

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Доц. И. Н. ЩЕРБИНА, проф. В. В. ЛАЗУРЕНКО, проф. О. В. МЕРЦАЛОВА

### CLINICAL PATHOGENETIC ASPECTS OF PERIMENOPAUSE OSTEOPOROSIS

I. N. SCHERBINA, V. V. LAZURENKO, O. V. MERTSALOVA

*Харьковский государственный медицинский университет, Украина*

**Представлены современные литературные данные о метаболизме костной ткани в различные возрастные периоды женщины, а также о роли половых стероидов и других гормонов в процессах костного формирования и ремоделирования. Приведены факторы риска развития остеопороза, его классификация, методы диагностики и лечения.**

*Ключевые слова: остеопороз, перименопауза, диагностика, лечение, профилактика.*

Up-to-date literature data about bone tissue metabolism in various age periods of women as well as the role of sex steroids and other hormones in the processes of bone formation and remodeling are presented. Risk factors of osteoporosis development, its classification, methods of diagnosis and treatment are described.

*Key words: osteoporosis, perimenopause, diagnosis, treatment, prevention.*

Нарушение состояния костно-суставной системы у женщин перименопаузального возраста приобрело особую актуальность в связи с высокой распространенностью остеопороза и его последствий (переломы конечностей, позвоночника, эдентуализм), приводящих к временной и стойкой нетрудоспособности, ограничению движений, потере возможности самообслуживания, ухудшению в целом качества жизни и повышению смертности, особенно среди лиц пожилого возраста [1].

Остеопороз — это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектоники костной ткани, которое влечет за собой значительное увеличение хрупкости костей и возможности их переломов [1, 2].

Различают первичный (85%) и вторичный (15%) остеопороз. Первичным считают остеопороз в постменопаузе, сенильный, ювенильный, идиопатический остеопороз. Вторичный остеопороз возникает в результате ревматических заболеваний, эндокринопатий, болезней крови, ЖКТ, печени, почек, приема лекарственных препаратов (кортикостероиды, гепарин и др.) [3].

Остеопороз в постменопаузе, впервые описанный в 1941 г. E. Albright, характеризуется значительной потерей массы губчатой кости по сравнению с компактной. Он развивается у 10–30% женщин в течение 10–15 лет после менопаузы [2].

Согласно данным ВОЗ, остеопороз занимает по частоте 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [4] и, следовательно, имеет огромное медико-социальное и экономическое значение [1].

Потеря костной массы обычно не имеет клинических проявлений, происходит в течение многих лет, и часто первым симптомом заболевания является перелом, в связи с чем остеопороз называют «безмолвной эпидемией» [1, 4].

К факторам риска развития остеопороза в постменопаузе относятся возраст старше 45 лет, позднее менархе, аменорея, бесплодие, ранняя менопауза (до 50 лет), более трех родов в анамнезе, лактация более 6 мес, злоупотребление алкоголем, кофе, курением, недостаточное потребление кальция, сниженная физическая активность, низкий рост, хрупкое телосложение, генетические факторы и др. [2, 5].

Наиболее частые проявления постменопаузального остеопороза — жалобы на боли в крестцово-поясничной области, появление кифоза, переломы шейки бедра, тел позвонков, лучевой кости в типичном месте. Обычно одновременно прогрессирует резорбция альвеолярной кости пародонта, что приводит к развитию генерализованного пародонтита и потере зубов [4, 6].

Предшественником остеопороза можно считать остеопенический синдром — доклиническое состояние костной ткани, которое характеризует высокую степень риска развития остеопороза и проявляется увеличением резорбции костной ткани, потерей органических и неорганических ее компонентов, нарушением микроархитектуры и снижением плотности костной ткани [7].

К проявлениям постменопаузального синдрома ряд авторов относят остеопороз, который считается полиэтиологическим заболеванием людей старших возрастных групп, но характерные для

него ранние рентгенологические симптомы появляются уже в возрасте 40 лет. При этом обращает на себя внимание тот факт, что женщины после 50 лет страдают остеоартрозом вдвое чаще, чем мужчины, что связывается с дефицитом эстрогенов. По данным проведенных исследований, применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в менопаузе приводит к снижению частоты развития коксартроза и гонартроза. Кроме того, в структуре заболеваемости женщин старше 40 лет одно из ведущих мест занимает вертеброгенная патология, проявляющая себя развитием остехондроза позвоночного столба [1, 2, 6].

