

© И. Е. Зазерская¹, Л. В. Кузнецова¹,
А. В. Дячук², О. Г. Мазуренко²,
С. А. Сельков³

¹ Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова;

² Клиническая больница им. Л. Г. Соколова,
Санкт-Петербург;

³ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПЕНИИ И ОСТЕОПОРОЗА В РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (ТРЕХЛЕТНЕЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

■ Проведено трехлетнее рандомизированное открытое контролируемое проспективное исследование лечения остеопении и остеопороза различными препаратами половых стероидов, кальция и витамина D3 84 женщинам в постменопаузальном периоде. На протяжении всего периода лечения пациентки в постменопаузе увеличивали минеральную плотность костной ткани (МПК) во всех отделах скелета с разной скоростью, что связано с исходным уровнем МПК, длительностью эстрогендефицитного состояния и ИМТ. При сравнении эффективности гормональных препаратов не выявлено достоверных различий между всеми использованными лекарственными средствами во влиянии на МПК.

■ **Ключевые слова:** остеопороз; постменопауза; минеральная плотность костной ткани (МПК); гормональная терапия (ГТ)

Начало менопаузы связано с выраженным снижением уровня эстрогенов. Однако, несмотря на то, что все женщины в раннем постменопаузальном периоде имеют эстрогенный дефицит, остеопороз (ОП) развивается только у 10–40 % [20]. ОП I типа является результатом не только менопаузы, но и влияния одного или более дополнительных факторов, которые присутствуют только у некоторых женщин в постменопаузальный период и усиливают снижение костной массы, вызванное недостатком эстрогенов [2, 5]. Принципиальное влияние дефицита эстрогенов на скелет заключается в ускорении костной резорбции и снижении костной массы. Как известно, рецепторы к эстрогенам (ER) присутствуют во всех костных клетках [23]. Возрастание частоты активации новых ремоделирующих единиц в губчатой кости и эндокортикальном слое может и не привести к значительному снижению костной массы, если хотя бы приблизительно сохраняется баланс между количеством резорбированной кости и вновь синтезированной в каждом цикле ремоделирования. Связь между резорбцией кости и формированием может быть нарушена таким образом, что снижается скорость формирования кости и продуцируется меньше костной ткани, чем разрушается. В последующем несоответствие между формированием и резорбцией в каждом цикле ремоделирования приведет к постоянному дефициту костной массы, который не может быть самостоятельно восстановлен, поскольку цикл ремоделирования в этих местах уже закончен [6, 12, 14]. Молекулярные механизмы действия на кость могут быть представлены следующим образом. Дефицит эстрогенов приводит к возрастанию продукции ИЛ-1 в культуре моноцитов женщин в постменопаузе. Самые высокие уровни отмечены в первые 8–12 лет после менопаузы, что совпадает с периодом ускоренной потери костной массы. ИЛ-1 является потенциальным стимулятором костной резорбции [11]. Помимо влияния на ИЛ-1, дефицит эстрогенов приводит к возрастанию секреции ФНО-α моноцитами периферической крови и ГМ-КСФ [11]. Недавние исследования продемонстрировали также возрастание продукции ИЛ-6 в костной ткани и стромальных клетках костного мозга у мышей после овариэктомии [28]. ИЛ-6 способствует остеокластогенезу [28]. Помимо этих цитокинов, эстрогены регулируют продукцию ТФР-β нормальными человеческими остеобластоподобными клетками [33]. ТФР-α, в свою очередь, может ингибировать как остеокластную костную резорбцию [36], так и набор предшественников остеокластов [15]. На основании этих и других

исследований были сделаны выводы, что снижение костной массы в постменопаузе является результатом комплексного воздействия дефицита эстрогенов и повреждения локальных медиаторов костного формирования и резорбции [13, 22, 28].

В механизмах контроля костного метаболизма в исследованиях последних лет отводится большое внимание системе OPG-RANK-RANKL [1]. RANK и RANKL представляют собой поверхностные рецепторы, экспрессируемые соответственно предшественниками остеокластов и стромальными остеобластами. При активации остеокластогенеза между указанными рецепторами усиливается взаимодействие после предварительной активации образования RANKL на фоне пермиссивного действия макрофагального колоние-стимулирующего фактора. Возрастание RANKL и его взаимодействие с RANK приводит к каскадным геномным трансформациям в костно-мозговых предшественниках остеокластов, превращающихся последовательно в преостеокласты и зрелые активные остеокласты, осуществляющие интенсивную резорбцию костной ткани. При этом одновременно тормозится апоптоз зрелых остеокластов. Также эстрогены предотвращают резорбцию костной ткани путем подавления активности остеокластов (путем увеличения продукции на остеобластах остеопротегерина — фактора, ингибирующего резорбтивную активность остеокластов) [3, 4, 43]. Остеопротегерин (OPG) является гликопротеином, образуемым остеобластами и клетками стромы, и относится к семейству рецепторов фактора некроза опухолей. Механизм действия OPG состоит в том, что он является своего рода «ловушкой» для остеобластных рецепторов RANKL. Взаимодействие OPG с RANKL лишает последние способности связываться с RANK-рецепторами предшественников остеокластов и осуществлять стимуляцию процесса остеокластогенеза. Таким образом, OPG является фактором, ингибирующим взаимодействие RANK с RANKL, что обуславливает выраженный антирезорбтивный эффект, ассоциируемый с ослаблением процессов дифференцировки, созревания и активации зрелых остеокластов.

Другой механизм возрастания костной резорбции при эстрогенном дефиците — повышение секреции ПТГ [20, 38], которая, в свою очередь, способствует снижению продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и усилению экскреции кальция почками [24, 27]. Снижение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, циркулирующего в сыворотке, является результатом нарушения абсорбции кальция, что в будущем может привести к снижению костной массы [24].

