



Гормональная контрацепция и костная ткань

Н.В. Григорьева, д.мед.н., главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»
Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, Киев



Гормональная контрацепция является высокоэффективным и широкодоступным методом предупреждения беременности путем применения синтетических аналогов женских половых гормонов. Кроме того, в настоящее время гормональные контрацептивы (ГК) широко используют для лечения многих заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма половых гормонов. Надежность и безопасность их применения остаются наиболее важными задачами для современной гинекологии (Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011) [100].

В последнее время ведутся активные дискуссии по поводу возможного влияния ГК на состояние показателей костной ткани. С одной стороны, данные о существующих положительных эффектах заместительной эстроген-гестагенной терапии в отношении предупреждения потери костной ткани и лечения постменопаузального остеопороза можно экстраполировать на применение ГК, рассматривая их роль в поддержании и улучшении структурно-функционального состояния костной ткани. С другой стороны, имеются сведения о том, что некоторые ГК могут оказывать отрицательное воздействие на темпы ее потери, особенно у женщин в пре- и перименопаузальном периодах.

Целью настоящей статьи является анализ существующих данных относительно влияния ГК различных групп на структурно-функциональное состояние костной ткани у пациенток в репродуктивном и перименопаузальном периодах, а также при нарушениях оварио-менструального цикла.

Классификация ГК и механизмы их действия

В настоящее время существуют две формы гормональной контрацепции: оральная (таблетированная) и парентеральная (имплантаты, инъекции, внутриматочные гормональные системы и влагалищные кольца) (Kuhl H., 2005; Guilbert E., Black A., Dunn S. et al., 2008; Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

Оральные контрацептивы (ОК) появились в начале 60-х годов прошлого века и до сих пор остаются одним из самых надежных и удобных методов предупреждения беременности. Согласно информации ВОЗ, в настоящее время около 100 млн женщин принимают ОК [100]. По статистическим данным Canadian National Health Population Survey, 18% канадских женщин в возрасте 15-49 лет используют именно ОК (Wilkins K. et al., 2001).

Эстрогенным компонентом ОК является этинилэстрадиол (ЭЭ), гестагенным – различные синтетические гестагены (прогестины). Парентеральные формы ГК содержат либо только гестагенный компонент, либо комбинацию эстрогенов и прогестагенов (влагалищные кольца). Преимущество в использовании имеют комбинированные (эстроген-гестагенные) ОК (КОК), хотя в настоящее время существуют возрастные и этнические особенности применения различных методов контрацепции (Wiegratz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена выделяют следующие группы КОК:

- монофазные, содержащие неизменную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке;
- двухфазные, в которых содержание эстрогена одинаково, а гестагена – варьирует (сначала минимальное, затем более высокое);
- трехфазные КОК с дозой гормонов в таблетке, меняющейся согласно фазам менструального цикла (МЦ) (первые таблетки содержат низкие дозы эстрогена и гестагена, в следующих они повышаются, а в последних – доза эстрогена возвращается к минимальной, а гестагена повышается еще больше) (Rimsza M.E., 2003) (табл. 1).

С клинической точки зрения также важно деление КОК на группы в зависимости от дозы ЭЭ. Так, выделяют высокодозированные КОК, содержащие 50 мкг/сут ЭЭ; низкодозированные (≤ 35 мкг/сут ЭЭ) и микродозированные (15-20 мкг/сут ЭЭ). КОК, в



Таблица 1. Классификация ГК

Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы	Гестагенные контрацептивы
<p>Оральные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • монофазные (логест, марвелон, мерсилон, микрогинон, минизистон, диане-35, жанин, силест, ярина); • двухфазные (антеовин, депозистон, секвостат, фемоден); • трехфазные (триквилар, тризистон, три-мерси) <p>Парентеральные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • влагалищные кольца (новаринг); • пластыри (орто евра) 	<p>Оральные (мини-пили): континуин, микролют, микронор, оврет, фемулен, чарозетта, эксклютон</p> <p>Парентеральные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • имплантаты (норплант); • инъекции: депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) (депо-провера), норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН); • внутриматочная гормональная система (мирена); • влагалищные кольца (содержащие левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон)

состав которых входит > 50 мкг/сут ЭЭ, в настоящее время не используют. Высокодозированные КОК (антеовин, овидон, нон-овлон и др.) не следует применять длительно, их назначают с лечебной целью при необходимости повышения дозы эстрогенов. Для гормональной контрацепции в настоящее время используют низко- (диане-35, жанин, минизистон, марвелон, триквилар, тризистон, три-мерси, фемоден, ярина, белара и др.) и микродозированные (логест, мирель, мерсилон, новинет и др.) КОК. В последние десятилетия в развитии гормональной контрацепции наблюдается тенденция к снижению дозы эстрогенов и созданию селективных прогестинов.

ЭЭ является синтетическим стероидным эстрогеном, в молекуле которого этинильная группа замедляет его биологическое разрушение ферментами и усиливает связывание с эстрогенными рецепторами, поэтому он обладает более сильными эстрогенными свойствами по сравнению с природным эстрадиолом. Ранее в США широко применяли местранол, однако в настоящее время его почти не используют.

Гестагенный компонент КОК составляют синтетические прогестины, которые подразделяют на производные прогестерона и нортестостерона (табл. 2). Синтетические гестагены оказывают гестагенное и антиэстрогенное действие, необходимое для обеспечения их контрацептивного эффекта. Между тем некоторые из них также обладают андрогенным, минерало- и глюкокортикоидным действием. Для некоторых прогестинов характерны «антигормональные» (антиандрогенное и антиминералокортикоидное) свойства.

В группу производных 19-нортестостерона входят активные гестагены, обладающие остаточным

андрогенным эффектом. Первое поколение – это наиболее старые гестагены (норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол) с относительно высокой андрогенной активностью. В настоящее время они не входят в состав новых КОК. Гестагены второго поколения (норгестрел, левоноргестрел) имеют выраженную гестагенную активность и менее выраженные андрогенные свойства по сравнению с прогестинами первого поколения. Гестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат) обладают высокой гестагенной активностью и минимальным (клинически незначимым) андрогенным эффектом, поэтому именно эти гестагены широко используют в современных контрацептивах.

Производные прогестерона более разнообразны по своим фармакологическим свойствам. Среди них есть гестагены как с сильным (ципротерон) и слабым (хлормадион) антиандрогенным, так и со слабым андрогенным действием (медроксипрогестерон). В настоящее время синтезировано много различных гестагенов – производных прогестерона, однако большинство из них с целью контрацепции не используют, поскольку они не подавляют овуляцию в клинически приемлемых низких дозах. Кроме того, некоторые производные прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, мегестрол и др.) при приеме внутрь не обеспечивают контрацептивного эффекта. Это связано с тем, что их разрушает желудочный сок, поэтому они используются в основном для инъекционной контрацепции.

Производное спиронолактона дроспиренон обладает выраженным гестагенным и антиминералокортикоидным, а также слабым антиандрогенным эффектом.

Таблица 2. Классификация гестагенов, входящих в состав КОК

Химическая структура	Прогестины
Производные прогестерона (ретропрогестерон)	Дидрогестерон
Производные 17 α -ОН-прогестерона прегнанового происхождения	Медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат
Производные 19-нортестостерона эстранового происхождения	Норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол, норгестрел, левоноргестрел
Производные 19-нортестостерона гонанового происхождения	Дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест
Производные спиронолактона	Дроспиренон



Наиболее важными механизмами действия КОК, обеспечивающими предупреждение беременности, являются подавление овуляции путем блокады выброса рилизинг-гормонов гипоталамуса и гонадотропных гормонов гипофиза, а также непосредственное угнетение фолликулогенеза в яичнике; влияние на шейную слизь, а именно ее сгущение, затрудняющее проникновение сперматозоидов в полость матки; воздействие на эндометрий (использование КОК приводит к неполноценной пролиферации, а также к ранней и неполноценной секреторной трансформации эндометрия, т.е. к изменениям, препятствующим имплантации) (Rimsza M.E., 2003; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., 2011).

Парентеральные методы комбинированной эстроген-гестагенной контрацепции предполагают использование влагалищных колец или пластыря.

Влагалищные кольца – гибкие по своей структуре контрацептивы в форме кольца, которые содержат гормоны в минимальных дозах: либо комбинацию прогестагена (120 мкг) и эстрогена (15 мкг), либо только прогестагены (левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон). Доза стероидов во влагалищном кольце гораздо ниже, чем во многих других ГК, что позволяет нивелировать их отрицательные эффекты на организм женщины.

Половые гормоны из кольца, в отличие от ОК, поступают в организм не через желудочно-кишечный тракт, а напрямую всасываются в кровь, проникая через слизистую влагалища, что предотвращает их отрицательное влияние на слизистую оболочку желудка. Вагинальные кольца вводят и удаляют сами женщины, что для одних является преимуществом, а для других – определенным недостатком данного метода.

Гормональный пластырь является важным методом парентеральной (трансдермальной) контрацепции и содержит комбинацию эстрогена и прогестина. Его можно носить на руке, ягодицах и животе в течение недели с последующей еженедельной заменой. Как правило, при использовании гормонального пластыря отсутствуют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с парентеральным введением стероидов. Данный метод был одобрен только в 2001 г., и на сегодняшний день результаты проведенных исследований доказывают его эффективность, соизмеримую с ОК.

Кроме контрацептивного эффекта, КОК обладают и другими терапевтическими свойствами, связанными и не связанными с МЦ. Так, в настоящее время существуют следующие показания к их назначению с лечебной целью:

- нарушения МЦ и дисфункциональные маточные кровотечения;
- альгодисменорея;
- предменструальный синдром;
- функциональные кисты яичников;
- овуляторная боль;
- некоторые формы ановуляции с целью достижения ребаунд-эффекта;

- олиго- или аменорея на фоне хронической ановуляции при синдроме поликистоза яичников и/или гиперандрогении;
- некоторые формы акне, себореи, андрогензависимой алопеции.

Мини-пили содержат микродозы гестагенов – 300-500 мкг, что составляет 15-30% от дозы прогестагена в КОК. В препаратах этой группы представлены различные прогестины, например в континуине и фемулене – этинодиола диацетат, в микроноре – норэтистерон, в оврете – норгестрел, в экслютоне – линестронол. Мини-пили принимают в непрерывном режиме, начиная с 1-го дня МЦ. Их контрацептивная эффективность несколько ниже, чем у КОК, и составляет 0,3-9,6 беременности на 100 женщин в год. Механизм контрацептивного действия мини-пили, как и КОК, заключается во влиянии на характер шейной слизи (уменьшение ее количества и увеличение вязкости), эндометрий (развитие изменений, препятствующих имплантации) гипоталамо-гипофизарную систему (подавление овуляции) и миграцию яйцеклетки по маточной трубе (замедление ее движения).

Показаниями к назначению мини-пили являются поздний репродуктивный возраст, период лактации (4-6 нед после родов), наличие противопоказаний к назначению эстрогенов, сахарный диабет, активное курение в возрасте > 35 лет. К преимуществам применения мини-пили относят низкое содержание прогестагена и отсутствие эстрогенов в препарате, что связано с меньшим угнетением гипоталамо-гипофизарной системы, снижением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных нарушений, а также с отсутствием влияния на углеводный обмен и систему свертывания крови.

Инъекционные контрацептивы представлены прогестагенами пролонгированного действия, лишенными эстрогенной и андрогенной активности. Преимуществами этого метода являются высокая контрацептивная эффективность (0,5-1,5 беременности на 100 женщин в год), простота применения, низкая частота метаболических нарушений (в связи с отсутствием эстрогенного компонента). Инъекции ДМПА (депо-провера) вводят каждые 12 нед, НЭТ-ЭН – 1 раз в 8 нед. Восстановление фертильности происходит в течение 4-24 мес после последней инъекции. В последнее время используют инъекционные микросферы норэтиндрона диаметром 0,06-0,1 мм, которые вводятся с интервалом 3 мес, содержат 75 мг норэтиндрона и выделяют в среднем 0,48 мг гормона в сутки.

Механизм действия инъекционных контрацептивов подобен другим гестагенсодержащим КОК и состоит в подавлении овуляции, изменении характера слизи цервикального канала и эндометрия.

Показаниями к назначению инъекционных контрацептивов являются:

- невозможность регулярного ежедневного приема других гормональных препаратов при желании увеличить интервал между родами;



- поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет);
- противопоказания к применению эстрогенов;
- период лактации (6 нед после родов);
- использование в качестве послеабортной контрацепции.