Таким образом, патология костно-суставного аппарата у женщин в перименопаузальном периоде требует пристального внимания не только ортопедов-травматологов, но и гинекологов, а также врачей общей семейной практики для своевременной диагностики, лечения и профилактики этого заболевания.

Известно, что костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества (костного матрикса) и костных минералов. Клеточная структура кости образована тремя типами клеток: остеобластами, остеокластами и остеоцитами. Основная функция остеобластов — синтез белков костной ткани (коллагена и протеингликанов) и осуществление процесса остеогенеза. Остеокласты принимают участие в рассасывании (резорбции) кости. Остеоциты осуществляют транспорт питательных веществ и минералов в костной ткани [3]. Костный матрикс включает коллагеновые волокна и белки, синтезируемые остеобластами и поступающие из крови. Минеральные вещества кости — это кристаллы гидроксиапатита и аморфный фосфат кальция [3, 6].

Жизнедеятельность костной системы зависит от процессов образования новой костной ткани и разрушения (резорбции) старой. Ремоделирование кости происходит всю жизнь, ежегодно перестраивается до 10% костной ткани [3].

В возрастных изменениях костного скелета принято выделять три периода. Первый — период достижения пиковой костной массы (от момента рождения до закрытия эпифиза); второй — потеря костной массы (в 30–35 лет), которая составляет примерно 1% в год; третий — превалирование процессов резорбции костной ткани над процессами костеобразования (в 40–45 лет) [3, 4].

Свойства костной ткани меняются в зависимости от возраста, мышечной деятельности, условий питания, под влиянием функции желез внутренней секреции и др. Обмен костной ткани регулируется гормонами околощитовидных, щитовидной желез, яичников, надпочечников, гипофиза (паратгормон, кальцитонин, глюкокортикоиды, тироксин, инсулин, гормон роста, половые гормоны, фактор роста, простагландины E и др.) [3].

К основным причинам нарушения ремоделирования костной ткани относятся: дефицит минеральных веществ в пище или нарушение их

всасывания, дефицит витамина D, избыток паратгормона, тироксина, кортизола; применение гормональных препаратов; недостаточная физическая активность; возрастное угнетение функции остеобластов и др. [3, 7].

Важную роль в патогенезе остеопороза, особенно в перименопаузальном возрасте, играют половые гормоны. Доказательством этого служит наличие на остеобластах специфических рецепторов к эстрогенам, андрогенам, гормону роста, тиреоидным гормонам. По данным ряда авторов, эстрогены, с одной стороны, активизируют остеобласты, с другой — подавляя продукцию интерлейкинов и активируя апоптоз остеокластов, способствуют торможению костной резорбции [3, 4]. Кроме того, эстрогены стимулируют синтез кальцитонина, который наряду с витамином D тормозит апоптоз остеобластов и создает благоприятные условия для остеосинтеза. Снижение уровня эстрогенов в организме приводит к потере костного вещества за счет повышения чувствительности костной ткани к рассасывающему влиянию паратгормона и витамина D [3, 8]. У женщин с дефицитом эстрогенов определяется высокий уровень интерлейкинов (ИЛ-1), что свидетельствует о вовлечении ИЛ-1 в развитие остеопороза. ИЛ-1 продуцируется макрофагами и является стимулятором костной резорбции. Отмечено, что ЗГТ эстрогенами увеличивает секрецию антагонистов рецепторов ИЛ-1. Продукция фактора некроза опухоли (ФНО) повышена у женщин с остеопорозом в постменопаузе и после овариоэктомии. ФНО является активатором костной резорбции, при лечении эстрогенами его уровень снижается.

Зависимость состояния костной ткани от содержания гормонов доказана следующими положениями: раннее прекращение роста трубчатых костей и остановка роста при преждевременном половом созревании; позднее закрытие зон роста трубчатых костей и высокий рост при задержке полового развития; снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при дисгенезии гонад, аменорее, гиперпролактинемии, после овариоэктомии; прекращение потери костной ткани при заместительной терапии в первые годы менопаузы и возобновление потери после прекращения лечения [3, 9].

Следует отметить, что ускорение резорбции костной ткани происходит еще в менопаузе в связи с ановуляторными циклами и ассоциируется с потерей костной массы даже в присутствии достаточного количества эстрогенов [2]. Максимальная потеря костной массы происходит в первые 5 лет после менопаузы. У женщин с остеопорозом скорость снижения костной массы в 3 раза выше, чем у здоровых женщин [2].

