%). Комбинированное использование МПК шейки бедра и клинических факторов риска также идентифицирует несколько меньше женщин с высоким риском перелома, чем только на основании денситометрии (168/1000 и 219/1000 соответственно), однако все они имеют наибольший риск. Другими словами, прогностичность положительного результата сочетания МПК и клинических факторов риска (в данном исследовании 8,6%) существенно выше, чем при изолированном определении МПК (6,1%). Соответственно число лиц, подвергаемых лечению (ЧЛПЛ) для предотвращения одного перелома бедра, при стратегии комбинации клинических факторов риска с денситометрией ниже, чем при учете одной денситометрии (33 и 47 соответственно). В анализе чувствительности, проведенном для различных возрастных групп от 50 до 70 лет, прогностичность положительного результата и ЧЛПЛ, также всегда были лучше для комбинации [26].

Внедрение FRAX не изменяет концепции, согласно которой остеопороз определяется как МПК ниже на 2,5 стандартных отклонения от средних показателей молодых взрослых. Вместе с тем FRAX позволяет идентифицировать людей с остеопенией (Т-критерий между -1 и $-2,5$ SD), имеющих, тем не менее высокий риск перелома, у которых назначение терапии даст очевидные преимущества. Важно также, что FRAX позволяет выделить группу пациентов с коморбидными состояниями, увеличивающими риск перелома, которым показано лечение [27].

Сам по себе 10-летний абсолютный риск не имеет большого значения для принятия врачом решения о лечении. Вместе с тем доказано, что среди пациентов, включенных в рандомизированные клинические испытания, те, у кого были наибольшие показатели риска перелома по FRAX, имели наибольший эффект от фармакологических вмешательств в отношении предотвращения переломов [28, 29]. Включение помимо МПК еще и других, клинических факторов риска в оценку риска существенно повышает точность оценки риска, а следовательно, позволяет получить группу с наибольшим эффектом от фармакологической терапии.

Экономические модели, инкорпорирующие FRAX и построенные для конкретных стран, могут определить уровень, начиная с которого лечение остеопороза с целью снижения риска перелома становится экономически эффективным (так называемый «порог вмешательства»). Очевидно, что порог вмешательства будет специфичным для каждой страны, поскольку зависит как от эпи-

FRAX - WHO Риск перелома Assessment Tool - Windows Internet Explorer

http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=13

Go gle Поиск Дополнительно Войти

FRAX - WHO Риск перелома Assess...

Инструмент для расчета

Для подсчета 10-летней вероятности перелома с использованием МПК ответьте на следующие вопросы.

Страна: Россия Имя / ID: Maria N 0 факторах риска: 1

Анкета:

1. Возраст (между 40 и 90 лет) или дата рождения: 62 Год 12. МПК шейки бедренной кости (в г/см²). Выберите денситометр: показатель T: 2,5
2. Пол: мужской / женский
3. Вес (кг): 62
4. Рост (см): 165
5. Предшествующие переломы: нет / да
6. Перелом проксимального бедра у родителей: нет / да
7. Курение (текущий статус): нет / да
8. Прием глюкокортикоидов: нет / да
9. Ревматоидный артрит: нет / да
10. Вторичный остеопороз: нет / да
11. Алкоголь 3 и более единиц в день: нет / да

Очистить Посчитать

BMI: 22,8
The ten year probability of fracture (%)

with BMD	
Major osteoporotic	37
Hip fracture	4,4

00007682
Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произошел перелом

Интернет | Защищенный режим: выкл. 100%

FRAX - WHO Риск перелома... Документ1 - Micros...

Рис. 1. Страница с результатами подсчета FRAX по российской модели.

Показан пример 62-летней женщины с индексом массы тела 22,8 кг/м² (вес 62 кг, рост 165 см), имевшей в анамнезе перелом (модель не учитывает количество и локализацию переломов), у которой мать (или отец) перенесла перелом проксимального отдела бедра. Т-критерий в шейке бедра у нее $-2,6$ SD.

10-летняя вероятность (10-летний абсолютный риск) основных остеопоротических переломов составила 37%, 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра составила 4,4%.

демологической ситуации, так и от желания государства платить за лечение, направленное на профилактику переломов. Важно, что при цифрах FRAX, превышающих порог вмешательства, больному можно начинать лечение без проведения денситометрии. С помощью FRAX (когда его значения лежат в зоне неопределенности) также можно отбирать пациентов для направления на денситометрию, если доступ к ней ограничен.

Проблемы, методики выбора и конкретные уровни порогов вмешательства по FRAX, принятые в различных странах и в России, не являются предметом данной статьи и будут обсуждены в отдельной публикации.

