

## ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

© М.А. Шалина<sup>1</sup>, М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup>, Е.И. Абашова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Шалина М.А., Ярмолинская М.И., Абашова Е.И. Влияние гормональной терапии на костную ткань: мифы и реальность. — 2018. — Т. 67. — № 3. — С. 83–94. doi: 10.17816/JOWD67383-94

Поступила в редакцию: 16.03.2018

Принята к печати: 23.05.2018

■ В статье представлены современные данные литературы о влиянии эстрогенов, прогестерона, эстроген-гестагенных препаратов (комбинированных оральных контрацептивов, препаратов менопаузальной гормональной терапии), тиреоидных, глюкокортикоидных гормонов на состояние костной ткани. В работе отражены патогенетические механизмы воздействия различных биологически активных соединений на кость, приведены результаты отечественных и зарубежных исследований.

■ **Ключевые слова:** минеральная плотность кости (МПК); эстрогены; гестагены; глюкокортикостероиды; комбинированные оральные контрацептивы; менопаузальная гормональная терапия.

## THE INFLUENCE OF HORMONAL THERAPY ON BONE TISSUE: MYTHS AND REALITY

© M.A. Shalina<sup>1</sup>, M.I. Yarmolinskaya<sup>1, 2</sup>, E.I. Abashova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shalina MA, Yarmolinskaya MI, Abashova EI. The influence of hormonal therapy on bone tissue: myths and reality. 2018;67(3):83-94. doi: 10.17816/JOWD67383-94

Received: 16.03.2018

Accepted: 23.05.2018

■ The paper presents a review of the current literature on the impact of estrogen, progesterone, and estrogen-progestin drugs (combined oral contraceptives, drugs for menopausal hormone therapy), thyroid, and glucocorticoid hormones on bone tissue. In this review, we discuss the pathogenetic mechanisms of the effects of various bioactive compounds on bone, and the results of domestic and foreign research.

■ **Keywords:** bone mineral density (BMD); estrogens; gestagens; glucocorticosteroids; combined oral contraceptives; menopausal hormone therapy.

### Введение

Известно, что накопление пиковой костной массы, а также качество костной ткани зависят от многих факторов, к которым относятся достаточное потребление кальция и витамина D, воздействие половых гормонов и влияние различных биологически активных веществ. Ведущую роль в формировании скелета и поддержании костной массы играют половые гормоны.

И если в детском возрасте кости растут одинаково вне зависимости от пола и важное место занимает физическая активность и полноценное питание, то в пубертатном периоде скелет становится мишенью для половых гормонов с соответствующими гендерными особенностями его формирования. В последующем на состояние костной ткани оказывают влияние прием лекарственных средств, таких

как глюкокортикостероиды (ГК), тиреоидные препараты, депо-форма медроксипрогестерона ацетата, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов и другие.

### Влияние эстрогенов на костную ткань

Секреция эстрогенов яичниками обеспечивает формирование скелета по женскому типу, поддержание минерального гомеостаза [1, 2], предотвращение дальнейших потерь костной массы. В течение репродуктивного периода адекватная секреция эстрадиола обеспечивает развитие полового диморфизма скелета, поддержание минерального гомеостаза и костного баланса, формирование пика костной массы [1–3] и поддержание минеральной плотности кости (МПК) в последующем. Установлено отрицательное влияние ановуляции и лютеиновой недостаточности на МПК у женщин репродуктивного возраста [4]. Выявлено, что значения МПК ниже у женщин с аменореей, как с первичной, так и с вторичной, по сравнению с пациентками с регулярным менструальным циклом [5]. Остеопения и остеопороз развиваются у большинства женщин после овариоэктомии [6, 7] и в постменопаузальном периоде [6, 8, 9]. Прямая корреляционная зависимость состояния МПК и длительности эстрогенного дефицита выявлена как у женщин в менопаузе, так и при центральном гипогонадизме [5] в молодом возрасте, причем с более выраженной потерей МПК у последних. До открытия эстрогеновых рецепторов (ЭР) в 1988 г. [10] влияние эстрогенов на костную ткань объясняли различными опосредованными механизмами: снижением всасывания кальция в кишечнике и синтеза кальцитонина, усилением синтеза паратгормона, снижением реабсорбции кальция почками и другими причинами. После обнаружения ЭР в остеобластоподобных клетках были открыты ЭР на остеокластах, остеоцитах, на трабекулярных активных и неактивных остеобластах, а также на костных эндотелиальных клетках [10–12], что позволило проводить дальнейшие исследования по определению паракринных и аутокринных медиаторов женских половых гормонов на клетки кости [13]. Взаимодействие рецепторов и стероидов определяет биологическую активность гормонов. При связывании гормона с рецептором инициируется процесс транскрипции ядерной ДНК с образованием информационной РНК и последующим синтезом рибосомами белков, необходимых для усиленного роста и пролифе-

рации. Позднее были открыты два типа эстрогеновых рецепторов ( $\alpha$  и  $\beta$ ), а также выявлено, что ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$  играют различную роль в регуляции функции остеобластов и генной экспрессии в ответ на влияние эстрогенов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов. Установлено, что эстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) одинаково регулируют гены в клетках с ЭР- $\beta$ , но по-разному в клетках с ЭР- $\alpha$  [14]. Открытие в 1990-х гг. ЭР- $\beta$  расширило понимание механизмов эстроген-опосредованного сигнала пути и межрецепторных взаимодействий.

