

FRAX И ОЦЕНКА РИСКА ПЕРЕЛОМА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ВЕЛИКОБРИТАНИИ

J. A. KANNIS, O. JOHNELL, A. ODEN, H. JOHANSSON, E. MCCLOSKEY.

Перевод Ж. Е. Белой

FRAX (fracture risk assessment tool) — это метод (инструмент) оценки 10-летнего риска переломов (отдельно переломов бедра и всех низкотравматичных переломов: лучевая кость, плечо, клинически выраженные переломы тел позвонков и бедра), разработанный на основании использования клинических факторов риска переломов с исследованием или без него минеральной плотности кости (МПК) методом DXA в шейке бедра у мужчин и женщин.

Калькулятор доступен бесплатно для всех пользователей Интернета по адресу: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/> В верхней строке необходимо выбрать графу «Calculation tool» и затем страну. В калькулятор внесены данные популяционных исследований следующих стран: Китая, Франции, Италии, Японии, Испании, Швеции, Турции, Великобритании и различных рас и этносов США (европейцев, негров, испанцев, азиатов). В калькуляторе нет России, возможно, в связи с отсутствием эпидемиологических исследований по риску переломов на российской популяции, опубликованных за рубежом. Можно предположить, что наиболее близкая популяция к российской — европейцы США. Калькулятор для расчёта абсолютного риска переломов для европейцев США можно найти по адресу <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9>

Далее Вашему вниманию представляется перевод статьи по разработке и использованию FRAX в английской популяции (Великобритания).

Ж. Е. Белая



ВВЕДЕНИЕ

Большинство многофакторных заболеваний (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т. д.) определяются по наиболее значимым для клинического исхода факторам риска. Например, артериальная гипертензия диагностируется на основании измерения артериального давления, что даёт информацию о вероятности инсульта. К таким же примерам можно отнести дислипидемию и остеопороз. МПК у пациентов с остеопорозом измеряется для постановки диагноза и определения риска переломов.

Множество хорошо спланированных проспективных исследований с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), особенно у пожилых женщин, показали, что риск переломов удваивается при уменьшении МПК на одно стандартное отклонение. Однако исследование одного фактора риска для постановки диагноза позволяет затронуть лишь один аспект вероятности клинического исхода при многофакторном заболевании. Так, при остеопорозе оценка МПК позволяет оценить лишь небольшую часть риска. Например, ежегодное количество переломов бедра в среднем увеличивается в 30 раз в возрастной группе 50—90 лет; вместе с тем, согласно известным взаимосвязям между МПК, риском переломов и потерей костной ткани с возрастом, ожидаемое увеличение риска переломов должно быть лишь в 4 раза. Таким образом, увеличение риска переломов с возрастом в 7 раз выше того, что можно объяснить только потерей МПК.

Несовершенство только измерения МПК для оценки риска представляет несколько проблем для клинической оценки риска переломов. В контексте популяционного скрининга с определением только МПК возможности теста далеки от оптимального в части соотношения между чувствительностью и специфичностью. Так как низкотравматичные переломы поражают значительную часть населения старше

50 лет, определять порог вмешательства, основываясь только на МПК, недостаточно специфично даже при самых больших допущениях. Например, в возрасте 50 лет 5% женщин имеют остеопороз. Из них в течение 10 лет перелом может произойти примерно у 20%. Однако частота выявления для этих переломов (чувствительность) низкая, и 96% низкотравматичных переломов возникнут у женщин без остеопороза, по данным исследования МПК у них, где риск переломов увеличивается в 2 раза при снижении на каждое стандартное отклонение. Низкая чувствительность — это одна из причин по которой популяционный скрининг МПК не рекомендован среди всех женщин в постменопаузе. Таким образом, нормальная МПК не гарантирует, что перелом не произойдёт.

Использование факторов риска, которые добавляют информацию о риске переломов независимо от МПК, улучшает чувствительность измерения МПК при любой специфичности. В течение последних лет авторы провели несколько метаанализов для определения клинических факторов риска переломов и получили независимую информацию о различных факторах риска. Анализ основывался на первичных данных проспективных популяционных исследований. Это позволило оценить внутреннюю зависимость для каждого потенциального фактора риска, и, таким образом, они могли быть точно скомбинированы для клинического использования. При оценке клинических факторов риска индекс массы тела (ИМТ) используется как непрерывная переменная, так как её распределение сохраняется путём добавления дихотомических переменных. Для предсказания переломов бедра градиент риска (увеличение риска переломов на стандартное отклонение увеличивает значение риска) для клинических факторов риска (КФР) сопоставим с использованием DXA и соответственно возможности прогноза риска перелома ещё больше увеличиваются при комбинированной оценке МПК и КФР. Эти внутренние взаимоотношения получены из множества популяций валидизированы на независимых

когортах и, таким образом, позволяют более точно выделить пациентов, у которых случится перелом.

