

## РОЛЬ И МЕСТО КАЛЬКУЛЯТОРА FRAX В ПРИНЯТИИ РЕШЕНИЯ ОБ ИНИЦИИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА: АНАЛИЗ РЕГИСТРА ЦЕНТРА ОСТЕОПОРОЗА



© Е.Н. Гладкова<sup>1,2\*</sup>, О.М. Лесняк<sup>1,2</sup>, А.Г. Закроева<sup>3</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,2</sup>, А.Л. Григорьева<sup>2</sup>, Ю.А. Сафонова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

**Обоснование.** Растущая частота переломов, связанных с остеопорозом, значительные затраты на их лечение, а также утрата трудоспособности и повышенная летальность делают важной и актуальной задачей оптимизацию диагностики и лечения остеопороза в Российской Федерации.

**Цель.** Проанализировать, как специалисты центра остеопороза используют современные критерии диагностики остеопороза при принятии клинического решения об инициации лечения остеопороза и какое место в этом процессе занимает подсчет 10-летней вероятности переломов по FRAX.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в городском консультативно-диагностическом центре профилактики остеопороза СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» г. Санкт-Петербурга. Для отбора пациентов в исследование использовался регистр центра остеопороза за 2018–2021 гг. На основании анализа данных регистра была получена выборка из 362 пациентов с впервые диагностированным остеопорозом. В полученной выборке произведена оценка имеющегося значения FRAX на графике порога терапевтического вмешательства, проанализирована первичная медицинская документация, а также имеющиеся данные DXA-денситометрии.

**Результаты.** В работе проведена оценка места подсчета 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX в клиническом решении врача-специалиста в области остеопороза о начале антиостеопорозной терапии, в данном случае принятом за золотой стандарт. Исследование показало высокую прогностическую ценность положительного результата подсчета FRAX (100%). Другими словами, в случае, когда результат подсчета 10-летнего риска основных остеопорозных переломов лежит в зоне выше порога терапевтического вмешательства, вероятность инициации его лечения составляет 100%. Напротив, прогностическая ценность отрицательного результата была очень низкой (19,5%): величина FRAX ниже порога вмешательства не гарантировала действительно низкий риск переломов и отсутствие необходимости начать лечение остеопороза.

**Заключение.** Несмотря на то что и денситометрия, и FRAX имеют существенные ограничения в использовании и не могут выявить всех пациентов с высоким риском переломов, их совместное использование повышает прогностическую ценность методов. Технология FRAX в рутинной практике позволяет дополнительно к клиническим и инструментальным методам диагностики высокого риска переломов выявить кандидатов на лечение остеопороза и должна применяться в соответствии с клиническими рекомендациями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеопороз; FRAX; лечение остеопороза.

## THE ROLE AND PLACE OF THE FRAX CALCULATOR IN INITIATION OSTEOPOROSIS TREATMENT: AN ANALYSIS OF THE OSTEOPOROSIS CENTER REGISTRY

© Elena N. Gladkova<sup>1,2\*</sup>, Olga M. Lesnyak<sup>1,2</sup>, Alla G. Zakroeva<sup>3</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>1,2</sup>, Alexandra L. Grigorieva<sup>2</sup>, Yulia A. Safonova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>City Clinical Rheumatological Hospital N 25, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup>Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

**Background:** The growing frequency of fractures associated with osteoporosis, the significant costs of their treatment, disability and increased mortality make it an important and urgent task to optimize the diagnosis and treatment of osteoporosis in the Russian Federation.

**Aim:** The aim of this study was analyzed of using modern diagnostic criteria for osteoporosis by specialists when they making a clinical decision to initiate treatment for osteoporosis, including an estimate of the 10-year probability of fractures according to FRAX.

**Materials and methods:** The study was conducted in the city consultative and diagnostic center for the prevention of osteoporosis, St. Petersburg. The register of the osteoporosis center for 2018–2021 was used to select patients for the study. Based on the analysis of registry data, a sample of 362 patients with newly diagnosed osteoporosis was obtained. In the resulting sample, the existing FRAX value was assessed on the therapeutic intervention threshold graph, all of them analyzed the primary medical documentation, as well as the available DXA densitometry data.

**Results:** In this study, we assessed the place of FRAX 10-year risk of major osteoporotic fractures in the clinical decision of an osteoporosis specialist to start anti-osteoporosis therapy, in this case taken as the «gold standard». The study found that a positive FRAX score had a high predictive value of 100%. In contrast, the negative predictive value was very low (19.5%): a FRAX value below the intervention threshold did not guarantee a truly low fracture risk and no need to start osteoporosis treatment.

**Conclusion:** Despite the fact that both densitometry and FRAX have significant limitations in use, and cannot identify all patients with a high risk of fractures, their combined use increases the prognostic value of the methods. FRAX technology in routine practice allows, in addition to clinical and instrumental methods for diagnosing high-risk fractures, to identify candidates for the treatment of osteoporosis, and should be used in accordance with clinical recommendations.

