

УДК 616. 71- 007.234- 055.2:612.621.31]- 084

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ  
ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА У  
ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА  
С ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕНЕЗА**

Новикова Владислава Александровна, д.м.н.  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Федорович Олег Казимирович – д.м.н., профессор  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Кубанский  
государственный медицинский университет,  
Краснодар, Россия*

Пенжоян Григорий Артемович – д.м.н.  
*МУЗ ГБ №2 «КМЛДО», Кубанский  
государственный медицинский университет,  
Краснодар, Россия*

Андреева Маргарита Дарчоевна, к.м.н.  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

Аутлева Фатима Руслановна  
*Кубанский государственный медицинский  
университет, Краснодар, Россия*

На основании данных литературы и комплексного  
клинико-лабораторного обследования 80 женщин  
репродуктивного периода с гормональнозависимой  
гинекологической патологией (миома матки,  
гиперпластические процессы эндометрия,  
эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия),  
которым проводилась эстрогеносупрессивная  
терапия, разработаны алгоритмы профилактики  
остеопороза.

Ключевые слова: ПРОФИЛАКТИКА  
ОСТЕОПОРОЗА, ГИПОЭСТРОГЕНИЕЙ  
МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ГЕНЕЗА

UDC 616. 71- 007.234- 055.2:612.621.31]- 084

**THE IMPROVEMENT OF OSTEOPOROSIS  
PROPHYLAXIS IN REPRODUCTIVE FEMALES  
WITH HYPOESTROGENY OF MEDICAL  
GENESIS**

Novikova Vladislava Alekxandrovna, MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Fedorovich Oleg Kasimirovich, MD, prof.  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia  
City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Penjoyan Grigorii Artemovich, MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia  
City Hospital № 2, Krasnodar, Russia*

Andreeva Margarita Darchoevna, MD  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Autleva Fatima Ruslanovna  
*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Osteoporosis prophylaxis principles were developed  
on the basis of literature data and complex clinic-  
laboratory examination of 80 reproductive females  
with hormone-depending gynecologic pathology  
(uterine myoma, hyperplastic endometrial processes,  
endometriosis, fibroso-cystic mastopathy). Patients  
underwent estrogen-suppressive therapy.

Key words: PROPHYLAXIS OF OSTEOPOROSIS,  
HYPO-ESTROGENIA OF DRUG GENESIS

Актуальной проблемой современной гинекологии является неуклонный рост частоты развития остеопороза у женщин перименопаузального периода. Остеопороз является системным метаболическим заболеванием скелета, характеризующимся снижением минеральной плотности кости с нарушением её архитектоники, увеличением риска переломов [8, 9, 13]. Низкая пиковая масса кости женщин репродуктивного периода, снижение физической активности, неполноценное питание, снижение уровня и активности половых гормонов приводят к развитию остеопенического синдрома и впоследствии остеопороза у женщин уже в позднем репродуктивном периоде [11]. Недостаточное освещение этой проблемы в сети практической акушерско-гинекологической помощи, несвоевременность и неадекватность терапии, направленной на нормализацию минеральной плотности кости, приводит к катастрофической потере костной ткани и возникновению патологических переломов костей. У женщин 50 лет и старше риск возникновения патологического перелома шейки бедра составляет 23%. В России, к сожалению, нет достоверной статистической базы эпидемиологии остеопороза. Есть данные, свидетельствующие, что за 1992-1997 года частота перелома шейки бедра на 100 000 населения составила в Тюмени – 268,9, Туле – 115,2, Чапаевске – 131,7 человек [9].

Согласно общепринятой классификации, одним из вариантов вторичного остеопороза считается ятрогенный остеопороз, возникающий на фоне приема гонадотропинов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, производных фенотиазина и проч. Снижение продукции половых гормонов, мощных анаболиков для формирования скелета, имея бессимптомное течение, приводит к развитию остеопенического синдрома [9, 10, 12, 15]. Основными патогенетическими средствами для лечения остеопороза являются: 1) препараты с преимущественным угнетением костной резорбции (эстрогены и эстроген-гестагенные препараты,

кальцитонины, бисфосфонаты); 2) препараты с преимущественным стимулирующим действием на костеобразование (соли фтора, фрагменты ПТГ); 3) препараты с многоплановым действием на оба процесса костного ремоделирования (препараты витамина Д, иприфлавон, остеогенон); 4) соли кальция [4, 14,15].

Не менее важной проблемой современной гинекологии является неуклонный рост таких заболеваний, как миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия [1, 2]. Являясь морфологической манифестацией патологических пролиферативных процессов на фоне дисгормональных нарушений регуляции репродуктивной функции женщины, они вызывают онкологическую настороженность и требуют своевременной диагностики и адекватного лечения. Увеличение продолжительности жизни, удлинение репродуктивного периода (раннее менархе и поздняя менопауза), хроническая гиперэстрогения на фоне относительной или абсолютной прогестероновой недостаточности, бесконтрольное применение комбинированных оральных контрацептивов и заместительной гормонотерапии, формирование метаболического синдрома считаются факторами высокого риска по возникновению и прогрессированию данной патологии [3, 7,10]. Патогенетический подход к лечению пролиферативных процессов в женской половой сфере основывается на обеспечении полноценного функционирования желтого тела, устранении метаболических расстройств. С этой целью широко применяются препараты, обладающие гипоэстрогенным эффектом: гестагены, агонисты и антагонисты гонадотропных гормонов, антиэстрогены [11]. Длительный прием подобных лекарственных средств дает поздний побочный эффект - развитие вторичного медикаментозного остеопороза, системного заболевания костной ткани, характеризующегося снижением минеральной плотности кости и повышением её хрупкости. Ятрогенный генез

патологического снижения минеральной плотности кости требует выбора новых подходов в лечебно-диагностическом алгоритме ведения гинекологических больных с пролиферативными процессами в женской половой сфере.

**Цель исследования:** оптимизировать меры профилактики потери минеральной плотности костной ткани и способы ее восстановления у женщин репродуктивного периода с гипоестрогенией медикаментозного генеза.

**Материалы и методы исследования.** В соответствии с целью исследования было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 2024 женщин репродуктивного периода Краснодарского края, Республик Адыгея и Абхазия, из которых выделено 80 женщин репродуктивного периода с гормональнозависимой гинекологической патологией (миома матки, гиперпластические процессы эндометрия, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия), которым проводилась эстрогеносупрессивная терапия.

Средний возраст женщин составлял  $37 \pm 2,5$  года. Обследование проводилось в течение двух лет: 6 месяцев на фоне эстрогеносупрессивной терапии и 18 месяцев после её проведения.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст, наличие доброкачественного гиперпластического процесса в органах репродуктивной системы.

