

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра
Д.В.Чередниченко
8.12.2021 г.
Регистрационный № 118 – 1021



**МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА С
ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ**
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», государственное научное учреждение «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г.Минска

АВТОРЫ: д.м.н., профессор Руденко Э.В., к.б.н., доцент Морозик П.М., к.м.н., доцент Руденко Е.В., к.м.н. Самоховец О.Ю., Кобец Е.В.

Минск, 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

_____ Е. Л. Богдан

08.12.2021

Регистрационный № 118-1021

**МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА
С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГНУ «Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси», УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. Э. В. Руденко, канд. биол. наук, доц. П. М. Морозик, канд. мед. наук, доц. Е. В. Руденко, канд. мед. наук О. Ю. Самоховец, Е. В. Кобец

Минск 2021

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложен метод выявления вероятности развития остеопороза с патологическими переломами, который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленный на диагностику и медицинскую профилактику патологических переломов, применение которого позволит выявлять лиц с высокой вероятностью остеопоротических переломов задолго до манифестации заболевания.

Метод, изложенный в настоящей инструкции, предназначен для врачей-генетиков, врачей-гастроэнтерологов, врачей-гериатров, врачей-невролог, врачей-нефрологов, врачей общей практики, врачей по медицинской профилактике, врачей-реабилитологов, врачей-ревматологов, врачей-трансплантологов, врачей – травматологов-ортопедов, врачей-экспертов, врачей-эндокринологов и других врачей-специалистов организаций здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с остеопорозом в стационарных и амбулаторных условиях.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

Клинические и лабораторно-инструментальные исследования:

1. Стандартное оборудование для антропометрии (ростомер, весы, сантиметровая лента).

2. Реактивы для лабораторного исследования уровней 25(OH)D, паратиреоидного гормона (ПТГ), активности общей щелочной фосфатазы (ОЩФ), уровней кальция, фосфора, магния, креатинина, маркера костной резорбции β -кросслапс, остеокальцина в сыворотке крови; фосфора, кальция и креатинина с расчетом соотношения кальций/креатинин в моче.

3. Опросник индивидуальной 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедра и основных остеопоротических переломов, рассчитанной по методике FRAX.

4. Рентгеновский аппарат, позволяющий выполнять рентгенологическое исследование позвоночника в боковой проекции.

5. Рентгеновский денситометр с программным обеспечением, позволяющим измерять минеральную плотность костной ткани (МПКТ) проксимальных отделов бедренных костей (ПОБК) и выполнять рентгеновскую морфометрию позвоночника.

Молекулярно-генетические исследования:

1. Стандартное оборудование для выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из биологического материала человека (миницентрифуга, шейкер-инкубатор, автоматические дозаторы переменного объема).

2. Оборудование для амплификации специфических последовательностей ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим разделением продуктов методом электрофореза или детекцией продуктов ПЦР в реальном времени.

3. Расходные материалы (пробирки для образцов крови с ЭДТА, пробирки с крышкой объемом 1,5 мл, пробирки стрипованные низкопрофильные с крышками объемом 0,2 мл, стерильные сменные наконечники для дозаторов различного объема, перчатки медицинские).

4. Реагенты (набор реактивов для выделения ДНК, дезинфицирующие средства, буфер для ПЦР, аллель-специфичные зонды, сверхчистая вода (Milli Q)).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Возраст 65 лет и старше для женщин.
2. Возраст 70 лет и старше для мужчин.
3. Наличие факторов риска низкой костной массы независимо от возраста и пола:

низкий индекс массы тела;

низкоэнергетические переломы в анамнезе, в т. ч. у родственников первой линии родства;

прием лекарственных средств (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, цитостатики);

заболевания или состояния, ассоциированные со снижением костной массы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Психические расстройства и расстройства поведения:

1. Органические, включая симптоматические, психические расстройства (МКБ-10: F00-F09).
2. Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (МКБ-10: F20-F29).
3. Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (МКБ-10: F60-F69).
4. Умственная отсталость (МКБ-10: F70-F79).
5. Беременность — для рентгенографии, денситометрии и морфометрии.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Этап 1. Оценка антропометрических показателей, данных объективного обследования с использованием инструмента для оценки вероятности переломов FRAX®

1.1. Измерение длины и массы тела, расчет индекса массы тела.