Помимо разностороннего влияния на скелет, эстрогены обладают рядом экстраклетных эф-

фектов, которые также способствуют развитию негативного баланса кальция в процессе менопаузы. С. Gennari et al. (1990) установили, что эстрогены усиливают ответ кишечника к $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у женщин с овариэктомией, что наводит на мысль о прямом влиянии эстрогенов на кишечник [26]. В недавнем исследовании W. McKane et al. (2000) показали, что эстрогены могут усиливать почечный ответ к ПТГ, что говорит о прямом влиянии эстрогенов на почки. Таким образом, вероятно, снижение костной массы в постменопаузе обусловлено как скелетными, так и экстраклетными последствиями эстрогенного дефицита.

Как отмечалось выше, не у всех женщин в менопаузе, имеющих эстрогенный дефицит, развивается ОП. Это говорит о том, что на развитие ОП помимо эстрогенного дефицита влияют другие факторы в зависимости от индивидуальной чувствительности. Эти факторы пока до конца не определены. Женщины с ОП, казалось бы, должны иметь высокую степень эстрогенного дефицита. Тем не менее, большинство исследователей отмечают сходные уровни половых гормонов у женщин с ОП и без него в постменопаузальный период [18]. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) во время менопаузы является известным предрасполагающим фактором для развития ОП в раннем постменопаузальном периоде [17].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительной терапии половыми стероидами на скорость костного обмена и МПК у женщин в раннем постменопаузальном периоде со сниженной костной массой, соответствующей остеопении и остеопорозу после исключения возможных причин вторичного остеопороза.

Материал и методы

Лечение остеопении и остеопороза препаратами ГТ, кальция и витамина D3 проведено 84 женщинам в раннем постменопаузальном периоде. У 15 пациенток МПК соответствовала нормальным значениям, у 52 — остеопении, у 17 — остеопорозу (ОП). Средний возраст женщин с нормальной МПК составил $53,6 \pm 2,1$ года, с остеопенией — $52,8 \pm 1,9$ года, с ОП — $55,4 \pm 1,6$ года. Длительность эстрогендефицитного состояния в среднем составила $4,8 \pm 0,8$ лет. ИМТ у обследованных с нормальной МПК составил $27,3 \pm 1,2$ кг/см², с остеопенией — $25,8 \pm 1,4$ кг/см², с ОП — $24,0 \pm 1,8$ кг/см². Индекс ММИ Куппермана в среднем составил $11,3 \pm 2,9$ балла.

В качестве препарата ГТ 30 пациенток применяли 2 мг 17β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата ежедневно в постоянном режиме; 24 пациентки использовали 2 мг эстрадиола вальерата и 2 мг диеногеста и 30 женщин — 3,9 мг

17 β -эстрадиола трансдермально 1 раз в 7 дней совместно с ежедневным приемом 10 мг дидрогестерона. Дополнительно все пациентки в постменопаузе употребляли 1000 мг карбоната кальция и 400 МЕ холекальциферола ежедневно. 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата получали 8 женщин с нормальной МПК, 12 с остеопенией и 10 с ОП, 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста — соответственно 8, 9 и 7 женщин. Противопоказаний к рекомендуемой терапии ни у кого из обследованных выявлено не было. Жалобы на климактерические симптомы явились основными показаниями для назначения ГТ женщинам с нормальной МПК. Визиты после начала терапии осуществлялись через 1, 6, 12, 18, 24, 30 и 36 месяцев. Контроль гормональных показателей, маркеров минерального и костного обменов проводился через 6 месяцев от начала лечения. Остеоденситометрию выполняли в динамике по истечении 12, 24 и 36 месяцев терапии. Не все пациентки остались привержены указанной терапии на протяжении трех лет. В исследовании остались после 12 месяцев 75 человек (89,3 %), через 24 месяца — 68 (81, %), через 36 месяцев — 56 женщин (66,7 %).

При оценке степени снижения МПК использовано Положение рабочей группы ВОЗ по проблеме остеопороза, которое на основании изучения частоты остеопороза, переломов и показателей МПК рекомендует следующую трактовку данных DEXA: значения МПКТ до -1 SD являются нормальными показателями; снижение МПКТ от -1 SD до $-2,5$ SD свидетельствует о наличии остеопении; снижение МПКТ более чем на $-2,5$ SD при сравнении с «пиком» костной массы свидетельствует об остеопорозе и снижение МПКТ более чем на $-2,5$ SD при сравнении с «пиком» костной массы и наличие хотя бы одного патологического перелома свидетельствует о тяжелом остеопорозе [43]. Определение минеральной плотности костной ткани производили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) на рентгеновском остеоденситометре QDR-4500 C Elite фирмы Hologic, USA.

Определение содержания дезоксипиридинолина (ДПИД) в сыворотке крови проводилось на электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 1010 наборами фирмы Roche, Франция.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладного пакета статистического анализа Statistica 5.1 (StatSoft, США) в среде Windows XP.

Результаты исследования

Уменьшение климактерических симптомов на фоне ГТ отметили все пациентки в течение первых 6 месяцев лечения. Прежде всего, этот факт касается нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов. Жалобы на обменно-эндокринные проявления климактерического синдрома сохранялись у 12 % женщин даже на третьем году лечения. Динамика индекса ММИ Куппермана отражена в таблице 1 и на рисунке.