В настоящее время известен целый ряд механизмов воздействия эстрогенов на костный метаболизм. Эстрогены, связываясь с ЭР на остеобластах, непосредственно стимулируют их пролиферацию, тормозят дифференцировку остеокластов [15]. Кроме того, эстрогены влияют на увеличение продукции остеобластами фактора, блокирующего активность остеокластов, что дополнительно угнетает резорбцию кости. Эстрогены блокируют минерализацию матрикса через ЭР- $\alpha$ , что не наблюдается в клетках с ЭР- $\beta$ . Следовательно, при преобладании остеобластов с ЭР- $\alpha$  возможно торможение минерализации матрикса под влиянием эстрогенов. Эти данные позволяют полагать, что ЭР- $\alpha$  и ЭР- $\beta$  остеобластов могут детерминировать степень дифференцировки остеобластов и их функцию посредством изменения экспрессии генов под влиянием эстрогенов и СМЭР. Воздействие на костную ткань эстрогенов и СМЭР имеет сходство. Эстрогены вызывают экспрессию раннего генного ответа, щелочной фосфатазы и макрофаг-колониестимулирующего фактора, но тормозят клеточную пролиферацию и продукцию остеокальцина, интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6. В свою очередь, СМЭР также повышают продукцию макрофаг-колониестимулирующего фактора, но не влияют на синтез щелочной фосфатазы, остеокальцина и, подобно эстрогенам, ингибируют продукцию ИЛ-6 и ИЛ-11. Воздействие эстрогенов и их дефицита на костную ткань включает и влияние на  $\beta$ -лимфопоэз в костном мозге и на различные варианты генных рецепторов к витамину D. На фоне дефицита половых гормонов, усугубляющего дефицит кальция и витамина D, развивается вторичный гиперпаратиреоз [16], происходит дальнейшее повышение резорбции и снижение костеобразования костной ткани, развитие так называемой «ленивой кости».

Воздействие эстрогенов на кортикальную и трабекулярную костную ткань различно. Кортикальная кость занимает большую часть (75 %) в области шейки и 50 % в межвертельной зоне проксимального отдела бедренной кости. Плотная и компактная кортикальная кость является менее метаболически активной и может вовлекаться в процессы костного ремоделирования при тяжелом или длительном минеральном дефиците. Трабекулярная (губчатая) кость представляет собой сеть из тонких костных элементов (трабекул), пространства между которыми заполнены костным мозгом. Метаболически она более активно участвует в минеральном обмене, чем кортикальная кость [6], и подвержена большему влиянию эстрогенов. При гипоэстрогемии, в частности в постменопаузальном возрасте, в трабекулярной ткани наиболее высока скорость потери МПК [16, 17], что определяет более низкие значения костной массы по данным остеоденситометрии. Интересна роль влияния эстрогенов и на состояние скелетных мышц, которые, как известно, влияют на МПК. Как и костные клетки, миоциты имеют рецепторы эстрогенов в цитоплазме, на клеточной и ядерной мембранах. Эстрогены оказывают прямое воздействие на скелетные мышцы через ER- $\alpha$ , влияя на их состояние [18].

Достаточно давно открыто прямое влияние эстрогенов на холекальциферол и, как следствие, на реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию в кишечнике, воздействие на кальциевый гомеостаз [19]. Исследования последних лет выявили способность эстрогенов оказывать прямой подавляющий эффект на продукцию нескольких лизосомальных ферментов в остеокластах, дополнительно угнетая резорбцию костной ткани. Непрямое влияние эстрогенов на остеокласты может осуществляться посредством стимуляции инсулиноподобных факторов роста (ИФР) и остеокальцина, способствующих формированию костной ткани. Кроме того, защитный эффект эстрогенов на костную ткань осуществляется за счет стимулирующего действия на ИФР-I, активации кальцитонина, с последующим ингибирующим действием на остеокласты, а также через снижение чувствительности рецепторов костной ткани к паратгормону, что приводит к стимуляции активности остеокластов [20].

Еще в 1990 г. J.C. Prior [21] показал, что баланс между костеобразованием и костной резорбцией зависит от уровня половых стероидов в разные фазы менструального цикла: в фазе

пролиферации эндометрия преобладают процессы резорбции, тогда как в фазе секреции, на фоне высокого уровня эстрогенов и прогестерона в крови, — процессы формирования костной ткани. В возрасте 20–30 лет при сохраненном менструальном цикле наблюдается максимальная продукция эстрадиола и прогестерона, и именно к концу этого периода происходит максимальное накопление костной массы. В дальнейшем в различных отделах скелета влияние пиковой костной массы и возрастной потери кости различно. В кортикальной кости вклад пиковой костной массы более существенен и может достигать 70 %, и лишь 30 % приходится на потерю МПК с возрастом, тогда как в трабекулярной кости значения МПК определяются предшествующим уровнем пика костной массы и возрастной потерей в равных соотношениях [6].

Таким образом, за счет различных механизмов гипоэстрогемия ведет к ускорению костного ремоделирования, резкому сдвигу костного обмена в сторону костной резорбции и снижению костной массы [6, 8, 22, 23]. При дальнейшем ускорении процессов резорбции освободившийся кальций может привести к повышению его уровня в крови. В свою очередь, нарушение всасывания кальция в кишечнике и повышение его экскреции с мочой ведет к недостаточному поступлению элемента в костную ткань. С наступлением менопаузы наблюдается дальнейшее существенное увеличение скорости ремоделирования костной ткани [8, 24] с наибольшими изменениями в центральных отделах скелета, прежде всего в позвоночнике, с более метаболически активной и чувствительной к гипоэстрогемии костной тканью. При гипоэстрогемии происходит активация и пролиферация предшественников остеокластов, что влечет за собой нарушение межклеточного взаимодействия остеокластов и остеобластов. Дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами факторов, стимулирующих активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости [25]. Установлено, что уровень эстрадиола в крови менее 10 пг/мл (36,6 пмоль/л) приводит к незначительной потере, ниже 5 пг/мл (18,3 пмоль/л) — к выраженной потере костной массы [26]. Недостаток эстрогенов способствует также снижению секреции кальцитонина и повышению чувствительности кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона (ПТГ) [6].

