## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**Міністерство охорони здоров’я України**

**Івано-Франківський державний медичний університет**

На правах рукопису

Гінчицька Людмила Володимирівна

УДК 616-071+616.71-007.234+618.173+612.621.31+616-08

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ОСТЕОПОРОЗУ У ЖІНОК З**

**ФІЗІОЛОГІЧНОЮ МЕНОПАУЗОЮ ТА ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ**

**14.01.01 – Акушерство і гінекологія**

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

доктор медичних наук,

професор Лизин М.А.

Івано-Франківськ – 2007

**ЗМІСТ**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стор. |
| Перелік умовних позначень | 4 |
| Вступ | 6 |
| Розділ 1 Проблема етіопатогенезу остеопорозу в менопаузальному періоді та сучасні підходи до його діагностики, лікування і профілактики | 13 |
| 1.1 Сучасні погляди на епідеміологію, етіологію та патогенез постменопаузального остеопорозу | 13 |
| 1.2 Морфо-функціональний стан кісткової тканини при менопаузі та сучасні методи діагностики первинного остеопорозу | 26 |
| 1.3 Сучасні принципи лікування і профілактики постменопаузального остеопорозу  | 31 |
| Розділ 2 Матеріали та методи дослідження | 39 |
| * 1. Клініко-параклінічна характеристика жінок дослідних груп
 | 39 |
| * 1. Методи дослідження
 | 46 |
| Розділ 3 Особливості клінічного перебігу фізіологічної І хірургічної менопаузи та стан гормонального статусу у жінок досліджуваних груп | 60 |
| 3.1 Ретроспективний аналіз медичної документації жінок з тотальною оворіоектомією та огляд історій з остеопоротичними переломами. | 60 |
| 3.2 Особливості клінічного перебігу постоваріоектомічного синдрому у жінок репродуктивного віку | 65 |
| 3.3 Порівняльна характеристика гормонального статусу у обстежених жінок | 78 |
| Розділ 4 Стан мінеральної щільності кісткової тканини у жінок після тотальної оваріоектомії  | 85 |
| 4.1 Динаміка клінічних проявів постменопаузального остеопорозу у жінок після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній менопаузі | 85 |
| 4.2 Динаміка змін мінеральної щільності кісткової тканини у жінок після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній менопаузі | 87 |
| 4.3 Рівень біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини у жінок після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній постменопаузі | 96 |
| Розділ 5 Лікування постменопаузального остеопорозу у жінок з хірургічною та фізіологічною менопаузою | 100 |
| 5.1 Порівняльна клініко-параклінічна характеристика жінок дослідних груп в процесі лікування | 100 |
| 5.2 Порівняльна характеристика гормонального статусу у жінок при лікуванні остеопорозу після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній менопаузі | 108 |
| 5.3 Характеристика біохімічних показників сиворотки крові і сечі у жінок з постменопаузальним остеопорозом під дією лікування | 110 |
| 5.4 Монотерапія клімодієном постменопаузального остеопорозу та оцінка її ефективності | 113 |
| Розділ 6 Аналіз та обговорення результатів дослідження  | 119 |
| Висновки | 143 |
| Практичні рекомендації  | 145 |
| Список використаних літературних джерел  | 147 |
| Додатки | 171 |