Не получено достоверной разницы в эффективности препаратов 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста и 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата в уменьшении климактерических симптомов. Хотя нейровегетативные симптомы при применении 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата снизились через 6 месяцев на 8 % больше, чем на препарате 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста. После 12 месяцев терапии эффект у женщин, применявших как первый, так и второй препараты оказался одинаковым. Выявлена аналогичная динамика со стороны психоэмоцио-

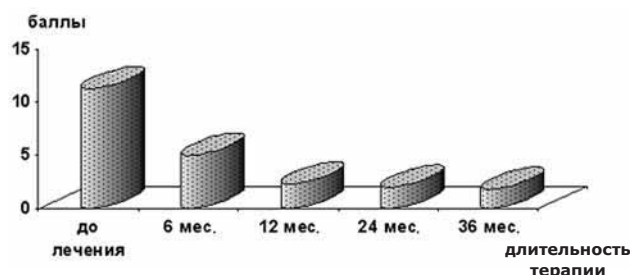


Рис. Динамика ММИ Куппермана на фоне ГТ у женщин в постменопаузе

Таблица 1

Динамика ММИ Куппермана при применении ГТ у женщин в постменопаузе (n = 84)

Симптомокомплексы	Баллы				
	До лечения	В процессе лечения			
		6 месяцев	12 месяцев	24 месяца	36 месяцев
Нейровегетативный	14,0 $\pm$ 2,1	3,0 $\pm$ 1,4 ***	0 ***	0 ***	0 ***
Психоэмоциональный	9,0 $\pm$ 1,2	4,5 $\pm$ 1,1 **	0 ***	0 ***	0 ***
Обменно-эндокринный	11,0 $\pm$ 2,7	7,5 $\pm$ 1,9	7,0 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 1,1	5,5 $\pm$ 0,9
Всего	11,3 $\pm$ 2,8	5,0 $\pm$ 1,4 *	2,3 $\pm$ 0,8 **	2,0 $\pm$ 0,6 **	1,8 $\pm$ 0,6 **
* — p < 0,05; ** — p < 0,01; *** — p < 0,001					

нальных симптомов. Однако обменно-эндокринные симптомы сохранялись через 36 месяцев у 8 % женщин, применявших 2 мг эстрадиола вальерата и 2 мг диеногеста, и у 4 %, получавших 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата.

Гормональные показатели в данной группе обследованных женщин имели следующую динамику: на фоне применения эстрогенсодержащих препаратов отмечено закономерное увеличение уровня эстрадиола в крови (через 12 месяцев — в 3 раза). Соответственно произошло снижение содержания ФСГ на фоне терапии: в 2,5 раза в первые 12 месяцев (табл. 2).

Изменение содержания биохимических маркеров костного обмена на фоне лечения ГТ имело достоверные различия уже через 6 месяцев терапии. Однако степень выраженности подавления остеорезорбции: уменьшение количества кросс-секций коллагена I типа, ДПИД — была большей, чем степень усиления остеосинтеза: повышение уровня остеокальцина. Содержание неорганического фосфата, кальция и магния как в плазме, так и в моче не претерпело достоверных изменений, хотя и приблизилось к средней границе нормы.

Динамика МПК на фоне лечения отражена в таблицах 3, 4, 5. На протяжении всего периода лечения пациентки в постменопаузе увеличивали МПК во всех отделах скелета с разной скоростью. Так, женщины с изначально нормальной костной массой продемонстрировали самую небольшую динамику в МПК на протяжении всего периода лечения. В частности, в поясничном отделе позвоночника за 36 месяцев терапии у данных пациенток костная масса увеличилась на 1,5 %, в проксимальном отделе бедра на 1,2 % и в дистальном

отделе предплечья на 1,3 % (табл. 3). Следует отметить, что МПК данных пациенток изначально соответствовала норме и по Z-критерию. К концу терапии костная масса в данной группе даже превысила среднестатистическую для соответствующего возраста на 5–7 %.

Пациентки с костной массой, соответствующей остеопении, за первые 12 месяцев лечения продемонстрировали увеличение костной массы в L1–L4 на 0,7 %, в проксимальном отделе бедра — на 1,3 %, в дистальном отделе предплечья — на 1,6 % (табл. 4).

При этом значения T-критерия во всех регионах скелета увеличились на 1,0 %. Z-критерий увеличился на 5,0 % в поясничном отделе позвоночника и всего на 1,5–2 % в бедре и луче. Таким образом, динамика Z-критерия подчеркивает наибольшие отличия в МПК у пациенток в постменопаузе от стандартной нормы в центральном отделе скелета, что характерно для изменения костного обмена на фоне эстрогендефицитного состояния. За второй год лечения пациентки с остеопенией на фоне ГТ прибавили во всех отделах скелета около 1 %. На третий год терапии увеличение МПК составило в L1–L4 1,4 %, в проксимальном отделе бедра 2,3 %, в дистальном отделе предплечья — 2,1 %, что несколько больше, чем за предыдущие 2 года. Динамика T-критерия за 3 года терапии в L1–L4 составила 2,8 %, в проксимальном отделе бедра и в дистальном отделе предплечья по 3,6 %. Среднестатистическую норму согласно значениям Z-критерия женщины с остеопенией в постменопаузе имели в бедре уже через 12 месяцев лечения, в предплечье через 24 месяца, а в поясничном отделе не добирали до стандартной нормы 9,5 % даже на третий

Таблица 2

Динамика гормональных показателей и биохимических маркеров минерального и костного обменов на фоне ГТ в постменопаузе (n = 84)