**KEYWORDS:** osteoporosis; FRAX; osteoporosis treatment.

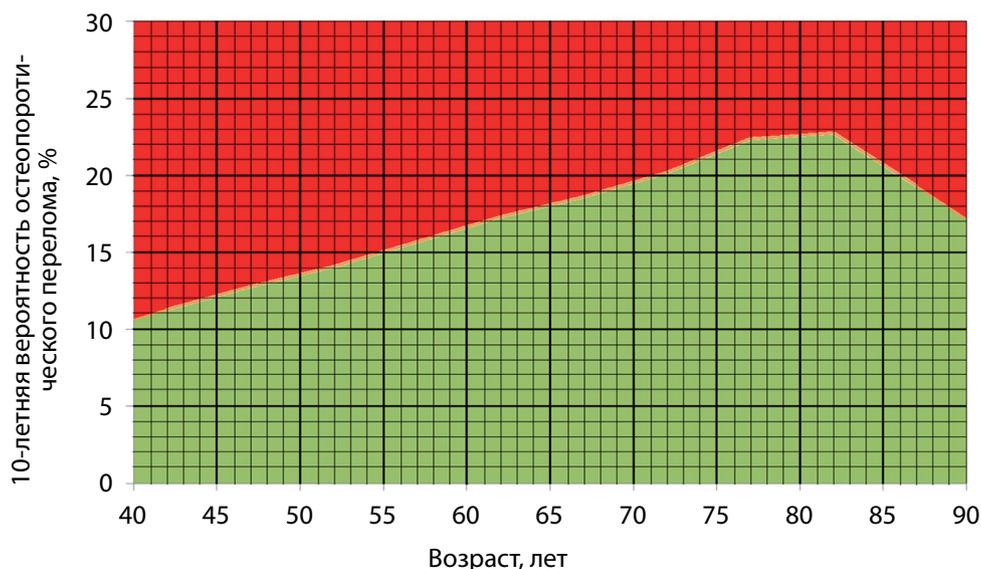
## ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз — распространенное метаболическое заболевание скелета, характеризующееся хрупкостью костей и повышенным риском переломов [1]. Растущая частота остеопорозных переломов, значительные затраты на их лечение, а также утрата трудоспособности и возможности самообслуживания в результате переломов, повышенная летальность делают важной и актуальной задачей оптимизацию диагностики и лечения остеопороза в Российской Федерации [2].

Стратегия поиска случаев (case-finding strategy) остеопороза включает клиническое обследование пациентов с получением информации о перенесенных ранее переломах, а также выявление факторов риска остеопороза и переломов, проведение инструментального (рентгенография, двухэнергетической (DXA) рентгеноденситометрией) и лабораторного обследования, а также подсчет 10-летней вероятности переломов по FRAX [3]. В течение длительного времени операционное определение остеопороза основывалось на низкой минеральной плотности костной ткани (МПК), определяемой по DXA-денситометрии (Т-критерий  $\leq -2,5$  стандартных отклонений ниже референсного значения молодых женщин) [4]. Однако по мере накопления научной информации стало очевидно, что низкая МПК является лишь одним из многочисленных факторов вы-

сокого риска переломов и не может охватить все случаи остеопороза [5].

С 2008 г. в мире и России для прогнозирования риска переломов с целью решения вопроса об инициации лечения остеопороза широко используется алгоритм FRAX® (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) [6], который на основании наличия у пациента некоторых клинических факторов риска переломов и низкой МПК позволяет рассчитать 10-летнюю вероятность основных остеопорозных переломов (проксимального отдела бедренной кости, позвонков, дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости) и отдельно — 10-летнюю вероятность перелома проксимального отдела бедренной кости. Для каждой страны, в том числе для Российской Федерации, разработана уникальная модель на основании эпидемиологических данных по переломам и продолжительности жизни населения [5, 7]. В случае, когда вероятность перелома высока и превышает принятый порог терапевтического вмешательства, рекомендуется начать лечение остеопороза для предупреждения переломов [5]. В Российской Федерации разработан возрастзависимый порог терапевтического вмешательства [8], который рекомендован для использования клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [3]. Он позволяет стратифицировать риск переломов и определить дальнейшую индивидуальную тактику ведения каждого пациента (рис. 1).



**Рис. 1.** Возрастзависимая модель порога терапевтического вмешательства, основанная на 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов по FRAX, специфичная для Российской Федерации [8]\*.

\* Если 10-летняя вероятность для пациента определенного возраста попадает в «зеленую зону», терапевтическое вмешательство не требуется, если в «красную зону» — показано инициировать лечение остеопороза с целью снижения риска перелома.

Кроме того, калькулятор FRAX рекомендуется использовать в качестве скринингового метода для выявления групп с высокой вероятностью переломов среди женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет, которые ранее не получали лечения остеопороза [3]. Исследование SCOOP, проведенное в Великобритании, продемонстрировало снижение частоты развития новых переломов проксимального отдела бедренной кости на 28% (отношение рисков (OR) 0,72; 95% доверительный интервал — ДИ 0,59–0,89;  $p=0,002$ ) при применении этой технологии среди женщин 70–85 лет через 5 лет [9]. Также доказано, что информирование пациентов об их индивидуальном риске перелома повышает приверженность лечению [10, 11].

Использование калькулятора FRAX для принятия решения о терапевтической тактике особенно актуально для врачей первичного звена, в практике которых наблюдаются пациенты с коморбидной патологией наряду с остеопорозом. Подсчет риска переломов у отдельного пациента помогает врачу оценить его величину и определиться в выборе препарата для лечения остеопороза. Так, экспертным советом Российской ассоциации по остеопорозу для использования в первичной медико-санитарной помощи был предложен алгоритм выбора лекарственного препарата для лечения остеопороза и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан на основе оценки риска переломов, включая результаты FRAX [12]. Подобные рекомендации выпустили Американское эндокринологическое общество совместно с Европейским обществом эндокринологии [13] и Американская ассоциация клинических эндокринологов [14]. В 2021 г. британская группа во главе с J.A. Kanis предложила основанные на FRAX критерии очень высокого риска переломов для отбора пациентов на более агрессивную костно-анаболическую терапию [15].