Критерии исключения из исследования:

1) наличие патологии, приводящей к вторичному остеопорозу: заболевания эндокринной системы (эндогенный гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга), тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет (инсулинзависимый), гипопитуитаризм, полигландулярная эндокринная недостаточность); ревматические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка,

анкилозирующий спондилоартрит); заболевания органов пищеварения (состояние после резекции желудка, мальабсорбция, хронические заболевания печени); заболевания почек (хроническая почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони); заболевания крови (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы и лимфомы); другие заболевания и состояния (иммобилизация, хронические обструктивные заболевания легких, алкоголизм, нервная анорексия, трансплантация органов); генетические нарушения (несовершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, гемоцистинурия и лизинурия); длительный прием таких медикаментов, как кортикостероиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны;

2) наличие противопоказаний к применению бисфосфонатов, кальцитонина, витамина D.

В зависимости от принимаемого препарата в качестве эстрогеносупрессорной терапии, сформированы 3 клинические группы:

I группа – 20 женщин, принимающих гестагены;

II группа - 20 женщин, принимающих агонисты гонадолиберина;

III группа – 20 женщин, принимающих антагонисты гонадотропинов.

В контрольную группу включены 20 женщин, не принимающих эстрогеносупрессорную терапию (отсутствие нефизиологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы).

Средний возраст женщин составлял  $37 \pm 2,5$  года. Обследование проводилось в течение двух лет: 6 месяцев на фоне эстрогеносупрессорной терапии и 18 месяцев после её проведения. У 20 женщин подавление функции яичников проводилось гестагенами (Дидрогестерон 30 мг/сут. с 5<sup>-го</sup> по 25<sup>-й</sup> дни менструального цикла в течение 6 месяцев) - I группа. У 20 женщин подавление функции яичников проводилось агонистами

гонадолиберинов (Гозерелин 3,6 мг/ мес. в течение 6 месяцев) - II группа. У 20 женщин подавление функции яичников проводилось антагонистами гонадотропных гормонов (Гестринон 2,5 мг дважды в неделю в течение 6 месяцев) –III группа. Сравнительной группой явились 20 женщин репродуктивного периода, которым эстрогеносупрессорная терапия не проводилась - IV группа (контрольная группа). Подавление эстрогеновой функции яичников проводилось путем назначения следующих препаратов: гестагенов - Дидрогестерона 30 мг/ сут. с 5-го по 25-й дни менструального цикла в течение 6 месяцев; агонистов гонадолиберинов – гозерелина 3,6 мг/ мес. в течение 6 месяцев; антагонистов гонадотропных гормонов – гестринона 2,5 мг дважды в неделю в течение 6 месяцев. Группу сравнения (IV группа) составили 20 женщин репродуктивного периода, которым эстрогеносупрессивная терапия не проводилась.

**Общеклиническое обследование** женщин позволило выявить факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани на основании данных анамнеза (характер менструальной, репродуктивной функции, перенесенные гинекологические и экстрагенитальные заболевания). Выяснялось воздействие неблагоприятных экзогенных факторов в период полового созревания, раннем и среднем репродуктивном периодах (курение, интоксикации, прием лекарственных средств, психо-эмоциональные потрясения, нарушение питания, профессиональные вредности и т.д.), влияющих на формирование пиковой костной массы. На основании специальных опросников оценивался возможный дефицит приема алиментарного кальция и витамина D в течение последних 6 месяцев, риск патологического снижения минеральной плотности кости.

Состояние минеральной плотности кости (МПКТ) поясничных позвонков (L1-L4) и проксимального отдела бедренной кости: шейки бедра (Neck), большого вертела (Troch), межвертельной области (Inter), зоны

Варда (Ward,s) и проксимального отдела бедренной кости в целом (Total) оценивалось на основании двухлучевой абсорбциометрии (DEXA) (аппарат LUNAR) по 1) референсному значению МПК по отношению к норме для пиковой костной массы (%); 2) Т-критерию: в норме Т-критерий выше -1,0 СО; при остеопении Т-критерий от -1,0 СО до -2,5 СО; при остеопорозе Т-критерий ниже -2,5 СО; при тяжелом остеопорозе Т-критерий ниже -2,5 СО и есть указание на перенесенный низкотравматичный перелом).

Метаболическая активность процессов костного ремоделирования оценивалась по биохимическим маркерам костного ремоделирования: маркерам формирования (остеокальцин) и резорбции ( $\beta$ -Crosslaps) кости, кальций регулирующих гормонов (кальцитонин и паратиреоидный гормон), уровню кальция крови общего и ионизированного, соотношения кальций/ креатинин мочи.

Сравнение групп наблюдений производили с помощью ряда непараметрических критериев статистики (Корреляция Пирсона, коэффициент корреляции) и t-критерия Стьюдента при использовании статистического пакета программ SPSS 15.0, SYSTAT 11.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Структура гинекологических заболеваний, по поводу которых проводилась эстрогенсупрессивная терапия, у обследованных женщин была следующей: эндометриоз у 5 (25%) женщин I группы, 10 (50%) II группы, 10 (50%) III группы; миома матки ни у одной женщины I и III групп, у 5 (25%) - II группы; гиперпластические процессы эндометрия у 11 (55%) женщин I группы, 5 (25%) - II группы, 10 (50%) III группы; фиброзно-кистозная мастопатия у 4 (20%) женщин I группы.

У подавляющего большинства пациенток наблюдались различные нарушения менструального цикла: по типу гипоменореи - у 6 (30%) женщин I группы, 5 (25%) II группы, 7 (35%) женщин III группы и 2 (10%)

женщин IV группы; олигоменореи - у 4 (20%) женщин I группы, 7 (35%) женщин II, III групп, 4 (20%) женщин IV группы; гиперполименореи - у 15 (75%) женщин I и III групп, 13 (65%) женщин II группы, 2 (10%) женщин IV группы. Следует отметить, что у женщин основных групп нарушения менструального цикла отмечались чаще, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

У обследованных женщин выявлена высокая частота заболеваний, способствующих формирования вторичного остеопороза: желудочно – кишечного-печеночного комплекса (у 50% в I группе, 50% во II группе, 55% в III группе и 80% в IV группе); неврологической патологии в анамнезе: неврозы и неврозоподобные состояния (у 100% в I - III группах и 12% в IV группе); нейроэндокринный синдром (у 25% в I группе, 20% во II группе, 50% в III группе); нарушение функции щитовидной железы в анамнезе (у 10% в I группе, 30% в III группе и 30% в IV группе).

Кроме того, у наблюдаемых пациенток выявлен острый дефицит суточного потребления кальция и витамина D с пищей: достаточное суточное потребление кальция было только у 3 (15%) женщин I группы, 2 (10%) женщин II группы, 5 (25%) женщин III группы, 5 (25%) женщин IV группы; суточную норму витамина D получали- только 1 (5%) женщина I группы, 3 (15%) женщин II группы, 6 (30%) женщин III группы, 4 (20%) женщин IV группы.

Оценка влияния различного вида гипоестрогении медикаментозного генеза на состояние минеральной плотности кости и процессы костного ремоделирования.

Динамика МПК. Сравнительный анализ МПКТ у пациенток каждой группы до и после проведения эстрогенсупрессивной терапии позволил оценить влияние на нее различных препаратов.