Подкожные имплантаты норплант и норплант-2 представлены гибкими пластиковыми капсулами, каждая из которых содержит 35 мг левоноргестрела. Механизм их контрацептивного действия основан на выделении капсулами левоноргестрела с постоянной скоростью (30 мкг/сут). Контрацептивная эффективность норпланта достаточно высока и составляет 0,5-1,5 беременности на 100 женщин в год. Капсулы имплантируют в подкожно-жировую клетчатку внутренней поверхности предплечья через кожный разрез под местной анестезией. Контрацептивный эффект норпланта сохраняется в течение 5, норпланта-2 – в течение 3 лет.

Показаниями к применению подкожных имплантатов являются: поздний репродуктивный возраст; желание пациентки увеличить интервал между родами; наличие эстрогензависимых побочных реакций в анамнезе; заболевания, препятствующие назначению КОК; миома матки небольших размеров (до 8 нед); фиброзно-кистозная мастопатия; гиперполименорея; альгоменорея и др.

Преимущества метода заключаются в следующем:

- высокий контрацептивный эффект;
- возможность использования при заболеваниях, исключающих прием КОК;
- отсутствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен (в связи с отсутствием эстрогенов), сердечно-сосудистую систему;
- удобство применения, связанное с однократным введением препарата и непрерывным пролонгированным действием.

Внутриматочные контрацептивы, содержащие гестагены, представлены, в частности, внутриматочной системой мирена. Ее стержень состоит из левоноргестрелсодержащего (52 мг) контейнера, через мембрану которого непрерывно происходит контролируемая диффузия левоноргестрела по 20 мкг/сут. Показаниями к назначению мирены, кроме необходимости контрацепции, является идиопатическая меноррагия. Левоноргестрел, поступающий из внутриматочной системы непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения и препятствуя имплантации, а также увеличивает вязкость слизи цервикального канала. Кроме того, он обладает незначительным системным действием, проявляющимся угнетением овуляции в некотором количестве циклов. Контрацептивный эффект мирены поддерживается в течение 5 лет. Способность к деторождению восстанавливается у 50% женщин через 6 мес после удаления контрацептива, у 96% – через 12 мес.

Положительные неконтрацептивные эффекты ГК связаны с подавлением овуляции и устранением

колебаний уровней половых гормонов в организме женщины, что иногда может быть причиной развития некоторых видов патологии.

В настоящее время доказано, что кроме лечения состояний, связанных с МЦ, а именно дисменореи (регуляция МЦ), альгоменореи (устранение или уменьшение болевого синдрома), меноррагии и железодефицитной анемии (уменьшение объема менструальной кровопотери), функциональных кист яичников, предменструального синдрома и перименопаузальных симптомов (табл. 3), КОК снижают частоту раковых заболеваний яичников, эндометрия, толстого кишечника, оказывают лечебное воздействие на состояние кожи при акне и гирсутизме, а также являются эффективным средством предупреждения эктопической беременности, доброкачественных заболеваний молочной железы, инфекционных заболеваний органов малого таза (Rimsza M.E., 2001; Gambacciani M., 2006; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011). Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрировано влияние ГК на состояние костной ткани.

Однако в то время как эффекты эстрогенов и гестагенов на структурно-функциональное состояние костной ткани широко описаны в современной литературе, влияние ГК в данном аспекте продолжает оставаться предметом многочисленных споров. Существуют противоречивые сведения относительно действия ОК на костную ткань, которое зависит от возраста, эндокринного статуса женщины, а также от дозы и типа препаратов.

Влияние ГК на формирование пика костной массы

Согласно многочисленным данным (Bonjourn J.P. et al., 1994; Kroger H. et al., 1995; Поворозюк В.В., 1999), важной детерминантой структурно-функционального состояния костной ткани, а также развития инволюционного остеопороза (постменопаузального и сенильного) и его осложнений у людей старших возрастных групп является формирование оптимального пика костной массы – максимального количества костной ткани, которое «набирает» человек в течение первых двух десятилетий жизни. Как указывают некоторые авторы (Cromer B., 2000), 50% костной массы накапливается в препубертатном периоде, 35% – в пубертатном и постпубертатном, а остальные 15% – в молодом возрасте. Формирование пика костной массы завершается к 22-24 годам.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о влиянии ГК на формирование пика костной массы. Хотя результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению воздействия ГК на состояние костной ткани у подростков и молодых девушек в литературе не обнаружено, в нескольких проспективных исследованиях показано, что применение ГК достоверно не влияет на формирование пика костной массы. Так, в исследовании, проведенном T. Lloyd et al. (2000), проанализировано влияние приема (от 6 мес до 22 лет)



Таблица 3. Преимущества ОК (Rimsza M.E., 2003)

Состояния/заболевания	Снижение риска у женщин, принимающих ОК, по сравнению с не принимающими их
Дисменорея	63%
Меноррагия	48%
Фиброзно-кистозные заболевания молочных желез	50%
Рак яичников	40/80% ¹
Функциональные кисты яичников	48/76% ²
Рак матки	50%
Эндометриоз	50%
Воспалительные заболевания органов малого таза	60%
Ревматоидный артрит	78%
Железодефицитная анемия	45%
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	40%
Рак кишечника	37%
Акне	25%

¹ Риск рака яичников снижается на 40% при приеме ОК от 3 до 6 мес и возрастает до 80% при их использовании в течение более 10 лет.

² Снижение риска выражено в большей степени при приеме высокодозированных ОК.

низкодозированных монофазных ОК у 80 пациенток в возрасте 12-20 лет с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). В ходе испытания не выявлено достоверных отличий в показателях минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у девушек, получающих ОК, и участниц контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии какого-либо влияния ОК на формирование пика костной массы.

В нескольких проспективных исследованиях сравнивали эффективность различных видов гормональной контрацепции у девушек. Так, в 24-месячном исследовании В.А. Cromer et al. (1996) было обследовано 48 пациенток в возрасте 12-21 года. Участниц разделили на четыре группы. В первую группу вошли девушки, принимавшие ОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, во вторую – пациентки, которым вводили подкожный имплантат норплант, в третью – женщины, которым назначали инъекционный контрацептив депо-провера. Четвертую группу составили пациентки, не получавшие ГК (контрольная группа). Через 12 мес исследования достоверных различий между динамикой МПКТ в группе, принимавшей ОК, и в контрольной группе не выявлено (показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника повысились на 1,5% в первой группе и на 2,9% – в контрольной). Через год наблюдения в группе пациенток, получавшей депо-провера, МПКТ снизилась на 1,5% по сравнению с повышением показателей на 2,5% в группе, использующей норплант, и на 2,9% – в контрольной ($p < 0,02$). После 2 лет наблюдения МПКТ увеличилась на 9,3% в группе, применявшей норплант, и на 9,5% – в контрольной, однако было отмечено ее уменьшение на 3,1% у женщин, получавших депо-провера ($p < 0,0001$). Авторами сделан вывод о том, что де-

по-провера способствует задержке минерализации костной ткани у подростков, тогда как норплант и КОК не влияют на динамику показателей МПКТ.

В другом проспективном исследовании (Lara-Torre E. et al., 2004), длившемся 2 года, обследовано 148 девушек в возрасте 11-21 года, разделенных на следующие группы: пациентки, получавшие ОК; женщины, использовавшие ДМПА, и лица, не применявшие ГК (контроль). Как и в предыдущем исследовании, авторами не выявлено достоверных отличий между показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. Однако за 24 мес наблюдения в группе, начавшей прием ОК, не установлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными. У девушек, получавших ДМПА, выявлено статистически достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с контрольной группой через 6 (динамика показателя: -3,02%, $p = 0,014$), 12 (-3,38%, $p = 0,001$), 18 (-4,81%, $p < 0,001$) и 24 мес (-6,81%, $p = 0,010$), что свидетельствует о его отрицательной роли в формировании пика костной массы.

В то же время имеются опубликованные результаты исследований, которые ставят под сомнение отсутствие отрицательного эффекта ГК на формирование пика костной массы. Так, в 12-месячном проспективном исследовании E. Rome et al. (2004) с использованием ДРА и определением биохимических маркеров костного ремоделирования обследовано 370 девушек в возрасте 12-18 лет. При этом 165 пациенток принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, 53 – получали ДМПА, а 152 девушки, не использовавшие ГК, составили группу контроля. В ходе исследования авторами не выявлено достоверных различий между показателями



МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости в указанных группах. При анализе биохимических маркеров ремоделирования костной ткани было отмечено достоверное повышение активности костноспецифической щелочной фосфатазы в сыворотке крови в контрольной группе по сравнению с показателями у лиц, принимающих ГК (в контрольной группе показатели $M \pm m$ составили соответственно $40,4 \pm 1,03$ МЕ/л; в группе, получавшей ДМПА, — $35,2 \pm 1,05$ МЕ/л; в группе, принимавшей ОК, — $35,5 \pm 1,03$ МЕ/л). Кроме того, установлена тенденция к повышению ($p = 0,08$) уровня дезоксипиридинолина в моче у пациенток контрольной группы ($9,9 \pm 1,0$ нмоль/ммоль креатинина) по сравнению с группой, получавшей ДМПА ($9,1 \pm 1,1$) или ОК ($8,9 \pm 1,3$), хотя авторами и не выявлено достоверной связи между биохимическими маркерами костного ремоделирования и показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника или бедренной кости. Таким образом, повышение активности маркеров формирования и резорбции костной ткани у лиц, не принимавших ГК, по сравнению с теми, кто использовал ДМПА или ОК, свидетельствует об угнетении костного метаболизма при применении этих ГК.

В другом проспективном сравнительном исследовании, проведенном В.А. Cromer et al. (2004) и длившемся в течение года, приняли участие 215 девушек в возрасте 12-18 лет. Они были разделены на три группы в зависимости от вида ГК: пациентки, получавшие ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела; женщины, которым назначали ДМПА и лица, не принимавшие ОК (контрольная группа). В результате по данным ДРА было установлено достоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости в группе, принимавшей ОК, и в контрольной. Однако динамика показателей в группе, использующей ОК, была достоверно меньшей по сравнению с таковыми контрольной группы. Через 12 мес наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника снижалась у пациенток, получавших ДМПА, с динамикой показателя 1,4% (95% доверительный интервал [ДИ]: от -2,73 до -0,10) и повышалась на 3,8% (95% ДИ: 3,11-4,57) в контрольной группе ($p < 0,001$). Повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших ОК, составило 2,3% (95% ДИ: 1,49-3,18) и было достоверно меньшим по сравнению с данными контрольной группы ($p = 0,03$). Динамика показателей МПКТ шейки бедренной кости составила соответственно 2,2% (95% ДИ: от -3,95 до -0,39) в группе, получавшей ДМПА, и 0,3% (95% ДИ: от -0,87 до 1,41) у пациенток, использующих ОК. При этом средние показатели были достоверно ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно) по сравнению с данными контрольной группы (2,3%; 95% ДИ: 1,29-3,27).

В проспективном исследовании F. Polattiet et al. (1995) в течение 5 лет изучали влияние ОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, на фор-

мирование пика костной массы у 200 женщин в возрасте 19-22 лет. Авторами установлено отсутствие динамики показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, получавших ОК, и из возрастание в контрольной группе. Также не выявлено повышение активности костноспецифической кислой фосфатазы сыворотки крови и соотношения уровня гидроксипролина к креатинину мочи в обеих группах. Через 5 лет приема ЭЭ и дезогестрела не обнаружено достоверных изменений показателей МПКТ в первой группе, тогда как в контрольной установлено их достоверное повышение (+7,8%, $p < 0,01$) на фоне отсутствия достоверных отличий биохимических маркеров ремоделирования костной ткани по сравнению с исходными показателями в обеих группах. Это дало авторам основание утверждать о наличии отрицательного влияния данного ОК на формирование пика костной массы у молодых женщин.

Таким образом, существующие в настоящее время в литературе неоднозначные данные свидетельствуют о необходимости проведения рандомизированных исследований по изучению влияния ГК различных групп на формирование пика костной массы.

