

МОДЕЛЬ ВЕРОЯТНОСТНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 50 ЛЕТ

Реферат. *Цель исследования* – выявить значимые факторы риска развития низкотравматических переломов у женщин в возрасте старше 50 лет и разработать шкалу прогнозирования развития перелома. *Материал и методы.* Методом случайной выборки в исследование были включены 1533 женщины в возрасте 50 лет, которым проведено анкетирование и исследование МПК методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (LUNAR Prodigy фирмы GE, США). Для создания шкалы прогнозирования развития остеопоротического перелома в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) с оценкой количественных предикторов методом ROC-анализа. *Результаты.* Проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости всех возможных количественных и качественных предикторов развития перелома. По результатам расчета присвоены баллы при наличии следующих признаков: возраст старше 65 лет (+5 баллов), Т-критерий ШБК (+16 баллов), падения (+2 балла), проживание в одиночестве (+15 баллов), перелом ШБК у родственников (+37 баллов) и наличие заболеваний, снижающих МПК (+25 баллов). По результатам ROC-анализа оптимальный порог отсечения суммы баллов соответствовал значению 33 балла (чувствительность 0,82; специфичность 0,87). *Заключение.* Созданная шкала оценки риска развития низкотравматических переломов позволяет с вероятностью 86,7 % прогнозировать развитие перелома для своевременного принятия решения о старте антиостеопоротической терапии.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, прогнозирование переломов.

Введение

Демографические тенденции, наметившиеся в европейской популяции, характеризуются увеличением доли пожилых людей в общей структуре населения. В связи с этим ожидается рост возраст-ассоциированной патологии, к которой относится и остеопороз. Согласно определению Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), остеопороз в настоящее время рассматривается как одно из ведущих хронических заболеваний, определяющих здоровье населения планеты. Ежегодно в мире у людей старших возрастных групп случается более 1,5 млн переломов, связанных именно с остеопорозом. При этом наиболее часто происходят переломы в типичных местах, к которым относятся позвонки, проксимальный отдел бедра и дистальный отдел предплечья. По данным Российской ассоциации по остеопорозу, в России остеопороз имеет каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина. Согласно предварительным расчетам, в Республике Беларусь более полумиллиона населения страдает этим недугом [1].

По прогнозу Международного Фонда Остеопороза (IOF) к 2050 году ожидается увеличение числа пациентов с переломом шейки бедра более чем в два раза. Эта локализация перелома имеет не только самые тяжелые медицинские и социальные последствия, но и значительные затраты, сопоставимые с расходами на лечение пациентов с инсультом, инфарктом миокарда и хронической обструктивной болезнью легких [2].

Остеопороз является многофакторным заболеванием, которое характеризуется низкой костной массой, определяемой по снижению минеральной плотности костной ткани (МПК), а также ухудшением качества костной ткани и нарушением микроархитектоники. Однако низкие значения МПК не всегда являются единственным предиктором развития перелома. Согласно проведенному исследованию BOS-2, только 29 % пациентов с низкотравматическими переломами имели инструментально подтвержденный остеопороз [3]. Таким образом, если основываться на данных только денситометрии, значительная часть пациентов, имеющих высокую вероятность перелома, будет находиться вне зоны внимания и им не будет назначено своевременное адекватное лечение. В большинстве стран Европы и в Российской Федерации при поддержке ВОЗ и IOF был разработан новый подход к прогнозированию риска переломов, основанный не только на оценке данных денситометрии, но и на комплексном анализе ряда ведущих независимых факторов риска переломов, включающих указание на перенесенный ранее перелом, низкий индекс массы тела, семейный анамнез переломов, курение, злоупотребление алкоголем, прием глюкокортикоидов и наличие ревматоидного артрита. Разработанный алгоритм был положен в основу компьютерной программы FRAX™ (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>), при помощи которой можно рассчитать 10-летнюю вероятность перелома шейки бедра и других типичных переломов, связанных с остеопорозом. Одна-

ко следует отметить, что предложенная методика включает далеко не все факторы риска переломов, а также имеет значительные вариации в зависимости от региона проживания субъекта, национальности и культурно-бытовых особенностей. В качестве дополнительных факторов риска развития переломов необходимо рассматривать склонность к падениям, наличие сопутствующей (коморбидной) патологии, условия проживания и некоторые другие.