У женщин I группы исходно: МПК (L1 – L4) соответствовала  $0,959 \pm 0,04$  г/см<sup>2</sup> (89%; Т-критерий  $(-0,9 \pm 0,142$  СО) ); МПК (ш/бедро) –  $0,881 \pm$

0,08 г/см<sup>2</sup> (87,8%; Т-критерий  $(-0,6 \pm 0,112 \text{ СО})$ ). Исходно МПК ни в одном случае не соответствовала остеопорозу: Т-критерий общий варьировал от  $(-2,3)$  до  $(-1,5)$ , среднее значение -  $(-0,7) \pm 0,28$ . Остеопения выявлена у 8 (40%) женщин: у 3 (15 %) соответствовал  $[-1,5]$ , у 1 (5%)  $[-1,6]$ , у 1 (5%)  $[-1,9]$ , у 2 (10%)  $[-2,1]$ , у 1 (5%)  $[-2,3]$ . У 12 (60%) женщин минеральная плотность кости соответствовала нормальным значениям. Через год наблюдения отмечена положительная динамика: МПК (L1 – L1V) соответствовала  $1,02 \pm 0,03$  г/см<sup>2</sup> (97%; Т-критерий  $(-0,6 \pm 0,24 \text{ СО})$ ); МПК (ш/бедр) –  $0,995 \pm 0,06$  г/см<sup>2</sup> (95%; Т-критерий  $(-0,4 \pm 0,31 \text{ СО})$ ). МПК через год наблюдения ни у одной женщины I группы не соответствовала остеопорозу, в 6 (30%) случаях - остеопении; отмечено увеличение МПК(L1 – L1V) на 8% ( $p \leq 0,01$ ), Т-критерия на 0,3 СО ( $p \leq 0,05$ ); МПК(ш/бедр) на 7,2% ( $p \leq 0,01$ ), Т-критерия на 0,2 СО ( $p \leq 0,05$ ). Т-критерий общий от  $(-1,8)$  до  $(-1,5)$ , у 14 (70%) – нормальные показатели минеральной плотности кости: Т-критерий варьировал от  $(-1,4)$  до  $(1,6)$ .

У женщин II группы выявлена значительная динамика в состоянии МПК. Исходно МПК (L1 - L1V) соответствовало  $0,933 \pm 0,17$  г/см<sup>2</sup> (94%, Т-критерий  $-1,1 \pm 0,14$ ); МПК (ш/бедр)  $0,931 \pm 0,125$  г/см<sup>2</sup> (91%, Т-критерий  $-1,27 \pm 0,11$ ). Т-критерий варьировал от  $(-2,8)$  до  $(1,8)$ , среднее значение  $(-1,85) \pm 0,29$ . В 2 (10%) случаях выявлен остеопороз: Т-критерий составлял  $(-2,8)$  и  $(-2,6)$ ; в 10 (50%) случае остеопения: Т-критерий от  $(-2,3)$  до  $(-1,5)$ . В 8 (40%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме. Через год отмечена отрицательная динамика: МПК (L1 - L1V)  $0,854 \pm 0,122$  (86%, Т-критерий  $-1,7 \pm 0,11$ ); МПК (ш/бедр)  $0,855 \pm 0,06$  (84%, Т-критерий  $-1,5 \pm 0,10$ ). Т-критерий по группе варьировал от  $(-3,5)$  до  $(1,5)$ , среднее значение  $(-1,60) \pm 0,28$ . У 3 (15%) женщин выявлен остеопороз, Т-критерий составлял  $(-3,5)$  и  $(-2,8)$ ,  $(-2,7)$ ; в 13 (65%) случае остеопения: Т-критерий от  $(-2,4)$  до  $(-1,5)$ . В 4 (20%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме). Отмечено значительное снижение МПК,

обусловленного приемом агонистов гонадолиберинов: МПК(LI- LIV) уменьшилась на 8% ( $p < 0,01$ ), МПК(ш/бедрa) уменьшилась на 7% ( $p < 0,01$ ).

У женщин III группы исходно МПК (LI - LIV) составляла  $0,896 \pm 0,15$  г/см<sup>2</sup> (91%, Т-критерий  $-0,7 \pm 0,20$ ); МПК (ш/бедрa)  $0,915 \pm 0,164$  г/см<sup>2</sup> (91%, Т-критерий  $-0,62 \pm 0,21$ ). Т-критерий варьировал от (-1,9) до (1,5), среднее значение  $(-0,66) \pm 0,25$ . Ни в одном случае не выявлен остеопороз; в 8 (40%) случае остеопения: Т-критерий от (-1,9) до (-1,5). В 12 (60%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме. Через год наблюдения отмечена отрицательная динамика: уменьшение МПК(LI – LIV) на 5%:  $0,814 \pm 0,118$  ( $p \leq 0,05$ ), Т-критерия на 0,25 СО: 86%; МПК(ш/ бедрa) на 5 %:  $0,855 \pm 0,060$  ( $p \leq 0,05$ ), Т-критерия на 0,37 СО:  $-0,99 \pm 0,25$  ( $p \leq 0,05$ ). Т-критерий по группе: от [-2,5] до [1,3], среднее значение  $(-0,97) \pm 0,25$ . У 1 (5%) женщин выявлен остеопороз, Т-критерий (-2,5); в 8 (40 %) случае остеопения: Т-критерий от (-2,4) до (-1,5). В 11 (55%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме.

У женщин IV группы исходно МПК (LI - LIV) составляла  $0,902 \pm 0,13$  г/см<sup>2</sup> (91%, Т-критерий  $0,60 \pm 0,25$ ); МПК (ш/бедрa)  $0,890 \pm 0,08$  г/см<sup>2</sup> (91%, Т-критерий  $0,7 \pm 0,27$ ). Т-критерий варьировал от [-1,5] до [2,0], среднее значение  $(0,65) \pm 0,27$ . Ни в одном случае не выявлен остеопороз; в 1 (5%) случае остеопения: Т-критерий (-1,5). В 19 (95%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме. Через год наблюдения достоверно значимого изменения МПК не выявлено: увеличение МПК(LI – LIV) на 2% ( $p$  ns):  $0,937 \pm 0,18$  ( $p$  ns), уменьшение Т-критерия на 0,1 СО; уменьшение МПК(ш/ бедрa) на 1 %:  $0,909$  ( $p$  ns), Т-критерия на 0,38 СО:  $-0,42$ . Т-критерий варьировал от [-2,0] до [1,8], среднее значение  $(-0,24) \pm 0,25$ . Ни у одной женщины не выявлен остеопороз; в 2 (10 %) случае остеопения: Т-критерий (-2,0) и (-1,5). В 18 (90%) случаев минеральная плотность кости соответствовала.