Влияние ГК на состояние костной ткани у здоровых женщин репродуктивного возраста

В настоящее время существуют противоречивые данные также относительно влияния ГК на показатели МПКТ у здоровых женщин. Результаты многочисленных исследований как подтверждают, так и отрицают данный эффект. Также в литературе имеется достаточное количество данных, свидетельствующих об отсутствии какого-либо влияния ГК на МПКТ у женщин репродуктивного возраста с нормальными показателями костной ткани.

Так, в одномоментном эпидемиологическом исследовании, проведенном еще в середине 70-х годов прошлого века (Goldsmith N.F., Johnston J.O., 1975) с помощью I-125-фотонной абсорбциометрии дистального отдела лучевой кости, изучен эффект приема ОК у 2199 женщин в возрасте 15-79 лет. Участницы были разделены на четыре группы: женщины, которые принимают ОК, содержащие ≥ 100 , < 100 мкг местранола, 50-100 мкг ЭЭ, и не использующие ОК. Доказано, что прием ОК, в состав которых входит ≥ 100 мкг местранола, увеличивает костную минерализацию, однако подобного эффекта не выявлено при использовании ОК, содержащих 50-80 мкг местранола или 50-100 мкг ЭЭ.

Результаты дальнейших исследований подтвердили положительное воздействие ОК на структурно-функциональное состояние костной ткани. Было выявлено, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у молодых здоровых женщин, принимающих ОК, увеличивается ежегодно приблизительно на 1% (Lindsay R. et al., 1986). В одномоментном исследовании, проведенном R. Lindsay et al. (1986) с участием 57 женщин в возрасте 25-35 лет, использующих когда-либо ОК (30 или 50 мкг ЭЭ в сочетании с норгестрелом) (первая группа) или никогда их не



применявших (вторая группа), обнаружено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток первой группы были на 12% выше.

Еще одно подобное исследование проведено J.A. Pasco et al. (2000) с участием 710 австралийских женщин в возрасте 20–69 лет. Для анализа было выделено две группы. К 1-й группе относились пациентки ($n = 579$), принимавшие когда-либо ОК; ко 2-й – никогда не принимавшие ОК ($n = 131$). Результаты данного исследования показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в пременопаузальном периоде, использовавших когда-либо ОК, была на 3,3% выше ($p = 0,014$) по сравнению с показателями у лиц, никогда не принимавших ОК, хотя подобных отличий у пациенток в постменопаузе не было выявлено. Более высокие показатели МПКТ ассоциированы с увеличением длительности приема ОК (повышение в среднем на 3,2% за 5 лет применения и последующее возрастание на 0,2% при приеме ≥ 5 лет). В других измеряемых участках подобной ассоциации не отмечено.

При изучении связи между приемом ОК и показателями МПКТ в ретроспективном исследовании M. Kleerekoper et al. (1991) использовали два метода определения состояния костной ткани – однофотонную абсорбциометрию (ОФА) лучевой кости и ДРА поясничного отдела позвоночника. При обследовании 2297 женщин, из которых 29,7% когда-либо принимали ОК, выявлена достоверная связь между длительностью приема ОК и показателями МПКТ (наиболее выраженной она была у женщин, использующих ОК ≥ 10 лет). Это дало авторам основание утверждать, что применение ОК является защитным фактором, предупреждающим снижение показателей МПКТ (относительный риск [ОР] снижения МПКТ составил 0,35; 95% ДИ: 0,23–0,53). Подобные данные были получены и при обследовании 293 финских женщин в возрасте 20–76 лет (Laitinen K. et al., 1991). В группе пациенток в пременопаузальном периоде выявлено достоверную корреляционную связь между приемом ОК и показателями МПКТ. В одномоментном исследовании L.S. Wallace, J.E. Ballard (2002) также установлена достоверная корреляционная связь между приемом ОК и МПКТ трохантера и всей бедренной кости.

В одномоментном исследовании K.L. Cobb et al. (2002) с участием 476 женщин негроидной и европеоидной рас в возрасте 18–30 лет обнаружена достоверная корреляционная связь между МПКТ позвоночника и кумулятивной дозой ОК у лиц европеоидной (но не негроидной) расы. Кумулятивная доза эстрогенов, содержащихся в ОК (мг), была связана с увеличением МПКТ позвоночника (на 4,0%, $p = 0,024$) и ассоциирована со снижением риска низкой МПКТ (нижняя квартиль) в позвоночнике, бедренной кости и всем скелете у пациенток европеоидной расы. При сравнении показателей МПКТ у женщин в зависимости от кумулятивной дозы ОК (самая высокая и самая низкая квартили) показатель ОР составил для поясничного

отдела позвоночника 0,08 (95% ДИ: 0,02–0,46), для бедренной кости – 0,23 (95% ДИ: 0,06–0,87), для всего скелета – 0,37 (95% ДИ: 0,11–1,26). При этом прием ОК не был связан с низкими показателями МПКТ у представительниц негроидной расы.

Несмотря на вышеизложенное, в настоящее время результаты некоторых исследований не подтверждают положительный эффект ГК на показатели МПКТ у молодых здоровых женщин. Так, одномоментные исследования T. Lloyd et al. (2000, 2004) были проведены с использованием количественной компьютерной томографии поясничного отдела позвоночника у 25 женщин, разделенных на две группы: принимавшие ОК (≥ 50 мкг/сут местранола) в течение ≥ 67 мес и не принимавшие их. Достоверных различий между показателями МПКТ в зависимости от приема ОК не выявлено: $160,6 \pm 6,9$ мг/мл в группе контроля и $161,2 \pm 7,4$ мг/мл у женщин, использующих ОК ($p = 0,87$).

G.A. Hawker et al. (2002) провели исследование, в которое вошли 830 женщин, принимавших участие в Nord-Trondelag Health Study (Норвегия, 1995–1997) в возрасте 19–35 лет. Участниц разделили на три группы: пациентки, принимающие ОК в настоящее время, использовавшие ОК в прошлом и никогда не принимавшие их. При помощи однофотонной рентгеновской абсорбциометрии было выявлено, что МПКТ ультрадистального отдела недоминантной лучевой кости достоверно не отличалась в группах и составила $0,386$ г/см² (95% ДИ: 0,380–0,391) в первой; $0,385$ (95% ДИ: 0,381–0,389) во второй и $0,388$ (95% ДИ: 0,378–0,400) в третьей группах.

Подобные результаты подтверждаются и другими одномоментными исследованиями, в которых использовали различные методы изучения состояния костной ткани (I-125-фотонная абсорбциометрия, однофотонная рентгеновская абсорбциометрия лучевой кости и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости). Отсутствие связи между показателями МПКТ и приемом ОК подтверждается и результатами некоторых эпидемиологических исследований (Stevenson J.C. et al., 1989; Murphy S. et al., 1993; Hawker G.A. et al., 2002; Afghani A. et al., 2004; Meyer N.L. et al., 2004). Следует учитывать, что в части из них на фоне отсутствия достоверной разницы между показателями состояния костной ткани были выявлены различия в уровне биохимических маркеров костного ремоделирования в зависимости от приема ГК. Так, в одномоментном исследовании, проведенном P. Garnero et al. (1995), с участием 208 женщин в возрасте 35–49 лет не установлено достоверных отличий между показателями МПКТ у пациенток, когда-либо принимавших ГК и никогда их не использовавших. Вместе с тем было отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции и формирования во всех группах, принимающих контрацептивы, по сравнению с контрольной: остеокальцин – $7,7 \pm 2,7$ и $10,1 \pm 3,1$ нг/мл (-24% ; $p < 0,001$); костноспецифическая щелочная



фосфатаза – $7,5 \pm 2,3$ и $8,8 \pm 2,7$ нг/мл (-15%; $p < 0,003$); С-терминальный пропептид коллагена I типа – $77,2 \pm 93,1$ и $93,1 \pm 31,9$ нг/мл (-17%; $p = 0,001$); пиридинолин – 175 ± 91 и 211 ± 105 мкг/ммоль креатинина (-17%; $p = 0,03$); N-телопептид – $16,2 \pm 5,9$ и $22,5 \pm 9,4$ нмоль эквивалент костного коллагена/ммоль креатинина (-28%; $p < 0,001$).

В другом одномоментном исследовании (Ott S.M. et al., 2001) изучено влияние ГК на маркеры ремоделирования костной ткани в зависимости от вида гормональной контрацепции. Так, было обследовано 227 женщин в возрасте 18-39 лет, которые были распределены на следующие группы: женщины, получающие ОК (53,6% – 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона; 18% – 35 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела или 1 мг эстрадиола диацетата; 13,7% – 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона; 9,7% – 20 мкг ЭЭ и левоноргестрела или норэтиндрона), ДМПА и не использующие ГК (группа контроля). На фоне отсутствия достоверных различий между группами в показателях МПКТ поясничного отдела позвоночника ($1,086 \pm 0,085$ г/см² в группе, использовавшей ДМПА; $1,103 \pm 0,095$ г/см² – ОК; $1,093 \pm 0,090$ г/см² – в контрольной, $p = 0,051$) и всего скелета установлено снижение содержания остеокальцина и N-телопептида у женщин, принимающих ОК, по сравнению с группой контроля, что подтверждает снижение интенсивности костной резорбции. Уровень N-телопептида составил $42,4 \pm 2,3$ нмоль/ммоль креатинина в группе, получающей ДМПА; $26,2 \pm 3,3$ нмоль/ммоль – ОК, и $35,4 \pm 2,9$ нмоль/ммоль – в контрольной (отличия по сравнению с контролем были достоверны во всех группах). Содержание остеокальцина также снижалось, однако различия в группе, использующей ДМПА, и в контрольной были недостоверны, а уровень паратиреоидного гормона не отличался в группах в зависимости от приема ГК.

Ни одно из обнаруженных в литературе четырех РКИ по влиянию ГК на состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста (табл. 4) не подтвердило ее положительного действия на показатели МПКТ, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (Castelo-Branco C. et al., 1998; Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) или компьютерной томографии (Endrikat J. et al., 2004). Однако в трех из них установлено положительное воздействие ОК на показатели костного метаболизма, в частности на уровень маркеров костной резорбции (пиридинолина и дезоксипиридинолина) (Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) и N-телопептида (Endrikat J. et al., 2004). Результаты РКИ, подтверждающих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, в литературных источниках не обнаружено. В проспективных исследованиях, в которых изучали эффект различных режимов ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, также получены неоднозначные результаты (табл. 4).

При изучении биохимических маркеров ремоделирования костной ткани в проспективных исследова-

ниях также продемонстрирован положительный эффект ОК. Так, в 12-месячном проспективном исследовании А.М. Paoletti et al. (2000) приняли участие 30 женщин в возрасте 22-30 лет, которые были разделены на три группы: принимающие 20 мкг ЭЭ и 75 мг гестодена, 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена, и контроль. В результате было установлено снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, использующих ОК, что указывает на снижение темпов костной резорбции.

В другом проспективном исследовании (Kitai E. et al., 1992) биохимические маркеры костного метаболизма были проанализированы у 30 женщин (средний возраст 23,7 года) в зависимости от факта приема ОК. В результате было установлено снижение уровня экскреции кальция по отношению к креатинину мочи в группе, принимающей ОК. Это, по мнению авторов, свидетельствует об уменьшении темпов костной резорбции.

В литературе имеются результаты ряда исследований, доказывающие отрицательное влияние ОК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин. В популяционном мультицентровом одномоментном исследовании Canadian Multicentre Osteoporosis Study (Prior J.C. et al., 2001) были обследованы 524 канадские пациентки в возрасте 25-45 лет (средний возраст 36,3 года), из которых 454 участницы принимали ОК (средний возраст начала приема – 19,8 года, средняя длительность приема – 6,8 года). Для анализа были выделены следующие группы: женщины, когда-либо принимавшие ОК (≥ 3 мес); никогда не использующие ОК (или получавшие их < 3 мес). В результате данного исследования было установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и трохантера у лиц, когда-либо принимавших ОК, по сравнению с пациентками, которые никогда их не использовали, были достоверно ниже. МПКТ ($M \pm SD$) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших ОК, составила $1,03 \pm 0,12$ г/см² по сравнению с $1,07 \pm 0,12$ г/см² (95% ДИ: от -0,07 до -0,001) у тех, кто никогда их не принимал. При этом показатели МПКТ у участниц, использующих ОК в настоящем или в прошлом, не отличались между собой. В ходе исследования не выявлено связи между МПКТ и длительностью приема ОК, а также возрастом начала их приема, что ставит под сомнение возможность положительного воздействия ОК на состояние костной ткани.