## Влияние прогестерона на костную ткань

Помимо эстрогеновых рецепторов в костной ткани имеются рецепторы к другим половым стероидам — прогестерону и андрогенам [27–29]. Эстрогенный дефицит является не единственным фактором снижения МПК, и другие стероидные гормоны играют важную роль в костном формировании, хотя их действие и менее выражено [16, 22]. В то же время в период перименопаузального перехода уровень прогестерона снижается достаточно быстро и значительно опережает снижение уровня эстрадиола в крови. В настоящее время выделяют классические (яичник, эндометрий, миометрий, молочные железы) и неклассические (ЦНС, гладкомышечные клетки сосудистой системы, кожа и костная ткань) органы-мишени для влияния прогестерона. Открыты данные о геномном и негеномном способах действия прогестерона — через внутриклеточные и плазмомембранные рецепторы [30].

В 1990 г. были получены экспериментальные, эпидемиологические и клинические данные, подтверждающие большое значение прогестерона в метаболизме костной ткани [21]: были открыты специфические рецепторы к прогестерону на остеобластах и остеокластах. Однако действие прогестерона и синтетических гестагенов на костную ткань отличается от эффектов эстрогенов. Установлено, что прогестерон оказывает прямое активизирующее действие на остеобласты, усиливает синтез цитокинов и ИФР-II, который стимулирует остеосинтез. Выявлено, что прогестерон может играть определенную роль в процессах костного ремоделирования, но основной эффект прогестерона, в отличие от эстрогенов, заключается в воздействии на формирование костной ткани. Прогестерон оказывает прямой стимулирующий эффект на остеобласты, синтез цитокинов и ИФР-II, влияя на костеобразование, тормозит костную резорбцию [22]. Прогестерон увеличивает образование костной ткани также косвенным путем, являясь антагонистом глюкокортикоидов, ослабляя их резорбтивное действие, блокируя специфические рецепторы к кортизолу [21, 28].

Со времени публикации данных J.C. Prior [21] прошло достаточно много времени, но исследования о влиянии прогестерона на метаболизм костной ткани остаются относительно редкими, а их значение в процессах костного ремоделирования до конца не изучено. Это связано с тем, что часто гормон входит в состав

комбинированных препаратов и невозможно идентифицировать изолированные эффекты прогестерона, не всегда ясно могут ли эффекты действия комбинированного препарата быть отнесены к действию на прогестероновые рецепторы, или этот эффект реализуется через другие стероидные рецепторы [32]. Кроме того, положительный эффект прогестерона и прогестинов может быть замаскирован одновременным использованием эстрогенов, витамина D и кальция [33, 34]. Сложность оценки влияния прогестинов на костную ткань связана и с молекулами разных фармакологических свойств, входящих в состав препаратов и использующихся разными исследователями. Еще в 1995 г. исследователи показали различное влияние на состояние МПК разных видов прогестерона для контрацепции [35]. В работе оценивали влияние медроксипрогестерона ацетата и левоноргестрела на темпы костного метаболизма. При использовании левоноргестрела выявлено повышение маркеров костеобразования, а также МПК, тогда как при использовании медроксипрогестерона ацетата установлены более низкие значения МПК и повышение маркеров костной резорбции. Подобные результаты, касающиеся отрицательного влияния медроксипрогестерона ацетата на состояние МПК, представлены как в недавнем систематическом обзоре [36], так и в исследовании L.L. Lanza et al. (2013) [37].

Отдельно следует отметить и возможный синергизм прогестерона с эстрогенами. Таким образом, еще в 1988 г. было показано, что эстрадиол в культуре остеобластов человека усиливает удельную связь прогестерона с его ядерными рецепторами [11]. В то же время в работе L. Speroff et al. сочетание низкой дозы этинилэстрадиола с норэтистерона ацетатом производит больший остеопротективный эффект, чем монотерапия эстрогенами [38].

Таким образом, эстрогены и гестагены оказывают прямое или опосредованное положительное воздействие на процессы костного ремоделирования.

## Влияние комбинированной гормональной контрацепции на костную ткань

Гормональные контрацептивы — синтетические аналоги женских половых гормонов — эстрогенов и прогестерона. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются наиболее распространенной формой гормональной контрацепции и, помимо прямого

контрацептивного эффекта, обладают целым рядом лечебных эффектов, в том числе на состояние костной ткани. У женщин при длительном использовании КОК выявлена более высокая МПК, что связано с прямым стимулирующим влиянием этинилэстрадиола на костную ткань, усилением синтеза кальцитонина и снижением костной резорбции [39]. Как уже отмечалось выше, прогестерон положительно влияет на кость, оказывая прямое стимулирующее действие на остеобласты, а также опосредованное, блокируя рецепторы к глюкокортикоидам.

Оценка влияния КОК на МПК достаточно затруднена, так как невозможно изолированно оценить воздействие компонентов препарата и исключить влияние прочих модифицированных и немодифицированных факторов, влияющих на плотность костной ткани. При интерпретации результатов различных исследований также возникают сложности и неточности, так как используются различные комбинации и режимы приема КОК, разные методы оценки состояния МПК. Так, авторы метаанализа W. Kuohung et al. (2000) [40] указывают на положительное влияние гормональной терапии на МПК, но следует отметить, что в него были включены данные о пациентках более старшего возраста [41].

Более поздние исследования не выявили значимого повышения МПК среди женщин моложе 40 лет, принимавших КОК. В основном на фоне приема КОК не следует ожидать выраженного прироста МПК [42], при этом может наблюдаться сдвиг костного ремоделирования в сторону повышения процессов костеобразования, что часто интерпретируется исследователями как положительный момент воздействия приема комбинированных препаратов на костную ткань. При оценке влияния гормональной терапии с различными режимами использования и разным составом не обнаружено выраженного снижения МПК и повышения риска перелома ни на одном из препаратов [36]. Данный систематический обзор включал анализ исследований влияния на костную ткань не только комбинированных гормональных препаратов, но и чисто прогестинных. Из гестагенов рекомендовано с осторожностью относиться к применению медроксипрогестерона ацетата, особенно у женщин с дополнительными факторами риска снижения МПК [36].