Остеопороз относится к заболеваниям, которые легче предотвратить, чем вылечить, что определяет значение ранней диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Для ранней диагностики остеопороза используются денситометрические методы определения МПКТ: рентгеновская и ультразвуковая денситометрия, количественная компьютерная томография.

Оптимальным считается определение МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) позвоночника или бедренной кости. Для изучения состояния трабекулярной костной ткани и диагностики остеопороза широко применяют ультразвуковую денситометрию, преимуществами которой является неионизирующее излучение и высокая точность обследования. В последние годы разрабатываются методы компьютерной денситометрии. Альтернативу фотонной денситометрии составляет рентгеновская абсорбциометрия — рентгенденситометрия, позволяющая получить качественную оценку губчатой костной ткани и ее микроархитектоники. В виде приемлемого алгоритма можно рассматривать исследование МПКТ только ДРА или метод количественной компьютерной томографии (ККТ), позволяющий оценить состояние кортикальной и губчатой костной ткани. Рекомендуется проводить скрининговые ДРА у всех женщин в возрасте 45, 50 и 65 лет для выявления лиц с низкими показателями костной массы, определения ее потерь в период менопаузы и прогнозирования возникновения переломов при развитии остеопороза [5, 6, 10, 11].

Наряду с лучевыми используют биохимические методы диагностики остеопороза. Выделяют два типа биохимических маркеров костного метаболизма: маркеры формирования костной ткани (сывороточный остеокальцин, сывороточная щелочная фосфатаза и ее костный изофермент) и маркеры резорбции (общий гидроксипролин мочи, пиридинолин и диоксипиридинолин мочи). Исследования биохимических маркеров позволяют оценить темп резорбции и формирования костной ткани. В результате можно оценить скорость костных потерь, риск возникновения перелома, подобрать и контролировать соответствующее лечение: при высокой скорости костного обмена использовать препараты, угнетающие резорбцию, при низкой — препараты, стимулирующие формирование костной ткани.

Профилактика и лечение остеопороза являются трудной задачей, они направлены на прекращение потери, ремоделирование костной массы, предупреждение переломов и включают физическую нагрузку, рациональное питание, медикаментозную терапию [4].

Значение двигательной активности и регулярных физических упражнений для профилактики остеопороза неоднократно отмечалось рядом исследователей. Физическая нагрузка у женщин в перименопаузе должна включать упражнения на укрепление мышц спины, сгибательные упражнения лучше исключить. Для стимуляции остеобластической активности рекомендуются ходьба и плавание [4].

Рациональное питание должно устранить де-

фицит Са и витамина D в организме пациентки, в связи с чем рекомендуется диета, богатая кальцием, и сбалансированное питание с учетом необходимого содержания минералов (магний, фосфор, фтор) и витаминов. В период менопаузы потребность женского организма в Са составляет 1200 мг, а в постменопаузальном периоде — 1400 мг в сутки. Прием Са в необходимом количестве способствует стабилизации МПКТ, снижению уровня биохимических маркеров резорбции, коррекции индуцированного паратгормоном увеличения костного обмена. Нарушение гомеостаза Са и гиповитаминоз D — основные причины гиперпаратиреоза, остеомалации и остеопороза у лиц пожилого возраста. Поэтому назначение 1–1,5 г элементарного Са и 400–600 МЕ витамина D для лечения и профилактики остеопороза, независимо от показателей МПКТ, снижает риск переломов на 30%. Особенно эффективен прием Са в вечернее время, что связано с циркадными колебаниями костной резорбции [8].

В литературе имеются также данные о монотерапии остеопороза магнием (на протяжении 2 лет), которая приводила к значительному повышению плотности кости [4].

«Золотым стандартом» профилактики и лечения остеопороза в настоящее время считается ЗГТ. По данным литературы, имеется достаточный опыт применения ЗГТ в периоде менопаузы [9, 12–16].

Общепризнано, что именно эстрогены оказывают антиостеопорозное действие, угнетая резорбцию за счет подавления активности остеокластов и стимуляции ранней дифференцировки остеобластов, а гестагены применяются для снижения побочных эффектов эстрогенов: гиперплазии и рака эндометрия. В последнее время появились данные о том, что гестагены оказывают положительное влияние на МПКТ, так как остеобласты имеют рецепторы к прогестерону. Некоторые прогестагены (тиболон, ливиал) могут потенцировать действие эстрогенов на костную ткань у женщин с остеопорозом [4, 17].