### **Динамика маркеров костного ремоделирования.**

I группа. Уровень остеокальцина исходно соответствовал  $9,7375 \pm 0,39149$  нг/мл, то есть по группе был ниже нормы (нижняя граница нормы – 11,0 нг/мл). На фоне терапии гестагенами выявлена тенденция увеличению маркера костного формирования: через 1 месяц ( $p < 0,01$ ):  $13,7275 \pm 0,7825$  нг/мл, через 3 месяца ( $p < 0,01$ ):  $18,4520 \pm 0,9327$  нг/мл; через 6 месяцев терапии уровень остеокальцина значительно увеличился ( $p < 0,001$ ): у всех соответствовал норме:  $27,5640 \pm 0,9418$  нг/мл.

Аналогичная динамика отмечена в уровне кальцитонина: исходно –  $2,53 \pm 0,28287$  пг/мл; через 3 месяца замечена тенденция к его увеличению ( $p < 0,01$ ):  $4,05 \pm 0,21075$  пг/мл; к 6 месяцу –  $3,4 \pm 0,19113$  пг/мл – соответствие исходному уровню ( $p$  ns). По завершению приема гестагена через 6 месяцев уровень кальцитонина соответствовал исходному:  $2,3 \pm 0,17502$  пг/мл ( $p$  ns).

Уровень  $\beta$  – cross laps исходно у 4 (20%) женщин превышали норму, однако среднее значение составляло  $0,4619 \pm 0,02941$ . На фоне терапии гестагенами отмечена достоверно значимая тенденция к уменьшению этого маркера: через 1 месяц ( $p$  ns  $r = 0,52$ ):  $0,20$  нг/мл; через 3 месяцев ( $p \leq 0,05$ ):  $0,3063$  нг/мл; через 6 месяцев:  $0,20$  нг/мл; через 12 месяцев:  $0,3353$  нг/мл. Значительная динамика в изменении показателя отмечена между результатами исследования исходно и через 3 месяца ( $p < 0,05$ ). Очевидно, что на фоне приема гестагенов к 3-му месяцу терапии снижается активность процессов костного разрушения. По завершению терапии в течение последующих 6 месяцев уровень  $\beta$  – cross laps возвращается к исходным значениям ( $p$  ns).

Уровень ПТГ изначально соответствовал у всех женщин норме:  $2,475 \pm 0,13915$  пг/мл. Через месяц приема гестагена отмечена тенденция к его повышению ( $r = 0,51$ ):  $3,105 \pm 0,14763$  пг/мл; через 3 месяца ( $p < 0,05$ ):  $3,61 \pm 0,25290$  пг/мл; через 6 месяцев уровень ПТГ значительно снизился к

исходному уровню. Через 6 месяцев по завершению приема гестагенов уровень ПТГ соответствовал исходным значениям:  $3,21 \pm 0,20221$  пг/мл.

Выяснилось, что на фоне приема гестагенов отмечена тенденция к синхронному снижению уровня как ПТГ, так и  $\beta$  – cross laps к 3-му месяцу лечения ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о подавлении резорбтивных процессов в костной ткани.

Подтверждением благоприятного влияния гестагенов на костный обмен является нормальный уровень выделяемого кальция с мочой у всех (100%) женщин в течение всего периода наблюдения от 0,19 до 0,2095.

II группа. У женщин II группы также выявлена тенденция к исходно низкому уровню остеокальцина. Исходно у всех женщин уровень остеокальцина соответствовал нижней границе нормы:  $12,9110 \pm 0,13162$  нг/мл, через 1 месяц лечения:  $15,7550 \pm 0,13284$ ; через 3 месяца ( $p < 0,01$ ):  $12,9990 \pm 0,45710$  нг/мл; через 6 месяцев ( $p < 0,01$ ):  $7,1400 \pm 0,27012$ . Через 6 месяцев после завершения приема агонистов гонадолиберинов, выявлено уменьшение показателей на 2% ниже исходных значений:  $12,7240 \pm 0,55264$ . Установлено, что при низком исходном уровне остеокальцина, отмечена тенденция к его уменьшению на фоне терапии агонистами Гн-Рг, максимально к 6-му месяцу ( $p < 0,01$ ). Спустя 6 месяцев после завершения приема агонистов Гн-Рг уровень остеокальцина соответствовал норме ( $p$  ns), однако, в нижнем её диапазоне. Очевидно, что через 6 месяцев после завершения терапии агонисами гонадолиберинов происходит самостоятельное восстановление показателя костного формирования к исходным значениям.

Аналогичная динамика уровня кальцитонина. Исходно выявлены значения нормы у всех женщин:  $3,59 \pm 0,17059$  пг/мл. Через 1 месяц лечения отмечено незначительное снижение показателя:  $3,17 \pm 0,19025$  пг/мл, через 3 месяца ( $p < 0,05$ ):  $2,62 \pm 0,22411$  пг/мл, к 6-му месяцу – уровень кальцитонина не превышал 3,0 пг/мл ( $p < 0,05$ ):  $1,52 \pm 0,18304$

пг/мл. Через 12 месяцев наблюдения отмечено восстановление уровня кальцитонина до исходного уровня:  $3,325 \pm 0,23741$  пг/мл.

При определении маркеров костной резорбции выяснилось, что исходно уровень  $\beta$  – cross laps находился в пределах нормы:  $0,2838 \pm 0,02430$  нг/мл. Через 1 месяц терапии:  $0,9786 \pm 0,02815$  нг/мл. Через 3 месяца терапии отмечены значительное увеличение  $\beta$  – cross laps ( $p \leq 0,001$ ):  $0,8450 \pm 0,02963$ . Через 6 месяцев терапии отмечена некоторая нормализация в маркере костной резорбции:  $0,6917 \pm 0,03533$ . Через 6 месяцев после завершения терапии агонистами гонадолиберинов выявлена тенденция к снижению уровня  $\beta$  – cross laps:  $0,2842 \pm 0,03083$ , что соответствовало исходным значениям ( $p$  ns). Таким образом, у женщин II группы выявлено повышение показателей костной резорбции, начиная с 3-го месяца приема агонистов Pг-Гн ( $p < 0,001$ ), сохраняющееся к 6-му месяцу наблюдения ( $p < 0,01$ ).

Выявлена аналогия в изменении уровня ПТГ на фоне приема агонистов гонадолиберинов. Исходно уровень ПТГ соответствовал нормальным значениям у 18 (90%) женщин:  $4,45 \pm 0,31693$  пг/мл. Однако через месяц выявлена тенденция к повышению его уровня ( $p < 0,05$ ):  $6,627 \pm 0,29055$  пг/мл, через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ):  $6,77 \pm 0,35083$  пг/мл. Через 1 месяц гипоэстрогении у 7 (35%) женщин уровень ПТГ превышал норму: от 7,0 до 9,5 пг/мл, через 6 месяцев – так же у 7 (35%) женщин уровень ПТГ превышал норму: от 7,1 до 12,0 пг/мл. Через 6 месяцев после завершения приема агонистов гонадолиберинов показатели ПТГ самостоятельно вернулись к нормальному уровню:  $4,75 \pm 0,36023$  пг/мл ( $p$  ns).