В последнее время появились КОК, содержащие эстрогены, биоидентичные эндогенному

человеческому эстрадиолу (E2): 17 $\beta$ -эстрадиол и эстрадиола валерат. Средние концентрации E2 сопоставимы с таковыми в начальной фолликулярной фазе менструального цикла. При применении КОК с подобными эстрогенами следует ожидать большее положительное влияние на состояние МПК по сравнению с КОК, содержащими этинилэстрадиол. Назначение таких КОК следует рекомендовать молодым женщинам при наличии факторов риска снижения МПК, особенно при гипоэстрогенных состояниях, наличии длительных периодов ановуляции, а также женщинам с отягощенным по переломам семейным анамнезом.

Однако результаты влияния КОК на МПК в разных возрастных группах достаточно противоречивы. Отдельные исследователи не рекомендуют назначение КОК у молодых женщин до набора пиковой костной массы [43]. Что касается применения КОК женщинами позднего репродуктивного периода и перименопаузального перехода, то большинство данных свидетельствует о положительном влиянии применения КОК на МПК [44], что сопровождается протективным действием препаратов на костную ткань и снижением риска переломов. При использовании КОК у женщин с ранней и преждевременной менопаузой следует ожидать отсутствия дальнейших потерь МПК, в этих случаях применение КОК может стать альтернативой использованию менопаузальной гормональной терапии (МГТ) [44]. Вместе с тем в отдельных работах описан нейтральный эффект приема КОК на плотность кости. Так, в исследовании D. Scholes et al. [45] не выявлено достоверных отличий и выраженного снижения риска переломов у женщин, использовавших КОК, по сравнению с пациентками без подобной терапии. Авторы делают вывод об отсутствии существенного влияния гормональной контрацепции на состояние МПК. Что касается дозы эстрогенов, необходимой для профилактики снижения МПК, то отмечается как дозозависимый эффект, так и положительное воздействие низких доз эстрогенов. Например, J. Endrikat et al. [42] изучали влияние КОК, содержащих 20 и 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и левоноргестрел в качестве гестагенного компонента. В результате проведенного исследования не получено достоверных отличий в состоянии МПК. Что касается маркеров костного метаболизма, то в обеих группах наблюдалось снижение костной резорбции. Таким образом установлено, что низкие дозы ЭЭ могут быть

достаточными для поддержания костной массы и защиты кости.

У женщин, страдающих нервной анорексией или имеющих дефицит массы тела, на фоне приема КОК не выявлено положительного влияния на костную ткань [46], что, видимо, связано с повреждением других механизмов при подобных состояниях, влияющих на МПК.

### **Влияние менопаузальной гормональной терапии на костную ткань**

Учитывая анаболическое влияние эстрогенов на костную ткань различными исследователями [8, 23, 47, 48], выявлен прирост МПК от 1 до 6 % на фоне применения МГТ в сочетании с препаратами кальция и витамина D. T. Steiniche et al. [49] первыми применили современную технику гистоморфометрии для оценки влияния эстроген-гестагенных препаратов на МПК больных с постменопаузальным остеопорозом. В биоптатах, полученных после лечения указанными препаратами, объем губчатой ткани позвонков не изменился, но имелось достоверное повышение содержания костных минералов в поясничном отделе позвоночника. В рандомизированном исследовании E.P. Paschalis et al. [50] выявили положительный эффект эстрогенов на костную ткань. На основании гистоморфометрии обнаружено увеличение содержания минералов в структуре костной ткани и количества коллагена на фоне МГТ. При этом после 24 месяцев использования эстроген-гестагенных препаратов были выявлены признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества эрозивных поверхностей на этапе резорбции костной ткани остеокластами [50].

Исходя из патогенеза постменопаузального остеопороза, очевидно, что базисной терапией снижения МПК является МГТ. Опубликованы данные клинических исследований, показавших и доказавших эффективность гормональной терапии в профилактике потерь МПК и возникновении переломов [8, 13]. Существующие препараты для МГТ демонстрируют положительное влияние на МПК всего скелета с более выраженным влиянием на поясничный отдел позвоночника, характеризующийся преобладанием метаболически более активной костной ткани [8, 23, 48, 50, 51]. В исследованиях указывается, что с назначением МГТ связаны не только положительные медицинские аспекты, но и экономические выгоды. Так, профилактика остеопоротического перелома (ОП)

путем назначения препаратов менопаузальной гормональной терапии выгоднее, чем лечение перелома в последующем. При этом не следует забывать, что своевременное назначение препаратов МГТ предотвращает также заболевания сердечно-сосудистой и нервной системы, что экономически оправданно.

Постменопаузальный остеопороз является результатом не только снижения уровня эстрогенов, но и влияния дополнительных факторов, которые могут увеличить темпы потери МПК и, наоборот, поддержать состояние костной ткани. Поэтому, несмотря на имеющийся эстрогенный дефицит у всех женщин, остеопороз развивается далеко не у всех в этом возрасте [8].

Согласно результатам ряда исследований добавление прогестерона в составе менопаузальной терапии эстрогенами повышает прирост костной массы [13, 52], но изолированно влияние данного компонента значительно меньше, чем эстрогенов. По данным рандомизированного исследования, проведенного в США [53], плотность костной ткани женщин, в течение двух лет получавших эстрогены для заместительной гормональной терапии, была достоверно выше этого показателя у женщин, принимавших гестагены.

В исследовании И.Е. Зазерской и др. [48] оценивалось влияние различных препаратов МГТ в комплексной терапии остеопении и остеопороза. У большинства пациенток, включенных в исследование, отмечено увеличение МПК при использовании разных препаратов МГТ, но в отдельных случаях снижение МПК продолжалось и на фоне использования МГТ и, видимо, объяснялось другими причинами.

