

# FRAX – инструмент индивидуального прогноза переломов. Возможность его использования при ревматоидном артрите

М.М. Подворотова, И.С. Дыдыкина, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

#### Контакты:

Подворотова Марина Михайловна  
ink032@mail.ru

Contact: Подворотова Марина Михайловна  
ink032@mail.ru

Поступила 17.01.12

Несмотря на высокую распространенность остеопороза (ОП) у больных ревматоидным артритом (РА), заболевание длительно может протекать бессимптомно. Часто первым признаком болезни является перелом кости. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, являясь причиной низкого качества жизни больных, инвалидизации и преждевременной смерти.

Согласно зарубежным данным, переломы костей при РА возникают чаще, чем в популяции [1–5]. По сведениям R.J. Weiss, риск переломов при ревматических заболеваниях в 3 раза выше, чем у здоровых [6]. По другим данным, риск переломов у больных РА превышает таковой в группе контроля в 1,5 раза [5, 7, 8], в 2 раза и более [9, 10]. Наиболее неблагоприятными в отношении дальнейшего прогноза являются переломы проксимального отдела бедренной кости [11] и компрессионные переломы позвонков тораколюмбального отдела [12–14].

Основными факторами риска переломов при РА являются снижение минеральной плотности кости (МПК), снижение индекса массы тела (ИМТ) и увеличение риска падений, последний в свою очередь зависит от состояния больного. Следует подчеркнуть, что сочетание нескольких факторов риска ОП и переломов обладает кумулятивным эффектом. Например, если у пациента низкая МПК, а в анамнезе были переломы, связанные с минимальной травмой, или он имеет низкий ИМТ, или принимает глюкокортикоиды (ГК), или старше 65 лет и у него низкая МПК, то риск остеопоротических переломов значительно возрастает и такому пациенту в первую очередь следует назначить соответствующую терапию.

Данные о роли снижения МПК в возникновении переломов противоречивы. Согласно результатам исследований T.D. Spector, L.J. Kay, B.M. Baskan изменения МПК не влияют на частоту переломов костей скелета у больных РА [14–16], другие же авторы (B.A. Michel, A. El Maghraoui, R.E. Orstavik), напротив, отмечают четкую взаимосвязь этих явлений [17–19].

В течение многих лет рентгеновская

денситометрия, будучи единственным доступным способом диагностики снижения МПК, являлась также методом определения прогноза и выбора дальнейшей тактики лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий по предотвращению обусловленных ОП переломов. Однако в 2005 г. S.A. Wainwright и соавт. представили данные, согласно которым 50% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют переломы проксимального отдела бедренной кости при отсутствии ОП по данным рентгеновской денситометрии [20]. Эти результаты подтвердили, что денситометрия не позволяет объективно оценить вероятность возникновения переломов. На риск возникновения переломов влияет большое количество факторов. Например, значение Т-критерия (показатель отклонения от пика костной массы) может быть одинаковым в различном возрасте, при этом достоверно известно, что при любых сопоставимых значениях МПК у пожилых риск переломов выше, чем у лиц более молодого возраста [21]. Так, проведенное в Швеции исследование показало, что при Т-критерии шейки бедренной кости, равном  $-2,5$  стандартного отклонения (SD), вероятность перелома бедра у лиц обоих полов колеблется от 1,4 до 10,5% в зависимости от возраста [22]. Проблема с интерпретацией показателей денситометрии заключается еще и в том, что применяемые для этого исследования приборы различных производителей могут давать у одного и того же пациента отличающиеся результаты. Следует отметить, что зачастую данные стандартизованы для одной популяции (например, Hologic – для белого населения США), а используются в другой. На протяжении последнего десятилетия совершались многократные попытки выделить наиболее значимые факторы риска ОП и переломов, которые были бы более чувствительными, чем характеристика МПК.

Предотвращение переломов, снижение риска их возникновения является целью профилактики и лечения ОП у больных РА. Арсенал лекарственных средств, имеющийся в настоящее время в распоряжении врача, представлен различными препаратами с разнонаправленным действием. Одни

стимулируют образование костной ткани, другие – препятствуют ее резорбции, что при правильном выборе позволяет предотвратить или стабилизировать потерю костной массы, улучшить качество кости и избежать переломов. Однако вопрос: «Кого же лечить в первую очередь?» – остается нерешенным. Поиск ответа на него является принципиально важным как с экономической, так и с социальной точки зрения, поскольку чрезвычайно велики затраты здравоохранения на лечебно-профилактические мероприятия, оперативное лечение, реабилитацию и возмещение потерь, связанных с длительной утратой трудоспособности вследствие переломов. В связи с этим большой интерес представляют исследования для определения оптимальной стратегии и индивидуальной экспресс-оценки риска остеопоротических переломов.

Было разработано и представлено несколько моделей для расчета риска переломов на основе комбинации результатов оценки клинических факторов риска и значений МПК [23–28]. Помимо возраста, пола, ИМТ, они включали оценку ежедневной физической активности, снижения когнитивных способностей, склонности к падениям, общего ухудшения состояния здоровья, наличия эпилепсии и прочих судорожных припадков в анамнезе, приема некоторых медикаментов. Недостатком этих исследований было то, что все они, за исключением исследования SOF (The Study of Osteoporotic Fractures) [23] и одного из GPRD-исследований [28], не были протестированы на когортах.

В 2008 г. ВОЗ был одобрен FRAX (Fracture risk assessment tool) – инструмент для оценки 10-летнего риска переломов у человека, предложенный группой британских ученых во главе с J.A. Kanis. В отличие от предыдущих разработок, FRAX учитывает эпидемиологические особенности регионов (случаи переломов, смертность).