Этот анализ показывает, что прогноз может быть более точен при интеграции клинических факторов риска с МПК или без неё. Другими словами, лечение должно назначаться не только на основании Т-критерия МПК, но на основании независимого вклада других валидизированных факторов риска. Однако использование различных параметров (Т-критерий, градиент риска, отношение рисков и т. д.) сложно и для пациента и для врача. Поэтому было важно разработать алгоритм, который бы отражал абсолютный риск или вероятность перелома в течение конкретного периода времени, что уже было сделано для сердечно-сосудистых и других заболеваний. Цель настоящего исследования — разработка модели для клинической оценки вероятности переломов у мужчин и женщин на основании эпидемиологических исследований в Великобритании.

МЕТОДЫ

Когорты

В целях определения значимых факторов риска были использованы исходные и проспективные данные из 9 проспективных когорт, включённых в Rotterdam исследование, Европейское исследование остеопороза позвонков (затем оно называлось Европейское проспективное исследование остеопороза EVOS/EPOS), Канадское многоцентровое исследование остеопороза (CaMos), Rochester, Sheffield, Dubbo, когорту из Хиросимы (Hiroshima) и две когорты из Гетеборга (Gothenburg). Детальные данные о каждой когорте опубликованы в других публикациях.

Исходные и конечные характеристики

Рост и вес измеряли, используя стандартные техники во всех когортах пациентов. ИМТ рассчитывался как вес, делённый на рост в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$), и использовался как непрерывная переменная. МПК оценивалась в шейке бедра с использованием DXA за исключением двух Gothenburg когорт, в которых измерялась МПК других отделов скелета. МПК шейки бедра рассматривалась как непрерывная переменная (когорт-специфичный Z-критерий за исключением 2 когорт из Gothenburg). Использовались клинические факторы риска, взятые из предыдущих метаанализов. Они включали в себя: переломы бедра у родителей, приём пероральных глюкокортикоидов, низкотравматичные переломы в анамнезе пациента, курение в настоящее время, злоупотребление алкоголем (3 или более единиц ежедневно в среднем (1 единица алкоголя = 8...10 г спирта, или 285 мл пива, или 120 мл вина, 60 мл аперитива)), наличие ревматоидного артрита как индикатора вторичного остеопороза.

Установление факта перелома в первичной когорте основывалось на сообщении пациента (Sheffield, EVOS/EPOS, Hiroshima) и/или подтверждалось данными стационара

или центральных баз данных (Gothenburg, CaMos, DOES, Sheffield, EVOS/EPOS, Rochester, Rotterdam).

Используемые модели

Для расчёта вероятности переломов были построены четыре модели анализа факторов риска. Это включало вероятность переломов бедра с МПК и без неё и вероятность других основных остеопоротических переломов (тел позвонков, предплечья и проксимального отдела плечевой кости) с МПК и без неё. Для каждой модели переломы и риск смерти рассчитывались как функция постоянных рисков с использованием регрессии Пуазона. Коротко для каждого фактора риска все обозначенные статистически значимые взаимодействия, полученные на основании метаанализа, были введены (возраст, время, пол и фактор риска) с МПК и без неё. Взаимодействия, которые были статистически значимы для риска переломов бедра были также внесены в модель для других остеопоротических переломов и включались в модель для смертельного исхода. Когда ранее замеченные взаимодействия в «мегаанализе» становились статистически не значимыми для переломов бедра и других остеопоротических переломов, они были изъяты пошагово путём выбора зависимостей с максимальным р значением. Для модели риска смерти все достоверные взаимодействия для риска переломов были включены и затем исключены при необходимости пошагово, как описано для риска переломов.