1.2. Оценка клинических данных (деформации трубчатых костей скелета, снижение роста, нарушения осанки, состояние кожных покровов).

1.3. Уточнение анамнестических данных по наличию хронических заболеваний и приему лекарственных средств, влияющих на метаболизм костной ткани, перенесенным низко травматическим переломам в анамнезе у пациента и/или родственников первой линии родства.

1.4. Оценка индивидуальной 10-летней вероятности перелома проксимального отдела бедра и основных остеопоротических переломов (клинически значимого перелома позвонка, перелома дистального отдела предплечья, перелома проксимального отдела бедра или перелома плеча) с использованием инструмента FRAX®, представленного на официальном сайте <https://www.shef.ac.uk/FRAX> (приложение 1). Расчет производится без использования показателей МПКТ шейки бедренной кости либо с использованием при их наличии.

Оценка 10-летней вероятности перелома по методике FRAX:

Высокая вероятность	Значение FRAX для перелома ПОВБ ≥ 3 %. Значение FRAX для основных остеопоротических переломов ≥ 20 %
Средняя вероятность	Значение FRAX для перелома ПОВБ < 3 %. Значение FRAX для основных остеопоротических 10–19 %
Низкая вероятность	Значение FRAX для перелома ПОВБ ≤ 1 %. Значение FRAX для основных остеопоротических переломов < 10 %.

При высокой и средней вероятности переломов рекомендовано проведение осевой рентгеновской денситометрии с целью оценки состояния МПКТ.

При низкой вероятности переломов рекомендовано наблюдение, повторная оценка 10-летней вероятности перелома по методике FRAX через 3 года.

При наличии болевого синдрома в спине, выявлении выраженного грудного кифоза, снижения роста на 2 см и более за год или на 4 см и более по сравнению с возрастом в 25 лет — проведение боковой рентгенографии позвоночника с целью выявления деформаций позвонков (приложение 3).

Этап 2. Оценка результатов рентгенологических методов исследования

2.1. Для выявления деформации позвонков и ее степени при снижении роста более чем на 2 см и более за год или более чем на 4 см по сравнению с возрастом в 25 лет используется метод рентгеновской морфометрии позвоночника. Методика основана на анализе боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника, выполненных с соблюдением стандарта обследования: фокусное расстояние 120 см, центрация на Th6 в грудной части и на L2–L3 в поясничном отделе, устранение сколиотической деформации, возникающей при укладке пациента, снимок выполняется при задержке дыхания. Степень тяжести переломов позвоночника оценивается на боковой рентгенограмме позвоночника на основании оценки снижения высоты тел позвонка в переднем, среднем либо заднем отделе (приложение 2).

Выделяют следующие степени изменений:

1. Степень деформации 0 — отсутствие изменений конфигурации, позвонок расценивается как нормальный.

2. Степень деформации 1 — слабая деформация тела позвонка: снижение высоты любого отдела (переднего, заднего или среднего) составляет 20–25 % и площадь поверхности тела позвонка уменьшается на 10–20 %. При этом говорят о наличии определенного (установленного) перелома позвонка.

3. Степень деформации 2 — умеренная деформация тела позвонка: снижение высоты позвонка в любом отделе на 25–40 % и уменьшение площади его тела на 20–40 %.

4. Степень деформации 3 — тяжелая деформация, соответствующая снижению высоты и площади поверхности тела позвонка более чем на 40 %.

Степень деформации 0,5 используется для обозначения пограничных деформаций позвонков, который не могут расцениваться как определенный перелом.

При выявлении деформаций позвонков устанавливают диагноз остеопороза и назначают лечение в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 522 от 10.05.2012).