Цель исследования – выявление значимых факторов риска развития низкотравматических переломов у женщин в возрасте старше 50 лет и создание шкалы прогнозирования развития остеопоротических переломов.

Материалы и методы исследования

Методом случайной выборки в исследование были включены женщины в возрасте 50 лет и старше, проходившие денситометрические измерения МПК осевого скелета. Всем пациентам проведено обследование по унифицированной компьютерной программе, зарегистрированной в НЦИС (№ от 15.12.2009 г., авторы Г. Н. Романов, Л. С. Стастенко, Э. В. Руденко). Протокол включал измерение роста, веса, возраст наступления менопаузы, указание на наличие соматической патологии, достоверно влияющей на МПК (прием глюкокортикоидов, тиротоксикоз, ревматоидный артрит, язвенно-желудочно-кишечного тракта, хроническая обструктивная болезнь легких, цирроз печени, печеночная недостаточность), наличие низкотравматических переломов в анамнезе в возрасте старше 50 лет (предплечье, проксимальный отдел бедра, позвоночник), курение, частые падения (более 1 раза в месяц), перелом шейки бедренной кости (ШБК) у родственников первой линии родства (отец, мать, брат, сестра) и проживание в одиночестве. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: вес (кг) / рост (м²). Всем пациентам выполнено исследование МПК методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) по первым четырем поясничным позвонкам и проксимальному отделу бедра (LUN Prodigy фирмы GE, США). Расчет количества стандартных отклонений (Т-критерий) проведен в автоматическом режиме с использованием референсной базы данных здоровых субъектов географически наиболее близкой популяции (Германия) [4]. Исследование МПК проводилось по минимально доступному количеству поясничных позвонков (L₁-L₄), а также по среднему значению Т-критерия в области ШБК [5]. Значение Т-критерия $-2,5$ и менее соответствовало определению «остеопороз». Критериями исключения являлись возраст менее 50 лет и прием антиостеопоротических препаратов.

База данных количественных измерений представлена в формате MS Access из программного обеспечения денситометра. Статистическая обработка проведена с использованием пакета прикладных программ IBM® SPSS® Statistics 20.0.0. Критическое значение уровня статистической значи-

сти при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков в группах и подгруппах сравнения проводилась с использованием критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка. Описательные статистики в тексте и в таблицах представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее, а SD – стандартное отклонение; 95 %-ный доверительный интервал указан в формате (–95 % ДИ; +95 % ДИ). Сравнение средних значений в независимых выборках проведено с применением t -критерия Стьюдента, значимость различий частоты встречаемости категориального признака оценена при помощи критерия χ^2 -квадрат. Для создания шкалы прогнозирования развития остеопоротического перелома в качестве регрессионной модели была выбрана регрессия с оптимальным шкалированием (Regression with Optimal Scaling (CATREG)) с оценкой количественных предикторов методом ROC-анализа. Анализ адекватности полученной регрессионной модели был проведен с помощью бинарной логистической регрессии.

Результаты и их обсуждение

В анализ методом случайной выборки было включено 1533 женщины в возрасте старше 50 лет. Средний возраст на момент исследования составил $64,3 \pm 8,0$ (95 % ДИ 63,9; 64,7). При проведении анкетирования установлено, что у 416 обследуемых ранее случались низкотравматические переломы типичной локализации в возрасте старше 50 лет. Необходимо отметить, что почти у каждой пятой женщины произошло более одного перелома (95; 22,8 %). По локализации переломов распределение было следующим: 283 (68,0 %) перелома предплечья, 83 (20,0 %) перелома позвонков и 31 (7,5 %) перелом проксимального отдела бедра. Наличие перелома в анамнезе позволило распределить пациентов на две группы. В первую группу вошли пациенты, перенесшие ранее перелом, а во вторую – без указания на перелом в анамнезе. Сравнительная характеристика анамнестических, антропометрических и инструментальных данных представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинических и инструментальных данных пациентов в зависимости от наличия перелома в анамнезе