Алгоритм расчета, лежащий в основе метода, базируется на результатах серии метаанализов [29], использовавших первичные данные 9 популяционных когортных исследований из центров в Северной Америке, Азии, Европе и Австралии. Метод прошел валидацию в 11 независимых когортах со схожим географическим расположением [30].

В настоящее время имеются адаптированные шкалы FRAX для большинства стран Европы, Азии, некоторых стран Латинской Америки, для США, Канады, Австралии, Океании, Иордании и Ливана. Для России этот метод находится в состоянии разработки, поэтому ВОЗ рекомендовала для нашей страны применение финской модели FRAX, поскольку эпидемиология остеопоротических переломов в России наиболее близка к данным Финляндии.

При оценке риска переломов с использованием FRAX учитываются следующие антропометрические и клинические параметры: пол, возраст, переломы в анамнезе, курение в настоящее время, переломы проксимального отдела бедра у родителей, диагностированный РА, прием ГК, вторичный ОП, прием более 3 единиц алкоголя в сутки. Могут быть учтены данные рентгеновской денситометрии шейки бедренной кости, однако применение FRAX возможно и без проведения этого исследования. Ограничениями при применении FRAX являются возраст моложе 40 и старше 90 лет, проводимая противоостеопоротическая терапия.

В качестве недостатков метода следует отметить отсутствие внимания к такому важному фактору риска переломов, как падения. Метод не учитывает дозозависимый (кумулятивный) эффект и длительность приема ГК [31]. Обсуждая роль предшествующих переломов, необходимо отметить, что вероятность последующих переломов возрастает с увеличением количества случаев переломов в анамнезе. Установлено, что риск повторного остеопоротического перелома наиболее высок в первые 5 лет после предыдущего [32], что также не отражено и является существенным недостатком при разработке FRAX. Дискуссионным является вопрос о том, что пациенты с нормальным показателем Т-критерия в шейке бедра могут иметь низкие значения Т-критерия в поясничном отделе позвоночника [33].

FRAX представляет собой систему шкал и таблиц. Для удобства применения имеется электронный вариант, куда вносятся указанные выше параметры, и результат рассчитывается автоматически в виде процентного соотношения (рис. 1). С помощью FRAX возможно оценить два параметра: риск переломов шейки бедренной кости и общий риск переломов, включающий переломы костей предплечья, проксимального отдела плеча, клинически манифестные переломы позвонков (но не бессимптомные деформации, выявляемые только рентгенологически), проксимального отдела бедренной кости.

FRAX стал первым доступным и простым в применении инструментом для расчета количественного показателя абсолютного риска переломов. Однако в настоящее время не существует единого мнения, кого же из пациентов следует относить к группе высокого риска переломов, основываясь на полученных результатах FRAX. В рекомендациях некоторых стран по ведению больных ОП учитываются данные FRAX, которые трактуются в зависимости от социально-экономических возможностей государства, эпидемиологических показателей смертности и т. п. Так, согласно имеющимся данным, в США экономически целесообразным является назначение терапии мужчинам и женщинам с остеопенией (значение Т-критерия от -1,0 до -2,5 SD в поясничном отделе позвоночника или проксимальном отделе бедра) при показателе 10-летнего абсолютного риска переломов >20% для остеопоротических переломов основных локализаций и >3% – для переломов шейки бедра [34], в то время как, по данным из Великобритании, проведение лечебно-профилактических мероприятий пациентам

Рис. 1. Электронная таблица для внесения анкетных данных и расчета FRAX (интернет-версия для Финляндии)

с риском переломов >7% также экономически оправдано, хотя, как подчеркивают исследователи, существенное влияние оказывает возраст больных [35].

Для практического применения британской группой по разработке рекомендаций по остеопорозу (National Osteoporosis Guideline Group – NOGG) и ВОЗ был предложен алгоритм для выявления лиц с повышенным риском переломов, согласно которому:

1) женщины в постменопаузе с низкотравматическими переломами в анамнезе требуют назначения терапии;

2) молодым женщинам с ранним наступлением менопаузы и переломами в анамнезе рекомендовано проведение рентгеновской денситометрии;

3) мужчинам с переломами в анамнезе также необходимо измерение МПК;

4) у мужчин старше 50 лет и у всех женщин постменопаузального возраста без переломов в анамнезе, имеющих факторы риска переломов или ИМТ <19 кг/м<sup>2</sup>, показано применение FRAX;

5) пациенты без низкотравматических переломов в анамнезе и факторов риска переломов в обследовании и терапии не нуждаются [35].

При создании инструмента FRAX исследователями была учтена неоднозначность вклада каждого из факторов риска, в особенности это касается возраста. В связи с этим J.M. Kanis была предложена графическая схема отношения «показатель риска FRAX (%) – возраст (годы)» (рис. 2) [35]. В зависимости от возраста пациент с тем или иным показателем FRAX распределяется в группу низкого, среднего или высокого риска переломов. Целью такого распределения по группам риска является выбор дальнейшей тактики ведения пациентов. Использование графической схемы – существенная доработка метода авторами, которая позволяет учитывать тот факт, что при одинаковом значении FRAX лица различного возраста имеют разный прогноз и тактика ведения также должна быть различной. Например, при показателе абсолютного риска переломов, равном 10%, женщине 50 лет рекомендовано назначение лечения при от-

сутствии необходимости определения значений МПК, так как в данном случае риск переломов расценивается как высокий. Однако при таком же значении абсолютно-го риска переломов у 80-летней женщины с экономической точки зрения назначение терапии или проведение денситометрии нецелесообразно.