Эпидемиология

Распространённость переломов бедра, лучевой кости и проксимального отдела плечевой кости в Великобритании была взята из публикации Singer и соавт. Переломы тел позвонков классифицировали на клинически выраженные переломы, то есть переломы, на которые врач обращает внимание вследствие активных жалоб пациента и клинической картины, и морфометрические переломы, которые включают симптоматические (клинически выраженные) и бессимптомные переломы. В целях настоящего исследования учитывались клинически выраженные переломы. Так как данные по переломам позвонков в Великобритании скудны, с большим количеством противоречий в частоте по данным различных источников, количество клинически выраженных переломов тел позвонков рассчитывалось исходя из предположения, что отношение клинически выраженных переломов тел позвонков к переломам бедра будет сходным по сравнению со Швецией. Валидность данного предположения не может быть напрямую оценена, но касательно переломов трубчатых костей имеется тесная согласованность относительного риска переломов в различных частях скелета, несмотря на значительные различия абсолютного риска. Данные по рискам переломов были взяты из Шведского исследования (Kanis, et al.). Модели затем были откалиброваны так, чтобы средние функции переломов (или смертности) соответствовали данным Великобритании.

Таблица 1

Десятилетняя вероятность (%) основных остеопоротических переломов или переломов бедра у мужчин и женщин 65 лет на основании одного независимого фактора риска (ИМТ установлен 25 кг/м². Все остеопоротические переломы включают в себя переломы бедра, клинические переломы позвонков, плеча и лучевой кости)

Факторы риска	Без МПК				Т-критерий –2,5 SD			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Остеопоротич. переломы	Переломы бедра	Остеопоротич. переломы	Переломы бедра	Остеопоротич. переломы	Переломы бедра	Остеопоротич. переломы	Переломы бедра
Без клинических факторов риска	4,9	0,8	8,6	1,3	9,8	3,6	12,4	3,0
Переломы бедра у родителей	9,3	1,0	16,0	1,7	16,5	3,7	22,1	3,2
Курение в настоящее время	5,1	1,1	9,2	1,9	11,0	5,6	13,7	5,1
Потребление алкоголя >2 единиц в день	6,0	1,2	10,4	2,0	12,5	5,4	15,4	4,6
Ревматоидный артрит	6,8	1,4	11,7	2,3	12,8	5,0	16,1	4,3
Глюкокортикоиды Per os	7,5	1,5	13,7	2,7	15,0	6,1	19,7	5,5
Предшествующие низкотравматичные переломы	9,6	1,9	16,4	3,2	16,0	5,9	20,2	5,0

Данные ввода и выхода

Необходимые индивидуальные данные пациента включают в себя: возраст (50—90 лет), пол, массу тела (кг), рост (см). ИМТ рассчитывается автоматически на основании роста и массы тела. Затем вводятся переменные дихотомического риска:

- низкотравматичные переломы в анамнезе (да/нет);
- переломы бедра у родителей (да/нет);
- курение в настоящее время (да/нет);
- использование когда-либо глюкокортикоидов в течение длительного времени (да/нет) (имеется в виду 3 месяца и более в дозе от 5 мг преднизолона ежедневно);
- ревматоидный артрит (да/нет);
- другие причины вторичного остеопороза (да/нет);
- ежедневное потребление 3 или более единиц алкоголя (да/нет).

Различие сделано между ревматоидным артритом и другими причинами вторичного остеопороза. Ревматоидный артрит сам по себе увеличивает риск переломов больше, чем МПК. Для других причин вторичного остеопороза эти связи менее слабы.

Среди множества причин вторичного остеопороза были последовательно включены следующие причины, как статистически значимо связанные с увеличением риска переломов:

- нелеченный гипогонадизм у мужчин и женщин (удаление яичников, яичек, анорексия, химиотерапия по поводу рака молочной железы, гипопитуитаризм);
- воспалительные заболевания кишечника, в частности болезнь Крона, язвенный колит. Должно быть замечено, что риск частично зависит от использования глюкокортикоидов, но независимый риск остаётся даже после исключения глюкокортикоидной терапии;
- длительная иммобилизация (например повреждение спинного мозга, болезнь Паркинсона, инсульт, мышечная дистрофия, анкилозирующий спондилит);

— пересадка органов;

— сахарный диабет 1 типа;

— заболевания щитовидной железы, в частности нелеченный тиреотоксикоз или гипотиреоз, леченный высокими дозами препарата.