Показатель	Группа 1 (пациенты с переломами; n = 416)	Группа 2 (пациенты без переломов; n = 1117)	Значимость различий (t, p)
Возраст на момент осмотра, лет	$69,6 \pm 7,5$	$62,3 \pm 7,2$	$-17,4$; $<0,001$
Вес, кг	$69,4 \pm 12,5$	$75,0 \pm 12,9$	$7,5$; $<0,001$
Рост, см	$157,2 \pm 6,0$	$159,7 \pm 5,9$	$7,3$; $<0,001$
ИМТ, кг/м ²	$28,1 \pm 4,8$	$29,4 \pm 5,0$	$4,8$; $<0,001$
Возраст наступления менопаузы, лет	$48,6 \pm 5,0$	$49,0 \pm 4,0$	$1,5$; $0,146$
T-критерий ШБК	$-2,3 \pm 0,8$	$-1,2 \pm 0,8$	$22,9$; $<0,001$
T-критерий позвоночника	$-3,1 \pm 1,0$	$-2,5 \pm 1,1$	$9,1$; $<0,001$

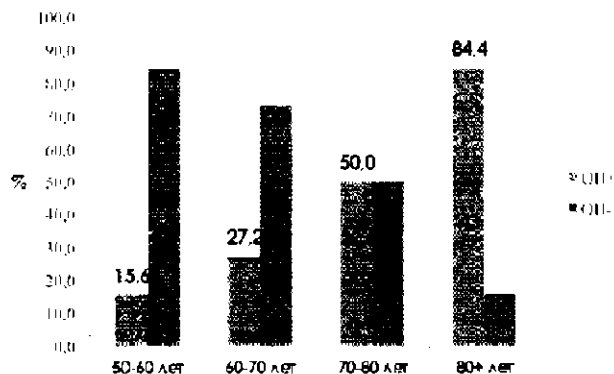


Рисунок 1 – Частота встречаемости остеопороза у пациентов с переломами в зависимости от возраста

Согласно полученным данным, средний возраст пациентов с переломами был значимо выше, чем в группе пациентов без переломов. Пациенты, перенесшие ранее перелом, имели более низкий рост и вес, а значит и индекс массы тела в сравнении с контрольной группой. Средние значения T-критерия в области ШБК и поясничном отделе позвоночника в группе пациентов с переломами также значимо отличались в меньшую сторону в сравнении с пациентами без переломов.

На основании денситометрических измерений у 228 (14,9 %) пациентов выявлены значения T-критерия ШБК $-2,5$ и менее, что соответствовало определению «остеопороз». Низкая МПК является одним из ключевых факторов, предрасполагающих к развитию остеопоротических переломов. На рисунке 1 представлена частота встречаемости остеопороза у пациентов, перенесших перелом в зависимости от возрастного интервала.

Как видно на рисунке 1, частота встречаемости остеопороза у пациентов с переломами в анамнезе увеличивается с 15,6 % в возрастном периоде 50–60 лет, до 84,4 % в возрасте 80 лет и старше. Это свидетельствует о том, что МПК является не единственным фактором риска переломов, особенно в более молодом возрасте. В связи с этим далее был проведен частотный анализ потенциальных факторов риска в группах пациентов в зависимости от наличия перелома в анамнезе (таблица 2).

У пациентов, перенесших ранее перелом, чаще имелись заболевания, которые способны оказывать негативное воздействие на МПК. Отягощенный семейный анамнез по перелому ШБК и проживание в одиночестве также было более характерно для пациентов первой группы. Всего при анкетировании только 46 (3 %) пациентов указали на склонность к падениям, но все же более часто отвечали положительно на этот вопрос пациенты, перенесшие перелом. Во многих европейских исследованиях курение является важным фактором риска переломов среди женщин. При изучении частоты встречаемости курения в нашей выборке данный фактор не явился значимым ввиду его низкой распространенности.