Противопоказаниями к ЗГТ являются гиперпластические процессы в матке и молочных железах, нарушение функции печени и почек, склонность к тромбообразованию, сахарный диабет и др. Длительный прием ЗГТ увеличивает риск развития рака эндометрия в 3,6–10 раз, рака молочной железы — до 30% [2].

Эффективность влияния разных препаратов ЗГТ на МПКТ различна, и не у всех женщин она оказывается успешной для профилактики и лечения остеопороза. Различная эффективность может быть обусловлена дозой эстрогенов в составе препарата, дозой и видом гестагена, способом их комбинации и режимом приема. В перименопаузе рекомендуется прием двух-, трехфазных препаратов, которые вызывают циклическую менструальноподобную реакцию (дивина, климен, климонорм, фемостон, цикло-прогинова, трисеквенс). Наибо-

лее эффективными в этот период по влиянию на МПКТ, по мнению большинства исследователей, являются комбинированные препараты при их непрерывном приеме, содержащие гестаген с андрогенным действием (клиогест, ливиал и др.). Но такие препараты могут оказать отрицательное влияние на липидный спектр крови, что особенно опасно для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 4].

Существует мнение, что у женщин, перенесших гистерэктомию, ЗГТ может проводиться в виде монотерапии эстрогенами (прогинова, эстрафем, дерместрил, дивигель, эстрожель). Оптимальная продолжительность ЗГТ составляет от 5 до 10 лет с ежегодным проведением ультразвукового исследования органов малого таза и маммографии [2, 4].

Установлено, что на фоне ЗГТ существенно (на 50%) снижается степень риска и частота переломов костей предплечья и шейки бедра, однако эффект подобного лечения больше связывают с поддержанием, чем с восстановлением костной ткани. Остеопротективный эффект эстрогенов более выражен при назначении их на ранних этапах заболевания, а опоздание на 5 лет и более приводит к неэффективности их применения [17].

При невозможности назначения ЗГТ используют другие препараты, повышающие минеральную плотность костной ткани: ралоксифен, остеохин, бифосфонаты, препараты кальцитонина и аналоги витамина D3. Ралоксифен является модулятором эстрогеновых рецепторов. В дозе 60 мг/сут в течение 24 мес он достоверно повышает МПКТ в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости, снижает показатели костного обмена, не оказывая влияния на эндометрий и молочные железы. Остеохин, относящийся к группе иприфлавонов, подавляет повышенную активность остеокластов, стимулирует процессы минерализации. Препарат положительно зарекомендовал себя при лечении менопаузального остеопороза, хорошо сочетается с применением ЗГТ и обладает эстрогеноподобным действием. Действие кальцитонина направлено на остеокласты, он угнетает резорбцию костной ткани, обладает выраженным катаболическим, анальгетическим эффектом. Наиболее распространенным в Украине является миакальцик — препарат кальцитонина лосося в виде назального спрея — назначается по 50, 100 или 200 ЕД на ночь в течение 1–3 лет. Кроме того, в профилактике и терапии остеопороза хорошо зарекомендовали себя препараты витамина D — кальцитриол, альфакальцидол. При выраженном остеопорозе или его манифестной форме назначают бифосфонаты (аледронат, фосамакс, ксидифон, клодронат, памидронат), которые угнетают активность остеокластов и препятствуют растворению кристаллов гидроксиапатита. Применение аледроната по 1–10 мг/сут в течение 12 мес приводит к значительному приросту МПКТ [4, 8, 15, 18].

Как видно из проведенного краткого обзора

литературы, в последние десятилетия отмечается возросший интерес ученых к проблеме остеопороза в постменопаузе вследствие широкой распространенности данной патологии и значительных затрат на лечение. Поэтому выбор эффективной профилактики и лечения остеопороза в перименопаузальном периоде является актуальной задачей современной гинекологии.

Задачами данного исследования явились обследование женщин перименопаузального возраста для выявления ранних признаков остеопороза, разработка своевременной патогенетической терапии, проведение своевременных профилактических мер, направленных на предупреждение переломов и улучшение качества жизни женщин старшего возраста.