Однако, как и любой калькулятор, FRAX имеет ограничения. В частности, он не учитывает такие важные факторы, как высокая вероятность падений, МПК в других участках скелета, кроме шейки бедренной кости, количество перенесенных ранее переломов, их локализацию, давность перелома, а также детали других клинических факторов риска (интенсивность курения и т.д.). Следовательно, FRAX может недооценивать риск [16]. С другой стороны, известно, что даже при выявлении МПК в зоне остеопороза риск переломов может оставаться невысоким у людей более молодого возраста или при отсутствии других значимых факторов риска [17, 18]. Таким образом, возможен вариант, когда пациенту по денситометрии диагностируется остеопороз, но риск перелома при этом невысокий.

В целом клинические рекомендации «Остеопороз» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2021) [3] рекомендуют ставить диагноз остеопороза и инициировать лечение в следующих ситуациях.

1. Наличие патологических переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) независимо от результатов рентгеноденситометрии или FRAX.
2. Наличие высокой индивидуальной 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов (результат оценки FRAX соответствует российскому порогу вмешательства и/или превышает его), независимо от показателя рентгеноденситометрии.

3. Снижение МПК на 2,5 стандартных отклонения и более (SD) по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4), измеренной двухэнергетической DXA-денситометрией, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Эксперты в области остеопороза (ревматологи, эндокринологи, специалисты центров остеопороза и др.) обычно принимают решение об инициации лечения и выборе препарата на основании собственных углубленных знаний, клинического опыта и индивидуального анализа факторов риска и клинической картины у каждого обратившегося на консультацию пациента с учетом современных клинических рекомендаций.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать, как специалисты центра остеопороза используют критерии диагностики остеопороза и оценку 10-летней вероятности переломов по FRAX при принятии клинического решения об инициации лечения остеопороза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Место и время проведения исследования

*Место проведения.* Исследование проводилось в городском консультативно-диагностическом центре профилактики остеопороза СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25» г. Санкт-Петербурга.

*Время исследования.* Январь 2018–декабрь 2021.

### Изучаемые популяции

Отбор пациентов в исследование проводился из регистра центра остеопороза согласно алгоритму, представленному на рис. 2.

### Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины 50 лет и старше и женщины в постменопаузе с 40 лет с впервые установленным диагнозом остеопороза (код по МКБ-10 M80, M81) и расчетом риска переломов по FRAX.

### Критерии исключения:

- повторный визит пациента в центр;
- отсутствие решения врача по терапевтической тактике в результате консультации.

### Дизайн исследования

Одноцентровое обсервационное ретроспективное исследование.

## ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА (ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

### Методы

Использование калькулятора FRAX на этапе постановки диагноза остеопороза у мужчин 50 лет и старше, а также у женщин в постменопаузе, начиная с 40 лет, являлось частью рутинной работы центра. 10-летняя вероятность перелома подсчитывалась либо при