Таким образом, в число потенциальных предикторов вошли: возраст, вес, рост, ИМТ, T-критерий

Т а б л и ц а 2 – Анализ частоты встречаемости вероятных факторов риска развития остеопоротических переломов

Показатель	Группа 1 (n = 416)		Группа 2 (n = 1117)		Значимость р-чий, р
	абс. значение	%	абс. значение	%	
Отягощен анамнез по вторичному остеопорозу	177	34,1	88	5,0	<0,001
Курение в анамнезе	7	1,3	40	2,3	0,080
Склонность к частым падениям	29	5,6	17	1,0	<0,001
Переломы у родственников	124	23,9	67	3,8	<0,001
Проживание в одиночестве	294	56,6	370	21,1	<0,001

Т а б л и ц а 3 – Результаты оценки ROC-анализа

Показатель	Площадь под кривой (95 % ДИ)	Значимость	Чувствительность	Специфичность	Критерий
Возраст, лет	0,76 (0,73; 0,78)	<0,001	0,69	0,68	>65
Вес, кг	0,62 (0,58; 0,65)	<0,001	0,59	0,57	<70
Рост, см	0,61 (0,58; 0,64)	<0,001	0,56	0,57	<158
ИМТ, кг/м ²	0,57 (0,54; 0,60)	<0,001	0,55	0,52	<28
Т-крит. ШБК	0,83 (0,80; 0,85)	<0,001	0,74	0,75	< -1,7
Т-крит. L ₁ -L ₄	0,64 (0,61; 0,67)	<0,001	0,56	0,61	< -2,8

ШБК, Т-критерий L₁-L₄, отягощенный анамнез по вторичному остеопорозу (наличие заболеваний, отрицательно влияющих на МПК), склонность к частым падениям, переломы у родственников и проживание в одиночестве. Для определения пороговых значений количественных предикторов и редукции интервальных переменных в категориальные был проведен ROC-анализ (таблица 3).

Получены статистически значимые результаты оценки теста для всех исследуемых количественных переменных. Однако только возраст и Т-критерий ШБК соответствуют хорошему и высокому качеству диагностического теста согласно результатам расчета площади под кривой (AUC). Так, для переменной «возраст» оптимальной точкой отсечения было значение 65 лет (чувствительность 69 %, специфичность 68 %) и для переменной «Т-критерий ШБК» – 1,7 (чувствительность 74 %, специфичность 75 %) (рисунок 2).

После получения пороговых точек отсеч для количественных переменных был проведен регрессионный анализ с оптимальным шкалированием для оценки значимости всех возможных предикторов развития перелома. Полученные коэффициенты важности были выбраны в качестве числовых значений для создания итоговой шкалы. Для каждого из 6 включенных в регрессионную модель предикторов был подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента важности на 100 и округлено до целого числа (таблица 4).

Анализ адекватности полученной регрессионной модели был проведен с помощью бинарной логистической регрессии. Величина верных классификаций составила 86,7 %, что является в качестве показателем и свидетельствует о хорошей прогностической способности предложенной модели. С помощью полученного уравнения

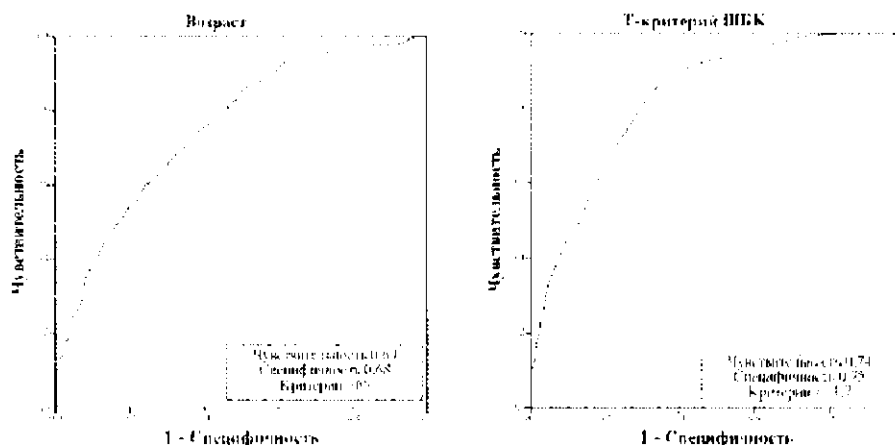


Рисунок 2 – ROC-кривые оценки возраста и Т-критерия ШБК в качестве предикторов развития остеопоротических переломов