Интересными представляются исследования по изучению влияния ОК на состояние костной ткани молодых здоровых женщин в зависимости от уровня их физической активности. Так, в одномоментном исследовании М. Hartard et al. (1997) приняли участие молодые женщины в возрасте 20-35 лет. Они были разделены на четыре группы: длительно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК; длительно занимающиеся физическими упражнениями и долгосрочно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся



Таблица 4. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у молодых здоровых женщин

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. Castelo-Branco et al., 1998	<ul style="list-style-type: none"> • 24-месячное РКИ • 67 женщин в возрасте 19-29 лет • две группы: 35 мкг ЭЭ + 2 мкг ципротерона ацетата (n = 35), 30 мкг ЭЭ + 150 мкг дезогестрела (n = 32) • МИ: ДРА 	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп через 12 и 24 мес наблюдения
C. Nappi et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> • 12-месячное РКИ • 56 женщин в возрасте 22-34 лет • три группы: 20 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 19), 15 мкг ЭЭ + 60 мкг гестодена (n = 18), контроль (n = 19) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче; остеокальцин в крови) 	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп. Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, получавших ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями (p < 0,05)
J. Endrikat et al., 2004	<ul style="list-style-type: none"> • 36-месячное рандомизированное исследование в параллельных группах • 48 женщин в возрасте 20-35 лет • две группы: 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела (n = 25), 20 мкг ЭЭ + 100 мкг левоноргестрела (n = 23) • МИ: количественная компьютерная томография (поясничный отдел позвоночника), БХМ (костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови, N-телопептид в моче) 	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах. Отмечено снижение уровня N-телопептида как в первой, так и во второй группе, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани
C. Nappi et al., 2005	<ul style="list-style-type: none"> • 12-месячное РКИ • 71 женщина в возрасте 22-34 лет • три группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 24), 30 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 24), контроль (n = 23) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (Ca²⁺, остеокальцин в крови; Ca²⁺, пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче) 	Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина в обеих группах, использующих ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани. Кроме того, выявлена тенденция к повышению показателей МПКТ в группе, принимающей ЭЭ + дроспиренон
R.R. Recker et al., 1992	<ul style="list-style-type: none"> • 5-летнее проспективное исследование • 156 женщин, учащих в колледже • три группы: принимающие ОК в настоящем (n = 34), в прошлом (n = 43) и никогда не использовавшие их • МИ: ОФА (лучевая кость), ДФА (позвоночник, весь скелет) 	МПКТ всего скелета (но не МПКТ позвоночника и лучевой кости) положительно коррелировала с приемом ОК (r = 0,31, p = 0,01)
A.B. Berenson et al., 2001	<ul style="list-style-type: none"> • 12-месячное проспективное исследование • 155 бело- и темнокожих женщин-военнослужащих в возрасте 18-33 лет • четыре группы: 35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона (n = 28), 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 35), 150 мг ДМПА (n = 33), контроль (n = 59) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника) 	Отмечено увеличение МПКТ в группе пациенток, принимающих ОК: норэтиндрон – 2,33 ± 0,91 (95% ДИ: 0,53-4,12); дезогестрел – 0,33 ± 0,82 (95% ДИ: от -1,30 до 1,96); ДМПА – -2,74 ± 0,86 (95% ДИ: от -4,44 до -1,05); контроль – -0,37 ± 0,82 (95% ДИ: от -1,98 до 1,25)
C. Elgan et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> • 24-месячное проспективное исследование • 118 женщин в возрасте 18-26 лет • четыре группы: некурящие и не принимающие ОК (n = 35), курящие и не принимающие ОК (n = 9), не курящие и принимающие ОК (n = 57), курящие и принимающие ОК (n = 17) • МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (дезоксипиридинолин в моче) 	Прием ОК нивелирует отрицательное влияние курения на МПКТ. Исходные и конечные показатели МПКТ у женщин, принимающих ОК, были более высокими по сравнению с пациентками, не использующими их. Курение ассоциировано с выраженным отрицательным действием на МПКТ. Показатели МПКТ у лиц с нормальным МЦ, принимающих ОК, были достоверно выше до лечения и по его окончании. МПКТ у женщин с нерегулярным МЦ, использующих ОК, улучшалась под влиянием приема ОК. Уровень дезоксипиридинолина отличался в группах и был ассоциирован с приемом ОК



Продолжение таблицы 4

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
R.B. Mazess, H.S. Barden, 1991	<ul style="list-style-type: none"> • 24-месячное проспективное исследование • 300 женщин в возрасте 20-39 лет • две группы: 50% женщин, принимающих ОК в прошлом или настоящем; 50% женщин, никогда не использовавших ОК • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость) 	Связи между показателями МПКТ и приемом ОК не обнаружено
S.D. Reed et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> • 36-месячное проспективное исследование • 245 женщин в возрасте 18-39 лет • две группы: женщины, принимающие ОК в настоящем (80% 30-35 мкг ЭЭ) (n = 89); контроль (n = 156) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, весь скелет) 	Изменений МПКТ по сравнению с исходными показателями не выявлено
A.B. Berenson et al., 2004	<ul style="list-style-type: none"> • 24-месячное проспективное исследование • 191 женщина в возрасте 18-33 лет • три группы: принимающие ОК (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона или 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела) (n = 86), получающие ДМПА (n = 47), контроль (n = 58) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника) 	Достоверных отличий в МПКТ между пациентками, получающими ОК, и контролем не выявлено. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес по сравнению с исходными данными. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем
A.M. Paoletti et al., 2004	<ul style="list-style-type: none"> • 6-месячное проспективное исследование • 54 женщины в возрасте 20-30 лет • две группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 28), контроль (n = 26) • МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (остеокальцин, костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови; пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче) 	Достоверных изменений показателей МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах не выявлено. В отличие от показателей контроля в группе, получающей ОК, установлено достоверное снижение уровня остеокальцина, костноспецифической щелочной фосфатазы, пиридинолина, дезоксипиридинолина

МИ – методы исследования; БХМ – биохимические методы; ДФА – двухфотонная абсорбциометрия; Ca²⁺ – ионизированный кальций.

физическими упражнениями и длительно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК. Установлено, что наиболее высокими показателями МПКТ были в группе женщин, длительно занимающихся физическими упражнениями ($9,5 \pm 4,3$ года) и краткосрочно принимающих ОК ($1,6 \pm 1,7$ года). Однако в данном исследовании не выявлено положительного эффекта умеренных физических нагрузок у пациенток, длительно занимающихся физическими упражнениями ($10,4 \pm 4,14$ года) и длительно принимающих ОК ($8,2 \pm 4,14$ года). Не обнаружено также достоверных различий показателей во всех исследуемых сегментах скелета у женщин, краткосрочно занимающихся физическими упражнениями и длительно или краткосрочно принимающих ОК. В результате этого авторами сделан вывод о том, что прием ОК приводит к ослаблению положительного эффекта занятий физическими упражнениями.

В ретроспективном исследовании M. Hartard et al. (2004) проанализировано состояние костной ткани у 69 женщин-атлетов в возрасте 18-35 лет, занимаю-

щихся различными видами спорта, направленными на тренировку выносливости организма. В первую группу вошли пациентки, принимавшие ОК (> 3 лет в возрасте < 22 лет или > 50% времени после наступления менархе в возрасте 22-35 лет). Вторую группу составили женщины, которые не использовали ОК (контроль). В результате данного исследования выявлено, что показатели МПКТ у женщин, получающих ОК, были на 7,9% ниже в поясничном отделе позвоночника и на 8,8% – в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с контролем ($p < 0,01$ для обоих показателей). По данным пошагового регрессионного анализа, авторами было установлено, что раннее начало приема ОК приводит к потере МПКТ у здоровых женщин-атлетов.

В 24-месячном проспективном исследовании D.V. Burr et al. (2000) изучено влияние приема ГК и физических упражнений на состояние костной ткани у 123 молодых здоровых женщин в возрасте 18-31 года. Для анализа все участницы были распределены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями и



принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (3 занятия в неделю аэробными и анаэробными упражнениями в течение 2 лет) и не принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ. В результате данного исследования установлено, что только прием ОК или только занятия физическими упражнениями связаны с угнетением нормального увеличения МПКТ шейки бедренной кости у женщин в данном возрастном периоде, однако их комбинация имеет менее выраженное отрицательное влияние на состояние костной ткани. Через 24 мес наблюдения у пациенток, не использующих ОК и не занимающихся физическими упражнениями, отмечено наиболее выраженное увеличение МПКТ ($2,07 \pm 2,09\%$) и низкий индекс переломов ($8,03 \pm 2,03\%$). У участниц, занимающихся физическими упражнениями и не принимающих ОК, выявлено наиболее выраженное снижение всех изучаемых показателей, тогда как их значения у пациенток, которые использовали ОК, независимо от занятий физическими упражнениями, были средними.

В другом проспективном исследовании (Weaver С.М. et al., 2001), в котором приняли участие 179 женщин в возрасте 18-31 года, также оценивали эффект сочетанного приема ОК и умеренных физических нагрузок на состояние костной ткани. Как и в предыдущем исследовании участницы были распределены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями, но принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (занятия со скакалкой в течение 60 мин/нед) и принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ОК (≤ 50 мкг ЭЭ). В результате данного исследования выявлено, что положительная динамика показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, занимающихся физическими упражнениями, была более выраженной через 6 и 24 мес наблюдения по сравнению с пациентками, не занимающимися физическими упражнениями. У участниц, использующих ОК, биохимические показатели ремоделирования костной ткани были ниже в начале исследования и по истечении срока наблюдения снижались более выраженно по сравнению с таковыми у лиц, не принимающих ОК. МПКТ поясничного отдела позвоночника снижалась у пациенток, занимающихся упражнениями и получающих ОК, через 6 мес и оставалась достоверно более низкой через 2 года наблюдения по сравнению с теми, кто не занимался физическими упражнениями и принимал ОК.

При сравнении влияния двух различных гестаген-содержащих ГК (ДМПА и норплант) на состояние костной ткани у женщин в возрасте 20-45 лет в рандомизированном 6-месячном исследовании (Naessen T. et al., 1995) обнаружено, что МПКТ проксимального отдела предплечья увеличивалась на $2,94\%$ ($p = 0,006$) по сравнению с исходными данными у

пациенток, использующих норплант. В то же время у лиц, получающих ДМПА, эти значения достоверно не изменялись ($-0,41\%$, $p > 0,05$). Через 6 мес наблюдения различия показателей МПКТ проксимального и дистального отделов предплечья в группах были достоверными и составили $3,4\%$ (95% ДИ: $1,3-5,5$; $p = 0,03$) и $4,1\%$ (95% ДИ: $1,3-9,6$; $p = 0,08$) соответственно. Изменения МПКТ коррелировали с динамикой биохимических маркеров костного ремоделирования. Так, в группе, использующей норплант, установлено повышение активности и уровня маркеров формирования костной ткани – щелочной фосфатазы и остеокальцина: $1,88-2,26$ мккат/л ($p = 0,004$) и $1,22-3,05$ мкг/л ($p = 0,007$) соответственно. Авторами сделан вывод о том, что прием левоноргестрела в виде подкожного имплантата норпланта положительно влияет на состояние костной ткани, а применение ДМПА не оказывает какого-либо воздействия.

В мультицентровом одномоментном исследовании (Petitti D.V. et al., 2000) с участием 2474 женщин в возрасте 30-34 лет, среди которых 350 получали когда-либо ДМПА, 610 – левоноргестрел, а 695 составили контрольную группу, выявлено, что МПКТ лучевой кости была достоверно ниже в группе, использующей краткосрочно ДМПА или левоноргестрел, по сравнению с показателями контроля. Однако не установлено достоверных различий показателей МПКТ в группах между пациентками, принимавшими ГК в прошлом (≥ 4 лет) и никогда не использовавшими их.

В одномоментном исследовании P. Wanichsetakul et al. (2002), проведенном с участием 155 молодых здоровых женщин в возрасте 30-34 лет, доказано, что на фоне отсутствия достоверных различий показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, по сравнению с контролем наблюдается достоверное ухудшение показателей в группе, получающей ДМПА (минимальная длительность приема 24 мес) – $1,031 \pm 0,090$ по сравнению с $1,096 \pm 0,116$ г/см² ($p = 0,007$). Однако во всех других измеряемых участках (шейка бедренной кости, треугольник Варда, трохантер, лучевая и локтевая кость) показатели в группе, использующей ДМПА, не отличались от таковых в контрольной.