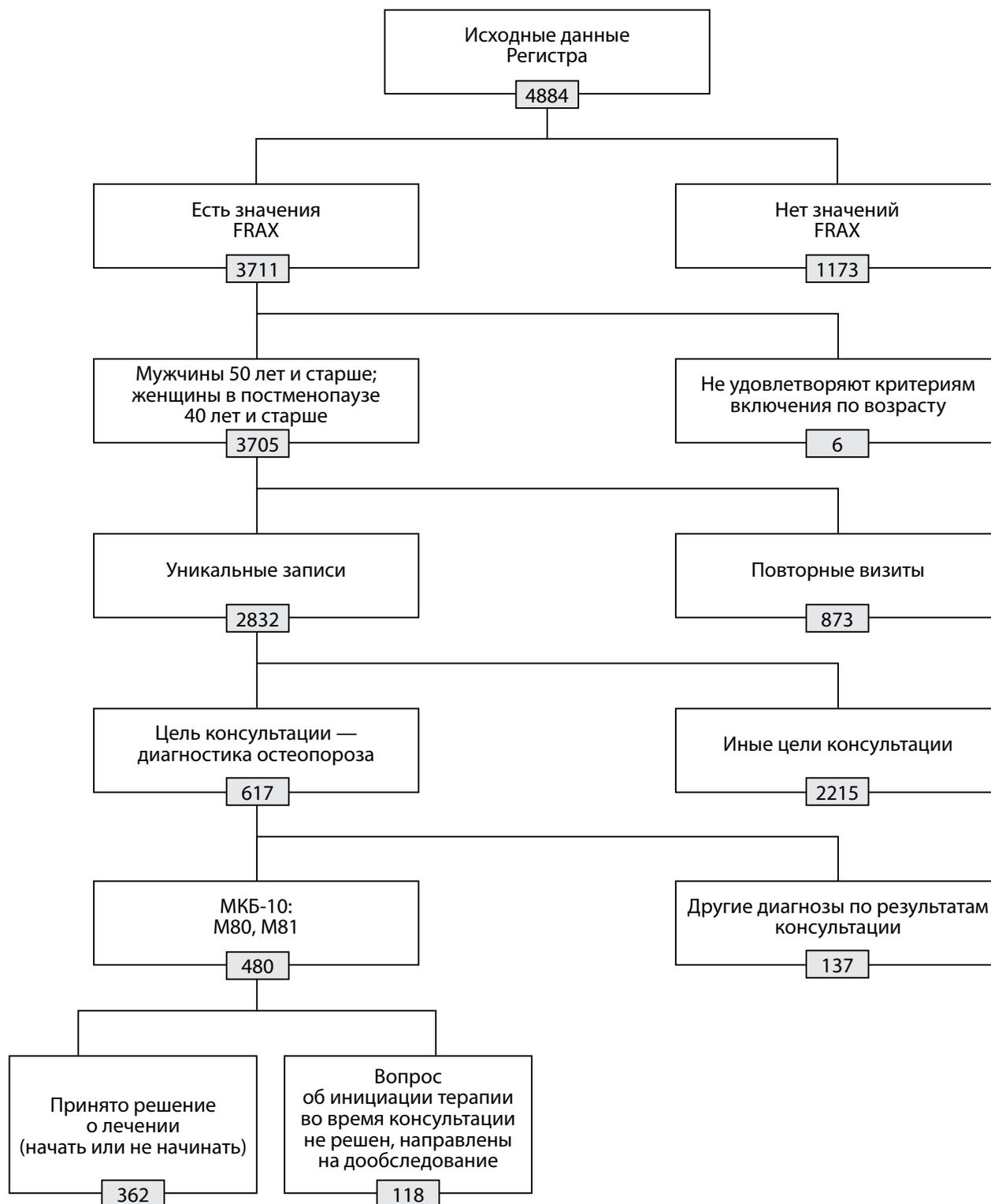


Рис. 2. Схема отбора пациентов с остеопорозом в исследование из регистра центра остеопороза.

проведении DXA-денситометрии, либо самостоятельно врачом на приеме. В ряде случаев врач мог не подсчитывать риск переломов по FRAX, например, в случае, когда риск является очевидно высоким (переломы тел позвонков, проксимального отдела бедра, множественные переломы в анамнезе). Однако таким пациентам расчет 10-летней вероятности переломов может проводиться для демонстрации величины риска с целью повышения их приверженности назначенной терапии остеопороза. Пациентам с установленным диагнозом остеопороза, получающим лечение, подсчет FRAX не производился.

Из 4884 пациентов с остеопорозом, включенных в регистр, у 1173 чел. не было значений FRAX. Это были пациенты, которые до посещения центра остеопороза уже получали лечение.

На основании анализа данных регистра включены в исследование 362 пациента с впервые диагностированным остеопорозом, из них 311 пациентов, которым по результатам консультации было рекомендовано начать лечение остеопороза и 51 — кому лечение не рекомендовано. В полученной выборке произведена оценка имеющегося значения FRAX на графике порога

Таблица 1. Характеристика групп, включенных в исследование

Показатели	1-я группа (лечение рекомендовано) (n=311)	2-я группа (лечение не рекомендовано) (n=51)	p
Возраст, лет (M±SD)	71,3±8,7	67,7±9,8	0,007
Мужчины	9 (2,9%)	2 (3,9%)	0,692
Женщины	302 (97,1%)	49 (96,1%)	
Возраст, лет (M±SD)	71,3±8,7	67,7±9,8	0,007
10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX, % (M±SD)	18,9±8,0	12,2±4,9	0,0001

терапевтического вмешательства (рис. 1), у всех проанализирована первичная медицинская документация, у 356 чел. — имеющиеся данные DXA-денситометрии.

### Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 8.0). Полученные данные обрабатывались с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Количественные признаки предварительно исследовались на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднеарифметического значения и стандартного квадратического отклонения —  $M \pm SD$ . Качественные признаки представлены в виде долей — процентов и абсолютных чисел. При подсчете чувствительности и специфичности FRAX мнение специалиста принято за золотой стандарт.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось при помощи t-критерия Стьюдента. Анализ качественных признаков проводился при помощи таблиц сопряженности (критерий  $\chi^2$ ) с поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Характеристика выборки

В исследование включены 362 пациента — 11 мужчин (3,0%) и 351 женщина (97,0%) в возрасте от 40 до 94 лет с впервые диагностированным остеопорозом. В результате консультации специалиста по остеопорозу 311 чел. получили рекомендацию начать лечение остеопороза (1-я группа), 51 пациенту рекомендовано от лечения воздержаться (2-я группа). Эти группы не различались по полу, однако пациенты 2-й группы были в среднем на 3,6 года

моложе тех, кому лечение было рекомендовано ( $p=0,007$ ). Средний показатель 10-летнего риска основных остеопорозных переломов, рассчитанный с помощью FRAX, в группе «лечение не рекомендовано» был ниже в сравнении с пациентами первой группы ( $p=0,0001$ ) (табл. 1).

Данные денситометрии отсутствовали в первичной медицинской документации у 6 человек, при анализе амбулаторных карт установлено, что в этих случаях остеопороз был диагностирован на основании типичных переломов (переломы тел позвонков — 4 человека, переломы множественных локализаций — 2 человека).

### Пациенты, у которых принято решение об инициации лечения остеопороза

В группе, в которой было иницировано лечение остеопороза, решение врача-специалиста о назначении терапии и величина риска выше порога терапевтического вмешательства совпали у 121 пациента (38,9%). Анализ амбулаторных карт показал, что у остальных 190 пациентов основанием для принятия решения о начале антиостеопоротической терапии являлись иные факторы: перенесенные низкоэнергетические переломы или низкие показатели МПК (табл. 2). У 128 (67,4%) пациентов этой группы с низким показателем FRAX поводом для назначения лечения послужили типичные остеопорозные переломы: 6,1% из них перенесли перелом проксимального отдела бедренной кости, 40,6% — переломы тел позвонков, 74,5% — переломы костей периферического скелета, 61,3% — множественные переломы. В этой же группе еще у 55 (28,9%) человек поводом для рекомендации лечения остеопороза было снижение МПК до уровня остеопороза (Т-критерий  $\leq -2,5$  стандартных отклонений) хотя бы в одном исследованном участке скелета — позвоночнике или проксимальном отделе бедренной кости, а у 7 пациентов, принимавших глюкокортикоиды, — до уровня остеопении (Т-критерий  $\leq -1,5$  стандартных отклонений).