Показатели	До лечения	В процессе лечения	
		6 месяцев	12 месяцев
ФСГ, МЕ/л	105,2 $\pm$ 9,4	43,5 $\pm$ 4,1 ***	41,3 $\pm$ 3,7 ***
Эстрадиол, пмоль/л	64,2 $\pm$ 5,3	163,5 $\pm$ 12,8 ***	196,0 $\pm$ 14,2 ***
N-MID остеокальцин (сыворотка крови), нг/мл	22,4 $\pm$ 2,7	24,3 $\pm$ 2,2	23,9 $\pm$ 1,8
ДПИД в сыворотке крови, нг/мл	4,7 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,7
ДПИД в моче, нмоль ДПИД/ нмоль креатинина	8,1 $\pm$ 1,3	4,7 $\pm$ 0,9 *	4,8 $\pm$ 1,3
Общая щелочная фосфатаза, ед/л	231,0 $\pm$ 28,6	216,5 $\pm$ 21,7	236,0 $\pm$ 27,4
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л	2,43 $\pm$ 0,16	2,21 $\pm$ 0,15	2,24 $\pm$ 0,13
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,13 $\pm$ 0,12	1,16 $\pm$ 0,13	1,14 $\pm$ 0,10
Неорганический фосфор, ммоль/л	1,06 $\pm$ 0,04	1,12 $\pm$ 0,07	1,08 $\pm$ 0,06
Магний, ммоль/л	0,93 $\pm$ 0,04	0,88 $\pm$ 0,02	0,91 $\pm$ 0,04
Сут. экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	4,95 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,3*	4,5 $\pm$ 0,4

* — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$

Таблица 3

Динамика МПК на фоне ГТ у женщин в постменопаузе с исходно нормальной костной массой (n = 15)

Отделы скелета	МПК, г/см ²	Т-критерий		Z-критерий	
		SD	%	SD	%
До лечения					
Поясничный отдел позвоночника	1,011 ± 0,040	-0,32 ± 0,40	96,8 ± 3,9	0,51 ± 0,30	105,9 ± 3,2
Проксимальный отдел бедра	0,940 ± 0,030	-0,10 ± 0,20	98,8 ± 1,4	0,61 ± 0,20	107,5 ± 2,3
Дистальный отдел предплечья	0,539 ± 0,030	-0,49 ± 0,60	96,0 ± 5,2	0,43 ± 0,40	104,0 ± 4,3
12 месяцев ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	1,012 ± 0,020	-0,33 ± 0,20	96,6 ± 1,5	0,69 ± 0,20	107,8 ± 1,9
Проксимальный отдел бедра	0,952 ± 0,040	-0,06 ± 0,20	99,5 ± 1,7	0,82 ± 0,30	110,3 ± 2,7
Дистальный отдел предплечья	0,539 ± 0,050	-0,49 ± 0,60	96,0 ± 4,1	0,42 ± 0,40	104,2 ± 4,1
24 месяца ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	1,021 ± 0,040	-0,24 ± 0,30	97,7 ± 2,8	0,57 ± 0,30	106,5 ± 3,5
Проксимальный отдел бедра	0,954 ± 0,030	0,07 ± 0,20	100,9 ± 2,4	0,63 ± 0,20	108,6 ± 1,9
Дистальный отдел предплечья	0,542 ± 0,020	-0,44 ± 0,30	96,0 ± 2,7	0,47 ± 0,20	104,5 ± 2,5
36 месяцев ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	1,026 ± 0,030	-0,19 ± 0,20	98,2 ± 2,3	0,68 ± 0,20	107,6 ± 1,9
Проксимальный отдел бедра	0,965 ± 0,030	0,15 ± 0,20	101,8 ± 2,4	0,70 ± 0,20	109,6 ± 1,9
Дистальный отдел предплечья	0,546 ± 0,020	-0,35 ± 0,40	96,7 ± 3,3	0,53 ± 0,40	105,0 ± 3,1

Таблица 4

Динамика МПК на фоне ГТ у женщин с остеопенией в постменопаузе (n = 52)

Отделы скелета	МПК, г/см ²	Т-критерий		Z-критерий	
		SD	%	SD	%
До лечения					
Поясничный отдел позвоночника	0,822 ± 0,020	−2,04 ± 0,20	78,3 ± 2,1	−0,92 ± 0,30	89,6 ± 3,4
Проксимальный отдел бедра	0,829 ± 0,040	−1,11 ± 0,30	86,4 ± 3,6	0,20 ± 0,30	102,7 ± 5,5
Дистальный отдел предплечья	0,509 ± 0,040	−1,07 ± 0,70	90,5 ± 3,4	0,08 ± 0,20	100,5 ± 1,3
12 месяцев ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	0,828 ± 0,020	−1,99 ± 0,20	79,2 ± 1,5	−0,44 ± 0,10	94,5 ± 0,7
Проксимальный отдел бедра	0,833 ± 0,050	−1,06 ± 0,40	86,5 ± 5,1	0,12 ± 0,40	102,3 ± 5,8
Дистальный отдел предплечья	0,517 ± 0,040	−0,92 ± 0,30	91,7 ± 2,6	0,26 ± 0,20	102,3 ± 2,4
24 месяца ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	0,834 ± 0,030	−1,94 ± 0,20	79,6 ± 1,2	−0,93 ± 0,20	89,3 ± 2,6
Проксимальный отдел бедра	0,844 ± 0,050	−0,88 ± 0,40	88,7 ± 5,3	0,01 ± 0,40	100,4 ± 5,8
Дистальный отдел предплечья	0,520 ± 0,020	−0,87 ± 0,4	92,3 ± 3,7	0,32 ± 0,20	103,0 ± 2,4
36 месяцев ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	0,846 ± 0,020	−1,80 ± 0,30	81,1 ± 1,6	−0,85 ± 0,30	90,5 ± 3,1
Проксимальный отдел бедра	0,863 ± 0,050	−0,79 ± 0,40	90,1 ± 5,2	0,12 ± 0,40	102,3 ± 5,7
Дистальный отдел предплечья	0,531 ± 0,020	−0,65 ± 0,40	94,1 ± 3,4	0,48 ± 0,40	104,8 ± 3,7

год терапии. Распределение МПК по субрегионам скелета оказалось достаточно равномерным у пациенток данной группы на протяжении всего периода наблюдения.