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АВ - атрофічний вагініт

АФК - аморфний фосфат кальцію

АН-ІІ - аннексин II

БМ - біохімічні маркери

БС - больовий синдром

ГМКФ - гранулоцит-макрофаг-колонійстимулюючий фактор

ДФА - двохфотонна абсорбціометрія

ЗГТ - замісна гормональна терапія

ЗЖМТ - знежирена жирова маса тіла

ЖМТ - жирова маса тіла

Е - естрадіол

ІВЗ - індекс вагінального здоров’я

ІЗ - індекс зрілості

ІК - індекс каріопікнозу

ГЕ - індекс еозінофілії

ІЛ - інтерлейкіни

ІМ - індекс міцності

ІМТ - індекс маси тіла

ІПП - інтегральний показник патології

КТ- кісткова тканина

ЛГ - лютеїнізуючий гормон

ММІ - модифікований менопаузальний індекс

М-КСФ - макрофаг-колонійстимулюючий фактор

МП - менопаузальний період

МЩКТ - мінеральна щільність кісткової тканини

НВС - нейровегетативний синдром

ОЕС - обмінно-ендокринний синдром

оЛПНЩ – окислений ліпопротеїн низької щільності

ОБ - остеобласт

ОК - остеокласт

ОП – остеопороз

ОПГ - остеопротегерин

ПТГ - паратиреоїдний гормон

ПЕС - психоемоційний синдром;

ПНФ α і β - пухлино-некротизуючі фактори α і β

ПОС - постоваріоектомічний синдром

ПМП – постменопаузальний період

СКФ - стовбурний клітинний фактор

ТРКФ - тартрат-резистентна кисла фосфатаза

Т3 - трийодтиронін

Т4 – тироксин

ФСГ - фолікулінстимулюючий гормон

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

SD - стандартне відхилення

Т-критерій - показник стандартного відхилення (SD) МЩКТ від нормального

піка кісткової маси

Z-критерій - показник відхилення від вікової популяційної норми

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Патологія постменопаузального періоду є однією з актуальних проблем сучасної медицини, оскільки сучасна жінка у цьому періоді проводить третину свого життя [4, 31, 67, 100]. Радикальна оваріоектомія, яка проводиться переважно в 40-45 років, збільшує тривалість менопаузального періоду в середньому на 5-10 років, підвищуючи ризик розвитку остеопорозу (ОП) та його ускладнень [93, 203, 215].

На частку постменопаузального і сенільного остеопорозу припадає до 85,0% всіх остеопеній [95, 96]. За даними епідеміологічних досліджень остеопорозні переломи у жінок в структурі переломів займають перше місце, а в загальній структурі захворювань – четверте місце після серцево-судинних, онкологічних захворювань і цукрового діабету [72, 75, 81, 93].

Постменопаузальний ОП є однією з головних проблем охорони здоров'я через свою частоту, особливості перебігу, інвалідизацію жінок і значних соціально-економічних витрат. Інтенсивно проблемою остеопорозу в Україні стали займатися в останні десять років [7, 77], але в даний момент незначна частина цієї проблеми знайшла відображення в наукових дослідженнях і практичних розробках [82, 84, 101, 115].

На сьогоднішній день в Україні немає статистичних даних по остеопорозних переломах, недостатньо вивчена вікова структура даних переломів, не висвітлені соціально-економічні аспекти наслідків остеопорозу [53, 54, 63]. За даними епідеміологічних досліджень 11-12,0 % жіночого населення схильні до ОП, з них 40,0 % жінок, які досягли 70-річного віку [57, 67, 207, 248]. У 50,0% жінок у віці 65 років є явний остеопороз і, приблизно у кожної третьої жінки після 65 років відбувається як мінімум один перелом кісток [30, 101, 214, 241]. Смертність протягом першого року після перелому стегна становить близько 30,0% щорічно [4, 161, 170] і 50,0% залишаються нерухомими внаслідок різних ортопедичних ускладнень або потребують постійного догляду [30, 178, 249].

Таким чином, існує "тиха епідемія", для усунення якої, необхідно знайти ефективне лікування при як можна кращому використанні обмежених фінансових коштів, що особливо актуально в Україні [9, 31, 77].

Якщо менопауза - це фізіологічний процес в перебігу якого домінують інволютивні процеси гіпофізарно-яєчникової системи [24], то хірургічне видалення яєчників у 33,0% жінок репродуктивного віку [52, 57, 60], приводить до різкої гіпоестрогенії, що супроводжується нейровегетативними, психоемоційними та обмінно-ендокринними порушеннями [49, 60, 72, 84]. Обмінно-ендокринний симптомокомплекс проявляється дисбалансом фосфорно-кальцієвого обміну, прогресивним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини і підвищенням частоти переломів [88]. Внаслідок цього збільшуються економічні втрати не тільки за рахунок тимчасової непрацездатності, але і можливої первинної інвалідизації жінки ще в досить молодому віці [62, 81, 247].