В то время как есть убедительные доказательства для ассоциации этих заболеваний и риска переломов, независимость этих факторов от МПК остаётся неуточнённой. Было признано, что риск перелома опосредуется через низкую МПК, но с отношением риска, сходным с таковым при ревматоидном артрите. Со стороны оператора, если поле ревматоидного артрита введено «да», риск считается с МПК и без неё. Если поле для пациентов с другими видами вторичного остеопороза введено как «да», это не влечёт за собой расчёта риска переломов. Следовательно, если поле для ревматоидного артрита введено как «нет» и поле вторичного остеопороза введено как «да», то учитывается тот же самый коэффициент бета, который использовался для ревматоидного артрита, внося информацию для расчёта вероятности, когда МПК ещё не введена. Если имеются данные МПК, то, несмотря на наличие вторичного остеопороза, риски не складываются, так как не доказано, что изменения при вторичном остеопорозе влияют на риск перелома независимо от МПК. Если хотя бы одно из дихотомических полей калькулятора не заполнено, предполагается ответ «нет». Результат (без МПК) представляет собой десятилетнюю вероятность развития переломов бедра, клинически выраженных переломов позвонков, лучевой и плечевой кости и отдельно десятилетнюю вероятность развития переломов бедра.

Дополнительно может быть введена МПК шейки бедра как значение Z-критерия или Т-критерия. Переход Z-критерия в Т-критерий и наоборот был получен для базы данных NHANES III для европейских женщин в возрасте 20—29 лет. Если вводится информация по МПК шейки бедра, получается уточнённый результат, по принципу, описанному выше.

Таблица 2

Десятилетняя вероятность переломов (%), показанная для мужчин и женщин с ИМТ 25 кг/м², в зависимости от возраста и наличия или отсутствия отдельных факторов риска

Факторы риска	Остеопоротические переломы (переломы бедра, клинические переломы позвонков, плеча, лучевой кости)				Переломы бедра			
	50	60	70	80	50	60	70	80
Мужчины								
Без клинических факторов риска	2,8	3,9	5,7	7,2	0,1	0,4	1,3	3,4
Переломы бедра у родителей	5,5	7,6	9,1	15	0,2	0,6	2,8	11
Курение в настоящее время	2,8	4,1	5,9	7,5	0,2	0,7	1,8	4,2
Потребление алкоголя >2 единиц в день	3,3	4,7	7,1	9,5	0,2	0,7	2,0	5,1
Ревматоидный артрит	3,7	5,3	8,0	11	0,2	0,8	2,3	5,8
Глюкокортикоиды Per os	4,4	6,1	8,5	10	0,3	0,9	2,4	5,5
Предшествующие низкотравматичные переломы	5,8	7,9	11	12	0,5	1,3	2,7	5,2
Женщины								
Без клинических факторов риска	3,5	6,0	11	17	0,2	0,7	2,3	7,0
Переломы бедра у родителей	6,9	12	17	31	0,3	0,9	5,0	22
Курение в настоящее время	3,6	6,5	12	19	0,3	1,1	3,4	9,5
Потребление алкоголя >2 единиц в день	4,1	7,3	14	22	0,3	1,1	3,6	10
Ревматоидный артрит	4,7	8,2	15	25	0,4	1,3	4,1	12
Глюкокортикоиды Per os	5,6	9,8	18	26	0,5	1,5	4,8	13
Предшествующие низкотравматичные переломы	7,4	12	20	28	0,8	2,1	4,9	11

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические факторы риска

Вклад отдельных клинических факторов риска для мужчин и женщин 65 лет показан в табл. 1.

Для примера, ИМТ был установлен 25 кг/м². В отсутствие МПК вероятность перелома бедра была выше у женщин по сравнению с мужчинами. Каждый клинический фактор риска имел различную значимость для прогноза вероятности перелома бедра, с минимальной значимостью для данных о наличии переломов у кровных родственников и максимальной — для данных о наличии низкотравматичных переломов у самого пациента без учёта МПК. Порядок значимости различался для основных остеопоротических переломов. Например, переломы бедра у родителей пациента был существенным, достоверным фактором риска, близким по своей прогностической ценности к наличию предшествующих низкотравматичных переломов у самого пациента. Вклад возраста для оценки вероятности показан в табл. 2.

У мужчин и женщин вероятность переломов бедра была в 100 раз выше в возрасте от 50 (без других факторов риска) до 80 лет (переломы бедра у родителей).