Для профилактики проявлений как ранних, так средневременных и поздних симптомов климактерического синдрома необходимо своевременное назначение препаратов МГТ [54]. Таких же рекомендаций следует придерживаться при назначении половых стероидов с целью профилактики снижения МПК. При назначении препаратов МГТ в период перименопаузального перехода и в раннем постменопаузальном периоде отмечено не только поддержание МПК на прежнем уровне, но и некоторое увеличение костной массы [48]. Также МГТ более эффективна у женщин в перименопаузе с минимальными сроками эстрогендефицитного состояния [48]. Доказана эффективность разных форм эстрогенов при трансдермальном и пероральном их применении не только у женщин

старшего возраста, но и у более молодых пациенток [8, 13, 51, 55].

Своевременное назначение МГТ предотвращает дальнейшие потери МПК, но после окончания приема действие терапии на кость не имеет накопительного эффекта и прекращается [13], при этом скорость потери МПК индивидуальна [56].

Эффективна и монотерапия эстрогенами у женщин после пангистерэктомии. Однако установлено, что после 5 лет применения эстрогенов их антирезорбтивный эффект снижается. Возможно, это связано и с продолжающимся дефицитом прогестерона, который приводит к снижению костеобразования [57].

### **Влияние тиреоидных гормонов на костную ткань**

Известно, что тиреоидные гормоны в количествах, превышающих физиологические, усиливают процессы костного ремоделирования, как образования, так и резорбции костной ткани [6]. Дополнительным фактом при гиперфункции щитовидной железы является нарушение всасывания кальция и витамина D из-за ускорения продвижения химуса по кишечнику и стеатореи, в результате чего развивается гиперкальциемия, повышается экскреция солей кальция с мочой, что в конечном счете приводит к потере МПК. Так, в израильском исследовании 2014 г. выявлено, что уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах нижнего нормального диапазона были связаны с повышенным риском переломов тазобедренного сустава у пожилых женщин [58]. В исследовании M.R. Blum et al. (2015) выявлен значительно повышенный риск развития невертебральных переломов у пациентов с субклиническим гипертиреозом, особенно с уровнями ТТГ менее 0,10 мМЕ/л [59]. В работе 2016 г. авторы оценивали функцию щитовидной железы и изучали состояние МПК более 1000 относительно здоровых женщин [60]. Пациентки с заболеваниями щитовидной железы были исключены из исследования. В результате выявлена прямая корреляционная зависимость между состоянием МПК и уровнем ТТГ. Так, обследованные женщины с низким содержанием ТТГ имели более низкие значения МПК. В другом перекрестном секционном исследовании [61] оценивалось состояние МПК у женщин в зависимости от уровней ТТГ, тироксина и трийодтиронина. Отбор пациентов осуществляли по строгим критериям. Так, из 62 304 испытуемых старше

35 лет ( $52,1 \pm 9,2$  года), обратившихся в медицинский центр в период с 2007 по 2013 г., были исключены пациенты с онкологическими заболеваниями в анамнезе, сахарным диабетом, гиперлипидемией, почечной недостаточностью, никотиновой интоксикацией. Также в исследование не вошли пациенты с заболеваниями щитовидной железы с измененной ее функцией, принимающие L-тироксин, МГТ, тамоксифен, бисфосфонаты и другие препараты, влияющие на функцию щитовидной железы и МПК. Таким образом, корреляционный анализ гормонов щитовидной железы и состояния МПК был проведен у 37 430 человек. МПК оценивали в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости. Скорость костного ремоделирования не оценивали, так как маркеры резорбции и формирования костной ткани не определялись. В результате проведенной работы выявлена прямая корреляционная зависимость между состоянием МПК и значениями ТТГ.

В свою очередь, снижение функции щитовидной железы также отрицательно влияет на костный метаболизм, а именно происходит замедление костного ремоделирования (снижение скорости обеих составляющих ремоделирующего цикла), снижение темпов образования и созревания костной ткани, нарушение кальциевого обмена. У пациентов с выраженным гипотиреозом отмечается тенденция к снижению уровня кальция в крови и экскреции его с мочой, компенсаторно — повышение уровня ПТГ. Наибольшая выраженность снижения МПК наблюдается у пациенток с врожденным гипотиреозом, причем для определения риска перелома важна степень компенсации заболевания в период набора пиковой костной массы. Исследования о влиянии гипотиреоза на состояние скелета немногочисленны, так как пациентам незамедлительно назначается заместительная терапия тиреоидными препаратами и продемонстрировать влияние именно гипофункции щитовидной железы не представляется возможным. Данная ситуация усугубляется увеличением частоты встречаемости гипотиреоза с возрастом и, следовательно, наличием дополнительных факторов риска развития остеопороза у пожилых людей. В работе E. Murphy et al. [62] не было установлено связи между содержанием тиреотропного гормона и статистически значимыми изменениями МПК, хотя уровни ТТГ выше референсного диапазона у женщин в постменопаузе ассоциировались

со снижением риска развития невертебральных переломов на 35 %.

Отдельные работы по изучению МПК встречаются на фоне применения заместительной терапии как при гипофункции, так и при избыточной функции щитовидной железы. Исследователи указывают на ускорение процессов костного ремоделирования не только при увеличении тиреоидных гормонов, но и при применении заместительной терапии тироксином у пациентов с гипотиреозом даже в физиологических дозировках [63], особенно в сочетании с другими факторами риска нарушения костного метаболизма. У пациентов с гипотиреозом можно выделить дополнительные факторы риска остеопороза: дозы тироксина, превышающие 150 мкг в сутки, и прием препарата более 5 лет, врожденный и послеоперационный гипотиреоз [64]. В условиях гиперфункции щитовидной железы необходима медикаментозная или хирургическая коррекция тиреотоксикоза, которая приводит к некоторому восстановлению МПК [64]. Достаточно давно выявлено, что нормализация подавленного ТТГ увеличивает МПК у женщин в постменопаузе с субклиническим гипертиреозом [65, 66].