2.2. Стандартом диагностики остеопороза является двойная рентгеновская абсорбциометрия. Данные рентгеновской денситометрии оцениваются по уровню МПКТ в ПОБК и первых четырех поясничных позвонках. При превышении массы тела пациента согласно максимально допустимой массы, указанной в документации денситометра, проведение денситометрии костей предплечья.

Принцип исследования заключается в оценке содержания минерального компонента в единице площади сканируемой поверхности и расчете показателя МПКТ (г/см^2). Для оценки состояния костной ткани выполняется сравнение результата обследуемого пациента с нормальными данными МПКТ молодых здоровых лиц, достигших пика костной массы (Т-критерий), либо со средними значениями МПКТ лиц того же возраста (Z-критерий). Результат сравнения выражается в количестве стандартных отклонений (СО). Для диагностики ОП у женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет используется Т-критерий.

Оценка Т-критерия согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения:

- >-1 СО — нормальные показатели МПКТ;
- от -1 до -2,5 СО — остеопения;
- менее -2,5 СО — остеопороз.

При значениях Т-критерия менее -2,5 и наличии у пациента патологических (низкотравматических) переломов в анамнезе говорят о выраженном или тяжелом остеопорозе.

Для анализа результатов денситометрии у женщин репродуктивного возраста и мужчин младше 50 лет используют Z-критерий. Снижение костной массы у вышеуказанных категорий лиц соответствует значениям этого показателя менее чем -2 СО. Диагноз остеопороза устанавливается при значениях МПКТ -2 и ниже и наличии анамнеза

При выявлении остеопороза назначается лечение в соответствии с клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями (приложение к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 522 от 10.05.2012).

При выявлении остеопении у женщин в менопаузе и мужчин старше 50 лет, а также низкой костной массы у женщин репродуктивного возраста и мужчин младше 50 лет рекомендовано определение генетических маркеров предрасположенности к развитию остеопороза и патологических переломов с целью оценки вероятности низкоэнергетических переломов.

Этап 3. Оценка лабораторных показателей

3.1. Выявление дефицита витамина D осуществляется с применением наборов реагентов для определения уровня общего гидроксивитамина D-25(OH)D (включает 25(OH)D₂ и 25(OH)D₃) в сыворотке крови современными методами масс-спектрометрии, конкурентного связывания с белком, высокоэффективной

жидкостной хроматографии, радиоиммунного, иммуноферментного или иммунохемилюминисцентного анализа. Референсные значения уровней 25(OH)D и их интерпретация представлены в приложении 3.

3.2. Для уточнения патологии, обусловленной дефицитом витамина D, и дифференциальной диагностики с другими метаболическими заболеваниями костей необходимо оценить уровни ПТГ, кальция, фосфора, ОЩФ, магния, β-кросс-лапс, остеокальцина в сыворотке крови, соотношение кальций/креатинин в утренней моче. При оценке показателей следует учитывать референсные значения.

3.3. При выявлении отклонений в лабораторных показателях необходимо дополнительное обследование пациента: для исключения остеомаляции — биопсия костной ткани, для исключения наследственных заболеваний соединительной ткани — генетическое тестирование, определение уровней 1,25(OH)₂D при наличии хронических заболеваний почек.

Этап 4. Определение генетических маркеров предрасположенности к развитию остеопороза и патологических переломов

4.1. В качестве биологического материала для молекулярно-генетического анализа используется ДНК, выделенная из лейкоцитов периферической крови или буккального эпителия.

4.2. Для идентификации полиморфных вариантов генов используется амплификация специфических последовательностей ДНК методом ПЦР с детекцией показателей флуоресценции в режиме реального времени.

Этап 5. Интерпретация результатов молекулярно-генетического тестирования

Количественное определение вероятности патологических костных переломов (в баллах). Для количественного определения вероятности патологических костных переломов осуществляется генетическое тестирование по 8 полиморфным вариантам генов (таблица 1).