Практично всі дані літератури з проблеми постменопаузального остеопорозу отримані при обстеженні жінок, які проживають в інших кліматичних та соціально-економічних умовах і мають суттєві відмінності в продуктах харчування, національних традиціях способу життя, особливостях фізичної активності та генетичного статусу порівняно з жінками в Україні [132, 137].

Профілактика ОП, по рекомендаціях комітету експертів в Раді Європи на сьогоднішній день, повинна бути основним пріоритетом в розвитку охорони здоров'я, освіті, навчанні фахівців, з необхідним фінансовим забезпеченням з основних напрямків для поліпшення стратегії лікування [8, 43, 61]. Це вимагає від всіх країн, у тому числі і від України, істотного підвищення уваги до проблеми ОП, надання державної допомоги в подальшому розв’язанні цієї проблеми [62, 81, 247].

Достатньо велике число досліджень по вивченню фізіологічної менопаузи (МП), не дає чіткої картини особливостей механізмів розвитку наслідків постоваріоектомії [7, 9, 77, 147]. На сьогоднішній день немає чіткої уяви про ступінь впливу тотальної оваріоектомії на виникнення і динаміку ОП, хоча ця група жінок є ідеальною моделлю для вивчення впливу на організм гормонального дисбалансу [58, 77, 82, 85]. Залишається невирішеним питання про природу компенсаторно-пристосувальних реакцій, сприяючих сповільненню розвитку ОП [78]. На перший план виступає подальше вивчення патогенезу ОП з метою вдосконалення діагностики і розробки рекомендацій щодо прогнозування та профілактичного лікування. Все вищесказане обумовлює доцільність виконання даної роботи і визначає її актуальність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану роботи кафедри акушерства та гінекології Івано-Франківського державного медичного університету і є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, запобігання, діагностика і лікування захворювань вагітних жінок та жінок в інші періоди їхнього життя» (№ державної реєстрації 0104U008431). Дисертант є співвиконавцем комплексної наукової роботи. Тема дисертації затверджена експертною комісією АМН та МОЗ України «Акушерство та гінекологія» 26.01.05. (протокол №1).

**Мета роботи:** оптимізувати методи профілактики і лікування постменопаузального остеопорозу шляхом корекції гормонального дисбалансу та мінеральної щільності кісткової тканини залежно від типу та тривалості менопаузи.

**Задачі дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз показів до тотального видалення яєчників та результатів патогістологічних заключень після гістероваріоектомій.
2. Провести порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів та змін гормонального статусу, які відбуваються у жінок в перші п'ять років після хірургічної і фізіологічної менопаузи.
3. Виявити особливості динаміки змін мінеральної щільності кісткової тканини в різних ділянках кісткового скелету у взаємозв’язку з тривалістю гіпоестрогенемії і порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну у жінок в період хірургічної і фізіологічної менопаузи.
4. Визначити основні принципи превентивного профілактичного лікування менопаузального остеопорозу у жінок після тотальної оваріоектомії та в період фізіологічної менопаузи.
5. Розробити і впровадити лікувальний комплекс для зниження частоти і ступеня тяжкості остеопорозу.

*Об’єкт дослідження -* жінки, які перенесли тотальну оваріоектомію в репродуктивному віці та з фізіологічною менопаузою.

*Предмет дослідження* - клініка, гормональний гомеостаз, мінеральна щільність кісткової тканини, фосфорно-кальцієвий обмін.