На фоне приема агонистов гонадолиберинов выявлена тенденция к увеличению экскреции кальция/ креатинин не только на фоне приема агонистов Pг-Гн, но и в течение 6 месяцев после завершения: через 1 месяц ( $p < 0,01$ ): 0,4390; и 3 месяца ( $p < 0,05$ ): 0,3590. После завершения терапии

агонистами гонадолиберинов в течение 6 месяцев происходит самостоятельное восстановление экскреции кальция мочой ( $p = ns$ ).

Таким образом, прием агонистов гонадолиберинов (Гозерелин 3,6 мг/ мес. в течение 6 месяцев) путем подавления костного формирования и усиления костной резорбции приводит к достоверному снижению минеральной плотности кости. Через 6 месяцев после прекращения приема препаратов самостоятельного восстановления МПК не происходит.

III группа (прием антигонадотропинов). Исходный уровень остеокальцина у всех женщин соответствовали норме:  $25,0745 \pm 2,53584$  нг/мл. Через 1 месяц терапии выявилась тенденция к снижению  $18,4330 \pm 1,589104$  нг/мл, причем у 4 (20%) женщин значения были ниже нормы:  $10,24 - 10,79$  нг/мл. Через 3 месяца продолжалась тенденция к снижению уровня ( $p < 0,01$ ):  $14,8205 \pm 2,63152$  нг/мл, и у 6 женщин (30%) уровень остеокальцина был ниже нормы ( $p < 0,05$ ):  $7,92 - 10,05$  нг/мл. Через 6 месяцев продолжалось снижение уровня остеокальцина ( $p < 0,01$ ):  $14,2835 \pm 2,52271$  нг/мл, у 19 (95%) женщин – ниже нормы ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев после завершения приема антигонадотропинов отмечено восстановление показателей до значений, превышающих исходный уровень: среднее значение  $32,5935 \pm 1,72572$  нг/мл. Таким образом, на фоне приема антагонистов гонадотропных гормонов выявлена тенденция к снижению уровня остеокальцина, то есть угнетение костного формирования с 3-го месяца гипоэстрогении ( $p < 0,01$ ), сохраняющаяся до 6-го месяца терапии ( $p < 0,01$ ).

Просматривается параллель в изменении уровня кальцитонина на фоне приема антигонадотропина. Исходный уровень соответствовал норме значений:  $3,43 \pm 0,23599$  пг/мл. Через 1 месяц выявлено начальное снижения уровня: с  $2,61 \pm 0,32449$  пг/мл до  $1,695 \pm 0,1652$  пг/мл ( $p < 0,01$ ) к 3-му месяцу, с последующим снижением к 6-му месяцу:  $1,45 \pm 0,21364$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев по завершению приема

антигонадотропинов уровень кальцитонина соответствовал норме ( $p$  ns;  $r = -0,328$ ):  $3,39 \pm 0,15592$  пг/мл.

Следовательно, на фоне антигонадотропинов определяется тенденция к угнетению костного формирования с 3-го до 6-го месяца терапии, с самостоятельным восстановлением спустя 6 месяцев до исходных значений.

Обратная картина просматривается при исследовании динамики маркеров костной резорбции. Исходно у 3 (15%) женщин значения  $\beta$  – cross laps находились меньше нормальных значений: среднее значение по группе составляло  $0,3487 \pm 0,02857$  нг/мл. Через 1 месяц терапии у 10 женщин (50%) превышали нормативные значения:  $0,5457 \pm 0,02671$  ( $p < 0,01$ ). Через 3 месяца так же у 10 (50%) – превышали нормальные значения:  $0,554 \pm 0,01925$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 месяцев терапии у 6 (30%) – превышали нормальные значения:  $0,5378 \pm 0,02703$  ( $p < 0,05$ ). Через 6 месяцев после завершения приема антигонадотропинов уровень  $\beta$  – cross laps самостоятельно вернулся к исходному уровню:  $0,3671 \pm 0,01871$  нг/мл.

До назначения антигонадотропинов уровень ПТГ соответствовал норме:  $3,565 \pm 0,23701$  пг/мл. Спустя 1 месяц выявлена тенденция к увеличению показателя к  $4,065 \pm 0,22755$  пг/мл; к 6-му месяцу – к  $4,78 \pm 0,22512$  ( $p < 0,05$ ). К 6-му месяцу после завершения приема антигонадотропинов уровень ПТГ самостоятельно вернулся к нормальным значениям:  $2,915 \pm 0,22281$  пг/мл.

Следовательно, на фоне приема антигонадотропинов отмечена тенденция к увеличению костной резорбции, начиная с 1-го месяца ( $p < 0,01$ ), сохраняющаяся до 3-го месяца ( $p < 0,01$ ) и к 6-му месяцу ( $p < 0,05$ ).

На фоне приема антигонадотропинов так же, как и на фоне приема агонистов гонадолиберинов выявлено усиление экскреции кальция с мочой при увеличении длительности приема препарата. Уровень кальций/

креатинин увеличился через 1 месяц ( $p < 0,05$ ) от 0,1225 до 0,2720, 3 месяца ( $p < 0,05$ ) - 0,2975 и через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ) – 0,2740.

Значит, на фоне приема антигонадотропинов (Гестринон 2,5 мг дважды в неделю в течение 6 месяцев) достоверно снижается МПК посредством усиленной к 3, 6 –му месяцам костной резорбции на фоне исходно низкого уровня костного формирования и угнетения его антигонадотропинами. Несмотря на восстановление маркеров костного ремоделирования через 6 месяцев после завершения антигонадотропной терапии, отмечено значительное снижение МПК.

IV группа (контрольная). Маркеры костного формирования не имели достоверной динамики в ходе наблюдения ( $p$  ns;  $r = 0,118$ ). Однако уровень остеокальцина, как и в основных группах преимущественно соответствовали нижним границам нормальных значений: от  $13,1933 \pm 0,55920$  до  $16,1895 \pm 1,17092$  нг/мл.

Аналогичные результаты получены при исследовании уровня кальцитонина и значительной динамики в показателях кальцитонина ( $p$  ns;  $r = 0,366$ ) не выявлено.

Не выявлено значительных изменений в динамике маркеров костной резорбции ( $p$  ns). Уровень  $\beta$  – cross laps в течение 12 месяцев наблюдения соответствовал норме:  $0,3121 \pm 0,02110$  нг/мл.

Так же в течение 12 месяцев наблюдения уровень ПТГ соответствовал норме: от  $3,0085 \pm 0,23135$  до  $3,8780 \pm 0,18298$  пг/мл, не выявлены значительные отличия в показателях в течение 12 месяцев наблюдения ( $p$  ns,  $r = 0,068$ ).

В контрольной группе уровень кальция, выделяемый с мочой в течение всего периода наблюдения, не имел статистически достоверного различия ( $p$  ns): кальций/ креатинин от 1,195 до 1,175.