В 24-месячном проспективном исследовании (Berenson A.V. et al., 2001, 2004) с участием 191 женщины в возрасте 18-33 лет проведена сравнительная оценка влияния различных видов гормональной контрацепции (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона; 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела; ДМПА) по сравнению с пациентками, не получавшими ГК. Через 12 мес наблюдения отмечено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе лиц, принимающих ОК, и ее уменьшение у женщин, получающих ДМПА: норэтиндрон – $+2,33 \pm 0,91$ г/см² (95% ДИ: $0,53-4,12$), дезогестрел – $+0,33 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от $-1,30$ до $1,96$), ДМПА – $-2,74 \pm 0,86$ г/см² (95% ДИ: от $-4,44$ до $-1,05$), контроль – $-0,37 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от $-1,98$ до $1,25$). За



24 мес наблюдения не выявлено достоверных различий показателей МПКТ у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. В то же время установлено достоверное снижение значения МПКТ на 5,7% в группе, использовавшей ДМПА, по сравнению с контролем, с потерей 3,2% в период между 12 и 24 мес. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем, а у женщин, использующих ДМПА, за 24 мес наблюдения – достоверно более выражены по сравнению с остальными группами.

Таким образом, результаты большинства существующих исследований подтверждают положительное воздействие ГК на показатели МПКТ и биохимические маркеры костного ремоделирования. Отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани или же отсутствие какого-либо эффекта может быть связано с видом или способом введения контрацептива, что требует проведения дальнейших исследований.

Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде

При анализе влияния ОК на показатели костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде положительный эффект их приема доказан как в рандомизированных (Volpe A. et al., 1997), так и в проспективных (Shargil A.A. 1985; Gambacciani M. et al., 1994, 2000) и одномоментных (Enzelsberger H. et al., 1988; Turpurainen M. et al., 1994; Masaryk P. et al., 1998) исследованиях. Однако существуют данные, которые ставят под сомнение положительное воздействие ОК на показатели МПКТ (Volpe A. et al., 1993; Fortney J.A. et al., 1994; Beksinska M.E. et al., 2005). Исследований, результаты которых свидетельствуют об отрицательном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе, в доступных литературных источниках нами не выявлено.

Единственное обнаруженное 36-месячное рандомизированное сравнительное исследование, касающееся влияния ОК на состояние костной ткани, было проведено с участием 17 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 46-53 лет (Volpe A. et al., 1997). В результате было выявлено достоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, тогда как в контрольной установлено достоверное их снижение.

Положительный эффект ОК продемонстрирован в одномоментном мультицентровом исследовании, в которое вошли 2038 женщин (98 в пери- и 1940 в постменопаузальном периоде), участвовавших в исследовании EVOS (Masaryk P. et al., 1998). У пациенток, принимавших ОК (18,3%), отмечено повышение (на 0,029 г/см²) показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с таковыми у лиц, никогда не использовавших ГК.

В другом одномоментном исследовании (Turpurainen M. et al., 1994) обследовали 3222 женщины в перименопаузальном периоде. Из них 29% – когда-либо в прошлом использовали ОК (содержащие 50 мкг и меньше ЭЭ), 7,4% – принимали их в течение более 6 лет. Средний возраст участниц составил 53,4 года. В ходе исследования установлены слабо выраженные, однако статистически достоверные различия показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими ($1,13 \pm 0,16$ г/см² и $1,12 \pm 0,16$ г/см² соответственно; $p = 0,014$). В одномоментном исследовании H. Enzelsberger et al. (1988) также показано, что прием ОК в течение более 10 лет ассоциирован с увеличением МПКТ.

Изучению влияния приема ОК на состояние костной ткани посвящено также одномоментное исследование в параллельных группах (Ulrich C.M. et al., 1996), проведенное с участием 25 пожилых женщин (средний возраст – 72 года) и 25 их дочерей, находившихся в перименопаузальном периоде (средний возраст – 41 год). В данном исследовании не установлено достоверных отличий показателей МПКТ аксиального и периферического скелета у пациенток в зависимости от факта приема ГК. Значения МПКТ у пожилых женщин положительно коррелировали с уровнем потребления кальция после 60 лет, массой тела, применением заместительной гормональной терапии на момент исследования и фактом использования ОК в прошлом, а МПКТ аксиального скелета – с показателями массы тела и приемом ОК в анамнезе.

Однако имеются данные, свидетельствующие о слабом, недостоверном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде. Так, в исследовании, проведенное J.A. Fortney et al. (1994), вошли 352 пациентки в перименопаузальном периоде в возрасте 40-54 лет, которые были разделены на две группы: принимавшие когда-либо ОК и никогда не принимавшие их. Было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ позвоночника у лиц, использующих ОК в течение более длительного времени и применяющих их в недавнем прошлом, по сравнению с женщинами, никогда не получавшими ОК. Отсутствие положительного эффекта приема ОК подтверждают и данные других исследований (Beksinska M.E. et al., 2005).

Результаты большинства существующих проспективных исследований все же свидетельствуют о положительном влиянии приема ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе. В 36-месячном проспективном исследовании приняли участие 200 пациенток в перименопаузальном периоде в возрасте 41-49 лет (Shargil A.A., 1985), которые принимали трехфазный ОК, содержащий ЭЭ и левоноргестрел. В результате достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника не выявлено. При этом в контрольной группе



отмечено их снижение на 6%. Кроме того, в двухлетнем проспективном исследовании с участием 37 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 45-48 лет (Volpe A. et al., 1993), принимающих 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 8%.

Значительный интерес представляет собой серия 24-месячных проспективных кальций-контролируемых исследований, проведенных M. Gambacciani. Так, при обследовании 32 женщин в перименопаузальном периоде с олигоменореей, получающих 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена или 500 мг ионизированного кальция (Gambacciani M. et al., 1994), выявлено достоверное повышение показателей МПКТ лучевой кости у пациенток, принимающих ОК, по сравнению с группой, использующей препарат кальция. У женщин с олигоменореей, несмотря на дополнительный прием кальция (500 мг/сут), на фоне достоверного ($p < 0,001$) повышения уровня биохимических маркеров костного ремоделирования отмечено достоверное уменьшение МПКТ (-3,4% за 24 мес; $p < 0,001$). Вместе с тем у лиц, принимающих низкодозированные ОК, выявлено достоверное снижение биохимических показателей костного метаболизма и незначительно выраженное, однако достоверное увеличение МПКТ (+1,71%, $p < 0,01$).

В другом 24-месячном проспективном кальций-контролируемом исследовании (Gambacciani M. et al., 1994) приняли участие 90 женщин в перименопаузальном периоде (27 – с нормальным МЦ, 54 – с олигоменореей), которые принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, или препараты кальция. В результате также было выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, использующих ОК, и их снижение в группе, получающей кальций. У лиц с олигоменореей, принимающих препараты кальция, установлено снижение уровня гидроксипролина в моче и остеокальцина в сыворотке крови параллельно с достоверным уменьшением МПКТ позвоночника ($p < 0,0001$). В то же время у пациенток, получавших ОК, при отсутствии достоверной динамики уровня остеокальцина отмечено снижение показателей суточной экскреции гидроксипролина на фоне достоверного ($p < 0,001$) увеличения МПКТ поясничного отдела позвоночника.

Еще одно проспективное кальций-контролируемое исследование, продолжавшееся в течение двух лет, было посвящено изучению эффективности дезогестрелсодержащего ОК (Gambacciani M. et al., 2000) у 55 здоровых женщин в перименопаузальном периоде (18 с нормальным МЦ, 37 с олигоменореей), получавших 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела. В результате было выявлено, что у пациенток, принимающих ОК, отмечено достоверное повышение показателей МПКТ шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными и их снижение в шейке бедренной кости, треугольнике Варда и трохантере у женщин, принимающих препараты каль-

ция. У пациенток с сохраненным МЦ не отмечено изменений его длительности, уровня гипоталамо-гипофизарных гормонов, показателей биохимических маркеров костного ремоделирования и МПКТ бедренной кости. Установлено, что у женщин с олигоменореей, использующих только препараты кальция, отмечается увеличение длительности МЦ со снижением уровня эстрадиола и повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное увеличение суточной экскреции гидроксипролина и повышение содержания остеокальцина в сыворотке крови на фоне достоверного снижения показателей МПКТ бедренной кости ($p < 0,05$). У пациенток, принимающих ОК, уровни остеокальцина в крови и суточной экскреции гидроксипролина достоверно снижались ($p < 0,05$) на фоне достоверного увеличения ($p < 0,05$) МПКТ бедренной кости. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что прием ОК в перименопаузальном периоде может способствовать предотвращению ускорения костного метаболизма и увеличивать МПКТ бедренной кости, оказывая влияние на регуляцию оварио-менструальной функции женщины.

Существует мнение, что назначение ДМПА в перименопаузальном периоде связано с низкими показателями МПКТ у женщин в постменопаузе, поскольку даже при отмене препарата до наступления менопаузы МПКТ не может самостоятельно восстановиться в этом возрастном периоде, для которого характерна хотя и медленная, но все же прогрессирующая потеря костной массы.

Результаты одномоментных и проспективных исследований, проведенных с участием женщин в перименопаузальном периоде, показали, что использование ДМПА связано с уменьшением МПКТ, которое, однако, нивелируется после прекращения приема препарата.

При обследовании 346 женщин в постменопаузальном периоде (Orw-Walker V.J. et al., 1998), часть из которых в перименопаузе получала ДМПА (средний возраст начала приема – 41 год, средняя длительность приема – 3 года), не обнаружено достоверных отличий МПКТ во всех измеряемых с помощью ДРА регионах у пациенток, использующих ДМПА, по сравнению с контролем. Не выявлено связи между МПКТ и длительностью применения ДМПА, возрастом прекращения или временем, прошедшим с момента прекращения использования ДМПА, и наступлением менопаузы.

Таким образом, большинство исследователей придерживается мнения о том, что прием ГК в перименопаузе, особенно у женщин с олигоменореей, снижает скорость потери костной ткани и оказывает положительное влияние на показатели МПКТ. Однако при назначении этой группы препаратов в перименопаузе следует учитывать их воздействие на липидный и углеводный обмен, систему коагуляции и фибринолиза, что требует индивидуализированного подхода.



Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин с нарушениями оварио-менструального цикла и пищевого поведения

Согласно существующим в настоящее время классификациям, длительность нормального МЦ составляет 25-34 дня. При его продолжительности более 35 дней регистрируется олигоменорея, а при отсутствии менструации в течение 3 мес и более (после предшествующего регулярного МЦ) – вторичная аменорея.

В настоящее время существует достаточно исследований, посвященных изучению влияния ГК на состояние костной ткани у женщин с олиго- и аменореей различного генеза. Результаты большинства из них, в т.ч. рандомизированных (Hergenroeder A.C. et al., 1997; Castelo-Branco C. et al., 2001) и проспективных (De Cree C. et al., 1988; Gulekli B. et al., 1994; Naenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004), свидетельствуют о положительном влиянии ГК на показатели МПКТ, а также на биохимические маркеры костного ремоделирования (Grinspoon S.K. et al., 2003). Однако при анализе литературных данных выявлены одно рандомизированное (Gibson J.H., 1999) и одно проспективное сравнительное исследование (Gremion G. et al., 2001), результаты которых указывают на отсутствие подобного эффекта. Исследований, демонстрирующих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у больных аменореей, в доступных литературных источниках не выявлено.

Во всех исследованиях при сравнении МПКТ у женщин с олиго- или аменореей и здоровых пациенток обнаружено, что показатели МПКТ у больных аменореей достоверно ниже (Gulekli B. et al., 1994; Naenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004).

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14-28 лет изучали состояние костной ткани в зависимости от вида получаемого контрацептива. Пациентки принимали ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона либо 10 мг медроксипрогестерона, либо плацебо. Установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, использующей ОК, были достоверно выше в сравнении с результатами в группах, принимающих медроксипрогестерон или плацебо, однако значения МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех трех группах. Через 12 мес исследования у пациенток, получавших медроксипрогестерон, не выявлено достоверных изменений МПКТ во всех измеряемых сегментах скелета.