Таблица 1. — Гены метаболизма костной ткани, влияющие на вероятность костных переломов

Ген	Вариант	Описание	Аллели	
<i>COL1A1</i> (ген α1-цепи коллагена I типа)	rs1800012	Ген кодирует α1-цепи коллагена I типа, преобладающие в составе органического матрикса костей и сухожилий. Носители генотипа A/A имеют повышенную вероятность костных переломов	C	A
<i>COL1A2</i> (ген α2-цепи коллагена I типа)	rs42517	Ген <i>COL1A2</i> кодирует α2-цепь коллагена I типа, образующего фибриллы органического матрикса кости. Генотип G/G ассоциирован с повышенной хрупкостью костей, вероятность переломов повышена в 11 раз	A	G
<i>VDR</i> (ген рецептора витамина D)	rs7975232	Ген рецептора витамина D участвует в метаболизме кальция, его экспрессия ассоциирована с состоянием костной ткани. Генотип A/A связан со сниженной МПКТ и повышает вероятность остеопороза	C	A

Продолжение таблицы 1

<i>VDR</i> (ген рецептора витамина D)	rs1544410	Для носителей неблагоприятного генотипа Т/Т характерно увеличение общей вероятности переломов более чем в 2 раза	С	Т
	rs731236	У носителей генотипа G/G МПКТ снижена	А	Г
<i>ESR1</i> (ген рецептора эстрогена альфа)	rs9340799	Рецептор эстрогена регулирует чувствительность клеток костной ткани к эстрогену, а также активацию остеокластов, разрушающих костную ткань. У женщин генотип G/G является протекторным, для него выявлен пониженная вероятность остеопоротических переломов	А	Г
	rs2234693	Среди постменопаузальных женщин-носителей гомозиготного варианта Т/Т характерна повышенная вероятность переломов поясничного отдела позвоночника	С	Т
<i>MTHFR</i> (ген метилен-тетрагидро-фолатредуктазы)	rs1801133	Фермент играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты. У носителей генотипа А/А снижена активность фермента до 35 % развивается гипергомоцистеинемия, что является фактором вероятности переломов у пожилых пациентов	Г	А

Вклад каждого варианта гена в вероятность патологических костных переломов оценивается согласно баллам, представленным в таблице 2. Индивидуальный вклад каждого маркера оценивался исходя из коэффициента множественной логистической регрессии. Минимальный коэффициент, для которого была выявлена статистически значимая ассоциация с вероятностью костных переломов (1,24), принят за 1 балл, остальные коэффициенты пропорционально пересчитаны и округлены до целого значения.

Таблица 2. — Варианты генов вероятности патологических костных переломов

Ген	Вариант	Генотип	Коэффициент логистической регрессии	Коэффициент ОШ (95 % ДИ)	p	Взвешенный риск (баллы)
<i>COL1A1</i>	rs1800012	A/A	3,37	4,1 (1,2–14,4)	0,02	3
<i>COL1A2</i>	rs42517	G/G	2,84	3,2 (1,6–6,5)	0,0005	2
<i>VDR</i>	rs7975232	A/A	2,36	2,8 (1,6–5,1)	0,00019	2
	rs1544410	T/T	3,19	4,0 (2,2–7,5)	0,000006	3
	rs731236	G/G	2,43	2,8 (1,6–4,8)	0,0001	2
<i>ESR1A</i>	rs9340799	G/G	-1,45	0,5 (0,3–0,9)	0,03	-1
	rs2234693	T/T	1,24	1,8 (1,1–3,0)	0,02	1
<i>MTHFR</i>	rs1801133	A/A	2,81	3,4 (1,9–5,9)	0,00001	2

По результатам генетического тестирования проводится количественное определение вероятности патологических костных переломов с учетом взвешенного риска варианта конкретного маркера (таблица 2). Индивидуальная вероятность патологических костных переломов оценивается исходя из суммарного количества баллов — чем большее количество баллов, тем выше вероятность.