Наличие более одного фактора риска увеличивает вероятность переломов возрастающим методом. Например, у женщины 65 лет с ИМТ=25 кг/м² 10-летний риск переломов бедра составил 1,3%. Присутствие хотя бы одного клинического фактора риска увеличивает вероятность перелома от 1,7 до 3,2 в зависимости от фактора риска. При наличии двух факторов риска вероятность перелома бедра

в течение 10 лет колеблется в пределах 2,5—6,6%, и если имеется 3, 4 и 5 факторов риска, значения могут быть 3,8—11%, 6, 7—17%, 13—24% соответственно. В присутствии всех 6 клинических факторов риска 10-летняя вероятность перелома бедра составляет 30%. У женщины с ревматоидным артритом вероятность переломов возрастает на 33% по сравнению с пациентами без ревматоидного артрита (от 9 до 12%). Если женщина дополнительно принимает глюкокортикоиды перорально и уже имеет перелом в анамнезе, вероятность остеопоротического перелома возрастает в четыре раза. Более высокий и более низкий ИМТ оказывает значимый эффект на вероятность переломов. Например, у женщины 65 лет без клинических факторов риска с ИМТ=20 кг/м² 10-летняя вероятность переломов составляла 2,3%, а при ИМТ=40 кг/м² у этой же пациентки — в четыре раза меньше — 0,6%. На каждом уровне ИМТ вероятность переломов возрастает с увеличением количества факторов риска.

Минеральная плотность костной ткани

Взаимосвязь между вероятностью перелома и МПК показана в табл. 3.

В целом риск перелома возрастает с увеличением возраста и снижением Т-критерия. При низком Т-критерии, однако, вероятность перелома уменьшается с возрастом, феномен, более заметный у мужчин, чем у женщин. Например, в возрасте 50 лет 10-летняя вероятность перелома бедра была 16% у мужчины с Т-критерием -4, и вероятность прогрессивно снижается с возрастом, так, в возрасте

Таблица 3

Десятилетняя вероятность переломов у мужчин и женщин из Великобритании с ИМТ 25 кг/м² без клинических факторов риска в зависимости от возраста и Т-критерия в шейке бедра, %

Возраст, годы	Т-критерий (SD)					
	+1	0	-1	-2	-3	-4
Переломы бедра мужчины						
50	<0,1	0,1	0,4	1,3	4,7	16,0
60	0,1	0,2	0,6	1,9	5,6	15,6
70	0,2	0,5	1,1	2,6	5,9	12,9
80	0,6	1,1	1,9	3,4	6,1	10,7
90	1,2	1,8	2,5	3,8	5,6	8,3
Переломы бедра женщины						
50	<0,1	0,1	0,2	0,8	3,2	11,7
60	0,1	0,2	0,4	1,4	4,4	13,5
70	0,1	0,4	0,9	2,4	6,3	16,2
80	0,5	1,0	2,1	4,4	9,5	19,7
90	1,2	2,0	3,5	5,8	9,8	16,9
Остеопоротические переломы — мужчины						
50	2,5	2,7	3,5	5,1	9,2	20,9
60	3,0	3,5	4,5	6,8	11,5	22,2
70	3,6	4,3	5,5	8,2	12,8	20,9
80	3,2	4,0	5,2	7,6	11,3	16,9
90	3,1	3,9	5,1	6,9	9,7	13,5
Остеопоротические переломы — женщины						
50	3,0	3,3	3,8	5,2	8,5	17,7
60	4,2	4,8	5,6	7,9	12,6	23,0
70	5,6	6,8	8,4	11,5	18,2	30,4
80	5,8	7,5	10,1	13,8	21,7	34,4
90	5,1	7,1	9,9	13,8	20,0	30,3

70 лет 10-летняя вероятность переломов составляет 12,9%, а в 90 лет — лишь 8,3%.

Различия в риске возникновения переломов у мужчин и женщин были не такими значимыми для любого возраста и Т-критерия по сравнению с различиями, полученными для других факторов риска. При фиксированной МПК (-2,5 по Т-критерию) различия в вероятности иметь перелом между мужчинами и женщинами также были менее заметны. Например, соотношение вероятности перелома бедра (женщины/мужчины) при использовании глюкокортикоидов было 1,8 без данных по МПК, но 0,9 — при известном Т-критерии -2,5. В случае расчёта всех основных остеопоротических переломов риск остался выше у женщин по сравнению с мужчинами при Т-критерии -2,5, но различия между мужчинами и женщинами уменьшались.