Были обследованы 54 женщины в возрасте от 40 до 50 лет (средний возраст  $44,7 \pm 0,49$  года) с массой тела  $69,4 \pm 2,5$  кг, ростом  $160,8 \pm 1,4$  см. Контрольную группу составили 20 здоровых женщин в возрасте 30–35 лет (средний возраст  $32,2 \pm 1,1$  года) с массой тела  $68,1 \pm 2,7$  кг, ростом  $163,4 \pm 1,2$  см.

Для ранней диагностики остеопороза применяли метод денситометрии, который позволяет получить количественную оценку МПКТ. Денситометрия проводилась с использованием монофотонного костного денситометра НК — 364 («Мувек», Будапешт), при этом изучали состояние компактной и губчатой костной ткани в классических точках дистального отдела лучевой кости. Определяли содержание минералов в кости (ВМС) и минеральную плотность кости (ВМД). Сравнительный анализ осуществляли по соотношению с нормативными показателями, выведенными на основании широкомасштабных популяционных исследований, данные о которых заложены в программу прибора, в результате чего определяли стандартную девиацию — критерий Z (для ВМС и ВМД). Исходя из показателя Z BMD, согласно критериям ВОЗ, оценивали степень выраженности остеопении и остеопороза, и устанавливался диагноз. Выделяли три степени остеопении: отклонение Z BMD от  $-1,0$  до  $-1,5$  у. е. — остеопения I степени, от  $-1,5$  до  $-2,0$  у. е. — II степени, от  $-2,0$  до  $-2,5$  у. е. — III степени, отклонение свыше  $-2,5$  у. е. — остеопороз.

Исследования проведены в лаборатории морфологии соединительной ткани Института патологии позвоночника и суставов им. М. И. Ситенко АМН Украины и на кафедре ортопедии и травматологии Харьковского государственного медицинского университета.

Основными показаниями к проведению обследования были жалобы пациенток на периодические боли в спине и позвоночнике, по ходу костей, возникающие спонтанно и усиливающиеся при изменении положения тела и физической нагрузке. Кроме того, у 18 (33,3%) женщин выявлены жалобы на боли в области крупных суставов — тазобедренного и коленного. У 36 женщин

(66,7%) наблюдались характерные клинические симптомокомплексы: нейровегетативные, психоэмоциональные, обменно-эндокринные.

У двух пациенток (3,7%) в анамнезе имел место перелом лучевой кости, у одной (1,9%) — перелом позвоночника. При рентгенологическом исследовании позвоночника у 11 больных (20,3%) выявлены изменения, характерные для остеопороза, у 28 (51,8%) диагностирован остеохондроз.

При исследовании минеральной плотности костной ткани среди женщин основной группы развитие остеопенического синдрома имело место у 30 (55,5%), при чем остеопороз обнаружен у 9 (16,7%). Кроме того, у 44 пациенток основной группы (81,5%) был достоверно снижен средний уровень минералов костной ткани ( $-1.81 \pm 0.38$  у. е.), что характерно для остеопении I–II степени ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе средний уровень МПКТ составил  $0,27 \pm 0,04$  у. е.

Полученные данные свидетельствуют о наличии остеопении у большинства женщин в перименопаузальном периоде.

Для предупреждения развития остеопороза нами было применено два вида патогенетической терапии, для определения эффективности которой пациентки основной группы с остеопенией были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 20 женщин, которые в течение 8 мес для комбинированной ЗГТ получали монофазный препарат фемостон («Solvay Pharma»). Во вторую подгруппу вошли 24 пациентки, которые в качестве терапии также на протяжении 8 мес получали климактоплан — негормональный комплексный

препарат природного происхождения, основным действующим веществом которого являются фитогормоны, содержащиеся в димидифуге. Известно, что климактоплан нормализует психоэмоциональный фон, стабилизирует деятельность сердечно-сосудистой системы, не имеет противопоказаний и побочных эффектов.

В результате обследования, проведенного через 8 мес от начала лечения, были получены следующие результаты. В первой подгруппе у 14 (70%) больных улучшились показатели МПКТ ( $-1,16 \pm 0,27$  у. е.) по сравнению с исходными примерно в 1,6 раза. Во второй подгруппе показатель МПКТ составил ( $-1,23 \pm 0,34$  у. е.), что также указывает на улучшение минеральной плотности костной ткани. Кроме того, у женщин второй подгруппы исчезли приливы жара, потливость, головокружение, бессонница.