*Методи дослідження* - клінічні, біохімічні (кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, креатинін), гормональні (фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, тироксин, трийодтиронін), рентгенологічні і статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлений взаємозв'язок динаміки структурно-функціональних порушень кісткової тканини поперекового відділу хребта залежно від рівнів статевих стероїдних, гонадотропних і тиреоїдних гормонів у жінок після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній менопаузі.

Вперше проведено порівняльну характеристику між антропометричними показниками, особливостями стану слизової оболонки піхви та ендокринним статусом і мінеральною щільністю кісткової тканини залежно від типу, терміну настання та тривалості менопаузи.

Дістало подальшого розвитку більш глибоке вивчення ендокринного статусу, ступеня та динаміки розладів гіпофізарно-гонадної і тиреоїдної систем у жінок з фізіологічною та хірургічною менопаузою.

Вперше отримані нормативні дані про структурно-функціональний стан кісткової тканини для жінок західного регіону України на основі денситометричних даних.

Обґрунтовано доцільність комплексної терапії з метою усунення дисгормональних розладів гіпофізарно-гонадної і тиреоїдної системи, розвитку атрофічних процесів слизової оболонки піхви та остеопенічного синдрому в ранній менопаузі.

Встановлено прогностичні критерії та найбільш відомі чинники щодо розвитку та прогресування структурно-функціональних порушень кісткової тканини, що дозволяє якісно оцінити ступінь ризику, а також вирішити питання про необхідність та термін проведення профілактичних заходів.

Науково обґрунтовано доцільність застосування в ранні терміни хірургічної менопаузи замісної гормональної терапії у поєднанні з Са-D3-Нікомедом, яке більш ефективне, ніж призначення виключно препаратів Са і вітаміну D3.

**Практичне застосування одержаних результатів.** Визначено принципи профілактики остеопорозу після тотальної оваріоектомії з врахуванням динаміки продукції статевих стероїдних, гонадотропних і тиреоїдних гормонів, порушень мінеральної щільності кісткової тканини та біохімічних показників фосфорно-кальцієвого обміну.

Патологічні зміни слизової оболонки піхви, які тісно пов’язані з структурно-функціональним станом кісткової тканини слід вважати маркером розвитку остеопорозу в ранній менопаузі.

Створено алгоритми прогнозування ознак остеопорозу в залежності від типу і терміну настання менопаузи, на яких базуються обґрунтований і впроваджений в клінічну практику диференційований підхід до комплексного лікування постменопаузального остеопорозу залежно від тривалості менопаузи.

Встановлені нормативні денситометричні показники для популяції жінок західного регіону України дають змогу підвищити ефективність діагностики остеопорозу та оптимізувати лікувально-профілактичні заходи, знизити рівень захворюваності та інвалідизації жінок в пізньому репродуктивному періоді життя.

Запропоновано і впроваджено лікувальну програму поетапної індивідуальної гормонозамісної терапії залежно від часу виникнення, ступеня та тривалості гіпоестрогенії, що дозволила знизити частоту негативних наслідків тотальної оваріоектомії у жінок репродуктивного віку.

За результатами дисертації видано інформаційний лист №16–07 “Спосіб лікування остеопорозу у жінок” від 02.08.2007 р.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес Івано-Франківського державного медичного університету, Ужгородського національного університету; в лікувальну роботу обласного перинатального центру м. Івано-Франківська, Дрогобицького міського пологового будинку, Івано-Франківського міського клінічного пологового будинку.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно визначена тема дисертації, обґрунтована мета та завдання дослідження, проаналізована наукова література та патентна інформація щодо даної проблеми. Обрано напрямок, об’єм і методи дослідження. Самостійно проведено відбір і формування груп жінок. Проведено забір матеріалу для досліджень. Виконане клінічне обстеження, біохімічне, гормональне, а також двохфотонна денситометрія. Самостійно проведений аналіз і статистична обробка даних із застосуванням комп’ютерних програм, узагальнення одержаних результатів, сформульовані висновки, розроблено практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікації.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення роботи оприлюднені на Республіканській науково-практичній конференції (Сімферополь, 2006), на засіданні Асоціації акушер-гінекологів Івано-Франківської області (2005, 2006, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 - у виданнях затверджених переліком ВАК України, 1- у матеріалах конференцій, 1 - патент України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 175 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 146 сторінок). Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (загальна кількість 249) і додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями і 5 рисунками.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АВ - атрофічний вагініт