В свою очередь, отдельные исследователи указывают на отсутствие изменений в состоянии МПК в зависимости от функции щитовидной железы. Например, в работе J.D. Lin et al. не было найдено корреляции между уровнем ТТГ и состоянием костной плотности при нормальной функции щитовидной железы [67], так же как и наличие субклинического гипертиреоза не приводило к снижению МПК в бедре и в позвоночнике у пожилых мужчин и женщин [68, 69].

### **Влияние глюкокортикостероидов на костную ткань**

Эффекты действия глюкокортикостероидов (ГК) на костную ткань заключаются в подавлении пролиферации, дифференциации и функциональных возможностей остеобластов, усилении апоптоза остеобластов, стимуляции активности остеокластов. ГК снижают экспрессию остеопротегерина (OPG), что приводит к изменению соотношения OPG/RANKL и в конечном счете к усилению костной резорбции [6]. Кроме того, ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике; усиливают экскрецию кальция с мочой, приводят к увеличению секреции ПТГ и, напротив, к снижению секреции кальцитонина. Опосредованно ГК увеличивают

чувствительность остеобластов к воздействию ПТГ, снижают синтез ИФР-I и простагландина E. Перечисленные механизмы действия обуславливают уменьшение количества участков обновления костной ткани и образование участков асептического некроза кости.

Необходимо отметить, что часто снижение МПК происходит в связи с заболеваниями, потребовавшими назначения глюкокортикоидной терапии, такими как болезнь Крона, ревматизм, коллагенозы, трансплантация органов, бронхиальная астма, злокачественные лимфомы, миеломная болезнь. В этих случаях снижение МПК идет более быстрыми темпами. Например, в случае манифестации бронхиальной астмы в детском и подростковом возрасте наблюдается общее снижение физической активности, недостаточное накопление пиковой костной массы. Ситуация усугубляется выделением большого количества цитокинов, принимающих участие как в воспалении, так и в костной резорбции. Кроме того, при использовании кортикостероидных препаратов для лечения заболевания увеличиваются темпы снижения МПК, что приводит к высокому риску развития остеопороза и переломов в последующем. «Безопасных» для скелета доз ГК не существует. Потеря костной ткани, вызванная глюкокортикоидами, зависит от дозы и продолжительности их приема. Так, высокий риск перелома отмечен уже при ежедневном приеме преднизона в дозе 2,5 мг, а при более высоких дозах пропорционально увеличиваются выраженность и темпы потери МПК [70]. Для остеопороза, вызванного ГК, характерны низкий уровень обновления костной ткани и переломы, которые имеют место у 30–50 % больных. К особенностям ГК-остеопороза относится ухудшение состояния именно трабекулярной костной ткани и возникновение переломов типичных локализаций, таких как тела позвонков, шейки бедренной кости и ребер. Уязвимыми категориями для этой разновидности остеопороза являются женщины в постменопаузе, дети и молодые мужчины [70, 71].

Американский колледж ревматологии [70] рекомендует терапию бисфосфонатами для предотвращения потери костной массы у большинства пациентов, начинающих долгосрочную терапию глюкокортикоидами (преднизолонный эквивалент  $\geq 5$  мг в день в течение как минимум 3 месяцев). Подобные рекомендации касаются и мужчин старше 50 лет, и женщин в постменопаузе, получающих долгосрочную



глюкокортикоидную терапию. Как правило, используют ризедронат и алендронат как для профилактики, так и для лечения глюкокортикоидного остеопороза. Доказано, что ризедронат значительно снижает частоту переломов после 1 года лечения [70].

Таким образом, современные данные литературы представляют различные механизмы влияния гормональной терапии (эстрогенов, прогестерона, комбинированных оральных контрацептивов, препаратов менопаузальной гормональной терапии, тиреоидных, глюкокортикоидных гормонов) на состояние костной ткани.

Результаты исследований показали, что костная ткань является структурно-функциональной динамической системой и зависит от функционального состояния эндокринной и репродуктивной систем. Адаптивные свойства костной ткани позволяют изменять ее структуру в зависимости от метаболических потребностей и возможностей организма.

## Литература

1. Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev.* 2001;81(1):419-447. doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.419.
2. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23(3):279-302. doi: 10.1210/edrv.23.3.0465.
3. Hendrickx G, Boudin E, Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(8):462-474. doi: 10.1038/nrrheum.2015.48.
4. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Марова Е.И. Первичный и вторичный остеопороз: патогенез, диагностика, принципы профилактики и лечения. — М., 2002. [Dedov II, Rozhinskaya LY, Marova EI. Primary and secondary osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, principles of prevention and treatment. Moscow; 2002. (In Russ.)]
5. Иловайская И.А., Лазебник Л.Б., Зекцер В.Ю., и др. Состояние минерального обмена и минеральная плотность кости у пациенток с центральным гипогонадизмом как показатели преждевременного старения // Остеопороз и остеопатии. — 2015. — № 1. — С. 10–13. [Ilovayskaya IA, Lazebnik LB, Zektser VY, et al. Mineral metabolism and bone mineral density in patients with central hypogonadism as indicators of premature aging. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2015;(1):10-13. (In Russ.)]
6. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: БИНОМ, 2003. [A guide to osteoporosis. Ed by L.I. Benevolenskaya. Moscow: BINOM; 2003. (In Russ.)]
7. Balasch J. Sex steroids and bone: current perspectives. *Hum Reprod Update.* 2003;9(3):207-222. doi: 10.1093/humupd/dmg017.
8. Зазерская И.Е. Остеопенический синдром у женщин с гипоэстрогемией (патогенез, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2006. [Zazerskaya IE. Osteopenic syndrome in women with hypoestrogenemia (pathogenesis, diagnosis, treatment). [dissertation] Saint Petersburg, 2006. (In Russ.)]
9. Shea KL, Gavin KM, Melanson EL, et al. Body composition and bone mineral density after ovarian hormone suppression with or without estradiol treatment. *Menopause.* 2015;22(10):1045-1052. doi: 10.1097/GME.0000000000000430.
10. Komm B, Terpening C, Benz D, et al. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science.* 1988;241(4861):81-84. doi: 10.1126/science.3164526.
11. Eriksen E, Colvard D, Berg N, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science.* 1988;241(4861):84-86. doi: 10.1126/science.3388021.
12. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116(5):1186-1194. doi: 10.1172/JCI28550.
13. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики). — М., 2002. [Shvarts GY. Pharmacotherapy of osteoporosis (medicines for treatment and prevention). Moscow; 2002. (In Russ.)]
14. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology.* 1999;140(12):5566-5578.
15. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF-kappa B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem.* 2001;276(12):8836-8840. doi: 10.1074/jbc.M010764200.
16. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev.* 2002;23(3):279-302. doi: 10.1210/edrv.23.3.0465.
17. Tsurusaki K, Ito M, Hayashi K. Differential effects of menopause and metabolic disease on trabecular and cortical bone assessed by peripheral quantitative computed tomography (pQCT). *Br J Radiol.* 2000;73(865):14-22. doi: 10.1259/bjr.73.865.10721315.
18. Brown M. Skeletal muscle and bone: effect of sex steroids and aging. *Adv Physiol Educ.* 2008;32(2):120-126. doi: 10.1152/advan.90111.2008.
19. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1987;30(4):847-859.
20. Walsh CA, Bowler WB, Bilbe G, et al. Effects of PTH on *PTHrP* gene expression in human osteoblasts: up-regulation with the kinetics of an immediate early gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;239(1):155-159. doi: 10.1006/bbrc.1997.7351.
21. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev.* 1990;11(2):386-398. doi: 10.1210/edrv-11-2-386.

22. Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецов С.Ю., и др. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани // Проблемы репродукции. — 2017. — Т. 23. — № 6. — С. 66–70. [Balan VE, Orlova SA, Kuznetsov SU, et al. Effects of dienogest on bone mineral density during the year of endometriosis treatment. *Modern Reproductive Technologies*. 2017;23(6):66-70. (In Russ.)]. doi: 10.17116/repro201723666-70.
23. Кузнецова Л.В. Сопоставление эффективности эстроген-гестагенных препаратов и алендроната в терапии остеопении у женщин постменопаузального возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2006. [Kuznetsova LV. Comparison of the efficacy of estrogen-progestogen and alendronate in the treatment of osteopenia in postmenopausal women. [dissertation] Saint Petersburg; 2006. (In Russ.)]
24. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis — the second decade. *Endocrinology*. 1998;139(6):2659-2661. doi: 10.1210/endo.139.6.6087.
25. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):596-607. doi: 10.1177/154405910608500704.
26. Goderie-Plomp HW, van der Klift M, de Ronde W, et al. Endogenous sex hormones, sex hormone-binding globulin, and the risk of incident vertebral fractures in elderly men and women: the Rotterdam Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3261-3269. doi: 10.1210/jc.2002-022041.
27. Manolagas SC. Sex Steroids and Bone. *Recent Prog Horm Res*. 2002;57(1):385-409. doi: 10.1210/rp.57.1.385.
28. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145(4):1835-1841. doi: 10.1210/en.2003-0990.
29. Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, et al. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine bone marrow. *J Clin Invest*. 1997;100(8):1980-1990. doi: 10.1172/JCI119729.
30. Liang M, Liao Ey, Xu X, et al. Effects of Progesterone and 18-Methyl Levonorgestrel on Osteoblastic Cells. *Endocrine Research*. 2009;29(4):483-501. doi: 10.1081/erc-120026954.
31. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (Обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2016. — № 60. — С. 94–104. [Dovzhikova IV, Lutsenko MT. Modern concepts of progesterone role (Review). *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*. 2016;(60):94-104. (In Russ.)]. doi: 10.12737/20128.
32. Апетов С.С., Калинин С.Ю., Ворслов Л.О. Роль гестагенов в заместительной гормональной терапии. Нужны ли гестагены при хирургической менопаузе? // Лечащий врач. — 2013. — № 11. — С. 46–49. [Apetov SS, Kalinchenko SY, Vorslov LO. The role of gestagens in hormone replacement therapy. Do you need gestagens for surgical menopause? *Practitioner*. 2013;(11):46-49. (In Russ.)]
33. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002;23(4):552-559. doi: 10.1210/er.2001-7002.
34. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):560-569. doi: 10.1210/er.2001-8002.
35. Naessen T, Olsson S-E, Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women. *Contraception*. 1995;52(1):35-39. doi: 10.1016/0010-7824(95)00121-p.
36. Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, et al. Steroidal contraceptives: effect on bone fractures in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):CD006033. doi: 10.1002/14651858.CD006033.pub5.
37. Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesterone acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol*. 2013;121(3):593-600. doi: 10.1097/AOG.0b013e318283d1a1.
38. Speroff L. The Comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study). *JAMA*. 1996;276(17):1397. doi: 10.1001/jama.1996.03540170041030.
39. Серов В.Н. Современная гормональная контрацепция // Фарматека. — 2003. — № 11. — С. 33–38. [Serov VN. Modern hormonal contraception. *Farmateka*. 2003;(11):33-38. (In Russ.)]
40. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*. 2000;61(2):77-82. doi: 10.1016/s0010-7824(00)00086-x.
41. Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ, et al. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception*. 2003;68(3):177-182. doi: 10.1016/s0010-7824(03)00147-1.
42. Endrikat J, Mih E, Dusterberg B, et al. A 3-year double-blind, randomized, controlled study on the influence of two oral contraceptives containing either 20 microg or 30 microg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density. *Contraception*. 2004;69(3):179-187. doi: 10.1016/j.contraception.2003.10.002.
43. Wei S, Winzenberg T, Laslett LL, et al. Oral contraceptive use and bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2011;9(1):6-11. doi: 10.1007/s11914-010-0037-9.
44. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Лечебные эффекты гормональных контрацептивов // Гинекология. — 2012. — Т. 14. — № 2. — С. 57–61. [Podzolkova NM, Korennaya VV. Therapeutic effects of hormonal contraceptives. *Ginekologiya*. 2012;14(2):57-61. (In Russ.)]