Основная масса исследований по применению FRAX посвящена валидации этой методики в разных странах, сопоставлению данных о вероятности переломов внутри различных социальных, возрастных и других групп [36–38], анализу эффективности препаратов для лечения ОП и снижения риска переломов, а также сравнению чувствительности и специфичности метода FRAX и других методик для выявления лиц с ОП и высоким риском переломов [39, 40].

Что же касается изучения возможности использования FRAX для оценки риска переломов при вторичном ОП, в том числе при ревматических заболеваниях, то в настоящее время в литературе имеется несколько работ, которые представляют самостоятельный интерес.

Так, в 2009 г. было опубликовано исследование J.R. Curtis и соавт., целями которого были оценка риска переломов у афроамериканцев с ранним РА и выявление лиц, нуждающихся в назначении соответствующей терапии [41]. В исследовании приняли участие 324 человека (из них 81% – женщины) из когорты пациентов, отобранных для динамического наблюдения за период с 2000 по 2006 г. с длительностью заболевания РА до 2 лет. В выборку были включены лица от 21 до 86 лет (средний возраст – 51 год). У всех пациентов оценивались демографические и антропометрические параметры, а также клинико-лабораторные характеристики РА, произведена рентгеновская денситометрия шейки бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, подсчитан абсолютный риск переломов по FRAX с учетом и без учета МПК. По результатам исследования не было обнаружено значимых ассоциаций между характеристикой РА и значениями МПК. Доля пациентов, которым необходимо назначение противоостеопоротической терапии, колеба-

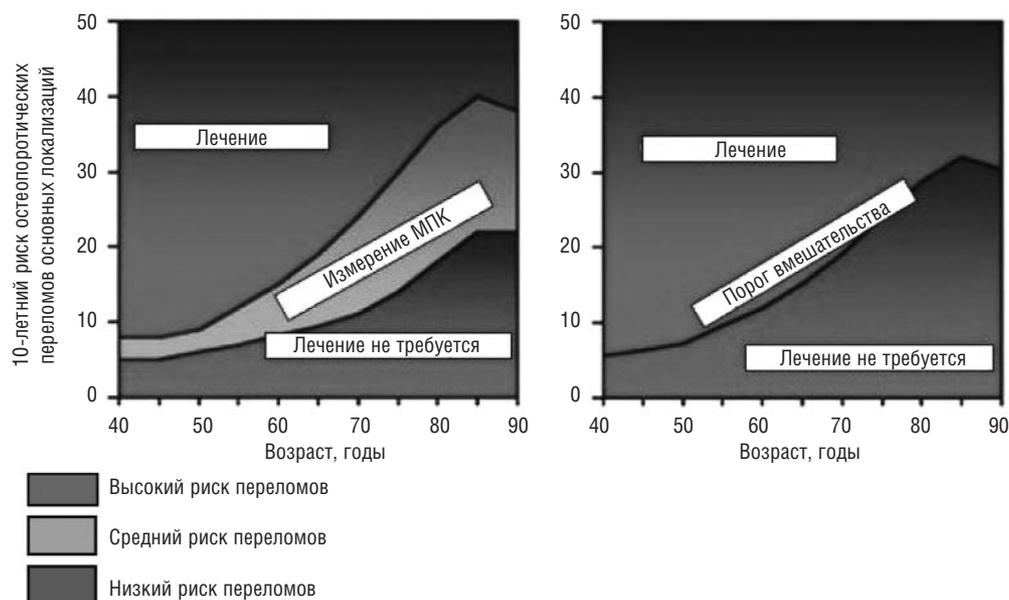


Рис. 2. Графическая схема соотношения 10-летнего риска остеопоротических переломов и возраста [35]

лась от 3 до 86% в зависимости от возраста и ИМТ. 10-летний риск переломов, оцененный только с учетом ИМТ, был зачастую сопоставим или же превышал риск переломов, при расчете которого использовались также данные по МПК. В особенности, при включении в расчеты данных МПК, показатели риска переломов существенно снизились у лиц 55–70 лет с низким или нормальным ИМТ и у пациентов старше 70 лет с избыточным ИМТ. Так, в группе больных в возрасте 55–70 лет при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> число лиц с высоким риском переломов при включении в расчеты показателей МПК уменьшилось с 45 до 18%, а при ИМТ, равном 25–30 кг/м<sup>2</sup>, – с 22 до 6%. Схожая тенденция отмечалась и в возрастной группе старше 70 лет: при ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup> и ИМТ=25–30 кг/м<sup>2</sup>, соотношение рисков было 100 к 71%, а при ИМТ >30 высокий показатель риска переломов имели 83% пациентов без учета данных МПК и 17% – с учетом этого показателя. В возрастной же группе 40–55 лет при любых значениях ИМТ существенного влияния на риск переломов учет данных МПК не оказал.

Авторы подчеркивают, что при низких показателях FRAX от выполнения рентгеновской денситометрии у больных РА можно отказаться, в то время как при высоких показателях, в особенности у лиц пожилого возраста с избыточной массой тела, оценка МПК может быть решающей в выборе тактики ведения пациентов.

Следует отметить, что, по данным авторов исследования, прием ГК и активность РА не повлияли на риск переломов и показатели МПК. По-видимому, расхождение полученных данных с общепринятыми связано с короткой продолжительностью болезни в представленной популяционной группе.