В табл. 2 приведено сравнение частоты типичных остеопорозных переломов и низкой МПК в группе пациентов с иницированным лечением в зависимости от величины FRAX (выше или ниже порога вмешательства). Обращает внимание, что у пациентов с низким риском по FRAX эти значимые прогностические факторы высокого риска переломов регистрировались так же часто, как и у больных с показателем FRAX выше порога вмешательства.

**Таблица 2.** Распределение пациентов с переломами и низкой минеральной плотностью костной ткани в группах высокого и низкого риска

Показания	Пациенты с величиной FRAX выше порога терапевтического вмешательства	Пациенты с величиной FRAX ниже порога терапевтического вмешательства
Указание на типичные низкоэнергетические переломы в анамнезе	84 (69,4%)	128 (67,4%)
Показатели МПК в зоне остеопороза у пациентов без переломов в анамнезе	37 (30,6%)**	62 (32,6%)*
Всего	121 чел.	190 чел.

\* — включая 7 пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом с Т-критерием  $\leq -1,5$  стандартных отклонений.

\*\* — включая 6 пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом с Т-критерием  $\leq -1,5$  стандартных отклонений.

В целом Т-критерий в зоне остеопороза в 1-й группе зарегистрирован у 244 (80,0%) пациентов, в том числе у 193 (63,3%) — в поясничном отделе позвоночника и у 129 (42,3%) — в проксимальном отделе бедренной кости.

#### Пациенты, у которых принято решение не начинать лечение остеопороза

Во 2-й группе пациентов доля лиц с величиной FRAX ниже порога терапевтического вмешательства составила 90,2%. Оставшиеся 5 человек имели высокий риск переломов по FRAX. Анализ их амбулаторных карт показал, что их лечение не было инициировано по причине противопоказаний к антирезорбтивной терапии (у всех выявлен тяжелый дефицит витамина D, включая 3 человек с гипокальциемией) на момент консультации. Таким пациентам после насыщения витамином D было рекомендовано начать лечение остеопороза. Следовательно, для 46 пациентов действительно принято решение не инициировать лечение остеопороза. Таким образом, специфичность FRAX составила 100%.

Среди пациентов этой группы лишь 6 человек имели в анамнезе переломы нетипичной для остеопороза локализации: переломы костей кистей или стоп перенесли 4 человека, травматические переломы лодыжки — 2.

Все 46 пациентов с низким показателем FRAX имели Т-критерий  $\leq -2,5$  стандартных отклонений, что, очевидно, послужило показанием для направления их на прием в центр остеопороза. При этом у всех МПК была в зоне остеопороза в позвоночнике, а у 1 пациентки — также в зоне проксимального отдела бедренной кости.

При ретроспективной оценке показаний для проведения денситометрии у этих пациентов в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями, основанной на применении порога диагностического вмешательства [3], лишь 2 человека (4,4%) имели неопределенный риск переломов и, соответственно, показания для определения МПК. У остальных пациентов (95,6%) риск переломов был низким (в «зеленой зоне») и показаний для проведения денситометрии не было.

В целом прогностическая ценность положительного результата подсчета FRAX (цифры 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов выше порога терапевтического вмешательства) в отношении инициации лечения остеопороза составила 100%, прогностическая

ценность отрицательного результата (цифры 10-летней вероятности основных остеопорозных переломов ниже порога терапевтического вмешательства) — 19,5%.

#### Влияние низкой минеральной плотности костной ткани на решение об инициации лечения

Обращает на себя внимание диссонанс в решениях врачей относительно пациентов, имевших МПК в зоне остеопороза и FRAX ниже порога вмешательства в отсутствие типичных для остеопороза переломов (то есть из 3 критериев диагностики остеопороза присутствовал только 1 — низкая МПК). При этих условиях у 62 пациентов было инициировано лечение (табл. 2), а у 46 — нет.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании проведена оценка подсчета 10-летнего риска основных остеопорозных переломов по FRAX и ее роль в клиническом решении врача-специалиста в области остеопороза о начале антиостеопоротической терапии, в данном случае принятом за золотой стандарт. В этой ситуации оказалась высокой прогностическая ценность положительного результата подсчета FRAX, составившая 100%. Другими словами, в случае, когда результат подсчета 10-летнего риска основных остеопорозных переломов лежит в зоне выше порога терапевтического вмешательства, вероятность инициации его лечения составляет 100%. Напротив, прогностическая ценность отрицательного результата была очень низкой (19,5%): величина FRAX ниже порога вмешательства не гарантировала действительно низкий риск переломов и отсутствие необходимости начать лечение остеопороза.

Было несколько причин того, что врачи инициировали лечение при величине FRAX ниже порога вмешательства. Во-первых, большой группе пациентов лечение остеопороза было предложено на основании факта перенесенного низкоэнергетического перелома типичной для остеопороза локализации. Известно, что низкоэнергетические переломы являются особо сильными факторами риска [19, 20], в первую очередь это касается переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и множественной локализации [21, 22]. При этом подсчитанная по калькулятору FRAX вероятность перелома может оказаться искусственно заниженной. Поэтому, согласно европейским клиническим рекомендациям,

женщинам в постменопаузе лечение можно назначать на основании одного факта перенесенного низкоэнергетического перелома [23].