Оценка вероятности патологических костных переломов по результатам молекулярно-генетического тестирования:

Сумма баллов 4 и менее — вероятность не превышает общепопуляционную, наблюдение и переоценка факторов риска 1 раз в 3 года.

Сумма баллов от 5 до 7 — повышенная вероятность, наблюдение и переоценка факторов риска 1 раз в год.

Сумма баллов 8 и более — высокая вероятность, комплекс мероприятий по медицинской профилактике переломов, наблюдение и переоценка факторов риска 1 раз в год.

Этап 6. Проведение комплексной оценки клинических, лабораторных данных, результатов рентгеновской денситометрии и морфометрии, молекулярно-генетических факторов вероятности остеопороза и патологических переломов с целью определения тактики наблюдения и мероприятий по медицинской профилактике и лечению в соответствии с приложением 4.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Отсутствуют.

FRAX[®] Инструмент оценки риска перелома

Дома Инструмент расчета Бумага Графики Вопросы и ответы Ссылки Русский

Инструмент для расчета

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

страна: **Belarus** Имя / ID: [0 факторах риска](#)

анкета:

1. Возраст (от 40 до 90 лет) или дата рождения
 Возраст: Дата рождения: год: месяц: день:
2. Пол Мужской женский
3. Вес (кг)
4. Рост (см)
5. Предшествующий перелом нет да
6. Перелом бедра у родителей нет да
7. Курение в настоящее время нет да
8. Глюкокортикоиды нет да
9. Ревматоидный артрит нет да
10. Вторичный остеопороз нет да
11. Алкоголь от 3 единиц и более в день нет да
12. Минеральная плотность кости (МПК)
 Выбирать BMD:

Конвертация веса
 Pounds → kg

Height Conversion
 Inches → cm

00000176
 Количество людей, у которых с 1 января 2012 г. произведен подсчет FRAX

Рисунок 1. — Экранная форма расчета вероятности патологических переломов по методике FRAX