Результаты, полученные канадскими учеными, существенно отличаются от предыдущих. Авторы представили клиническую характеристику 238 мужчин и женщин (жителей Канады), больных ранними артритами, использовали метод FRAX для оценки у них абсолютного риска переломов [42]. Данные МПК не учитывали. Высокий риск возникновения переломов имели от 5 до 13% пациентов (в зависимости от применяемой модели FRAX: для Великобритании и для США соответственно). Авторы отметили статистически значимую корреляцию между повышением риска переломов и приемом ГК ( $p=0,012$ ), а также наличием эрозий ( $p=0,040$ ), несмотря на небольшую продолжительность артрита. Активность воспалительного процесса (по DAS 28) была существенно выше у больных с высоким риском переломов, нежели у тех, кто имел низкий риск ( $p=0,048$ ).

Аналогичной была цель исследования ученых из Великобритании под руководством I. Al-Shakarhi [43]. Они также оценили риск переломов у больных РА с использованием инструмента FRAX, но с учетом данных МПК. В исследование были включены только женщины из госпитальной базы данных ( $n=349$ ), страдающие РА, в возрасте от 40 до 85 лет. Авторы исследования сообщили, что 93 (26,7%) пациентки имели высокий риск переломов (>20%). Количество больных с высоким риском переломов существенно повышалось по мере увеличения возраста и составило 4,5% у пациентов в возрасте от 40 до 54 лет, 11,8% – от 55 до 64 лет, 38,1% – от 65 до 74 лет и 59,3% – старше 75 лет. 41,3% больных этой выборки имели в анамнезе низкотравматические переломы, а у 5,2% описаны случаи перелома шейки бедренной кос-

ти. По мере увеличения возраста также отмечено увеличение числа больных с переломами в анамнезе. Так, в возрасте от 40 до 54 лет переломы в анамнезе были у 31,3% женщин, а в группе старше 75 лет – у 59,3%. Клинические факторы риска, такие как активность воспалительного процесса и длительность приема ГК, в данном исследовании не анализировались.

В работе R. Wu, J. Cheng и соавт. риск переломов был оценен с помощью FRAX у 54 больных РА [44]. Авторы сообщили, что риск переломов бедра колебался от 0 до 20%, переломов других локализаций – от 2,5 до 24%. При учете МПК показатели риска переломов увеличивались, особенно у пациентов, получающих ГК более 1 года.

Чувствительность и специфичность метода FRAX была оценена в работе J.R. Goodhand и соавт. у больных с хроническими воспалительными колитами, также имеющих высокий риск развития вторичного ОП [45]. Исследователи определили риск переломов с применением FRAX у 116 пациентов: 81 с болезнью Крона и 35 с неспецифическим язвенным колитом (НЯК), – которым проводилась рентгеновская денситометрия в период 2005–2009 гг. По результатам денситометрии 47% больных болезнью Крона имели остеопению, а 12% – ОП; среди больных с НЯК – 34 и 14% соответственно. Авторы отметили высокую чувствительность – 100% (95% доверительный интервал [ДИ] 70–100%) и значительную специфичность – 40% (95% ДИ 31–50%) методики FRAX без учета МПК. Таким образом, по мнению исследователей, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника с помощью FRAX можно точно определить риск возникновения переломов, тем самым снизить количество необоснованных назначений антиостеопоротической терапии и случаев проведения денситометрии.

Интересна работа японских исследователей, целью которой было не только выявить число лиц с высоким риском возникновения остеопоротических переломов среди больных РА, но и оценить количество больных, получающих лечение по поводу ОП [46]. В исследовании приняли участие 3970 японцев (84% – женщины), больных РА. У всех больных методом FRAX был определен абсолютный риск переломов, как с учетом данных МПК ( $n=276$ ), так и без него ( $n=3694$ ). Средний возраст больных составил 62 года. Среди 1522 пациентов старше 65 лет 661 (43%) имели высокий риск переломов основных локализаций (>20%) и 1304 (86%) – переломов шейки бедра (>3%). Из всех пациентов, имеющих высокие показатели риска переломов различных локализаций ( $n=723$ ), только 453 (63%) и 320 (44%) сообщили о том, что получали терапию противоостеопоротическими препаратами и/или бисфосфонатами соответственно. Из 262 женщин, имевших результаты определения МПК, 10-летний риск переломов основных локализаций по FRAX, оцененный с учетом значений МПК бедра, оказался значительно выше, чем без их учета ( $p<0,001$ ). Авторы сделали вывод о том, что количество больных РА с высоким риском остеопоротических переломов, получающих лечение для предупреждения возникновения переломов, недостаточно. Для выявления лиц с высоким риском переломов среди больных РА они рекомендовали применять FRAX с учетом данных МПК.

В литературе представлено немало работ, в которых FRAX сравнивается с другими методами выявления пациентов, требующих проведения лечебно-профилактических мероприятий в связи с ОП и риском возникновения переломов. Наиболее распространены исследования, где сопоставляются данные рентгеновской денситометрии с показателями FRAX. Так, J. Weightman и соавт. представили результаты обследования с определением МПК у 340 человек (288 из них – женщины) из первичного звена оказания медицинской помощи. Для каждого пациента также был рассчитан абсолютный риск переломов по FRAX [47]. Авторы получили отрицательную корреляцию между 10-летним показателем риска переломов по FRAX и значениями МПК бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, которые составили 0,41 и 0,47 соответственно ( $p=0,001$ ); т. е. чем выше были показатели FRAX, тем ниже МПК. В связи с этим обсуждается возможность применения FRAX без учета МПК для выявления лиц с высоким риском переломов на начальных этапах оказания помощи.