АФК - аморфний фосфат кальцію

АН-ІІ - аннексин II

БМ - біохімічні маркери

БС - больовий синдром

ГМКФ - гранулоцит-макрофаг-колонійстимулюючий фактор

ДФА - двохфотонна абсорбціометрія

ЗГТ - замісна гормональна терапія

ЗЖМТ - знежирена жирова маса тіла

ЖМТ - жирова маса тіла

Е - естрадіол

ІВЗ - індекс вагінального здоров’я

ІЗ - індекс зрілості

ІК - індекс каріопікнозу

ГЕ - індекс еозінофілії

ІЛ - інтерлейкіни

ІМ - індекс міцності

ІМТ - індекс маси тіла

ІПП - інтегральний показник патології

КТ- кісткова тканина

ЛГ - лютеїнізуючий гормон

ММІ - модифікований менопаузальний індекс

М-КСФ - макрофаг-колонійстимулюючий фактор

МП - менопаузальний період

МЩКТ - мінеральна щільність кісткової тканини

НВС - нейровегетативний синдром

ОЕС - обмінно-ендокринний синдром

оЛПНЩ – окислений ліпопротеїн низької щільності

ОБ - остеобласт

ОК - остеокласт

ОП – остеопороз

ОПГ - остеопротегерин

ПТГ - паратиреоїдний гормон

ПЕС - психоемоційний синдром;

ПНФ α і β - пухлино-некротизуючі фактори α і β

ПОС - постоваріоектомічний синдром

ПМП – постменопаузальний період

СКФ - стовбурний клітинний фактор

ТРКФ - тартрат-резистентна кисла фосфатаза

Т3 - трийодтиронін

Т4 – тироксин

ФСГ - фолікулінстимулюючий гормон

ШКТ - шлунково-кишковий тракт

SD - стандартне відхилення

Т-критерій - показник стандартного відхилення (SD) МЩКТ від нормального

піка кісткової маси

Z-критерій - показник відхилення від вікової популяційної норми

**ВСТУП**

**Актуальність теми.** Патологія постменопаузального періоду є однією з актуальних проблем сучасної медицини, оскільки сучасна жінка у цьому періоді проводить третину свого життя [4, 31, 67, 100]. Радикальна оваріоектомія, яка проводиться переважно в 40-45 років, збільшує тривалість менопаузального періоду в середньому на 5-10 років, підвищуючи ризик розвитку остеопорозу (ОП) та його ускладнень [93, 203, 215].

На частку постменопаузального і сенільного остеопорозу припадає до 85,0% всіх остеопеній [95, 96]. За даними епідеміологічних досліджень остеопорозні переломи у жінок в структурі переломів займають перше місце, а в загальній структурі захворювань – четверте місце після серцево-судинних, онкологічних захворювань і цукрового діабету [72, 75, 81, 93].

Постменопаузальний ОП є однією з головних проблем охорони здоров'я через свою частоту, особливості перебігу, інвалідизацію жінок і значних соціально-економічних витрат. Інтенсивно проблемою остеопорозу в Україні стали займатися в останні десять років [7, 77], але в даний момент незначна частина цієї проблеми знайшла відображення в наукових дослідженнях і практичних розробках [82, 84, 101, 115].