Вместе с тем большое значение имеет локализация перелома, что также использовалось нашими специалистами при анализе клинической ситуации: переломы лодыжки и мелких костей стоп и кистей обоснованно не принимались за остеопорозные. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ установили более жесткие критерии для начала терапии остеопороза, чем европейские: наличие переломов крупных костей скелета (бедренной кости, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или выявленных при обследовании [3].

В целом для принятия решения об инициации терапии большое значение имеет подробная информация о клинической ситуации, включая, помимо вышеперечисленного, время, прошедшее после перелома, поскольку наиболее высокий риск повторных переломов отмечается в первые 1–2 года после перенесенного перелома [24]. Разработчиками FRAX в 2020 г. были предложены коэффициенты, позволяющие уточнить цифры риска, если индексный перелом произошел недавно [25].

Во-вторых, при подсчете FRAX учитывается МПК только проксимального отдела бедренной кости (в шейке) и не учитывается МПК в зоне позвоночника. Между тем у большинства пациентов с низким FRAX была низкой МПК именно в поясничных позвонках. Существует возможность пересчета риска по FRAX с использованием МПК позвоночника [26]: необходимо увеличить/снизить результат подсчета во FRAX на 10% на каждую округленную разницу между Т-критериями в позвоночнике и шейке бедра. Например, Т-критерий в позвоночнике -3,4, в шейке бедра -1,8, разница составила 1,6 стандартных отклонений, округленно 2. Подсчитанный результат риска основных остеопорозных переломов по FRAX необходимо увеличить на 20%. Однако мы не знаем, проводят ли врачи такой перерасчет.

В-третьих, очевидно, что врачи принимали разные решения примерно в одинаковых клинических ситуациях: МПК в зоне остеопороза в отсутствие остеопорозных переломов и 10-летний риск основных остеопорозных переломов по FRAX ниже порога вмешательства. У части пациентов (62) такой паттерн был поводом для инициации терапии, и их решение базировалось на Т-критерии ниже -2,5 ст. отклонений; тогда как у 46 пациентов за основу была принята низкая вероятность перелома по FRAX, когда низкий Т-критерий рассматривался не как повод для начала лечения, а как один из факторов риска, и учитывался только при подсчете FRAX. Первые принимали решение на основании клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ: снижения МПК на 2,5 стандартных отклонения и более по Т-критерию в шейке бедренной кости, и/или в целом в проксимальном отделе бедренной кости, и/или в поясничных позвонках (L1–L4, L2–L4), измеренной DXA-денситометрией ( ), у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет [3]. Похожим образом формулируются рекомендации Национального фонда остеопороза США [27] и некоторых европейских стран (Германии, Франции). Следует отметить, что в соответствии с действующим законодательством Федеральные клинические рекомендации являются документом, обяза-

тельным для исполнения на территории РФ, в связи с чем крайне важным является внедрение протоколов диагностики и лечения остеопороза в медицинских организациях на основании клинических рекомендаций.

Почему же в других случаях врачи принимали решение не начинать лечение на основании низкого FRAX, а не по результатам низкой МПК? Проблема заключается в том, что низкая МПК имеет высокую специфичность, но низкую чувствительность. Это приводит к тому, что большинство низкоэнергетических переломов происходит у людей с уровнем МПК выше порога диагностики остеопороза (остеопения или даже норма) [1]. В связи с этим J. Kanis и соавт. (2015) рекомендуют различать диагностический порог и порог вмешательства: диагностика остеопороза по денситометрии не всегда означает необходимость лечения [28]. Для подтверждения этого положения H. Johansson и соавт. [29] провели специальное исследование на примере Кувейта, страны, в которой основным показанием к лечению остеопороза был Т-критерий  $\leq 2,5$  стандартных отклонений. Авторы сравнили рабочие характеристики возрастзависимого порога вмешательства по FRAX и по МПК в зоне остеопороза и доказали, что пороги вмешательства, основанные только на МПК, не идентифицируют группы высокого риска переломов, особенно среди пожилых. Напротив, применение возрастзависимого порога вмешательства способствует отбору кандидатов на лечение с особенно высоким риском независимо от возраста. В другом популяционном проспективном исследовании, проведенном в Португалии, также доказано, что FRAX с МПК и без МПК лучше прогнозирует риск переломов, чем только МПК [30]. Еще в одном канадском популяционном исследовании в группе лиц с Т-критерием в зоне остеопороза, но риском по FRAX менее 10% были продемонстрированы самая низкая частота переломов и самый высокий NNT (*number needed to treat*) при 3-летнем лечении с целью профилактики клинических переломов позвонков, перелома проксимального отдела бедренной кости, а также любого основного остеопорозного перелома, сопоставимые только с пациентами с Т-критерием выше зоны остеопороза и FRAX ниже 20% [31]. Эти рассуждения легли в основу европейских [23] и канадских [31] руководств, которые рекомендуют трактовать МПК только через FRAX, то есть рассматривать низкую МПК не как отдельное показание для инициации лечения, а как один из факторов риска переломов, который следует включать в подсчет FRAX. Возможно, и в следующей версии российских клинических рекомендаций по остеопорозу следует прислушаться к этому мнению и убрать из показаний к лечению остеопороза ситуации, когда у пациента низкая МПК регистрируется в отсутствие переломов и высокого FRAX.