Т а б л и ц а 4 -- Результаты категориального регрессионного анализа оценки значимости предикторов остеопоротического перелома

Предиктор	Пороговое значение	Стандартиз. коэффициенты		Знач. р	Коэфф. частной коррел	Коэфф. важности	Балл
		Бета	Ст. отп.				
Возраст	>65	0,084	0,021	<0,001	0,11	0,053	+5
Т-критерий ШБК	<- 1,7	0,195	0,021	<0,001	0,24	0,161	+16
Падения	да	0,068	0,022	0,002	0,09	0,019	+2
Проживает	один	0,224	0,019	<0,001	0,28	0,149	+15
Перелом ШБК в семье	да	0,390	0,021	<0,001	0,48	0,371	+37
Вторичные заболевания	да	0,308	0,025	<0,001	0,40	0,246	+25

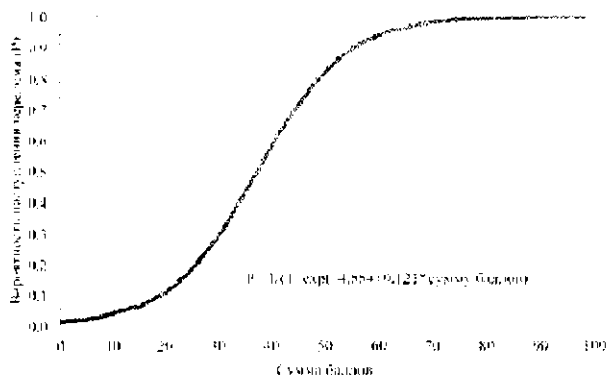


Рисунок 3 – Уравнение и график функции логистической регрессии, отражающий зависимость вероятности наступления перелома от количества баллов

вычислены теоретические значения вероятности наступления остеопоротического перелома для каждого пациента. Диаграмма рассеяния и формула логистической регрессии, отражающая данную зависимость, представлена на рисунке 3.

Для определения порогового значения суммарного балла, связанного с высоким риском развития перелома, была построена ROC-кривая (рисунок 4).

Таким образом, площадь под кривой составила 0,928 (95 % ДИ 0,914; 0,941) со значимостью $p < 0,001$, что соответствует отличному качеству диагностического теста. Оптимальный порог отсечения суммы баллов, позволяющий разделить пациентов на 2 группы, соответствовал значению 33 балла. Таким образом, при наличии вероятности развития перелома $>30\%$, риск его относится к градации высокого. При проведении кросс-проверки адекватности модели на обучающей выборке была подсчитана фактическая частота случаев низкотравматических переломов у пациентов в группе высокого ожидаемого риска по шкале (таблица 5).

Т а б л и ц а 5 – Кросс-проверка адекватности модели на обучающей выборке

Суммарный балл пациентов	Доля случаев прогноза перелома, % (n)
Больше 33 (n = 482)	70,3 (339)
Меньше 33 (n = 1051)	7,2 (76)
Значимость различий, p	<0,001

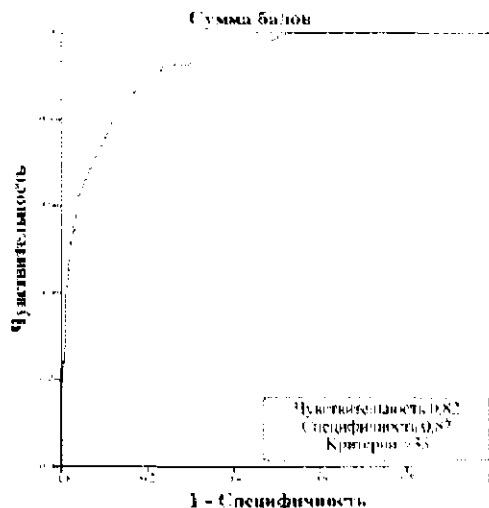


Рисунок 4 – ROC-кривая модели прогнозирования наступления остеопоротического перелома

На основании полученных данных фактическое наличие перелома у пациентов высокого риска (сумма баллов ≥ 33) по разработанной шкале определялось в 70,3 % случаев. Результаты проведенных расчетов позволили создать калькулятор риска остеопоротических переломов у женщин в возрасте старше 50 лет для рутинного применения в практическом здравоохранении (рисунок 5).