45. Scholes D, LaCroix AZ, Hubbard RA, et al. Oral contraceptive use and fracture risk around the menopausal transition. *Menopause*. 2016;23(2):166-174. doi: 10.1097/GME.0000000000000595.
46. Gordon CM, Grace E, Emans SJ, et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(11):4935-4941. doi: 10.1210/jc.2002-020545.
47. Going S, Lohman T, Houtkooper L, et al. Effects of exercise on bone mineral density in calcium-replete postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Osteoporos Int*. 2003;14(8):637-643. doi: 10.1007/s00198-003-1436-x.
48. Зазерская И.Е., Кузнецова Л.В., Дячук А.В., и др. Оценка эффективности применения половых стероидов в лечении остеопении и остеопороза в раннем постменопаузальном периоде (трехлетнее исследование) // Журнал акушерства и женских болезней. — 2008. — Т. 57. — № 1. — С. 66–75. [Zazerskaya IE, Kuznetzova LV, Dyachuk AV, et al. Sex steroids application effectiveness evaluation in early postmenopausal osteoporosis and osteopenia treatment (3-Year Study). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008;57(1):66-75. (In Russ.)]
49. Steiniche T, Hasling C, Charles P, et al. A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 1989;10(5):313-320. doi: 10.1016/8756-3282(89)90126-9.
50. Paschalis EP, Boskey AL, Kassem M, Eriksen EF. Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2003;18(6):955-959. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.6.955.
51. Сметник В.П., Сметник А.А. Эстрогены и костная ткань // Фарматека. — 2013. — № 12. — С. 17–21. [Smetnik VP, Smetnik AA. Estrogens and bone tissue. *Farmateka*. 2013;(12):17-21. (In Russ.)]
52. Casper RF. Estrogen with interrupted progestin HRT: a review of experimental and clinical studies. *Maturitas*. 2000;34(2):97-108. doi: 10.1016/s0378-5122(99)00076-6.
53. Liu JH, Muse KN. The effects of progestins on bone density and bone metabolism in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1316-1323; discussion 1323-1314. doi: 10.1016/j.ajog.2004.12.067.
54. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166.
55. Zaiem F, Alahdab F, Al Nofal A, et al. Oral versus transdermal estrogen in turner syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocr Pract*. 2017;23(4):408-421. doi: 10.4158/EP161622.OR.
56. Heikkinen J, Vaheri R, Haapalahti J, Timonen U. A 10-year follow-up of the effect of continuous-combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women. *Menopause Int*. 2008;14(2):70-77. doi: 10.1258/mi.2008.008008.
57. Хирургическая менопауза: пособие для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметника. — М., 2003. [Surgical menopause: a manual for doctors. Ed by V.I. Kulakov, V.P. Smetnik. Moscow; 2003. (In Russ.)]
58. Leader A, Ayzefeldt RH, Lishner M, et al. Thyrotropin levels within the lower normal range are associated with an increased risk of hip fractures in euthyroid women, but not men, over the age of 65 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(8):2665-2673. doi: 10.1210/jc.2013-2474.
59. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(20):2055-2065. doi: 10.1001/jama.2015.5161.
60. Ding B, Zhang Y, Li Q, et al. Low thyroid stimulating hormone levels are associated with low bone mineral density in femoral neck in elderly women. *Arch Med Res*. 2016;47(4):310-314. doi: 10.1016/j.arcmed.2016.07.009.
61. Kim TH, Joung JY, Kang M, et al. A modest protective effect of thyrotropin against bone loss is associated with plasma triiodothyronine levels. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145292. doi: 10.1371/journal.pone.0145292.
62. Murphy E, Gluer CC, Reid DM, et al. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3173-3181. doi: 10.1210/jc.2009-2630.
63. Pejin R, Curic N, Kovacev-Zavistic B, Todorovic-Djilas L. Bone metabolism during substitution therapy of primary hypothyroidism. *Med Pregl*. 2009;62(9-10):407-411. doi: 10.2298/mpns0910407p.
64. Верткин А.Л., Наумов А.В. Шедевры художественных галерей для докторов. Остеопороз. — М.: Эксмо, 2011. [Vertkin AL, Naumov AV. Masterpieces of art galleries for doctors. Osteoporosis. Moscow: Эксмо; 2011. (In Russ.)]
65. Faber, Jensen, Petersen, et al. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1998;48(3):285-290. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00427.x.
66. Mudde AH, Houben AJHM, Kruseman ACN. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol*. 1994;41(4):421-424. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02571.x.
67. Lin JD, Pei D, Hsia TL, et al. The relationship between thyroid function and bone mineral density in euthyroid healthy subjects in Taiwan. *Endocr Res*. 2011;36(1):1-8. doi: 10.3109/07435800.2010.514877.

68. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, et al. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2657-2664. doi: 10.1210/jc.2014-1051.
69. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(3):189-199. doi: 10.7326/M14-0125.
70. McIlwain HH. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Preventive Medicine.* 2003;36(2):243-249. doi: 10.1016/s0091-7435(02)00019-1.
71. Capozzi A, Casa SD, Altieri B, Pontecorvi A. Chronic low-dose glucocorticoid inhalatory therapy as a cause of bone loss in a young man: case report. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(3):199-202.

#### ▪ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

*Мария Александровна Шалина* — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Климакс и здоровье женщины». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

*Мария Игоревна Ярмолинская* — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностики и лечения эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Елена Ивановна Абашова* — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** abashova@yandex.ru.

*Maria A. Shalina* — MD, PhD, the Head of the Menopause and Women's Health Center. The Department of Endocrinology of Reproduction. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

*Maria I. Yarmolinskaya* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

*Elena I. Abashova* — MD, PhD, Senior Researcher. The Department of Endocrinology of Reproduction. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** abashova@yandex.ru.