Другое 12-месячное РКИ (Castelo-Branco C. et al., 2001) проводили с участием 64 женщин с олигоменореей гипоталамического происхождения в возрасте 19-35 лет, разделенных на три группы в зависимости от вида лечения: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела, 20 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела и контроль. В ре-

зультате было установлено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в обеих группах, принимающих ОК (в первой – на 2,4%; во второй – на 2,5%), и снижение показателей в контрольной группе (1,2%; $p < 0,05$). Уровень кальция, фосфатов и остеокальцина в сыворотке крови достоверно снижался в группах, получавших ОК, тогда как в контрольной динамике показателей через 12 мес наблюдения не выявлено.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 3-месячном исследовании, проведенном с участием 45 женщин с гипоталамической аменореей в возрасте 18-40 лет (Grinspoon S.K. et al., 2003), обследуемые были разделены на следующие группы: пациентки, принимающие трехфазный ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и норгестимата, и получающие плацебо. У женщин, использующих ОК, по сравнению с плацебо установлено достоверно более выраженное снижение уровня N-телопептида ($M \pm SD$: $-13,4 \pm 13,4$ и $1,2 \pm 23,8$ нмоль эквивалента костного коллагена/ммоль креатинина; $p = 0,001$), дезоксиридинолина ($-1,2 \pm 2,9$ и $-0,5 \pm 1,5$ нмоль/ммоль креатинина; $p = 0,02$), костноспецифической щелочной фосфатазы ($-5,1 \pm 3,5$ и $-0,4 \pm 3,1$ нг/мл; $p < 0,001$), остеокальцина ($-5,9 \pm 3,6$ и $-2,9 \pm 3,7$ нг/мл; $p = 0,016$) и пропептида проколлагена I типа ($-35,2 \pm 44,6$ и $-0,2 \pm 30,0$ нг/мл; $p = 0,025$).

Также было проведено 18-месячное РКИ с участием 34 женщин-атлетов с олиго- и аменореей (Gibson J.H., 1999), принимающих эстрогены (1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола с 1-го по 12-й день МЦ; 1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола + 1 мг норэтистерона ацетата с 13-го по 22-й день; 0,5 мг эстриола + 1 мг эстрадиола с 23-го по 28-й день) + 1000 мг кальция карбоната. Контрольную группу составили пациентки, не получавшие какого-либо лечения. В результате было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ по сравнению с исходными в группе, принимающей эстрогены.

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14-28 лет проводили сравнительную оценку влияния приема 10 мг медроксипрогестерона ацетата и других ОК на состояние костной ткани. Так, было выявлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, принимающей ОК, были достоверно выше по сравнению с результатами в группе медроксипрогестерона ацетата и плацебо, а показатели МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех группах. Вместе с тем за время наблюдения не установлено достоверных изменений во всех измеряемых участках скелета в группе, получавшей медроксипрогестерон.

В таблице 5 представлены результаты существующих проспективных исследований, в которых изучали влияние ОК на состояние костной ткани у женщин с олиго-/аменореей.



Нервная анорексия (НА) — это нарушение пищевого поведения, которое обычно манифестирует в подростковом и юношеском возрасте, характеризуется увлечением различными диетами, что приводит к потере массы тела, и часто сопровождается чрезмерными физическими упражнениями, усиленным желанием уменьшить вес и боязнью ожирения. У части пациентов периоды голодания перемежаются с периодами нормального питания. Риск развития этого заболевания среди молодых женщин составляет от 0,3 до 1%, при этом отмечается более высокая частота доклинической НА.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о воздействии ГК на состояние костной ткани у женщин с НА. Результаты большинства исследований, в т.ч. рандомизированных (Klibanski A. et al., 1995; Gordon C.M. et al., 2002; Munoz M.T. et al., 2002; Golden N.H. et al., 2002; Grinspoon S. et al., 2002), свидетельствуют об отсутствии какого-либо влияния ГК на состояние костной ткани у данной категории пациенток, и только некоторые из них подтверждают их положительный эффект (Seeman E. et al., 1992; Karlsson M.K. et al., 2000).

Так, в одномоментном исследовании (Seeman E. et al., 1992) с участием 117 пациенток с первичной и вторичной аменореей, а также здоровых женщин (контроль), разделенных на группы в зависимости от приема ОК, установлено, что исходные значения МПКТ были достоверно выше у здоровых участниц по сравнению с соответствующими показателями у больных НА. МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, принимающих ОК в течение $31,8 \pm 8,3$ мес, была достоверно выше по сравнению с женщинами, не использующими их ($1,14 \pm 0,05$ и $1,02 \pm 0,02$ г/см² соответственно; $p < 0,02$), но ниже, чем в группе контроля ($1,14 \pm 0,05$ и $1,27 \pm 1,02$ г/см², $p < 0,01$). В то же время достоверной динамики показателей МПКТ шейки бедренной кости под влиянием приема ОК не выявлено.

В другом одномоментном исследовании (Karlsson M.K. et al., 2000) приняли участие 366 женщин, среди которых были больные НА, принимающие и не принимающие ОК, а также пациентки с диагнозом НА в прошлом и здоровые женщины (контроль). В ходе исследования также выявлено, что показатели МПКТ у здоровых участниц были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных НА. Снижение показателей МПКТ позвоночника и бедренной кости у пациенток с НА, не принимающих ОК, составило соответственно $-1,0 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,001$) и $-0,3 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,05$). Уменьшение МПКТ у женщин с НА, принимающих ОК, было менее выражено в поясничном отделе позвоночника ($-0,6 \pm 0,1$ SD; $p < 0,001$), но не в шейке бедренной кости ($-0,4 \pm 0,2$ г/см²; $p < 0,05$). У пациенток с НА, не принимающих ОК, МПКТ позвоночника и шейки бедренной кости составила $-1,6 \pm 0,1$ и $-1,1 \pm 0,1$ SD ($p < 0,001$). Менее выраженное снижение отмечено в группе, получавшей эстрогены: $-1,2 \pm 0,2$ и $-0,6 \pm 0,2$ SD ($p < 0,001$). Наименьшее снижение показателей

установлено у женщин с диагнозом НА в анамнезе: $-0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) и $-0,5 \pm 0,2$ SD ($p < 0,05$).

Результаты существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований, в которых изучали влияние ГК на состояние костной ткани у пациенток с НА, свидетельствуют об отсутствии какого-либо эффекта. В 18-месячном проспективном РКИ А. Klibanski et al. (1995) приняли участие 48 женщин в возрасте 16-42 лет с НА, разделенных на три группы: получавшие 0,625 мг премарина и 5 мг провера, 35 мкг ЭЭ и контроль. В результате не было обнаружено достоверных изменений МПКТ в группе, принимавшей эстрогены, по сравнению с показателями группы контроля. В то же время было выявлено повышение показателей МПКТ на 4,0% у пациенток с исходно низкой массой тела (менее 70% от оптимальной), получавших эстрогены, тогда как у женщин из контрольной группы с исходно низкой массой тела (менее 70%), напротив, установлено уменьшение МПКТ на 20,1%. У участниц контрольной группы с самостоятельным восстановлением менструальной функции и исходными показателями массы тела более 70% от оптимальной отмечено увеличение МПКТ на 19,3%.

Другое 12-месячное рандомизированное проспективное сравнительное исследование (Gordon C.M. et al., 2002) было проведено с участием 51 женщины в возрасте 14-28 лет с НА. Все пациентки принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,1 мг левоноргестрела или 50 мг дегидроэпиандростерона. В ходе исследования установлено достоверное увеличение МПКТ всего скелета (+1,7%), недостоверное увеличение МПКТ позвоночника и снижение экскреции N-телопептида ($p < 0,05$) с мочой у участниц обеих групп, а также транзитное достоверное повышение уровня костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина (маркеров формирования костной ткани) на 6-м и 9-м месяце исследования у пациенток первой группы.

Влияние ГК изучали еще в одном 9-месячном рандомизированном проспективном исследовании (Grinspoon S. et al., 2002) с участием 60 женщин с НА. Пациентки были разделены на четыре группы: принимающие ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона; 30 мкг/кг рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста I (РЧИПФР-I); 30 мкг/кг РЧИПФР-I, 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона, а также контроль (плацебо РЧИПФР-I, без ОК). Достоверного влияния ОК на показатели МПКТ во всех исследуемых с помощью ДРА участках скелета авторами не выявлено.

В 36-месячном проспективном исследовании с участием 50 женщин с НА в возрасте 13-21 года (Golden N.H. et al., 2002), получавших трехфазный ОК (35 мкг ЭЭ и норгестимат), монофазные ОК (35 мкг ЭЭ и 0,25 мг норгестимата, 30 мкг ЭЭ и 0,3 мг норгестрела, 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона, 30 мкг ЭЭ и 0,15 мг левоноргестрела, 20 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела) или не принимавших ОК (контроль), выявлено, что исходные показатели МПКТ



Таблица 5. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у женщин с олиго- и аменореей

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. De Cree et al., 1988	<ul style="list-style-type: none"> 8-месячное проспективное исследование 11 женщин-спортсменок с нарушением МЦ в возрасте 18-29 лет две группы: 50 мкг ЭЭ + 2 мг ципротерона ацетата (n = 7), контроль (n = 4) МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость) 	Выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника (M ± SD) на $9,5 \pm 2,45\%$ в группе, принимавшей ОК, тогда как показатели кортикальной компьютерной томографии лучевой кости достоверно не изменились
B. Gulekli et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> 36-месячное проспективное исследование 85 женщин с аменореей в прошлом (n = 33) или в настоящее время (n = 52) в возрасте 17-40 лет средняя длительность аменореи 46,5 мес (8 мес – 21 год) женщины, получавшие синтетические эстрогены (10-50 мкг ЭЭ) (n = 40); натуральные эстрогены (премарин или эстрадиола валерат) (n = 10); 50 мг трансдермального эстрадиола (n = 8); бромкриптин (n = 9); диетотерапию, направленную на прибавку массы тела (n = 6); контроль (n = 12) МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника) 	Обнаружено увеличение МПКТ у всех пациенток, получавших лечение, однако в группе, применявшей диетотерапию, оно было наиболее выражено на фоне клинически недостоверного снижения показателей в контрольной группе. Исходные значения МПКТ (M ± SD) у женщин с аменореей были низкими и составляли $0,85 \pm 0,10$ г/см ² , однако после $19,6 \pm 7,5$ мес лечения они достоверно повысились до $0,89 \pm 0,10$ г/см ² (p < 0,0005), что соответствовало увеличению костной массы на 2,1% в год (95% ДИ: 1,5-2,8)
W. Haenggi et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> 24-месячное проспективное исследование 21 женщина с аменореей гипоталамического или яичникового происхождения, 123 здоровые женщины (контроль) в возрасте 18-45 лет две группы: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 15), контроль (n = 123) МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости) 	Исходные показатели МПКТ были ниже у женщин с аменореей по сравнению со здоровыми пациентками и составляли 85% (p < 0,0001) от показателя контроля в позвоночнике, 92% (p < 0,02) – в шейке бедренной кости, 90% (p < 0,03) – в треугольнике Варда, 92% (p < 0,0001) – в диафизе большеберцовой кости и 92% (p < 0,03) – в ее эпифизе. У лиц, принимающих ОК, установлено достоверное увеличение МПКТ (от 0,2 до 2,9%) в поясничном отделе позвоночника (p < 0,0012), треугольнике Варда (p < 0,033)
D.C. Cumming, 1996	<ul style="list-style-type: none"> 24-месячное проспективное исследование 13 женщин, занимающихся бегом, с аменореей в возрасте 23-34 лет три группы: 0,0625 мг конъюгированных эстрогенов (n = 6), 50 мкг трансдермального эстрадиола (n = 2), контроль (n = 5) МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости, треугольник Варда) 	Установлено достоверное увеличение МПКТ (M ± SEM) позвоночника ($8,0 \pm 1,2\%$) и шейки бедренной кости ($4,1 \pm 0,3\%$) в группе, получающей эстрогены. Статистически недостоверное (менее 2,5%) уменьшение МПКТ позвоночника и бедренной кости наблюдалось в контрольной группе
A. Rickenlund et al., 2004	<ul style="list-style-type: none"> 10-месячное проспективное исследование 38 участниц: 26 атлетов (13 с нормальным МЦ, 13 с олигоаменореей); 12 женщин в возрасте 16-35 лет, не занимающихся спортом, с нормальным МЦ каждая группа получала 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, весь скелет) 	В результате исследования отмечено увеличение МПКТ всего скелета у больных олиго-/аменореей с $1,14 \pm 0,08$ до $1,16 \pm 0,07$ г/см ² ; p < 0,05 (в наибольшей степени выражено у пациенток с исходно низкими показателями); увеличение МПКТ (M ± SD) бедренной кости у женщин с нормальным МЦ с $1,31 \pm 0,07$ до $1,33 \pm 0,07$ г/см ² ; p < 0,05 (возможно, связанное с физической нагрузкой) и недостоверное повышение показателей МПКТ в позвоночнике в обеих группах. Достоверных изменений в контроле не выявлено
G. Gremion et al., 2001	<ul style="list-style-type: none"> 12-месячное проспективное исследование 30 женщин, занимающихся бегом на длинные дистанции, в возрасте 19-37 лет три группы: женщины, принимающие ОК; 10 пациенток, не получающих ОК, с нормальным МЦ; 11 – не использующих ОК, с олиго- или аменореей, длящейся более 12 мес МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, середина бедренной кости), БХМ (остеокальцин) 	У больных олиго-/аменореей установлено достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с женщинами с нормальным МЦ и пациентками, получающими ОК ($-0,49 \pm 0,012$; $-0,001 \pm 0,013$ и $0,014 \pm 0,012$ г/см ² соответственно; p < 0,005). При этом динамики показателей МПКТ во всех изучаемых сегментах в группе, принимающей ОК, не установлено. Отмечены более низкие показатели уровня остеокальцина у женщин, которые использовали ОК, по сравнению с двумя другими группами



у пациенток с НА были ниже по сравнению с референтной базой молодых женщин. При анализе динамики показателей МПКТ после приема ОК не отмечено достоверных изменений МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп, получающих ОК, или в контрольной группе.