В подгруппе женщин с ОП в процессе применения ГТ отмечен более значительный прирост костной массы, чем при нормальной МПК и остеопении (табл. 5). Максимальная динамика костной массы выявлена на второй год лечения. Так, за первые 12 месяцев прибавка МПК в L1–L4

составила 3,3 %, во вторые 12 месяцев — 4,0 % и за третий год терапии — 1,3 %. В проксимальном отделе бедра динамика МПК составила соответственно 1,1; 1,6 и 1,9 %. Увеличение МПК в дистальном отделе предплечья несколько превысило значения предыдущих отделов скелета. Так, в первый год терапии увеличение костной массы составило 3,5 %, за второй год — 3,1 %, за третий — 1,7 %. Таким образом, в целом за 36 месяцев ГТ у женщин с ОП в постменопаузе зарегистрирова-

Таблица 5

Динамика МПК у женщин с остеопорозом на фоне ГТ (n = 17)

Отделы скелета	МПК, г/см²	Т-критерий		Z-критерий	
		SD	%	SD	%
До лечения					
Поясничный отдел позвоночника	0,669 ± 0,040	-3,43 ± 0,40	63,8 ± 3,8	-2,38 ± 0,30	71,6 ± 3,4
Проксимальный отдел бедра	0,753 ± 0,060	-1,79 ± 0,50	77,8 ± 6,2	-0,76 ± 0,50	89,4 ± 6,9
Дистальный отдел предплечья	0,473 ± 0,030	-1,79 ± 0,60	84,0 ± 5,2	-0,58 ± 0,50	94,3 ± 3,5
12 месяцев ГТ					
Поясничный отдел позвоночника	0,691 ± 0,030	-3,24 ± 0,20	65,8 ± 0,9	-1,98 ± 0,20	76,4 ± 1,7
Проксимальный отдел бедра	0,761 ± 0,040	-1,66 ± 0,40	79,2 ± 4,5	-0,78 ± 0,40	89,3 ± 5,4
Дистальный отдел предплечья	0,490 ± 0,020	-1,46 ± 0,20	86,7 ± 1,5	-0,33 ± 0,40	97,2 ± 2,5
24 месяца ГТ					
Поясничнй отдел позвоночника	0,719 ± 0,020	-2,98 ± 0,20	68,7 ± 1,2	-1,55 ± 0,20	81,3 ± 2,1
Проксимальный отдел бедра	0,773 ± 0,040	-1,58 ± 0,30	80,3 ± 3,6	-0,38 ± 0,20	94,2 ± 3,0
Дистальный отдел предплечья	0,505 ± 0,020	-1,14 ± 0,40	89,5 ± 3,8	-0,20 ± 0,20	98,4 ± 3,8
36 месяцев ГТ					
Поясничнй отдел позвоночника	0,728 ± 0,030	-2,90 ± 0,20	69,4 ± 2,4	-1,66 ± 0,30	80,2 ± 3,3
Проксимальный отдел бедра	0,788 ± 0,040	-1,44 ± 0,30	81,6 ± 3,4	-0,31 ± 0,30	95,2 ± 3,2
Дистальный отдел предплечья	0,514 ± 0,020	-0,98 ± 0,40	91,2 ± 3,3	0,39 ± 0,40	101,3 ± 3,8

но увеличение МПК в L1–L4 на 8,8 %, в проксимальном отделе бедра — на 4,6 %, в дистальном отделе предплечья на 8,7 %. Нам не удалось выделить какие-либо субрегионы скелета, которые можно было бы назвать лидерами в наборе МПК у женщин в постменопаузе.

В результате проведенной терапии Т-критерий у пациенток с ОП за весь период наблюдения вырос на 5,6 % в поясничном регионе, на 1,4 % в проксимальном отделе бедра и на 4,5 % в дистальном отделе предплечья. Однако данные пациентки продолжали отставать от желанного возрастного стандарта референсной базы данных. Так, по Z-критерию женщины с ОП в постменопаузе через 3 года ГТ недобирали в поясничном отделе 17,8 %, в бедре 4,4 %, в предплечье МПК стало соответствовать возрастной норме.

Проведен анализ эффективности ГТ на МПК у женщин в постменопаузе от ряда факторов. Выявлена обратная зависимость между исходным уровнем МПК и степенью прироста костной массы на фоне ГТ ($r = -0,98$). Также установлена прямая зависимость между ИМТ и скоростью набора МПК ($r = -0,92$). Эффективность ГТ в увеличении МПК выше у женщин с минимальными сроками эстрогендефицитного состояния ($r = -0,58$).