Канадские исследователи также сопоставили МПК различных областей скелета с результатами FRAX (использованы модели для Канады и США), вычисленными с учетом значений МПК шейки бедренной кости [48]. Выборка в этом исследовании включила 36 730 женщин и 2873 мужчины (жители Манитобы, Канада) в возрасте старше 50 лет. При оценке результатов оказалось, что большинство пациентов с высоким общим риском переломов по FRAX имеют МПК со значениями Т-критерия (хотя бы в одной из областей скелета), соответствующими ОП. Так, ОП был выявлен у 85% пациентов с высоким риском переломов при использовании канадской модели и у 83% – модели для США. При анализе показателей МПК в группе с высоким риском переломов бедра оказалось, что ОП был у 66% пациентов (канадская модель FRAX) и у 64% (американская модель FRAX). И наоборот, менее 1% больных с показателем FRAX, соответствующим высокому риску переломов, имели нормальные значения МПК во всех исследуемых областях. Исходя из этих данных сделано заключение, что у пациентов с высоким риском переломов по FRAX зачастую выявляется ОП по данным денситометрии.

I. Al-Shakarchi и соавт. (2009) оценивали риск переломов по FRAX у лиц, с показателями МПК в шейке бедренной кости соответствующими остеопении ( $-2,4 < T \leq -1$ ) [49]. В исследовании приняли участие 1446 женщин в возрасте от 55 до 87 лет из базы данных центра по борьбе с ОП. По результатам исследования было установлено, что 40,2% женщин с остеопенией имеют высокий риск перелома бедренной кости, а 17,3% – переломов других локализаций. При этом риск переломов бедра у лиц старше 75 лет увеличивается в 6 раз по сравнению с женщинами в возрасте 55–64 лет (79,6 и 12,9% соответственно). Общий риск переломов также увеличивается с возрастом более чем в 2 раза: с 10,8% в возрастной группе 55–64 лет до 24,7% – у женщин старше 75 лет. Следует отметить, что среди пациенток с остеопенией 54,0% имели в анамнезе низкотравматические переломы, 8,6% – переломы шейки бедренной кости. Согласно рекомендациям NOF наличие малотравматических переломов шейки бедра или позвоночника в анамнезе является основанием для зачисления пациенток постменопаузального возраста

в группу с высоким риском переломов и показанием для назначения терапии ОП.

Следует отметить работу, выполненную в 2009 г. российскими учеными под руководством профессора А.В. Наумова, которая посвящена определению клинического значения 10-летнего риска остеопоротических переломов [50]. Методом случайной выборки в исследование было включено 372 пациента обоих полов (соотношение мужчин и женщин 1:4) в возрасте от 50 до 65 лет (средний возраст  $56,2 \pm 3,2$  года), обратившихся в амбулаторные учреждения города Москвы за медицинской помощью или для прохождения планового медицинского осмотра. Критериями исключения при формировании выборки были заболевания крови, соединительной ткани, злокачественные новообразования, оперативные вмешательства на желудке или кишечнике. Не включались пациенты, получающие антирезорбтивные препараты и препараты кальция. Риск возникновения переломов по FRAX составил  $14,6 \pm 4,7\%$  в группе лиц, которым не проводилась рентгеновская денситометрия (172 человека), и  $19,1 \pm 9,7\%$  в группе, в которой при расчетах учитывались данные денситометрии шейки бедра (200 человек). Большинство обследованных больных имели риск возникновения переломов в диапазоне от 10 до 20%, а 1/3 – более 20%. При этом на основании рентгеновской денситометрии, в 17% случаях диагностирован ОП, в 29% – остеопения. Авторы отмечают, что по результатам оценки методом FRAX 31,5% пациентов нуждаются в противоостеопоротической терапии, в то время как по данным денситометрии – лишь 17,0%. Таким образом, результаты представленного исследования подчеркивают более высокую чувствительность FRAX в выявлении пациентов, нуждающихся в проведении лечебных мероприятий с целью предупреждения переломов шейки бедренной кости и переломов других локализаций, по сравнению с рентгеновской денситометрией.

Японские ученые оценили прогностические возможности FRAX в когорте из 815 жительниц Японии в возрасте 40–74 лет с учетом и без учета МПК [51]. Через 10 лет наблюдения оказалось, что данные о случившихся переломах незначительно отличаются от данных FRAX (как с учетом значений МПК бедра, так и без их учета). За этот период о переломах различных локализаций сообщили 43 женщины, а у 4 возник перелом бедра. В итоге возможности FRAX для прогноза индивидуального риска переломов с учетом и без учета данных МПК оказались сопоставимыми как для оценки риска перелома бедра (для расчета использован математический метод *area under the curve* [AUC]: 0,88 против 0,86;  $p=0,445$ ), так и для остальных переломов (0,69 против 0,67;  $p=0,121$ ). Таким образом, согласно полученным результатам, для жителей Японии применение японской модели FRAX возможно и без учета данных МПК.

К.Е. Ensrud и соавт. в 2009 г. сравнивали данные, полученные с помощью FRAX с учетом и без учета МПК, с результатами более простой методики выявления лиц с повышенным риском переломов, в которой учитывались только возраст и показатели МПК или же возраст и анамнестические данные о переломах [52]. В проспективном когортном исследовании приняли участие 6252 женщины в возрасте старше 65 лет. В результате сравнения применяемых методик (с помощью

AUC-statistics) существенных различий не получено, что, по мнению авторов, позволяет использовать их для оценки риска переломов.