Результаты еще одного 12-месячного проспективного исследования, в которое вошли женщины, принимающие ОК, содержащий 50 мкг ЭЭ и 0,5 мг норгестрела (Munoz M.T. et al., 2002), не подтвердили достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными данными.

Гормональная контрацепция и риск остеопоротических переломов

Немногочисленные литературные данные, касающиеся риска переломов у пациенток, использующих препараты гормональной контрацепции, также противоречивы. В проспективном исследовании С. Соорер et al. (1993) впервые изучена связь между приемом ОК и риском развития переломов среди 46 000 женщин, принимавших участие в Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study в течение 482 083 человеко-лет наблюдения. В данном исследовании показано, что риск переломов был ниже у многожизненных, некурящих пациенток, а также у лиц с низкими социально-экономическими условиями жизни. С учетом данных факторов установлено, что женщины, принимавшие когда-либо таблетированные ОК, имели достоверно более высокий риск переломов по сравнению с участницами исследования, не получавшими ОК (ОР = 1,20; 95% ДИ: 1,08-1,34). Однако при анализе частоты переломов предплечья достоверного влияния ОК не отмечено.

Подобные результаты получены в другом проспективном исследовании, проведенном М. Vessey et al. (1998), в котором изучали частоту переломов различной локализации у 17 032 женщин, принимавших участие в Oxford-Family Planning Association contraceptive study с 1968 по 1994 г. (310 000 человеко-лет). У 1308 участниц зарегистрирован по крайней мере один перелом за период наблюдения. Наиболее частыми были переломы лучевой, локтевой, тарзальной и метатарзальной костей и лодыжки. При анализе всех случаев переломов было установлено достоверное повышение ($p = 0,001$) их риска при увеличении длительности приема ОК. Наиболее высокий риск переломов (1,3; 95% ДИ: 1,1-1,5) отмечен у пациенток, принимающих ОК на момент обследования или в недавнем прошлом. Кроме того, выявлено повышение риска переломов в целом на 20% у лиц, принимавших ОК когда-либо, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали их.

В исследовании Р. Vestergaard et al. (2006) вошли 64 548 пациенток, получивших переломы в 2000 г. Все они принимали ОК с 1996 по 2000 г. Кроме того, в исследовании участвовала еще 193 641 женщина

без переломов в анамнезе. Предварительный анализ результатов показал, что использование ОК в низких дозах ассоциировано с незначительным повышением риска переломов. Однако при стандартизации групп по ряду факторов (прием каких-либо других медикаментов, количество беременностей, предшествующие переломы, другие заболевания и ряд социальных факторов) не обнаружено возрастания риска переломов ни в одной из групп независимо от дозы приема ОК.

В популяционном исследовании случай-контроль, проведенном К. Michaelsson et al. (1999), изучали частоту переломов бедренной кости у шведских женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 50-81 года, используя почтовый и телефонный опросы. Среди исследуемых 130 (11,6%) участниц в основной группе и 562 (19%) в контрольной когда-либо принимали ОК, что было связано со снижением частоты переломов бедренной кости на 25% (ОР = 0,75; 95% ДИ: 0,59-0,96). У пациенток, получающих ОК в высоких дозах (эквивалент ≥ 50 мкг ЭЭ в таблетке), риск развития переломов бедренной кости был на 44% ниже по сравнению с женщинами, которые никогда их не использовали (0,56; 95% ДИ: 0,42-0,75). В данном исследовании не выявлено различий в частоте переломов в зависимости от длительности применения ОК и времени, прошедшего с момента окончания их приема. Вместе с тем при сравнении показателей с данными пациенток, никогда не использовавших ОК, установлено, что риск развития переломов зависел от возраста: ОР = 0,69 (0,51-0,94) для лиц, принимающих ОК после 40 лет; 0,82 (0,57-1,16) для женщин, получавших ОК в 30-39 лет и 1,26 (0,76-2,09) для лиц моложе 30 лет.

ВОЗ 20-21 июня 2005 г. в Женеве провела согласительное совещание, в ходе которого была выполнена оценка существующих данных о связи между приемом препаратов гормональной контрацепции и состоянием костной ткани. В результате этого появились рекомендации ВОЗ касательно безопасности применения различных групп ГК в отношении костной ткани (www.who.int/reproductive-health). Основные положения данного документа изложены ниже.

Комбинированные методы контрацепции

- Прием КОК оказывает незначительное, клинически недостоверное влияние на костную ткань.
- При приеме ОК у девушек подросткового возраста могут наблюдаться более низкие показатели МПКТ, чем у их сверстниц, не использующих ОК. В то же время у женщин в перименопаузальном периоде показатели МПКТ несколько выше по сравнению с женщинами, не принимающими ОК.
- Имеется ограниченное количество исследований, в которых изучали частоту переломов у женщин, использующих ОК, и их результаты противоречивы. Данных о влиянии других форм комбинированной контрацепции (инъекционной, кожной, внутривлагалищной и др.) недостаточно или их не существует вообще.



Гестагенные контрацептивы

- Имплантаты, содержащие левоноргестрел, не оказывают отрицательного влияния на показатели МПКТ.
- Другие низкодозированные гестагенные контрацептивы (таблетки, другие имплантаты и внутриматочные системы, содержащие левоноргестрел) не обладают отрицательным воздействием на МПКТ, хотя данные относительно их безопасности в отношении костной ткани ограничены.
- Использование ДМПА у женщин приводит к гипоэстрогении. Результаты некоторых исследований подтверждают отрицательное влияние ДМПА на показатели МПКТ. Применение ДМПА у лиц, не достигших пика костной массы, задерживает его формирование по сравнению с пациентками, не получающими данное лекарственное средство.
- В одномоментных исследованиях выявлено снижение МПКТ приблизительно на 0,5 SD в шейке бедренной кости и позвоночнике у женщин, длительно получающих ДМПА, по сравнению с пациентками, не использующими данный ГК. Результаты лонгитудинальных исследований у молодых женщин с задержкой менархе (> 18 лет) и подростков с менархе в возрасте < 18 лет демонстрируют потерю костной ткани на 5-7% (приблизительно 0,5 SD) в шейке бедренной кости и позвоночнике после 2-летнего постоянного применения ДМПА.
- Показатели МПКТ при прекращении использования ДМПА восстанавливаются, несмотря на возраст, за исключением женщин в перименопаузальном периоде. За период от 2 до 3 лет у молодых пациенток показатели МПКТ после прекращения применения ДМПА сравнимы с показателями у лиц, не получавших его, однако не ясно, достигают ли подростки, которые используют ДМПА, своего потенциального пика костной массы. У женщин, получающих ДМПА в перименопаузальном периоде, показатели МПКТ могут не успеть восстановиться перед вступлением в постменопаузу.
- Данных относительно влияния применения ДМПА в репродуктивном периоде на частоту переломов недостаточно, однако такой эффект маловероятен в связи с обратимостью действия ДМПА на костную ткань.
- Вследствие того, что сведения о влиянии других инъекционных гестагенных контрацептивов (НЭТ-ЭН) отсутствуют, данные, касающиеся ДМПА, могут быть применимы к НЭТ-ЭН.
- ДМПА является высокоэффективным и широкодоступным способом предупреждения беременности, что следует учитывать при выборе метода контрацепции.

В связи с вышеизложенным ВОЗ были сформулированы следующие рекомендации.

1. Не существует ограничений к использованию ДМПА, включая длительное применение, у женщин в возрасте 18-45 лет, которые выбрали данный метод контрацепции. При назначении ДМПА подросткам с показателями возраста менархе более 18 лет и женщинам старше 45 лет следует учитывать существующий риск переломов. В настоящее время имеются данные о безопасности длительного использования ДМПА, в связи с чем необходимо пересмотреть показания к применению данного метода в указанных возрастных группах с учетом рисков и преимуществ при продолжении терапии в каждом индивидуальном случае.

2. Рекомендации относительно ДМПА в той же степени касаются использования НЭТ-ЭН.

3. Не существует ограничений к применению других только прогестагенных контрацептивов среди женщин, желающих их принимать.

4. Не существует ограничений к использованию комбинированных ГК, включая длительное их применение, среди женщин, которые выбрали данный метод.

В 2007 г. основные положения о возможном влиянии контрацептивов на структурно-функциональное состояние костной ткани были пересмотрены в соответствии с обновленными данными проведенных исследований. В рекомендациях ВОЗ было отмечено, что женщины в возрасте 18-45 лет могут использовать ДМПА и другие инъекционные прогестинсодержащие ГК без каких-либо ограничений. Подростки и женщины старше 45 лет, получающие ДМПА и другие инъекционные ГК, могут применять их, даже учитывая данные о возможном снижении показателей МПКТ. Ни для каких других прогестиновых ГК не существует ограничений к использованию, связанных с их влиянием на состояние костной ткани. Для комбинированных методов контрацепции (при использовании эстрогенов и гестагена) при выборе их женщиной также не имеется каких-либо ограничений в отношении костной ткани.

Литература

1. Afghani A., Abbott A.V., Wiswell R.A. et al. Bone mineral density in Hispanic women: role of aerobic capacity, fat-free mass, and adiposity // *Int. J. Sports Med.*-2004.-25.-P.384-390.
2. Allali F., El Mansouri L., Abourazzak F.-Z. et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women // *BMC Womens Health.*-2009.-9.-P.31-34.
3. Bedford J. L., Barr S.I. The relationship between 24-hr urinary cortisol and bone in healthy young women // *Int. J. Behav. Med.*-2010.-17 (3).-P.207-215.
4. Beksinska M.E., Smit J.A., Kleinschmidt I. et al. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception // *Contraception.*-2005.-71.-P.170-175.
5. Berenson A.B., Breitkopf C.R., Grady J.J. et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use // *Obstet. Gynecol.*-2004.-103.-P.899-8906.
6. Berenson A.B., Radecki C.M., Grady J.J. et al. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density // *Obstet. Gynecol.*-2001.-98.-P.576-582.
7. Berenson A.B., Rahman M., Breitkopf C.R. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate and 20 µg Oral Contraceptives on Bone Mineral Density // *Obstet Gynecol.*-2008.-112(4).-P.788-799.