В итоге проведенного исследования у женщин репродуктивного периода на фоне гипоэстрогении медикаментозного генеза и без неё

выявлено: наличие исходно низкого показателя минеральной плотности кости: остеопороз у 2%, остеопения у 34%; тенденция к низкому уровню костного образования; уменьшение показателя костной резорбции на фоне приема гестагенов не только в течение терапии, но и в течение последующих 6 месяцев; повышение показателей костной резорбции, начиная с 6-го месяца приема агонистов Рг-Гн, сохраняющееся к 12-му месяцу наблюдения, что указывает на продолжающуюся повышенную резорбтивную активность костной ткани после завершения эстрогеносупрессорной терапии ещё в течение 6 месяцев; на фоне гипоэстрогении, обусловленной приемом антигонадотропинов отмечена тенденция к увеличению костной резорбции к 6-му месяцу гипоэстрогении, сохраняющейся с незначительным улучшением спустя 6 месяцев; дефицит алиментарного поступления кальция и витамина D.

Принцип восстановления минеральной плотности кости.

На основании полученных характеристик состояния минеральной плотности кости и активности процессов её ремоделирования были выделены основные опорные пункты по восстановлению минеральной плотности кости: замедление или прекращение потери массы кости (в идеале – её прирост); нормализация процессов костного ремоделирования.

Для проведения патогенетической коррекции низкого уровня минеральной плотности кости (osteopenии и остеопороза) было решено применять препараты, улучшающие костное формирование, допустимые к применению у всех женщин, независимо от имеющейся экстрагенитальной патологии и отвечающие опорными пунктами эффективного лечения со стороны пациента: комплаентности (соблюдению терапевтического режима), приверженности.

Препаратами выбора согласно Клиническим рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2005), явились: монофазный комбинированный оральная контрацептив (КОК) Ярина, бисфосфанаты

(Бонвива), комбинированный препарат карбоната Кальция Витамин D и его активные метаболиты. Терапия проводилась в течение 6 месяцев после контрольного исследования МПК.

Универсальной группой препаратов, одновременно угнетающих костную резорбцию и стимулирующими костное формирование, являются КОК, которые также оказывают антипролиферативный эффект на нефизиологическую гиперплазию в органах женской репродуктивной системы. Предпочтение отдается низко- и микродозированным препаратам, к которым относится Ярина (этинилэстрадиол 0,03 мг, дроспиренон 3 мг) (Кузнецова И.В., 2005; Прилепская В. Н., 2006). Благодаря входящему в его состав дроспиренону – прогестагену нового класса (производное спиронолактона), он не оказывает влияния на уровень АД, липидный и углеводный обмен, обеспечивает стабильный вес. Ярина по контрацептивной схеме (3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола ежедневно в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом) в течение 6 месяцев был назначен 28 женщинам.

У 5 женщин не представилось возможным назначить КОК в связи с категорическим нежеланием женщины принимать препарат системной гормонотерапии. Поэтому 5 женщинам (4 женщины с остеопорозом (Т-критерий:  $-2,7 \pm 0,1$ ) и одной женщине с остеопенией (Т-критерий:  $-2,0750$ ) для восстановления минеральной плотности кости назначен препарат Бонвива (1,5 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев). По данным Emkey R. et al. (2006); Cooper A.L. et al. (2006), Бонвива обеспечивает снижение риска переломов позвонков на 62%, снижение риска внепозвоночных переломов на 69% в группе повышенного риска у пациенток с тяжелым остеопорозом.

Учитывая дефицит алиментарного поступления кальция и витамина D, необходимость суточного потребления кальция для оптимизации процессов формирования кости путем приема КОК и бисфосфонатов (Насонов Е.Л., 1999; Щербавская Э. А., Кочеткова Е. А., Гельцер Б. И.,

2002; Насонов, Е.Л., Гукасян Д.А., 2000; Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., 2001), всем женщинам был назначен препарат "Кальций D3 Никомед" (500 мг элементарного кальция и 200 МЕ холекальциферола) в течение 6 месяцев. В монорегиме "Кальций D3 Никомед" получали 47 (58,8%) женщин.

Всем женщинам назначался курс физических упражнений, направленных на улучшение мышечной тяги на костную ткань и предотвращение переломов костной ткани.

Влияние индивидуальной терапии на состояние минеральной плотности кости.

Ярина. У женщин I группы Т-критерий увеличился с  $(-1,7439) \pm 0,2375$  до  $0,648309 \pm 0,73945$  ( $p < 0,01$ ); МПК увеличилась на 10% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,01$ ), на 8% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

У женщин II группы с  $(-1,9533) \pm 0,2596$  до  $0,768354 \pm 0,85338$  ( $p < 0,01$ ), МПК увеличилась на 16% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,001$ ), на 13% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

У женщин III группы с  $(-1,6995) \pm 0,2138$  до  $0,438722 \pm 0,51283$  ( $p < 0,01$ ); МПК увеличилась на 13% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,01$ ), на 14% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

У женщин IV группы с  $(-0,15) \pm 0,3411$  до  $0,327638 \pm 0,63892$  ( $p < 0,05$ ); МПК увеличилась на 10% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,01$ ), на 7% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

Таким образом выяснилось, что применение КОК «Ярина» в течение 6 месяцев приема после гипоэстрогении медикаментозного генеза способствует не только восстановлению, но и значительному увеличению минеральной плотности кости у женщин позднего репродуктивного периода в LI-LIV отделе позвоночника с  $90 \pm 4,24\%$  до  $102 \pm 2,06\%$  ( $p < 0,01$ ), в шейке бедра с  $88 \pm 3,95\%$  до  $98 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Бонвива. Достоверно значимое увеличение минеральной плотности кости выявлено и у женщин, применявших Бонвиву. У женщин II группы с  $(-2,875) \pm 0,4349$  до  $0,3882 \pm 0,2242$  ( $p < 0,01$ ), МПК увеличилась на 10% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,01$ ), на 12% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

У женщин III группы с  $(-2,4875) \pm 0,4995$  до  $0,1873 \pm 0,5354$  ( $p < 0,01$ ). МПК увеличилась на 13% в LI-LIV отделе позвоночника ( $p < 0,01$ ), на 10% в шейке бедра ( $p < 0,01$ ).

Значит, применение Бонвивы в течение 6 месяцев привело к достоверно значимому увеличению минеральной плотности кости у женщин позднего репродуктивного периода: в LI-LIV отделе позвоночника с  $83 \pm 1,4\%$  до  $94,5 \pm 3,53\%$  ( $p < 0,01$ ), в шейке бедра с  $85 \pm 2,12\%$  до  $95,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Кальций D3 Никомед. Применение Кальций D3 Никомеда в моно – режиме у женщин I – III групп не привело к достоверному изменению минеральной плотности кости. У женщин IV группы отмечено статистически достоверное увеличение минеральной плотности кости - на 5% в области LI-LIV и 6% в шейке бедра ( $p < 0,05$ ). Следовательно, применение суточного количества кальция и витамина D у женщин позднего репродуктивного периода без проведения эстрогеносупрессорной терапии, приводит к увеличению минеральной плотности кости. У женщин, которым проводилась эстрогеносупрессорная терапия применение препаратов кальция и витамина D в монорежиме не приводят к статистически достоверному увеличению минеральной плотности кости.