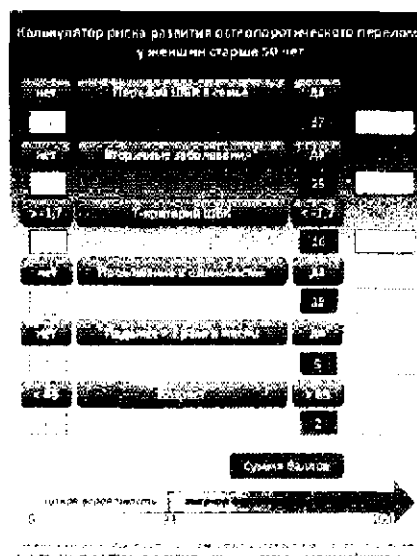


Рисунок 5 – Калькулятор риска развития остеопоротического перелома у женщин старше 50 лет

Заключение

Созданная шкала оценки риска развития низкотравматических переломов позволяет учитывать основные факторы, приводящие к развитию тяжелых осложнений остеопороза. Даже в случае отсутствия формальной инструментальной верификации диагноза «остеопороз» при помощи денситометрии, при различной комбинации дополнительных факторов риска, таких как возраст, склонность к частым падениям, проживание в одиноче-

стве, указание на перелом ШБК у родственной первой линии родства и наличии заболеваний ведущих к снижению МПК, необходимо назначить первичную профилактику развития перелома. Разработанная шкала позволяет у конкретного пациента с вероятностью 86,7 % прогнозировать развитие остеопоротического перелома, что является особенно важным в рамках принятия решения о своевременном старте антиостеопоротической терапии.

Литература

1. Руденко, Э. В. Остеопороз: диагностика, лечение и профилактика / Э. В. Руденко. – Минск, 2001. – 153 с.
2. Официальный Интернет-портал Международного Фонда Остеопороза [Электронный ресурс] // *Internet Osteoporosis Foundation*. – Nyon, 2014. – Режим доступа: <http://www.iofbonehealth.org>. – Дата доступа: 30.04.2014.
3. Polish Journal of Endocrinology / J. Badurski [et al.]. – 2011. – Vol. 62, N 4. – P. 290–298.
4. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis / J. Kanis [et al.]. – Report of a WHO Study Group. – WHO Technical Report. – 1994. – Vol. 843. – P. 1–129.
5. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions / E. M. Lewiecki [et al.]. – 2008. – Vol. 43. – P. 1115–1121.

Abstract. The objective of this study was to define the significant risk factors for low-energy fractures for women over 50 and to create prediction models. *Materials and methods.* The interview and measurements of BMD were done lumbar spine (LS) and femoral neck (FN) by DEXA (Lunar Prodigy, GE, USA) for random 1,533 female 50 years and older. The regression model with optimal scaling (CATREG) with the assessment of quantitative predictors by ROC-analysis was chosen for creation of predicts scale. *Results.* To regression analysis with optimal scaling was done for determine the predictive thresholds and predictors of fractures. The most significant risk factors identified for parental history of hip fracture (points), chronic diseases (+25), T-score femoral neck <-1,7 (+16), living alone (+15), age > 65 (+5) and falls (+2). The threshold value of the total score associated with a high risk of fracture was calculated using the ROC-curve. The optimal cut-off values correspond to the 33 score (sensitivity 0.82, specificity 0.87). *Conclusion.* Created fracture prediction model allows calculate the high low-energy fracture probability of 86,7% for the make decision to start an antiosteoporotic therapy.

Keywords: osteoporosis, osteoporotic fractures, fractures prognosis.