В процессе наблюдения за пациентками, получавшими разные препараты ГТ в течение 36 месяцев, выявлены следующие особенности. Суммарный эффект прибавки костной массы за весь период наблюдения в трех регионах скелета

оказался примерно одинаковым, однако поэтапный прирост костной массы несколько различался. Так, в поясничном отделе позвоночника за первые 12 месяцев увеличение МПК отмечено при применении 2 мг 17β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата на 7,9 %, 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста на 4,7 % и климары и дюфастона — на 3 %. За вторые 12 месяцев лечения прибавка МПК в данном регионе составила на 1-м препарате 0,8 %, на 2-м — 2,2 % и на 3-м — 3,1 %. За последний год терапии динамика составила 0,9, 2,5 и 2,4 % соответственно. Можно отметить, что максимальная чувствительность к препаратам ГТ у всех пациенток наблюдалась в первые 12 месяцев терапии. Максимально данный эффект отмечен при применении 2 мг 17β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата, в меньшей степени — при использовании климары и дюфастона. Также заметно высокий процент прибавки в первые 12 месяцев в L1–L4 на фоне 2 мг 17β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата можно объяснить исходно наименьшей костной массой в данной подгруппе, что подтверждает ранее выявленную закономерность чувствительности костной ткани к ГТ по всей группе в зависимости от исходной МПК. Длительность постменопаузы у женщин, принимавших 2 мг 17β-эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата, оказалась достоверно выше ($5,4 \pm 0,6$ лет) по сравнению с пациентками, использовавшими 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста ($5,0 \pm 0,9$ лет) и климару с дюфастоном ($4,6 \pm 1,1$ лет). Также наиболь-

ший эффект терапии на фоне 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата можно объяснить происхождением прогестагенного компонента: норэтистерон является производным 19-норстероидов в отличие от дидрогестерона — производного прогестерона и диеногеста, сочетающего в себе эффекты обоих производных. Однако в таком случае можно было бы ожидать стойкого эффекта норэтистерона в течение всех трех лет, чего мы не наблюдали.

Обсуждение

Проблеме профилактики постменопаузального ОП уделяется не меньше внимания, чем поиску адекватных методов его лечения. Недостаточную эффективность терапии остеопенического синдрома препаратами кальция и витамином D можно объяснить лишь частичными ее патогенетическими эффектами. Что касается чувствительности к терапии в зависимости от степени снижения МПК, то достоверной разницы в динамике костной массы между женщинами с нормальной костной массой, остеопеническими и остеопорозными нами не получено. Хотя на фоне проводимой терапии постменопаузальные пациентки со снижением МПК соответственно остеопении несколько меньше теряли костную массу, чем обследованные с ОП ($p > 0,05$). Несмотря на тот факт, что применение препаратов кальция и витамина D не стабилизирует течение остеопении в постменопаузе, потери МПК у пациенток без лечения оказались значительно больше, чем наблюдались на фоне применения препаратов кальция и витамина D. Так, в группе без лечения выявлены потери МПК в L1–L4 за 3 года в 1,5 раза больше, в бедре — на 9,7 % больше, в предплечье — в 1,5 раза больше, чем при применении препаратов кальция и витамина D. К настоящему времени уже проведено 20 проспективных рандомизированных исследований, в которые вошли 741 контрольных и 855 леченных препаратами кальция пациентов. Метаанализ результатов КРИ показал, что потеря костной массы у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1 % в год, в то время как у лиц, не получавших кальция, — превышает 1 % ($p < 0,001$) [32]. L. Nilas et al. (1984) не обнаружили стабилизации МПК при приеме кальция в дозе 500 мг/день у женщин в ранний период менопаузы [31]. Необходимо также иметь в виду, что у женщин в постменопаузе наблюдаются не только ПТГ-зависимые, но и ПТГ-независимые дефекты функции почек, обеспечивающей сохранение кальция в организме, которые также нуждаются в коррекции и приеме адекватного количества кальция [7]. Следует подчеркнуть, что у женщин

в пременопаузальном и постменопаузальном периодах отмечаются циркадные колебания костной резорбции с максимальной выраженностью в ранние утренние часы, отражающие циркадные колебания синтеза ПТГ [16, 40]. Поэтому препараты кальция наиболее эффективны при приеме в вечерние часы [40]. Отрицательные результаты, касающиеся применения препаратов кальция у женщин в постменопаузе, также могут быть связаны с недостаточной дозой кальция. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения (США) [30] «оптимальное потребление кальция составляет 1000 мг в день для женщин в постменопаузе, получающих ГТ, и 1500 мг в день для женщин, не получающих ГТ».

Исходя из патогенеза постменопаузального ОП очевидно, что базисной терапией остеопенического синдрома является ГТ. Опубликованы данные КРИ, определяющие высокую эффективность ГТ в профилактике потерь МПК и возникновения переломов. Именно на основании положительной динамики МПК на фоне ГТ в заключениях авторов прослеживаются похожие мысли: «ГТ надежно предотвращает потери минералов костной ткани и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе» [41]; «ГТ достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПК» [10]; «ГТ не только останавливает потери МПК, но и создает запас прочности кости» [19]. По нашим данным, по истечении 36 месяцев наблюдения за пациентками разница в МПК между женщинами в постменопаузе, получавшими ГТ и препараты кальция и витамина D, и группой кальция $\pm$ витамин D составила в поясничном отделе позвоночника 14,7 % ($p < 0,05$), в проксимальном отделе бедра 7,3 %, в дистальном отделе предплечья 14,3 % ($p < 0,05$). Дистанция между прибавкой МПК в группе ГТ и уменьшением костной массы в группе без лечения за 36 месяцев составила в L1–L4 17,7 % ($p < 0,05$), в бедре — 15,2 %, в предплечье — 11,9 %.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального ОП. C. J. Haines (2003) и M. Notelovitz (2002) указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчеркивая эффективность низких доз в профилактике ОП [9, 25, 29, 32]. Применение 1 мг эстрадиола через рот [41], или 0,3 мг конъюгированных эстрогенов [8], или 0,025 мг трансдермально [29] ежедневно является достаточным для торможения потерь МПК [39]. Однако в метаанализе G. Wells (2003) имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне ОП эффективны лишь стандар-

тные дозы эстрогенов. P. D. Delmas (2004) на основании рандомизированного исследования подчеркивает, что пульс-терапия эндоназальной аппликацией эстрадиола эффективнее, чем трансдермальная для повышения МПК в постменопаузе [35].