При низкотравматичном переломе в анамнезе и неизвестной МПК 10-летний риск перелома у женщин был в 2 раза выше, чем у мужчин. Когда была установлена МПК, средняя для женщин (Z-критерий=0), определено лишь небольшое различие в вероятности получить перелом до возраста 75 лет. Затем вероятность 10-летнего риска переломов у мужчин снижалась из-за более высокого риска смертности.

Клинические факторы риска добавляют информацию к данным МПК. Однако при известной МПК клинические факторы риска имеют несколько меньшее прогностическое значение в данной модели. Например, для женщины 65 лет с ИМТ 20 кг/м² 10-летняя вероятность перелома бедра при неизвестной МПК варьировала от 2,3% при отсутствии клинических факторов риска до 27,9% при наличии 4 факторов риска. Когда МПК шейки бедра была определена постоянной -2,5 по Т-критерию, вероятность перелома колебалась от 2,8% без факторов риска до 19,7% при 4 клинических факторах риска. Влияние различий в ИМТ более значительно менялось в зависимости от МПК шейки бедра. Например, у женщины 65 лет вероятность сломать бедро в течение 10 лет колебалась от 2,3% при ИМТ — 20 кг/м² до 0,6% при ИМТ — 40 кг/м². При фиксированной МПК вероятность перелома бедра в течение 10 лет оставалась постоянной независимо от ИМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование представляет собой модель для определения вероятности возникновения переломов у мужчин и женщин. Модель FRAX использует данные, полученные из 9 когорт по всему миру, включая центры Северной Америки, Европы, Азии, Австралии, и валидизировалась на 11 независимых когортах со сходным географическим распределением.

Использование первичных (но анонимных) данных для конструирования модели позволяет учитывать определённые взаимодействия между факторами риска для улучшения точности расчёта риска переломов. Большие выборки позволяют исследовать общие взаимосвязи для каждого фактора риска по возрасту, полу, продолжительности наблюдения и по непрерывным переменным (МПК, ИМТ), взаимосвязь факторов риска с переменными по возрастающей невозможна. Использование первичных данных также исключает риск смещения публикации. Валидность обозначенных клинических факторов риска подтверждена ожидаемой связью МПК и риска переломов.

В представленном исследовании модель FRAX была выверена в соответствии с эпидемиологическими данными Великобритании, но может быть использована в любой стране, в которой известны эпидемиология переломов и смертность. Модели FRAX для Великобритании и некоторых других стран доступны на web-сайте в Интернете (<http://www.schef.ac.uk/FAX/index.htm>). Используемый подход позволяет оценить риск переломов, зная легкодоступные факторы риска. Расчёт может быть проведен как без МПК, так и с использованием данных МПК для уточнения предсказываемого риска переломов.

Несколько предшествующих исследований разрабатывали модели для предсказания риска переломов на основании комбинации клинических факторов риска и МПК. Используемые в этих моделях факторы риска включали общую

активность пациента в течение суток, ухудшение познавательной деятельности, склонность к падениям, плохое общее состояние здоровья, инсульт в анамнезе, заболевания, сопровождающиеся судорожным синдромом, и использование некоторых медикаментов. Ограничения большинства из этих исследований, за исключением исследования SOF и одного из GPRD исследований, заключаются в том, что они не тестировались на других когортах. Модель, описываемая в данном исследовании, была валидизирована в 11 независимых проспективных исследованиях на когортах, превышающих один миллион пациенто-лет.

Использование факторов риска для конкретного клинического случая предполагает, что найденный фактор риска подвержен терапевтическому вмешательству. Для тестирования этой гипотезы было бы необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование, отобрав пациентов с определённым фактором (ами) риска. Фактор риска, наилучшим образом оценённый с этих позиций, — МПК, и, действительно, большинство исследований по оценке терапевтической эффективности препарата включают пациентов на основе низкого значения МПК, как рекомендовано регуляторными органами в США и Европе. За последние годы некоторые исследования включали пациентов на основании возраста, пола, предшествующих переломов позвонков и использования глюкокортикоидных препаратов, независимо от МПК, и показали терапевтическую эффективность, сходную с полученной в РКИ, критерием включения для которых была МПК.