Позднее T.A. Hillier и соавт. были приведены отсроченные результаты исследования, описанного выше [53]. Так, за 10 лет наблюдения у 368 женщин из 6252 случились переломы бедра, у 1011 женщин – остеопоротические переломы других локализаций. По данным денситометрии, большинство наблюдаемых женщин имели остеопению ( $n=3791$ ; 61%), у многих из них возникли переломы бедра ( $n=176$ ; 48%) и переломы других локализаций ( $n=569$ ; 56%). В отношении определения риска переломов бедра у женщин FRAX оказался более чувствительным методом, чем для оценки риска переломов прочих локализаций.

Корейские ученые представили работу, в которой проанализировали результаты оценки риска переломов у больных РА, полученные при использовании трех различных алгоритмов [54]. Была дана оценка необходимости проведения лечебно-профилактических мероприятий в соответствии с рекомендациями: Health Insurance Review Agency (HIRA), NOF и FRAX (японская модель). В исследовании приняли участие 234 жителя Кореи, в том числе 40 человек (17%) – мужчины в возрасте старше 50 лет и женщины в постменопаузе, больные серопозитивным РА (когорты одного госпиталя, созданная в 2010 г. для валидации модели оценки риска переломов). Средний возраст пациентов составил  $60 \pm 9$  лет. Учитывались показатели МПК. В результате по всем трем из предложенных алгоритмов лечение требовалось 109 (47%) пациентам, а 80 (34%) – не нуждались в терапии. Следует отметить, что по рекомендациям HIRA претендентами на терапию являются лица с показателем МПК ниже  $-3,0S D$  (по Т-критерию в любой части проксимального отдела бедра или поясничного отдела позвоночника) или с переломами вследствие ОП, подтвержденными рентгенологически. В то же время американские ученые (NOF) рекомендуют назначать лечение пациентам с остеопоротическими переломами бедра или позвонков в анамнезе, больным с показателями МПК менее  $-2,5 SD$  по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра или в проксимальном отделе бедра в целом (total), а также тем пациентам, у которых МПК составляет от  $-1,0$  до  $-2,5 SD$  при показателе FRAX  $\geq 20\%$  для переломов основных локализаций и  $\geq 3\%$  для переломов бедра. Инструмент FRAX использовался корейскими учеными как самостоятельный метод оценки риска переломов и выделения группы больных, которым должно быть рекомендовано противоостеопоротическое лечение. Поскольку для населения Кореи отсутствовал собственный вариант FRAX, авторы использовали модель для Японии, страны, наиболее близкой по географическим и эпидемиологическим показателям. В качестве критерия отбора пациентов для назначения терапии использовали порог в 20%, предложенный NOF. При сравнении данных, полученных при использовании различных алгоритмов, наибольшее количество претендентов на терапию выявлено с применением рекомендаций NOF (64,5%). Доля больных, нуждающихся в лечении, оказалась сопоставимой при использовании рекомендаций HIRA и японской модели FRAX (56 и 54%). В целом соответствие результатов FRAX и HIRA, выраженное с помощью к-индекса, составило 0,67. Однако он

снижается до 0,44, когда речь идет о пациентах старше 60 лет, что подтверждает значимый вклад возраста в вероятность возникновения переломов. Более половины больных РА имели ОП и высокий риск переломов независимо от алгоритма оценки риска и нуждались в назначении соответствующей терапии.

В последнее время в литературе стали появляться данные о несостоятельности методики FRAX и интерпретации NOGG, в частности, в прогнозировании переломов. Так, M.J. Bridges и S. Ruddick в своем ретроспективном исследовании с участием 160 больных с низкотравматическими переломами (103 перелома соответствовали локализации, характерной для ОП) получили данные, согласно которым, по рекомендациям NOGG, лишь 2 (1,9%) пациента с переломами относились к группе лиц, требующих лечения; 24 (23,3%) требовалось проведение рентгеновской денситометрии для уточнения диагноза, а 77 (74,8%) – в терапии не нуждались [55]. В отношении переломов других локализаций распределение по группам было схожим (1,3; 21,9 и 76,9% соответственно). Интересно, что только 55 (34,4%) пациентов изучаемой когорты имели факторы риска переломов. В заключение авторы исследования подчеркивают, что по результатам FRAX невозможно оценить реальный риск переломов.

M.J. Bolland в своей работе сопоставил группы пациентов, которым была показана терапия в соответствии с рекомендациями NOF и NOGG, с реальными данными о возникновении случаев низкотравматических переломов в течение 5 лет последующего наблюдения [56]. В исследовании приняла участие 1471 женщина, средний возраст составил 74 года. 143 (10%) пациентки имели переломы различных локализаций и 21 (1,4%) – переломы бедра. В соответствии с рекомендациями NOF 97% больных было необходимо измерение МПК и 48% женщин требовалось назначение терапии. По истечении срока наблюдения оказалось, что рекомендации по лечению получили 76% больных с переломами бедра и 63% – с переломами других локализаций. По рекомендациям NOGG, 13% участников нуждались в рентгеновской денситометрии, а 21% – в лечении. При этом 38% женщин с переломами бедра и 27% с переломами других локализаций были отнесены к группе высокого риска переломов и нуждались в терапии ОП. Таким образом, рекомендации NOF позволили выбрать правильную тактику ведения для большинства пациенток, имевших впоследствии переломы. Однако данный алгоритм требовал определения МПК практически у всех пациенток. С учетом рекомендации NOGG только 1/3 больных с переломами рекомендовалась терапия.