По нашим данным, при сравнении эффективности препаратов ГТ на костный обмен не выявлено достоверных различий между всеми использованными лекарственными средствами. Данное явление мы объясняем тем, что ведущее значение в активизации костного ремоделирования имеет эстрадиол, доза которого стандартна во всех использованных препаратах. Наибольшая динамика МПК в поясничном отделе позвоночника продемонстрирована при применении 2 мг 17 β -эстрадиола и 1 мг норэтистерона ацетата а и 2 мг эстрадиола валерата и 2 мг диеногеста а у женщин в постменопаузе. Возможно, это связано с происхождением прогестагенного компонента, входящего в состав лекарственного средства [34, 42]. Хотя в литературных источниках нет однозначного мнения о преобладании положительного влияния на костный обмен производных 19-нор-стероидов, все же при сравнении с производными прогестерона они выигрывают как синергисты эстрогенов во влиянии на костную ткань [21, 44].

Все препараты ГТ демонстрируют влияние на костные структуры всего скелета с преобладанием воздействия на поясничный отдел позвоночника, что подтверждает мнение о большем эффекте эстрогенов на губчатую ткань кости. Что касается субрегионов скелета, нам не удалось выявить лидирующий отдел по чувствительности к ГТ. По нашему мнению, в результате трехлетней терапии ГТ наблюдается «выравнивание» МПК по скелету (с наибольшей скоростью набирают костную массу субрегионы с исходно наименьшей МПК). Также выявлено определенное усреднение содержания минералов в костной ткани у женщин с гипострогенемией при применении гормональной терапии, особенно в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. То есть к концу периода лечения женщины с исходно нормальной, а также соответствующей остеопении или остеопорозу МПК меньше отличались друг от друга, чем до начала ГТ.

В результате нашего исследования выявлен ряд факторов, оказывающих влияние на эффективность ГТ. Проведен анализ эффективности ГТ на МПК у женщин в постменопаузе в зависимости от ряда факторов. Выявлена обратная зависимость между исходным уровнем МПК и степенью прироста костной массы на фоне ГТ ($r = 0,98$). Также установлена прямая зависимость

между ИМТ и скоростью набора МПК ($r = 0,92$). Эффективность ГТ в увеличении МПК выше у женщин с минимальными сроками эстрогендефицитного состояния ($r = -0,58$). В литературе имеются ссылки на то, что эффект ГТ выше у женщин с более низкой исходной МПК (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития ОП, например, длительно курит [35, 37, 41].

В заключение анализа результатов нашего исследования следует признать, что несмотря на то, что для большинства пациенток нами подтверждено защитное действие половых стероидов на скелет в раннем постменопаузальном периоде, проявляющееся не только в сохранении МПК, но и в некотором ее увеличении, тем не менее, у ряда пациенток наблюдалось продолжающееся снижение МПК. Причины неэффективности терапии половыми стероидами остеопенического синдрома в постменопаузе у данного контингента остаются за пределами нашего понимания, что требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Михайлов Е. Е. Эпидемиология остеопороза и переломов: руководство по остеопорозу / Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. — М.: Бином, 2003.
2. Насонов Е. Л. Проблема остеопороза в ревматологии / Насонов Е. Л., Насонова В. А., Скрипникова И. А. — М.: Стин, 1997.
3. Риггз Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Риггз Б. Л., Мелтон Д. Л. III; пер. с англ. под ред. Е. А. Лепарского. — М.: Бином, 2000.
4. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз / Рожинская Л. Я. — М.: Издатель Мокеев, 2000.
5. Сметник В. П. Руководство по климактерию / Сметник В. П., Кулаков В. И. — М.: МИА, 2001.
6. Яременко А. И. Влияние заместительной гормонотерапии препаратом «3,9 мг 17 β -эстрадиола трансдермально» и растительного препарата красного клевера на спонтанную остеопению нижней челюсти у овариэктомизированных морских свинок в эксперименте / Яременко А. И. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 4. — С. 14–15.
7. A defect of renal calcium conservation may contribute to the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis / Heshmati H. M., Khosla S., Burritt M. F. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 1916–1920.
8. A longitudinal evaluation of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women / Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. [et al.] // Gynecol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.
9. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women / Haines C. J., Yim S. F., Chung T. K. [et al.] // Maturitas. — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.