Таким образом, предложенный ВОЗ калькулятор FRAX, подсчитывающий индивидуальную 10-летнюю вероятность (абсолютный риск) развития остеопоротического перелома на основе комбинации клинических факторов риска и минеральной плотности костной ткани, повышает точность прогноза, а следовательно, более аккуратно идентифицирует группы пациентов, являющихся наилучшими кандидатами на вмешательство. FRAX призван помочь врачу, в первую очередь, первичного звена, быстро сориентироваться в величине риска перелома у пациента и выбрать соответствующую тактику его ведения. Не менее важно, что в случае определяемой во FRAX высокой вероятности перелома лечение можно назначать даже без проведения денситометрического исследования. Следовательно, большое количество пациентов в регионах России, где доступ к денситометрии ограничен, могут начать получать лечение для профилактики переломов.

SUMMARY

New tool to assess fracture probability — the 10-year absolute fracture risk (calculator FRAX), released by WHO in 2008 — is discussed in this review. Dual-energy X-rays absorptiometry (DXA) is considered as a gold standard of diagnosis of osteoporosis. The goal of FRAX was to improve the prognostic performance of densitometry in assessing fracture risk through adding the information on different clinical risk factors independent of bone mineral density. The methodology used in searching for the risk factors included in FRAX is reviewed. Disadvantages and limitations of FRAX as well as ways of its implementation in clinical practice are discussed.

Key words: calculator FRAX, fracture risk factors, limitations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. Остеопороз и остеопатии, 2011, № 2, с. 3—6.
2. Lewiecki E.M. Fracture Risk Assessment in Clinical Practice: T-scores, FRAX, and Beyond. *Clinic Rev Miner Metab* 2010; 8: 101—112.
3. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312 (7041): 1254—9.
4. Bouxsein M.L., Delmas P.D. Considerations for development of surrogate endpoints for antifracture efficacy of new treatments in osteoporosis: a perspective. *J. Bone Miner Res* 2008; 23 (8): 1155—67.
5. Cummings S.R., Bauer D.C. Filtering FRAX. *Osteoporos Int* 2010; 21: 537—541.
6. Weinwright SA, Marshall LM, Ensrud KE et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90 (5): 2787—93.
7. Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ et al. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. When is fracture prevention cost-effective? *Bone*. 2006; 38(5): 694—700.
8. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
9. Kanis JA, Oden A., Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18:1033—1046.
10. Kanis JA, Johnell O., Oden A. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:989—995
11. De Laet C., Kanis J.A., Oden A., Johansson H. et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16(11): 1330—1338.
12. Kanis JA., Johnell O., De Laet C. et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35 (2): 375—382.
13. Kanis JA., Johansson H., Oden A., et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*, 2004; 35 (5): 1029—1037.
14. Blank R.D. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Prior Fractures. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 205—211.
15. Kanis JA., on behalf of the World Health Organization Scientific Group. 2007 Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK: Printed by the University of Sheffield.
16. Dimai H.P., Chandran M. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Smoking. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 190—193.
17. Leib E.S., Saag K.G., Adachi J.D., et al. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Glucocorticoids: The Impact of the Use of Glucocorticoids on the Estimate by FRAX of the 10 Year Risk of Fracture. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 212—219.
18. Kanis J.A., Oden A., McCloskey E.V. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22(3): 809—816.
19. Van Staa TP, Geusens P., Bilsma JWJ et al. Clinical assessment of long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (10): 3104—3112.
20. Kim SY., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res and Ther* 2010; 12: R154.
21. Broy SB., Tanner S.B. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Rheumatoid Arthritis. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 184—189.
22. Hoidrup S., Gronbaek M., Gottschau A. et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen centre for Prospective Population Studies. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149 (11): 993—1001.
23. Lewiecki E.M., Compston J.E., Miller P.D. et al. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Bone Mineral Density and FRAX Simplification. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 226—236.
24. Masud T., Binkley N., Boonen S., Hannan M. on behalf of the FRAX Position Development Conference Members. Official Positions for FRAX Clinical Regarding Falls and Frailty: Can Falls and Frailty be Used in FRAX? *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 194—204.
25. Vasikaran S., Eastell R., Bruyere O. for the IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22: 391—420.
26. Johansson H., Kanis J.A., Oden A., Johnell O., McCloskey E. BMD, Clinical risk factors and their combination for hip fracture prevention. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1675—1682.
27. Siris E., Delmas P.D. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporos Int* 2008; 19: 383—384.
28. McCloskey E.V., Johansson H., Oden A. et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy — additional results from a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Osteoporos Int*. 2009; 20(5): 811—7.
29. Kanis JA, Johansson H., Oden A., McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44(6): 1049—54.