8. Burr D.B., Yoshikawa T., Teegarden D. et al. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age // *Bone*.-2000.-27.-P.855-863.
9. Caird L.E., Reid-Thomas V., Hannan W.J. et al. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.-1994.-41.-P.739-745.
10. Castelo-Branco C., Martinez de Osaba M.J., Pons R. et al. Effects on bone mass of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and cyproterone acetate or desogestrel: results of a 2-year follow-up // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*.-1998.-3.-P.79-84.
11. Castelo-Branco C., Vicente J.J., Pons F. et al. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamenorrheic women treated with oral contraceptives // *J. Reprod. Med.*-2001.-46.-875-879.
12. Cobb K.L., Kelsey J.L., Sidney S. et al. Oral contraceptives and bone mineral density in white and black women in CARDIA // *Osteoporos. Int.*-2002.-13.-P.893-900.
13. Cooper C., Hannaford P., Croft P., Kay C.R. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study // *Bone*.-1993.-14 (1).-P.41-45.
14. Cromer B.A., Bonny A.E., Stager M. et al. Bone Mineral Density in Adolescent Females Using Injectable or Oral Contraceptives: A 24 Month Prospective Study // *Fertil. Steril.*-2008.-90(6).-P.2060-2067.
15. Cromer B.A., Blair J.M., Mahan J.D. et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, or oral contraceptives // *J. Pediatr.*-1996.-129.-P.671-676.
16. Cromer B.A., Stager M., Bonny A. et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls // *J. Adolesc. Health*.-2004.-35.-P.434-441.
17. Cumming D.C. Exercise associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy // *Arch. Intern. Med.*-1996.-156.-P.2193-2195.
18. De Cre C., Lewin R., Ostin M. Suitability of cyproterone acetate in the treatment of osteoporosis associated with athletic amenorrhea // *Int. J. Sports Med.*-1988.-9.-P.187-192.
19. Elgn C., Samsioe G., Dykes A.K. Influence of smoking and oral contraceptives on bone mineral density and bone remodeling in young women: a 2-year study // *Contraception*.-2003.-67.-P.439-447.
20. Endrikat J., Mih E., Dusterberg B. et al. A 3 year double-blind randomized controlled study on the influence of 2 oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density // *Contraception*.-2004.-69.-P.179-187.
21. Enzelsberger H., Metka M., Heytmanek G. et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women // *Maturitas*.-1988.-9.-P.375-378.
22. Fortney J.A., Feldblum P.J., Talmage R.V. et al. Bone mineral density and history of oral contraceptive use // *J. Reprod. Med.*-1994.-39.-P.105-109.
23. Gambacciani M., Ciapponi M., Cappagli B. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism // *Osteoporos. Int.*-2000.-11.-P.544-548.
24. Gambacciani M., Позвоночницки А., Cappagli B. et al. Hormone replacement therapy in перименопаузальных women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism // *Maturitas*.-1994.-19.-P.125-131.
25. Gambacciani M., Позвоночницки А., Taroneco F. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on BMD and metabolism // *Obstet. Gynecol.*-1994.-83.-P.392-396.
26. Garner P., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. Decreased bone turnover in oral contraceptive users // *Bone*.-1995.-16.-P.499-503.
27. Gbolade B., Ellis S., Murby B. et al. Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*-1998.-105.-P.790-794.
28. Gibson J.H. Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study // *Osteoporos Int.*-1999.-10.-P.284-289.
29. Golden N.H., Lankowsky L., Schebendach J. et al. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2002.-15.-P.135-143.
30. Goldsmith N.F., Johnston J.O. Bone mineral effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation // *J. Bone Joint Surg.*-1975.-57.-P.657-668.
31. Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.4935-4941.
32. Gremion G., Rizzoli R., Slosman D. et al. Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in позвоночник than in femur // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.15-21.
33. Grinspoon S., Thomas L., Miller K. et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.2883-2891.
34. Grinspoon S.K., Friedman A.J., Miller K.K. et al. Effects of a triphasic combination oral contraceptive containing norgestimate/ethinyl estradiol on biochemical markers of bone metabolism in young women with osteopenia secondary to hypothalamic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2003.-88.-P.3651-3656.
35. Guilbert E., Black A., Dunn S. et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*-2008.-30.-P.1050-1062.
36. Gulekli B., Davies M.C., Jacobs H.S. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhea // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.-1994.-41.-P.275-281.
37. Haenggi W., Casez J.P., Birkhaeuser M.H. et al. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.99-103.
38. Hall M.L., Heavens J., Cullum I.D. et al. The range of bone density in normal British women // *Br. J. Radiol.*-1990.-63.-P.266-269.
39. Hartard M., Bottermann P., Bartenstein P. et al. Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity // *Contraception*.-1997.-55.-P.87-90.
40. Hartard M., Kleinmond C., Kirchbichler A. et al. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes // *Bone*.-2004.-35.-P.836-841.
41. Hawker G.A., Forsmo S., Cadarette S.M. et al. Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2002;156:418-27.
42. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R. et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1017-25.
43. Hreshchyshyn M.M., Hopkins A., Zylstra S. et al. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1988.-159.-P.318-322.
44. Karlsson M.K., Weigall S.J., Duan Y. et al. Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women recovering from anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2000.-85.-P.3177-3182.
45. Kitai E., Blum M., Kaplan B. The bone sparing effect of oral contraceptive use in non-smoking women // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*-1992.-19.-P.30-33.
46. Kleerekoper M., Brienza R.S., Schultz L.R. et al. Oral contraceptive use may protect against low bone mass: Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group // *Arch. Intern. Med.*-1991.-151.-P.1971.
47. Klibanski A., Biller B.M., Schoenfeld D.A. et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1995.-80.-P.898-904.
48. Kreipe R.E., Hicks D.G., Rosier R.N. et al. Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa // *J. Adolesc. Health*.-1993.-14.-P.319-324.
49. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // *Climacteric*.-2005.-8 (Suppl 1).-P.3-63.
50. Laitinen K., Valimaki M., Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women // *Calcif. Tissue Int.*-1991.-48.-P.224-231.
51. Lara-Torre E., Edwards C.P., Perlman S. et al. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.17-21.
52. Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., Borrero S., Schwarz E.B. The Impact of Contraceptive Counseling in Primary Care on Contraceptive Use // *J. Gen. Intern. Med.*-2011.-26 (7).-P.731-736.
53. Lindsay R., Tohme J., Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women // *Contraception*.-1986.-34.-P.333-340.
54. Lloyd T., Buchanan J.R., Ursino G.R. et al. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density // *Am J Obstet Gynecol.*-1989.-160.-P.402-404.
55. Lloyd T., Petit M.A., Lin H.M. et al. Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women // *J. Pediatr.*-2004.-144.-P.776-782.
56. Lloyd T., Taylor D.S., Lin H.M. et al. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study // *Fertil. Steril.*-2000.-74.-P.734-738.
57. Mais V., Fruzzetti F., Ajossa S. et al. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mcg ethinylestradiol: a prospective study // *Contraception*.-1993.-48.-P.445-452.



58. Masaryk P., Lunt M., Benevolenskaya L. et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study // *Calcif. Tissue Int.*-1998.-63.-P.271-276.
59. Mazess R.B., Barden H.S. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth control pills // *Am. J. Clin. Nutr.*-1991.-53.-P.132-142.
60. Meyer N.L., Shaw J.M., Manore M.M. et al. Bone mineral density of olympic-level female winter sport athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.1594-1601.
61. Michaelsson K., Baron J.A., Farahmand B.Y. et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study // *Lancet.*-1999.-353 (9163).-P.1481-1484.
62. Monteiro-Dantas C., Espejo-Arce X., Lui-Fil J.F. et al. A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants // *Reprod Health.*-2007.-4.-P.11-16.
63. Muoz M.T., Morand G., Garcia-Centenera J.A. et al. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa // *Eur. J. Endocrinol.*-2002.-146.-P.45-50.
64. Murphy S., Khaw K.T., Compston J.E. Lack of relationship between hip and позвоночник bone mineral density and oral contraceptive use // *Eur. J. Clin. Invest.*-1993.-23.-P.108-111.
65. Naessen T., Olsson S.E., Gudmundson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women // *Contraception.*-1995.-52.-P.35-39.
66. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Acunzo G. et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study // *Contraception.*-2003.-67.-P.355-359.
67. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Greco E. et al. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density // *Obstet. Gynecol.*-2005.-105.-P.53-60.
68. Orr-Walker B.J., Evans M.C., Ames R.W. et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women // *Clin. Endocrinol (Oxf)*-1998.-49.-P.615-618.
69. Ott S.M., Scholes D., Lacroix A.Z. et al. Effects of oral contraceptive use on bone biochemical markers in young women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2001.-86.-P.179-185.
70. Paoletti A.M., Orr M., Floris S. et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women // *Contraception.*-2000.-61.-P.259-263.
71. Paoletti A.M., Orr M., Lello S. et al. Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol: observational study in young postadolescent women // *Contraception.*-2004.-70.-P.293-298.
72. Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J. et al. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-2000.-182.-P.265-269.
73. Perrotti M., Bahamondes L., Petta C. et al. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate // *Fertil. Steril.*-2001.-76.-P.469-773.
74. Petitti D.B., Piaggio G., Mehta S. et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population // *Obstet. Gynecol.*-2000.-95.-P.736-744.
75. Polatti F., Perotti F., Filippa N. et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women // *Contraception.*-1995.-51.-P.221-224.
76. Prior J.C., Kirkland S.A., Joseph L. et al. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *CMAJ.*-2001.-165.-P.1023-1029.
77. Recker R.R., Davies K.M., Hinders S.M. et al. Bone gain in young adult women // *JAMA.*-1992.-268.-P.2403-2408.
78. Reed S.D., Scholes D., LaCroix A.Z. et al. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use // *Contraception.*-2003.-68.-P.177-182.
79. Rickenlund A., Carlstrom K., Ekblom B. et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2004.-89.-P.4364-4370.
80. Rome E., Ziegler J., Secic M. et al. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.373-377.
81. Ruffing J.A., Nieves J.W., Zion M. et al. The influence of lifestyle, menstrual function and oral contraceptive use on bone mass and size in female military cadets // *Nutr Metab.*-2007.-P.4-17.
82. Scholes D., Hubbard R.A., Ichikawa L.E. et al. Oral Contraceptive Use and Bone Density Change in Adolescent and Young Adult Women: A Prospective Study of Age, Hormone Dose, and Discontinuation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2011.-96(9).-P.1380-1387.
83. Scholes D., Ichikawa L., LaCroix A.Z. et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women // *Contraception.*-2010.-81(1).-P.35-42.
84. Seeman E., Szmukler G.I., Formica C. et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise // *J. Bone Miner. Res.*-1992.-7.-P.1467-1474.
85. Shargil A.A. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30:15.
86. Sowers M., Wallace R.B., Lenke J.H. Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mineralization // *Prev. Med.*-1985.-14.-P.585-596.
87. Stevenson J.C., Lees B., Devenport M. et al. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis // *BMJ.*-1989.-298.-P.924-928.
88. Sundgot-Borgen J., Torstveit M.K. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population // *Clin. J. Sport Med.*-2004.-14.-P.25-32.
89. Tuppurainen M., Kroger H., Saarikoski S. et al. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.93-98.
90. Ulrich C.M., Georgiou C.C., Snow-Harter C.M. et al. Bone mineral density in mother-daughter pairs: relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements // *Am. J. Clin. Nutr.*-1996.-63.-P.72-79.
91. Vessey M., Mant J., Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study // *Contraception.*-1998.-57 (4).-P.231-235.
92. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures // *Contraception.*-2006.-73 (6).-P.571-576.
93. Volpe A., Amram A., Cagnacci A. et al. Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone mineral density and metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*-1997.-2.-P.123-126.
94. Volpe A., Silferi M., Genazzani A.D. et al. Contraception in older women // *Contraception.*-1993.-47.-P.229-239.
95. Wallace L.S., Ballard J.E. Lifetime physical activity and calcium intake related to bone density in young women // *J. Women Health Gen. Based Med.*-2002.-11.-P.389-398.
96. Wanichsetakul P., Kamudhamar A., Watanarunagkaut P. et al. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate for contraception // *Contraception.*-2002.-65.-P.407-410.
97. Weaver C.M., Teegarden D., Lyle R.M. et al. Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.873-880.
98. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/hc_bone_health/en/index.html, 2005.
99. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/topics/family_planning/pbrief_bonehealth.pdf, 2007.
100. WHO, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/ 4th. Geneva: WHO; 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.
101. Wiegatz I., Thaler C.J. Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? // *Dtsch. Arztebl. Int.*-2011.-108 (28-29).-P.495-506.
102. Wilkins K., Johansen H., Beaudet M.P. et al. Oral contraceptive use // *Health Rep.*-2001.-11.-P.25-37.
103. Zanker C.L., Cooke C.B., Truscott J.G. et al. Annual changes of bone density over 12 years in an amenorrheic athlete // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.137-142.