Для других факторов риска недостаёт сравнительных данных. В отсутствие эмпирических данных альтернативный подход заключается в демонстрации того, что наличие (или отсутствие) фактора риска не оказывает дополнительного влияния на противопереломную терапевтическую эффективность. Несколько исследований не выявили достоверных связей между ответом на лечение и наличием или отсутствием факторов риска, используемых в данном исследовании, включая возраст, рост, наследственность по переломам, низкую массу тела или ИМТ, курение, злоупотребление алкоголем или предшествующие низкотравматичные переломы. Напротив, некоторые факторы риска могут ассоциироваться с терапевтической эффективностью. Например, пациенты, отобранные на основании факторов риска падений, могут хуже отвечать на препараты, сохраняющие костную массу, по сравнению с пациентами, которые были отобраны по принципу низкой МПК. Это отношение максимально в моделях, не учитывающих МПК, потому что фармакологические вмешательства могут быть не одинаково эффективны среди всего спектра МПК.

Представленная модель имеет несколько уникальных свойств. FRAX использует регрессию Пуазона для выведения функции риска смерти и перелома. Такая функция риска непрерывна как функция времени, в отличие от регрессии Кокса, для которой соответствующие функции риска равны

нулю, за исключением временной точки перелома или смерти. Имеется также несколько преимуществ модели Пуазона по сравнению с анализом логистической регрессии. Во-первых, логистическая регрессия не принимает во внимание, когда случается перелом, и не учитывает, умер ли данный индивид без перелома или когда случилась смерть. Во-вторых, для оценки 10-летней вероятности с использованием логистической регрессии период наблюдения должен составлять 10 лет. Более того, информация продолжительностью более 10 лет не может быть использована в анализе. Игнорирование информации о времени наступления перелома и возможности смертельного исхода и времени смерти сказывается на точности оценки прогноза. В экспериментах воспроизведения модель Пуазона даёт такую же точность, как и логистическая регрессия с меньшим количеством пациентов. И наконец, модель Пуазона позволяет сделать поправку на временные изменения. Возможность использовать несколько моделей Пуазона позволяет брать данные из различных источников для интегрирования риска переломов и смерти и делать необходимые перерасчёты для различных стран.

Ещё одно преимущество модели FRAX заключается в возможности учитывать смерть от всех причин. В нескольких недавних моделях вероятности заболевания это не принималось во внимание. Например, вероятность инсульта определяется как функция возраста, расы, курения, ИМТ, фибрилляции предсердий, гликированного гемоглобина, систолического артериального давления, отношения общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и продолжительности диабета, но риск смерти от других причин не учитывался. В контексте остеопороза вероятность перелома значительно недооценивается, когда не учитывается конкурирующий риск смерти. Например, в исследовании у мужчин в течение 15 лет после орхэктомии общее количество переломов составило 19%, но если учитывать смерть как конкурирующий фактор, цифра увеличилась бы до 40%.

FRAX также учитывает влияние факторов риска на вероятность смерти. Например, низкий ИМТ и курение являются факторами риска переломов и одновременно факторами риска смерти. Таким образом, при очень низком Т-критерии вероятность перелома бедра уменьшается с возрастом (табл. 3), что частично связано с более высокой смертностью, ассоциирующейся с низкой МПК.

Имеются несколько ограничений, которые должны быть упомянуты. При почти полной рандомизированно включённой популяции может произойти погрешность не-ответа. Результат, вероятно, исключит наиболее больных членов общества и может недооценить абсолютный риск перелома, например, по возрасту. Анализ также имеет значимые ограничения, связанные с ограничением переменных исхода и характеристик факторов риска. Определение низкотравматичного перелома не всегда едино в различных когортах, в результате этой противоречивости найденная взаимос-

вязь скорее ослабляется, чем усиливается. Для результатов по перелому бедра определение было одинаковым во всех когортах, и это может частично объяснить более высокое отношение рисков для данного перелома по сравнению со всеми остеопоротическими переломами. Кроме того, анализ подтверждает только клинически выраженные переломы тел позвонков, и результат может отличаться для переломов тел позвонков, диагностированных при морфометрии или случайной находке при рентгенографии.

Имеются также ограничения, касающиеся непосредственно факторов риска. В данном случае был выбран ИМТ, а не масса тела, так как это больше позволяет учитывать состав тела. Преимущество ИМТ — меньше различий по полу и по национальностям. Потенциальный недостаток ИМТ — возможность влияния на него изменений роста, связанных с компрессионными деформациями позвонков. Следовательно, у лиц со значимой потерей роста риск, ассоциированный с ИМТ, может быть недооценен. Использование максимально достигнутого роста в течение жизни, а не роста в настоящее время для расчёта ИМТ может быть в будущем решением этой проблемы, если будет показано, что это увеличивает точность прогноза риска переломов.