В результате проведенной патогенетической терапии патологического снижения минеральной плотности кости выявлена значительная положительная динамика: ни у одной женщины не выявлен остеопороз, только у 1 женщины – остеопения, у 79% - нормальное состояние МПК.

## **Влияние индивидуальной терапии на уровень маркеров костного ремоделирования**

Остеокальцин. Необходимо отметить, что у женщин I – III групп даже спустя 6 месяцев после завершения эстрогеносупрессорной терапии и женщин IV группы отмечен уровень остеокальцина, приближенный к нижней границе нормы. На фоне применения Ярины у женщин I – III групп выявлена тенденция к увеличению уровня маркера костного формирования к 12 месяцу наблюдения после приема КОК в течение 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). У женщин IV группы статистически значимого увеличения данного показателя не выявлено ( $p \text{ ns}$ ), что может объясниться не репрезентативностью группы (2 человека). Таким образом, применение КОК (Ярина) у женщин, которым проводилась эстрогеносупрессорная терапия, приводит к усилению процессов костеобразования к 12 месяцу наблюдения после приема КОК в течение 6 месяцев.

На фоне приема Бонвивы у женщин II и III групп достоверно значимое увеличение маркера костного формирования выявлено к 12 месяцу наблюдения после приема препарата в течение 6 месяцев ( $p < 0,05$ ). У женщин III группы выявлена средняя корреляционная связь между исходными данными и через 12 месяцев наблюдения ( $r = 0,65$ ). Значит, применение Бонвивы в течение 6 месяцев способствует увеличению уровня маркера костного формирования спустя 6 месяцев после лечения. Применение Кальций D3 Никомеда в моно – режиме у женщин всех групп не приводит к достоверно значимому увеличению уровня остеокальцина.

$\beta$ - crosslaps. Применение Ярины у женщин всех групп привело к снижению уровня маркера костной резорбции -  $\beta$ - crosslaps. Так, у женщин I и II групп снижение уровня  $\beta$ - crosslaps начинается уже к 6-му месяцу приема КОК ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$  соответственно). У женщин I – III групп отмечено значительное статистически достоверное снижение уровня  $\beta$ - crosslaps в течение последующих 6 месяцев наблюдения ( $p < 0,01$ ). У

женщин IV группы достоверно значимое изменение маркера костной резорбции отмечено к 12 месяцу наблюдения, то есть спустя 6 месяцев от завершения приема КОК.

На фоне приема Бонвивы у женщин III группы так же отмечено снижение уровня  $\beta$ - crosslaps ( $p < 0,05$ ) к 6-му месяцу приема препарата. Спустя 6 месяцев отмечено снижение уровня  $\beta$ - crosslaps у женщин II группы ( $p < 0,05$ ) и женщин III группы в большей степени ( $p < 0,01$ ). Применение Кальций D3 Никомеда в моно – режиме у женщин всех групп не приводит к достоверно значимому уменьшению уровня  $\beta$ - crosslaps.

Наиболее значимыми факторами риска патологического снижения минеральной плотности костной у женщин репродуктивного возраста являются: экстрагенитальные заболевания, нарушения менструального цикла, многократные беременности, воспалительные заболевания, алиментарный дефицит кальция и витамина D, которые обуславливают остеопороз в 2% и остеопению в 33% случаев.

Применение гестагенов для лечения гиперпластических процессов сопровождается увеличением маркеров костного формирования: остеокальцина, кальцитонина ( $p < 0,01$ ); уменьшением маркеров костной резорбции:  $\beta$  – cross laps, паратиреоидного гормона ( $p < 0,05$ ); увеличением МПК(LI – LIV) на 8% ( $p \leq 0,01$ ), Т-критерия на 0,3 СО ( $p \leq 0,05$ ); МПК (ш/ бедра) на 7,2% ( $p \leq 0,01$ ), Т-критерия на 0,2 СО ( $p \leq 0,05$ ). При этом отмечена положительная динамика в состоянии минеральной плотности кости: ни у одной женщины не выявлен остеопороз, лишь у 6 (30%) – остеопения.

На фоне терапии агонистами гонадолиберинов выявлено снижение уровня маркеров костного формирования: остеокальцина через 6 месяцев до  $7,14 \pm 0,27$  ( $p < 0,01$ ); кальцитонина через 3 месяца ( $p < 0,05$ ); увеличение маркеров костной резорбции:  $\beta$  – cross laps через 3 месяца терапии ( $p \leq 0,001$ ), паратиреоидного гормона через месяц ( $p < 0,05$ );

выявлена тенденция к увеличению экскреции кальция/ креатинин через 1 месяц ( $p < 0,01$ ); уменьшение МПК (L1 - L1V) на 8% ( $p < 0,01$ ), МПК (ш/бедр) - на 7% ( $p < 0,01$ ).

На фоне приема антигонадотропинов выявилась тенденция к снижению маркеров костного формирования: остеокальцина через 3 месяца ( $p < 0,01$ ), кальцитонина через 3 месяца ( $p < 0,01$ ), увеличение маркеров костной резорбции:  $\beta$  - cross laps через 1 месяц терапии ( $p < 0,01$ ), паратиреоидного гормона через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ); соотношение кальция/ креатинин увеличилось через 1 месяц ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось уменьшение МПК(L1 - L1V) на 5% ( $0,814 \pm 0,118$   $p \leq 0,05$ ), Т-критерия на 0,25 СО (86%); МПК(ш/ бедр) на 5 % ( $0,855 \pm 0,060$   $p \leq 0,05$ ), Т-критерия на 0,37 СО ( $-0,99 \pm 0,25$   $p \leq 0,05$ ). У 1 (5%) женщин выявлен остеопороз, в 8 (40 %) случаях - остеопения, в 11 (55%) случаях минеральная плотность кости соответствовала норме.

У женщин контрольной группы не выявлено достоверной динамики в маркерах костного формирования ( $p$  ns;  $r = 0,118$  для остеокальцина); ( $p$  ns;  $r = 0,366$  для кальцитонина); костной резорбции ( $p$  ns;  $r = 0,122$  для  $\beta$  - cross laps), ( $p$  ns,  $r = 0,068$  для ПТГ); уровень кальция, выделяемый с мочой в течение всего периода наблюдения не имел статистически достоверного различия ( $p$  ns); достоверно значимого изменения МПК не выявлено. Ни у одной женщины не выявлен остеопороз; в 2 (10 %) случае остеопения, в 18 (90%) случаев минеральная плотность кости соответствовала норме.

Применение монофазного КОК «Ярина» в течение 6 месяцев после гипоэстрогении медикаментозного генеза обеспечивает полное восстановление минеральной плотности кости у женщин позднего репродуктивного периода в L1-L1V отделе позвоночника с  $90 \pm 4,24\%$  до  $102 \pm 2,06\%$  ( $p < 0,01$ ), в шейке бедра с  $88 \pm 3,95\%$  до  $98 \pm 1,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Применение бисфосфаната Бонвива в течение 6 месяцев привело к достоверно значимому увеличению минеральной плотности кости у

женщин в LI-LIV отделе позвоночника с  $83 \pm 1,4\%$  до  $94,5 \pm 3,53\%$  ( $p < 0,01$ ), в шейке бедра с  $85 \pm 2,12\%$  до  $95,5 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,01$ ).