10. A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density / Gutteridge D. H., Holzher M. L., Retallack R. W. [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.
11. An interleukin I-like factor stimulates bone resorption *in vitro* / Gowen M., Wood D. D., Ihrie E. J. [et al.] // *Nature*. — 1983. — Vol. 306. — P. 378–380.
12. Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy / Thomsen A. B., Silvestri S., Haarbo J. [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.
13. *Burger H. G. Menopause* / Burger H. G. // *Biology and Pathobiology* / eds. R. A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. — N.-Y., 2000. — P. 147–155.
14. *Chen X. W.* Isoflavones regulate interleukin-6 and osteoprotegerin synthesis during osteoblast cell differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway / Chen X. W., Garner S. C., Anderson J. J. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2002. — Vol. 295. — P. 417–422.
15. *Chenu C.* Transforming growth factor β inhibits formation of osteoclast-like cells in long — term human marrow cultures / Chenu C., Pfeilschifter J., Mundy G. R., Roodman G. D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1988. — Vol. 85. — P. 5683–5687.
16. Classification of vertebral fractures / Eastell R., Cedel S., Wahner H. [et al.] // *JBMR*. — 1991. — Vol. 6, N 3. — P. 207–215.
17. Comparative skeletal mass and radial bone mineral content in black and white women / Cohn S. H., Abesamis C., Yasamura S. [et al.] // *Metabolism*. — 1977. — Vol. 26. — P. 171–178.
18. *Davidson B. J.* Endogenous cortisol and sex steroids in patients with osteoporotic spinal fractures / Davidson B. J., Riggs B. L., Wahner H. W., Judd H. L. // *Obstet. Gynecol.* — 1983. — Vol. 61. — P. 275–278.
19. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women / Jirapinyo M., Theppisai U., Manonai J. [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2003. — Vol. 82. — P. 857–866.
20. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women / Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A. B. [et al.] // *Menopause*. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.
21. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life / Hays J., Ockene J. K., Brunner R. L. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1–16.
22. *Erickson G. F.* Ovarian anatomy and physiology / Erickson G. F. // *Menopause: biology and pathobiology* / eds.: R. A. Lobo, J. Kelsey, R. Marcus. — N.-Y.: Academic Press, 2000. — P. 13–31.
23. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells / Eriksen E. F., Colvard D. S., Berg N. J. [et al.] // *Science*. — 1988. — Vol. 241. — P. 84–80.
24. *Gallagher C. J.* Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers / Gallagher C. J., Rapuri P. B., Haynatzki G., Detter J. R. // *J. of Clinical Endocrinol. Metabolism*. — 2002. — Vol. 87, N 11. — P. 4914–4923.
25. *Gambacciani M.* Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone / Gambacciani M. // *Climacteric*. — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.
26. *Gennari C.* Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D3 in oophorectomized women / Gennari C., Agnusdei D., Nardi P., Civitelli R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — P. 1288–1293.
27. *Hartwell D.* Comparison of vitamin D metabolism in early healthy and late osteoporotic postmenopausal women / Hartwell D., Riis B. J., Christiansen C. // *Calcif. Tissue Int.* — 1990. — Vol. 47. — P. 332–337.
28. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6 / Jilka R. L., Hangoc G., Giarasole G. [et al.] // *Science*. — 1992. — Vol. 257. — P. 88–91.
29. Modulation of transforming growth factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone / Oursler M. J., Cortese C., Keeling P. [et al.] // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 129. — P. 3313–3320.
30. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Therapy // *JAMA*. — 2000. — Vol. 287. — P. 785–795.
31. *Nilas L.* Calcium supplementation and postmenopausal bone loss / Nilas L., Christiansen C., Rodbro P. // *Br. Med. J.* — 1984. — Vol. 289. — P. 1103–1106.
32. *Notelovitz M.* Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women / Notelovitz M., John V. A., Good W. R. // *Menopause*. — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.
33. *Pfeilschifter J. P.* Transforming growth factor beta inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures / Pfeilschifter J. P., Seyedin S., Mundy G. R. // *J. Clin. Invest.* — 1988. — Vol. 82. — P. 680–685.
34. Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy / Gambacciani M., Ciapponi M., Cappagli B. [et al.] // *Maturitas*. — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.
35. Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route / Delmas P. D., Marianowski L., Perez A. C. [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.
36. Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year data from The Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS) / Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C. L. [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 48. — P. 307–320.
37. *Riggs B. L.* A unitary model for involutional osteoporosis: Estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men / Riggs B. L., Khosla S., Melton L. J. // *J. Bone Miner. Res.* — 1998. — Vol. 13. — P. 763–773.
38. *Riggs B. L.* Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis / Riggs B. L., Melton L. J. // *Am. J. Med.* — 1983. — Vol. 75. — P. 899–901.
39. *Saika M.* 17 β -Estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor

- tor- α / Saika M., Inoue D., Kido S., Matsumoto T. // *Endocrinology*. — 2001. — Vol. 142. — P. 2205–2212.
40. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption / Blumsohn A., Herrington K., Hannon R. A. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79. — P. 730–735.
41. The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women / Arrenbrecht S., Caubel P., Garnerio P. [et al.] // *Maturitas*. — 2004. — Vol. 48. — P. 197–207.
42. *Torgenson D. L.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures / Torgenson D. L., Bell-Suer S. E. // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.
43. WHO Study Group Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: World Health Organization. Technical Report Series. — Geneva, 1994. — Vol. 843. — 129 p.
44. *Yamagishi T.* Reciprocal control of expression of mRNAs for osteoclast differentiation factor and OPG in osteogenic stromal cells by genistein: Evidence for the involvement of topoisomerase II in osteoclastogenesis / Yamagishi T., Otsuka E., Hagiwara H. // *Endocrinology*. — 2001. — Vol. 142. — P. 3632–3637.

Статья представлена М. А. Шалиной
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

SEX STEROIDS APPLICATION EFFECTIVENESS EVALUATION IN EARLY POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS AND OSTEOPENIA TREATMENT (3-YEAR STUDY)

Zazerskaya I. E., Kuznetzova L. V., Dyachuk A. V.,
Mazurenko O. G., Selkov S. A.

■ **Summary:** A three-year randomized open control prospective osteoporosis and osteopenia treatment research had been carried out. It included 84 women in postmenopausal period, who obtained different sex steroids, calcium and vitamin D3. During the whole period of treatment patients showed BMD increase in all parts of the skeleton. Different speed of the BMD increase concerned with BMD reference level, estrogen deficiency period duration and BMI. When compared types of hormonal agents' efficiency no significant differences in influence on BMD had been found.

■ **Key words:** osteoporosis; postmenopausal; BMD; HRT