Дополнительные проблемы связаны с обсуждением вопросов, касающихся извлечения наличия или отсутствия факторов риска, которые включались или не включались в разные когорты. Это касается вопросов об анамнезе у родственников, предшествующих переломах, курении и использовании глюкокортикоидов. Гетерогенность указанных данных скорее ослабляет, чем усиливает найденные ассоциации. Обращает на себя внимание также склонность исследуемых ошибаться, что не валидизировалось ни в одной из этих когорт. Это очевидная проблема в пожилом возрасте. Кроме того, точность количества потребляемого алкоголя со слов пациента известна своей ненадёжностью. Действительно, потребление алкоголя было статистически значимо меньше как у мужчин, так и у женщин по сравнению с официальными опросами в Великобритании. Однако, учитывая тот факт, что эти исследования были проспективными, большинство из этих ошибок (за исключением потребления алкоголя) должны быть случайны, увеличивая непрямые ошибки в классификации. Таким образом, взаимосвязи могут быть в действительности сильнее, чем показанные в данной модели. Любые недооценки могут ограничивать последствия для конкретного случая, так как тестируемые популяции сходны с опрошенной популяцией. Возникающие ошибки приобретают большую значимость, когда учитывается причинная связь.

Дополнительные ограничения заключаются в том, что несколько установленных клинических факторов риска не учитывают дозируемость, но дают отношение рисков согласно средней дозе или воздействию. Вместе с тем доказано, что риски, связанные с избыточным потреблением алкоголя и использованием глюкокортикоидов, зависят от дозы. Кроме того, риск переломов прогрессивно увеличивается

с количеством предшествующих переломов. Почти все эти ограничения сдерживающие.

Необходимо признать, что существует множество других факторов риска, которые могут быть рассмотрены для включения в алгоритм оценки. Они включают МПК в других отделах скелета, данные ультразвуковых исследований, количественную компьютерную томографию и биохимические показатели костного обмена. Доступная информация по этим факторам риска была слишком редкой, чтобы провести метаанализ, но эти факторы могут быть внесены в алгоритм оценки, когда они будут более полно охарактеризованы. Тем не менее представленная модель предлагает механизм для улучшения оценки риска перелома для конкретного пациента путём интеграции клинических факторов риска отдельно или в сочетании с МПК.

Применение этой методологии в практике клинициста потребует рассмотреть то значение риска переломов при котором необходимо как фармакологическое вмешательство (порог вмешательства), так и дополнительное проведение остеоденситометрии (порог оценки) для уточнения необходимости лечения. Эти «пороги» в настоящее время разрабатываются в Великобритании на основании анализа стоимости/эффективность. Порог вмешательства, разработанный для Великобритании, может не соответствовать таковому в других странах. Десятилетний риск переломов значительно отличается в разных странах. Для стран с низким риском перелома бедра, что наблюдается в развивающихся странах, относительный риск, при котором вмешательство экономически выгодно, будет выше, хотя абсолютный риск, при котором вмешательство экономически эффективно, не изменится, если стоимость лечения сопоставима. Порог вмешательства, однако, изменится при различии в стоимости, в особенности «стоимости перелома», которая в мире существенно различается. Необходимо также учитывать стратегические возможности и желание платить. Валовой внутренний продукт (ВВП) на душу населения даёт информацию о возможности платить. ВВП существенно различается в различных странах мира. В 2002 году ВВП в Великобритании составлял 25 300\$ на душу населения, а в Турции 7000\$. Таким образом, при одинаковом риске переломов и одинаковой стоимости, лечение было бы менее доступно в Турции (для здравоохранения) по сравнению с Великобританией. Тем не менее, отдельные граждане Турции, а не общество в целом могут захотеть платить цену Великобритании за соответствующую медицинскую помощь. Существуют также большие различия в пропорции ВВП, выделяемого на систему здравоохранения в различных странах, а также в отношении популяции пациентов повышенного риска низкотравматичных переломов (относительного количества пожилых пациентов). По всем вышеуказанным причинам очень важно определить порог вмешательства и необходимости проведения DXA в каждой стране, учитывая как возможности здравоохранения и желание оплачивать лечение, так и определение абсолютной стоимости.