Применение комбинированного препарата Кальций D3 Никомед не привело к достоверному изменению МПК у женщин I – III групп и к статистически достоверному увеличению МПК на 5% в области LI-LIV и 6% в шейке бедра ( $p < 0,05$ ) у женщин IV группы.

**Рекомендации.** У женщин репродуктивного периода перед проведением эстрогеносупрессорной терапии необходимо выяснять неблагоприятные факторы репродуктивного анамнеза (неоднократные роды, многочисленные беременности, длительная лактация), способные привести к избыточному потреблению кальция и в последствии к снижению минеральной плотности кости до наступления естественной менопаузы.

При гипозестрогении, обусловленной приемом агонистов гонадолиберинов и антигонадотропинов, необходимо в динамике определять метаболическую активность костного ремоделирования: через 1,3, 6 месяцев. При нарастании в крови уровня паратиреоидного гормона и  $\beta$ -CrossLaps следует назначать терапию, направленную на подавление костной резорбции.

При состоянии МПК, ниже нормальных значений, необходимо проведение лечения по восстановлению костной ткани. Для проведения патогенетической коррекции низкого уровня минеральной плотности кости у женщин с гипозестрогенией медикаментозного генеза необходимо применять препараты, подавляющие костную резорбцию, улучшающие костное формирование; допустимые к применению у всех женщин, независимо от имеющейся экстрагенитальной патологии, отвечающие опорными пунктами эффективного лечения со стороны пациента: комплаентности (соблюдению терапевтического режима), приверженности.

У женщин с доброкачественными гиперпластическими процессами в репродуктивной системе необходимо уточнять состояние минеральной плотности кости исходно и по завершению эстрогеносупрессорной терапии. При снижении МПК поясничного отдела позвоночника ниже 1,0 г/см<sup>2</sup>, шейки бедра – ниже 0,750 г/см<sup>2</sup> необходимо назначение препаратов, улучшающих костное формирование (монофазный низкодозированный КОК по контрацептивной схеме в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом в течение 6 месяцев; бисфосфонат - Бонвива по 1,5 мг 1 раз в месяц в течение 6 месяцев).

Универсальной группой препаратов, одновременно угнетающих костную резорбцию и стимулирующих костное формирование, являются комбинированные оральные контрацептивы. Уникальной особенностью оральных контрацептивов является способность не только оказывать антипролиферативный эффект на нефизиологическую гиперплазию в органах женской репродуктивной системы, но и положительно влиять на компоненты метаболического синдрома. Применять КОК до полной регрессии пролифератов от до 6-12 месяцев, предпочтение отдается низко- и микродозированным препаратам.

**Выводы.** У женщин репродуктивного периода с гипоестрогенией медикаментозного генеза и остеопорозом при наличии противопоказаний к системной гормонотерапии или категорически негативном отношении пациентки к ним с целью эффективного восстановления минеральной плотности кости необходимо использовать бисфосфонаты. Прием препарата Бонвива (Ибадронат), бисфосфоната последнего поколения, в дозе 150 мг, однократно в месяц, длительностью приема 6 месяцев предотвращает критическое снижение МПК ниже нормы, усугубление остеопении и остеопороза, во-вторых, не «привязывает» пациента к ежедневному одно- или двукратному приему лекарственных средств в форме таблеток, внутримышечных инъекций или эндоназальных спреев,

не создает психологической зависимости от режима приема препарата, значительно улучшает качество жизни.

Необходимым компонентом профилактики и лечения снижения минеральной плотности кости является восполнение дефицита кальция и витамина D в суточном рационе. Применение комбинированных препаратов кальция и витамина D восполняет суточную потребность, позволяют подавить повышенную резорбтивную активность костной ткани, предотвратить развитие остеопении и остеопороза. Наибольшее количество элементарного кальция на 100 г соли содержится в карбонате кальция. Суточную норму и кальция и витамина D (1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D) обеспечивает прием препарата "Кальций D3 Никомед" (500 мг элементарного кальция и 200 МЕ холекальциферола) и "Кальций D3 Никомед форте"(500 мг элементарного кальция и 400 МЕ холекальциферола). Комбинация кальция и витамина D необходима при лечении остеопороза с использованием КОК, ЗГТ, бисфосфонатов, препаратов кальцитонина, селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов.

Женщинам репродуктивного периода с гипоэстрогенией медикаментозного генеза необходимо назначать курс физических упражнений, направленных на улучшение мышечной тяги на костную ткань и предотвращение переломов костной ткани. Всем женщинам, начиная с позднего репродуктивного периода, для увеличения костной массы и улучшения ее качества, уменьшения риска падений женщинам необходима адекватная физическая нагрузка на костный скелет.

Женщинам с отрицательным кальциевым обменом (низкий уровень формирования кости + нормальная костная резорбция; низкий уровень и формирования, и резорбции кости; высокий уровень резорбции + нормальный уровень формирования; высокий уровень резорбции + низкий уровень формирования) даже при нормальной минеральной плотности

кости необходимо проводить профилактическое лечение патологического снижения минеральной плотности кости.

## Литература

1. Бахидзе Е. В. Фертильность, беременность и гинекологический рак. – СПб.: «Издательство «ДИЛЯ», 2004. – 288 с.
2. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 542 с.
3. Василевская Л.Н., Грищенко В. И., Щербина Н. А., Юровская В. П. Гинекология. – Ростов н/Д.: Феникс, 2002. – 576 с.
4. Лесняк О.М. Медикаментозные методы лечения остеопороза. *Consilium-medicum*, 2005; № 1, Том 07.
5. Остеопороз как мультидисциплинарная проблема. – РМЖ, NOVARTIS. – 2007. - 144 с.
6. Остеопороз. Современные представления/ под ред. Бунчука Н. В./ пер. с греч. – Novartis Pharma, Basel, Swtz. – 2004. – 112 с.
7. Подолокова Н.М., Подолоков В. И., Дмитриева Е. В., Никитина Т. И. формирование метаболического синдрома после гистерэктомии и возможность его профилактики. // *Consilium-medicum*, Гинекология, 2004; N 4, Том 06.
8. Рожинская Л.Я. Постменопаузальный и сенильный остеопороз: современные возможности диагностики, профилактики и лечения. *Consilium-medicum*, 2003; N 12, Том 05.
9. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И.Беневоленской. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.
10. Серов В. Н., Прилепская В. Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс – информ, 2004. – 528 с.
11. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология – 3-е издание. - М.: МИА, 2005. – 632 с.
12. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocrine Practice*. 2003; 9 (6): 545–64.
13. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet*. 2006;367:2010-2018.
14. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. CLINICAL Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4514-4521.
15. Ylikorkala O., Metsa-Heikkila M. Hormone replacement therapy in women with a history of breast cancer. *Gynecol Endocrinol* 2002;6:16:469—478.