Интересно, что у пациентов с низким риском по FRAX такие значимые прогностические факторы высокого риска переломов, как перенесенные ранее типичные остеопорозные переломы и низкая МПК, регистрировались так же часто, как и у больных с показателем FRAX выше порога вмешательства. Судя по всему, у них не было других клинических факторов, повышающих вероятность переломов, поскольку, как известно, риск увеличивается параллельно с увеличением числа его факторов [16]. Нельзя не отметить высокую долю лиц с переломами, в том числе множественными, имеющих низкий риск FRAX — 67,4%,

что может свидетельствовать о низкой чувствительности применяемого в настоящее время в РФ возрастзависимого порога терапевтического вмешательства, что обсуждается и другими исследователями [32, 33].

Исследование, опубликованное И.А. Скрипниковой и соавт., продемонстрировало, что при использовании терапевтического порога вмешательства на основании оценки риска переломов с использованием калькулятора FRAX, в российской популяции только 7% мужчин и женщин в возрасте 40–69 лет имеют высокий риск переломов, при этом 16,3% перенесли перелом по анамнестическим данным [34]. По данным исследования, 42,2% популяции при использовании диагностического порога вмешательства нуждаются в проведении денситометрии для уточнения риска переломов.

Если экстраполировать результаты нашего исследования, проведенного в рамках стратегии поиска случаев (case-finding strategy), на популяционный скрининг, то можно сделать вывод о том, что использование информации только по FRAX без учета факта перенесенных ранее переломов при скрининге пациентов может искусственно занижать число выявленных кандидатов на лечение остеопороза, а следовательно, преуменьшать эффективность мероприятий. Так, например, в последнем систематическом обзоре сделан вывод об отсутствии или наличии небольших преимуществ скрининга с помощью FRAX и МПК среди женщин в постменопаузе, поскольку исследования, включенные в этот обзор, при скрининге информацию о перенесенных ранее переломах оценивали только через включение в расчет FRAX, но не как

отдельный критерий высокого риска переломов и необходимости инициации лечения остеопороза [35].

Таким образом, несмотря на то, что и денситометрия, и FRAX имеют существенные ограничения в использовании и не могут выявить всех пациентов с высоким риском переломов, их совместное использование повышает прогностическую ценность методов [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология FRAX в рутинной практике позволяет дополнительно к клиническим (на основании перенесенных переломов) и инструментальным (определение МПК) методам диагностики высокого риска переломов выявить кандидатов на лечение остеопороза и должна применяться в соответствии с клиническими рекомендациями.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источники финансирования.** Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

**Участие авторов.** Все авторы внесли значимый вклад в проведение аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129
2. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., и др. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // *Traumatology and orthopedics Russia.* — 2018. — Т. 24. — №1. — С. 155-168. [Lesnyak OM, Baranova IA, Belova KYu, et al. Osteoporosis in Russian Federation: Epidemiology, Socio-Medical and Economical Aspects (Review). *Traumatol Orthop Russ.* 2018;24(1):155-168 (in Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168>
3. Рубрикатор клинических рекомендаций. [Интернет]. *Остеопороз. Клинические рекомендации.* [Disclosure rubricator. [Internet]. *Osteoporosis. Clinical guidelines.* (In Russ.)]. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/87_4) (ссылка активна на 29.01.2022).
4. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2009;9(8):1137-1141. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090802>
5. Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-2411. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1713-z>
6. FRAX [Интернет]. *Инструмент оценки риска переломов.* [FRAX [Internet]. *Instrument otsenki riska perelomov.* (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>. Ссылка активна на: 29.01.2022.
7. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos.* 2012;7(1-2):67-73. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>
8. Lesnyak O, Zakroyeva A, Babalyan V, et al. FRAX-based intervention thresholds in eight Eurasian countries: Armenia, Belarus, Georgia, Kazakhstan, the Kyrgyz Republic, Moldova, the Russian Federation, and Uzbekistan. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):87. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00962-1>
9. Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):741-747. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32640-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32640-5)
10. Лесняк О.М., Хосева Е.Н., Меньшикова Л.В., и др. Оценка влияния информированности пациенток с постменопаузальным остеопорозом о величине 10-летнего абсолютного риска переломов по FRAX на решение начать лечение и приверженности к терапии (промежуточные результаты исследования «КРИСТАЛЛ») // *Остеопороз и остеопатии* — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 7-10. [Lesnyak OM, Khoseva EN, Mentshikova LV, et al. The influence of awareness of patients with postmenopausal osteoporosis about the magnitude of the FRAX 10-year absolute risk of fracture on the decision to start and the adherence to antiosteoporotic treatment (interim results of «CRYSTAL» study). *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2014;17(2):7-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo201427-10>
11. Parsons CM, Harvey N, Shepstone L, et al. Systematic screening using FRAX® leads to increased use of, and adherence to, anti-osteoporosis medications: an analysis of the UK SCOOP trial. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):67-75. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05142-z>
12. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция // *Профилактическая медицина.* — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 57-65. [Mazurov VI, Lesnyak OM, Belova KYu, et al. Algorithm for selection of drug for osteoporosis treatment in primary care and in organization of provision with medicinal products of citizens eligible for state social assistance. Review of the literature and position of Russian Association on Osteoporosis Expert Council. *Profil meditsina.* 2019;22(1):57-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>

13. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi: <https://doi.org/10.1210/je.2019-00221>
14. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM. AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2021;27(4):379-380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.02.001>
15. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. An assessment of intervention thresholds for very high fracture risk applied to the NOGG guidelines: A report for the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG). *Osteoporos Int.* 2021;32(10):1951-1960. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05942-2>
16. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, et al. FRAX Update. *J Clin Densitom.* 2017;20(3):360-367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.022>
17. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3099-3105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4160-7>
18. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1747-1753. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2531>
19. Kanis J, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35(2):375-382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2004.03.024>
20. Morin SN, Lix LM, Leslie WD. The importance of previous fracture site on osteoporosis diagnosis and incident fractures in women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(7):1675-1680. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2204>
21. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007;297(4):387. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.4.387>
22. Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, et al. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: The global longitudinal study of osteoporosis in women. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):645-653. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1476>
23. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):3-44. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
24. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28(3):775-780. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3868-0>
25. Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(10):1817-1828. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05517-7>
26. Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):839-847. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1461-5>
27. Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist. *J Clin Densitom.* 2008;11(4):473-477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2008.04.003>
28. Kanis JA, McCloskey EV, Harvey NC, et al. Intervention thresholds and the diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30(10):1747-1753. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2531>
29. Johansson H, Azizieh F, Al Ali N, et al. FRAX- vs. T-score-based intervention thresholds for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2017;28(11):3099-3105. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-017-4160-7>
30. Marques A, Lucas R, Simões E, et al. Do we need bone mineral density to estimate osteoporotic fracture risk? A 10-year prospective multicentre validation study. *RMD Open.* 2017;3(2):e000509. doi: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2017-000509>
31. Leslie WD, Lix LM, Binkley N. Osteoporosis treatment considerations based upon fracture history, fracture risk assessment, vertebral fracture assessment, and bone density in Canada. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):93. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00775-8>
32. Никитинская О.А., Добровольская О.В., Торопцова Н.В. Прогнозирование переломов с использованием российской модели алгоритма FRAX: результаты десятилетнего наблюдения // *Остеопороз и остеопатии.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 104. [Nikitinskaya OA, Dobrovolskaya OV, Toroptsova NV. Fracture prediction using the russian model of the FRAX algorithm: results of ten-year observation. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2020;23(2):104. (In Russ.)].
33. Skripnikova IA, Myagkova MA, Shalnova SA, et al. Estimation of bone fracture risk using FRAX model in some regions of Russian Federation. *Int J Clin Rheumatol.* 2018;13(2):63-70. doi: <https://doi.org/10.4172/1758-4272.1000164>
34. Skripnikova IA, Myagkova MA, Shalnova SA, et al. Epidemiology of risk factors and estimating 10-year probability of osteoporotic fractures in the Russian Federation. *Arch Osteoporos.* 2022;17(1):62. doi: <https://doi.org/10.1007/s11657-022-01093-x>
35. EUnetHTA OTCA19 Assessment Team [Internet]. *Screening for osteoporosis in the general population. Collaborative Assessment. Report No.: OTCA19.* Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019 [cited 02.10.22]. Available from: <https://www.eunethta.eu>
36. Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Ершова О.Б., и др. Сравнение эффективности различных подходов к организации диагностики остеопороза и выявления пациентов с высоким риском переломов в российской популяции // *Профилактическая медицина.* — 2021. — Т. 24. — №10. — С. 14-23. [Gladkova EN, Lesnyak OM, Ershova OB, et al. Comparison of the effectiveness of different approaches to osteoporosis diagnosis organizing and identification of patients at high fracture risk in the Russian population. *Profil meditsina.* 2021;24(10):14-23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/profmed20212410114>

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

\***Гладкова Елена Николаевна**, к.м.н. [Elena N. Gladkova, MD, PhD]; адрес: Россия, 190068, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, д. 30 [address: Russia, 190068, St. Petersburg, street Bolshaya Podyacheskaya, 30]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-6941>; eLibrary SPIN: 6535-4153; e-mail: [gen@krb25.ru](mailto:gen@krb25.ru)

**Лесняк Ольга Михайловна**, д.м.н., профессор [Olga M. Lesnyak, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

**Закроева Алла Геннадьевна**, д.м.н. [Alla G. Zakroeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-4427>; Scopus Author ID: 24466948200

**Гайдукова Инна Зурабиевна**, д.м.н. [Inna Z. Gaydukova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>; Scopus Author ID: 55237525900; Researcher ID: F-6020-2013; eLibrary SPIN: 3083-7996

**Григорьева Александра Леонидовна**, к.м.н. [Alexandra L. Grigorieva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0888-8991>; eLibrary SPIN: 3621-7361

**Сафонова Юлия Александровна**, к.м.н. [Yulia A. Safonova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-9712>; eLibrary SPIN: 9690-6636; Web on Science: 0-9438-2015

## ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 30.03.2022. Одобрена к публикации: 25.08.2022.

**ЦИТИРОВАТЬ:**

Гладкова Е.Н., Лесняк О.М., Закроева А.Г., Гайдукова И.З., Григорьева А.Л., Сафонова Ю.А. Роль и место калькулятора FRAX в принятии решения об инициации лечения остеопороза: анализ регистра центра остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2022. — Т. 25. — №2. — С. 4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12945>

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Gladkova EN, Lesnyak OM, Zakroeva AG, Gaydukova IZ, Grigorieva AL, Safonova YuA. The role and place of the FRAX calculator in initiation osteoporosis treatment: an analysis of the osteoporosis center registry. *Osteoporosis and bone diseases*. 2022;25(2):4-13. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo12945>