Рациональный подход в разработке метода выявления пациентов с высоким риском переломов предложили Y. El Miedany и соавт. [57]. Разработанная ими модель учитывает три компонента, которые, как уже упоминалось выше, и составляют риск переломов. Среди них факторы риска ОП (6 факторов), факторы риска переломов (FRAX) и факторы риска падений (5 факторов). В исследовании по валидации этой методики приняли участие 264 женщины постменопаузального возраста (средний возраст составил  $68,6 \pm 4,73$  года). По данным МПК ОП был установлен у 113 (42,8%) человек, остеопения – у 86 (32,1%). В анамнезе у 34,5% женщин были низкотравматические переломы, 21,6% – падали в течение последнего года один раз

и более. Предложенная авторами методика позволила выявить большее количество пациентов, требующих назначения терапии. Большинство из них имели вторичный ОП, характеристика МПК была на границе остеопороз/остеопения. В сравнении с женщинами без ОП и падений, с FRAX <10%, женщины с ОП имели риск переломов, равный 2,8% и выше (95% ДИ 0,7–11,7;  $p < 0,10$ ). А женщины с ОП, падениями и риском переломов по FRAX >20% в среднем имели риск переломов 24,8% (95% ДИ 7,1–78,5;  $p < 0,0001$ ).

Е. J. Samelson в своем докладе на ежегодной конференции в США сообщила о результатах применения FRAX для оценки 10-летнего риска переломов бедра [58]. Данное исследование было частью Framingham Heart Study и включало более 5 тыс. человек (2917 женщин и 2287 мужчин) за период с 1987 по 2001 г. с дальнейшим наблюдением в течение 10 лет. На начальном этапе исследования у испытуемых были собраны данные, используемые впоследствии при заполнении анкеты FRAX. Информация о переломах проксимального отдела бедра у родственников отсутствовала. У 4224 участников учитывались данные исследования МПК шейки бедренной кости. За указанный период наблюдения у женщин возникло 117 случаев переломов бедра, среди мужчин – 29 случаев. По данным FRAX, высокий риск переломов данной локализации имели 113 женщин и 38 мужчин. Интересно, что в возрастной категории

40–75 лет показатели FRAX переоценили риск возникновения переломов, особенно у лиц мужского пола (12 возникших случаев против 23 ожидаемых), в то время как среди лиц обоих полов в возрасте 76–90 лет количество переломов оказалось больше, чем ожидалось по данным FRAX (65 против 55 для женщин и 17 против 14 для мужчин).

Таким образом, необходимость в использовании и совершенствовании экспресс-оценки риска возникновения переломов при ОП очевидна. Индивидуальный прогноз особенно важен в группе больных с вторичным ОП, в частности, для больных РА, у которых частота ОП, падений, переломов выше, чем в популяции. Методику FRAX целесообразно использовать при посещении больным ревматолога с обязательным определением факторов риска ОП, падений и переломов аналогично таблице SCORE. Как известно, последняя служит для оценки суммарного кардиоваскулярного риска. Ее рекомендуется использовать для выбора оптимальной стратегии лечения и снижения вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений у всех больных РА. Методика FRAX является простой и доступной, может быть адаптирована для оценки риска переломов у больных РА, позволяет оценить качество терапии у больных РА с ОП. Накопление собственных данных, в том числе результатов проспективных исследований, поможет ответить на многие вопросы, которые сегодня пока остаются без ответа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Hooyman J.R., Melton L.J. III, Nelson A.M. et al. Fractures after rheumatoid arthritis. A population-based study. *Arthr Rheum* 1984;27:1353–61.
2. Michel B.A., Bloch D.A., Fries J.F. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18(6):804–8.
3. Van Staa T.P., Geusens P., Bijlsma J.W.J. et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3104–12.
4. Kröger H., Honkanen R., Saarikoski S., Alhava E. Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis – a population based study. *Ann Rheum Dis* 1994;53(1):18–23.
5. Haugeberg G., Uhlig T., Falch J.A. et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthr Rheum* 2000;43:522–30.
6. Weiss R.J., Wick M.C., Ackermann P.W., Montgomery S.M. Increased fracture risk with rheumatic disorders and other inflammatory diseases – a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 2010;37(11):2247–50.
7. Kim S.Y., Schneeweiss S., Liu J. et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12:R154.
8. Solomon D.H., Finkelstein J.S., Shadick N. et al. The relationship between focal erosions and generalized osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: the osteoporosis in rheumatoid arthritis (OPiRA) cohort study. *Arthr Rheum* 2009;60:1624–31.
9. Kaz Kaz H., Johnson D., Kerry S. et al. Fall-related risk factors and osteoporosis in women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2004;43:1267–71.
10. Madsen O.R. Significance of physical activity for bone mass and fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger* 2002;164(39):4528–31.
11. Matthis C., Weber U., O'Neill T.W., Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int* 1998;8:364–72.
12. Black D.M., Arden N.K., Palermo L. et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:821–8.
13. Peel N.F., Moore D.J., Barrington N.A. et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:801–6.
14. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1993;306:558.
15. Baskan B.M., Sivas F., Alemdaroglu E. et al. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27(6):579–84.
16. Kay L.J., Holland T.M., Platt P.N. Stress fractures in rheumatoid arthritis: a case series and case-control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1690–2.
17. Michel B.A., Bloch D.A., Wolfe F., Fries J.F. Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 1993;20:1666–9.
18. El Maghraoui A., Rezqi A., Mounach A. et al. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology* 2010;49(7):1303–10.
19. Orstavik R.E., Haugeberg G., Uhlig T. et al. Vertebral deformities in 229 female patients with rheumatoid arthritis: associations with clinical variables and bone mineral density. *Arthr Rheum* 2003;49(3):355–60.
20. Wainwright S.A., Marshall L.M., Ensrud K.E. et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *Clin Endocrin Metabol* 2005;90:5:2787–93.
21. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804–9.
22. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989–95.