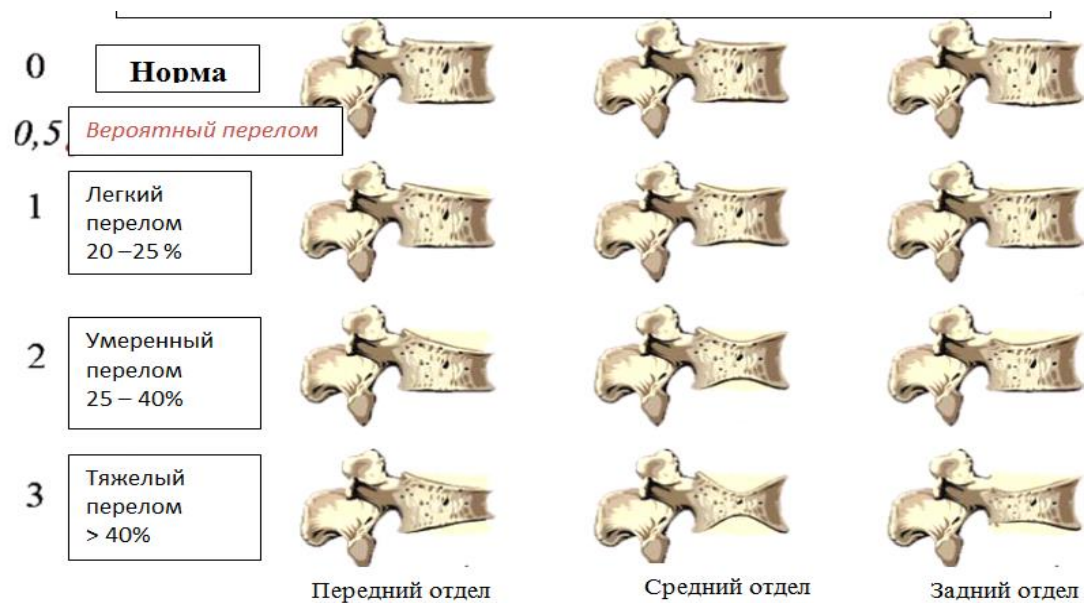


Рисунок 2. — Полуколичественная оценка переломов позвонков

Референсные показатели 25(ОН)D в сыворотке крови и их клиническая интерпретация

Концентрация 25(ОН)D в сыворотке	Клиническая интерпретация
Менее 10 нг/мл	Выраженный дефицит витамина D
Менее 20 нг/мл (50 нмоль/л)	Дефицит витамина D
20–30 нг/мл (50–70 нмоль/л)	Недостаточность витамина D
30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л)	Адекватный статус обеспеченности витамином D
Более 100 нг/мл (250 нмоль/л)	Потенциально угрожающий для общих показателей здоровья уровень

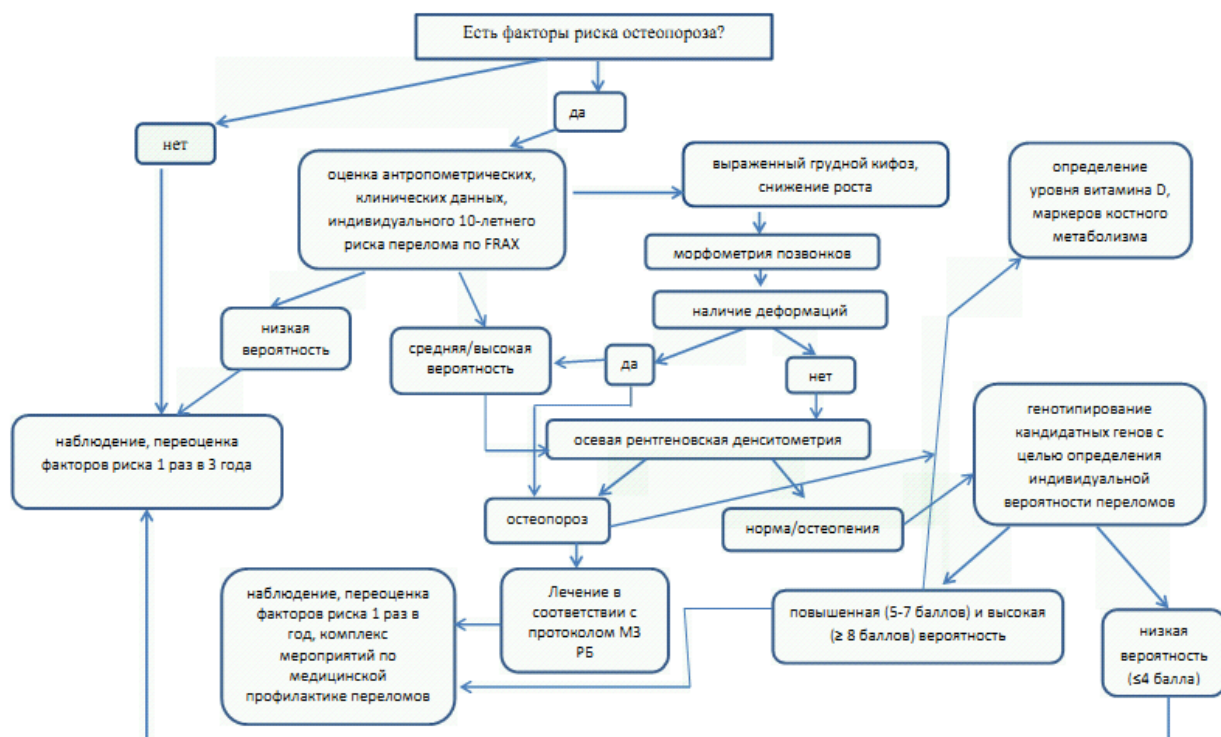


Рисунок 3. — Алгоритм выявления вероятности развития остеопороза патологических переломов