Таким образом, исследование показало, что у большинства женщин в перименопаузальном периоде имеют место признаки остеопении или остеопороза. Показатель, полученный с помощью метода денситометрии для определения МПКТ, следует считать одним из наиболее ранних диагностических критериев остеопороза и определять его у всех женщин по достижении 40-летнего возраста. Лечение и профилактика остеопороза гомеопатическим препаратом климактоплан является эффективным методом, который позволяет положительно влиять на МПКТ, не вызывая при этом риска осложнений и улучшая качество жизни пациенток перименопаузального возраста.

## Литература

1. Абусуева З. А., Стрижова Н. В., Берестовая Н. А. Постменопауза и возрастные особенности локализации остеопороза // Акуш. и гинекол.— 2005.— № 2.— С. 50–52.
2. Кудрина Е. А., Курочкина И. В. Остеопороз в постменопаузе // Акуш. и гинекол.— 2003.— № 4.— С. 7–11.
3. Роль эндогенных гормонов в регуляции костно-минерального обмена / В. И. Краснопольский, В. У. Торчинов, О. Ф. Серова, Н. В. Зароченцева // Рос. вестн. акуш.-гинекол.— 2005.— № 4.— С. 16–19.
4. Кулаков В. И., Сметник В. П. Руководство по климатерию.— М.: ГОЭТАР.— 2001.— 685 с.
5. Зазерская И. Э., Чурсина Р. К., Гавриш Н. А. Оценка минеральной плотности костной ткани и факторов риска развития остеопороза у женщин в пременопаузе, проживающих в Санкт-Петербурге // Журн. акуш. и женск. болезней.— 2005.— Т. LIV, вып. 1.— С. 103–112.
6. Бітчук О. Д. Вплив хірургічної менопаузи на стан організму та систему опори та руху жінки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Харків, 2006.— 21 с.
7. Рожинская Л. Я. Остеопенический синдром при заболеваниях эндокринной системы и постменопаузальный остеопороз (патогенетические аспекты, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук.— М., 2001.— 47 с.
8. Древаль А. В., Марченкова Л. А. Препараты витамина Д и кальция в профилактике и лечении остеопороза: Метод. рекоменд.— М., 2003.— 48 с.
9. Болдырева Н. В. Гормонопрофилактика и терапия постменопаузального остеопороза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1998.— 21 с.
10. Берестовая Н. А. Диагностика остеопороза методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в условиях многопрофильной клинической больницы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2001.— 23 с.
11. Эседова А. Э. Минеральная плотность костной ткани и показатели ее метаболизма у женщин в постменопаузе в йоддефицитном регионе // Акуш. и гинекол.— 2005.— № 1.— С. 25–29.
12. Зазерская И. Е., Кузнецова Л. В. Заместительная гормональная терапия в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза // Журн. акуш. и женск. болезней.— 2004.— Т. LIII, вып. 4.— С. 69–75.
13. Дифференцированный подход к назначению комбинированных эстроген-гестагенных препаратов

- для профилактики и терапии постменопаузального остеопороза / Т. И. Рубченко, С. Ю. Лукашенко, А. А. Соболевская, И. С. Власова // Акуш. и гинекол.— 2003.— № 4.— С. 54–55.
14. *Anderson G. L., Limacher M., Assaf A. R.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // *JAMA.*— 2004.— Vol. 14.— P. 1704–1712.
15. *Davas I., Altintas A., Yoldemir T.* Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // *Fertil. steril.*— 2003.— Vol. 80.— P. 536–540.
16. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women / Paschalis E. P., Boskey A. L., Kassem M., Eriksen E. F. // *J. Bone Miner. Res.*— 2003.— Vol. 18.— P. 955–959.
17. *Cheung A. M., Feid D. S., Kapral M.* Prevention of osteoporosis fractures in postmenopausal women // *СМАЖ.*— 2004.— Vol. 170.— P. 1503–1513.
18. *Шановаленко С. А.* Постклинические исследования эффективности препаратов остеоека и менопейс при совместном использовании для коррекции нарушений плотности костной ткани у пациенток с экстрагенитальной патологией в перименопаузальном периоде // *Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол.*— 2000.— № 4.— С. 15–17.
19. *Arabi A., Garnero P., Porcher R.* Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study // *Hum. reprod.*— 2003.— Vol. 18.— P. 1747–1752.

Поступила 05.03.2007