23. Black D.M., Steinbuch M., Palermo L. et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001;12:519–28.
24. Albrand G., Munoz F., Sornay R.E. et al. Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. *Bone* 2001;32:78–85.
25. Carroll J., Testa M., Erat K. et al. Modelling fracture risk using bone density, age, and years since menopause. *Am J Prevent Med* 1997;13:447–52.
26. Leslie W.D., Metge C., Salamon E.A., Yuen C.K. Bone mineral density testing in healthy postmenopausal women. The role of clinical risk factor assessment in determining fracture risk. *J Clin Densitom* 2002;5:117–30.
27. Westfall G., Littlefield R., Heaton A., Martin S. Methodology for identifying patients at high risk for osteoporotic fracture. *Clin Ther* 2001;23:1570–88.
28. Van Staa T.P., Geusens P., Pols H.A.P. et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Quart J Med* 2005;98:191–8.
29. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Development and use of FRAX® in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(2):S407–S413.
30. Kanis J.A., 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;18:1033–46.
31. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385–97.
32. Watts N.B., Ettinger B., LeBoff M.S. FRAX facts. *J Bone Miner Res* 2009;76:1–3.
33. Silverman S.L., Calderon A.D. The utility and limitations of FRAX: a US perspective. *Curr Osteoporos Rep* 2010;8:192–7.
34. Tosteson A.N.A., Melton L.J., Dawson-Hughes B. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008;19(4):437–47.
35. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:1395–408.
36. Dong-Yun Lee, Seung-Jae Lim, Youn-Wan Moon et al. Determination of an applicable FRAX model in Korean Women. *J Korean Med Sci* 2010;25:1657–60.
37. Lippuner K., Johansson H., Kanis J.A., Rizzoli R. FRAX assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 2010;21:381–90.
38. Neuprez A., Johansson H., Kanis J.A. et al. A FRAX model for the assessment of fracture probability in Belgium. *Rev Med Liege* 2009;64:612–9.
39. Pluskiewicz W., Adamczyk P., Franek E. et al. Ten-year probability of osteoporotic fracture in 2012 Polish women assessed by FRAX and nomogram by Nguyen et al. Conformity between methods and their clinical utility. *Bone* 2010;46(6):1661–7.
40. Bolland M.J., Siu A.T., Mason B.H. et al. Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. *J Bone Miner Res* 2011;26(2):420–7.
41. Curtis J.R., Arora T., Donaldson M. et al. Skeletal health among African Americans with recent onset rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;61(10):1379–86.
42. Cheng C.K., McDonald-Blumer H., Boire G. et al. Care Gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX. *J Rheumatol* 2010;37(11):2221–5.
43. Al-Shakarchi I., Louise Dolan A., Powell L., Karim J. Is the FRAX tool useful in assessing fracture risk in female rheumatoid arthritis patients? <http://acr.confex.com/acr/2009/webprogram/Paper14367.htm>
44. Wu R., Cheng J., Long W.-B. et al. Osteoporotic fracture risk assessment in rheumatoid arthritis with FRAX. *J Clin Med Pract* 2011;1.
45. Goodhand J.R., Kamperidis N., Nguyen H. et al. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:551–8.
46. Furuya T., Hosoi T., Saito S. et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30(8):1105–11.
47. Weightman J., Kelly M., Johnston E. et al. FRAX aids identification of primary care patients with osteoporosis (2010). [http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/suppl\\_1/i80.full.pdf](http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/49/suppl_1/i80.full.pdf)
48. Leslie W.D. High fracture probability with FRAX(®) usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. *Osteoporos Int* 2011 Mar. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21365460>
49. Al-Shakarchi I., Dolan L. et al. Does use of the FRAX tool change management in female patients with osteopenia? [abstract]. *Arthr Rheum* 2009;60(Suppl. 10):881.
50. Наумов А.В., Кошелапова Э.Ю., Горулева Е.И. и др. «Цель оправдывает средства», или Еще раз о скрининге и профилактике остеопороза. *Врач скорой помощи* 2009;9:58–63.
51. Tamaki J., Iki M., Kadowaki E. et al. Fracture risk prediction using FRAX: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2011 Jan. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21279504>
52. Ensrud K.E., Li-Yung Lui, Taylor B.C. et al. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009;169(22):2087–94.
53. Hillier T.A., Cauley J.A., Rizzo J.H. et al. WHO absolute fracture risk models (FRAX): Do clinical risk factors improve fracture prediction in older women without osteoporosis? *J Bone Miner Res* 2011;26(8):1774–82.
54. Jiyeol Yoon, Seong-Ryul Kwon et al. A comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Korean J Intern Med* 2010;25(4):436–46.
55. Bridges M.J., Ruddick S. Ability of FRAX/NOGG guidelines to identify patients sustaining low trauma fractures. *Rheumatology* 2010;49:391–2.
56. Bolland M.J., Grey A. Disparate outcomes from applying U.K. and U.S. osteoporosis treatment guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1856–60.
57. El Miedany Y., El Gaafary M. et al. Osteoporosis, falls and fractures: three confounders in one equation. Development and validity of a new form for assessment of patients referred for DXA scanning. *Rheumatology* 2010;49(Suppl. 1) i80–i86.
58. Wächter K. FRAX 10-year hip fracture predictions match incidence (2009). [http://imn.gcnpublishing.com/fileadmin/content\\_pdf/imn/archive\\_pdf/vol42iss19/70775\\_main.pdf](http://imn.gcnpublishing.com/fileadmin/content_pdf/imn/archive_pdf/vol42iss19/70775_main.pdf)