На сьогоднішній день в Україні немає статистичних даних по остеопорозних переломах, недостатньо вивчена вікова структура даних переломів, не висвітлені соціально-економічні аспекти наслідків остеопорозу [53, 54, 63]. За даними епідеміологічних досліджень 11-12,0 % жіночого населення схильні до ОП, з них 40,0 % жінок, які досягли 70-річного віку [57, 67, 207, 248]. У 50,0% жінок у віці 65 років є явний остеопороз і, приблизно у кожної третьої жінки після 65 років відбувається як мінімум один перелом кісток [30, 101, 214, 241]. Смертність протягом першого року після перелому стегна становить близько 30,0% щорічно [4, 161, 170] і 50,0% залишаються нерухомими внаслідок різних ортопедичних ускладнень або потребують постійного догляду [30, 178, 249].

Таким чином, існує "тиха епідемія", для усунення якої, необхідно знайти ефективне лікування при як можна кращому використанні обмежених фінансових коштів, що особливо актуально в Україні [9, 31, 77].

Якщо менопауза - це фізіологічний процес в перебігу якого домінують інволютивні процеси гіпофізарно-яєчникової системи [24], то хірургічне видалення яєчників у 33,0% жінок репродуктивного віку [52, 57, 60], приводить до різкої гіпоестрогенії, що супроводжується нейровегетативними, психоемоційними та обмінно-ендокринними порушеннями [49, 60, 72, 84]. Обмінно-ендокринний симптомокомплекс проявляється дисбалансом фосфорно-кальцієвого обміну, прогресивним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини і підвищенням частоти переломів [88]. Внаслідок цього збільшуються економічні втрати не тільки за рахунок тимчасової непрацездатності, але і можливої первинної інвалідизації жінки ще в досить молодому віці [62, 81, 247].

Практично всі дані літератури з проблеми постменопаузального остеопорозу отримані при обстеженні жінок, які проживають в інших кліматичних та соціально-економічних умовах і мають суттєві відмінності в продуктах харчування, національних традиціях способу життя, особливостях фізичної активності та генетичного статусу порівняно з жінками в Україні [132, 137].

Профілактика ОП, по рекомендаціях комітету експертів в Раді Європи на сьогоднішній день, повинна бути основним пріоритетом в розвитку охорони здоров'я, освіті, навчанні фахівців, з необхідним фінансовим забезпеченням з основних напрямків для поліпшення стратегії лікування [8, 43, 61]. Це вимагає від всіх країн, у тому числі і від України, істотного підвищення уваги до проблеми ОП, надання державної допомоги в подальшому розв’язанні цієї проблеми [62, 81, 247].

Достатньо велике число досліджень по вивченню фізіологічної менопаузи (МП), не дає чіткої картини особливостей механізмів розвитку наслідків постоваріоектомії [7, 9, 77, 147]. На сьогоднішній день немає чіткої уяви про ступінь впливу тотальної оваріоектомії на виникнення і динаміку ОП, хоча ця група жінок є ідеальною моделлю для вивчення впливу на організм гормонального дисбалансу [58, 77, 82, 85]. Залишається невирішеним питання про природу компенсаторно-пристосувальних реакцій, сприяючих сповільненню розвитку ОП [78]. На перший план виступає подальше вивчення патогенезу ОП з метою вдосконалення діагностики і розробки рекомендацій щодо прогнозування та профілактичного лікування. Все вищесказане обумовлює доцільність виконання даної роботи і визначає її актуальність.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану роботи кафедри акушерства та гінекології Івано-Франківського державного медичного університету і є фрагментом комплексної науково-дослідницької роботи кафедри акушерства та гінекології «Клінічне і медико-соціальне обґрунтування ефективних методів прогнозування патологічних станів, запобігання, діагностика і лікування захворювань вагітних жінок та жінок в інші періоди їхнього життя» (№ державної реєстрації 0104U008431). Дисертант є співвиконавцем комплексної наукової роботи. Тема дисертації затверджена експертною комісією АМН та МОЗ України «Акушерство та гінекологія» 26.01.05. (протокол №1).

**Мета роботи:** оптимізувати методи профілактики і лікування постменопаузального остеопорозу шляхом корекції гормонального дисбалансу та мінеральної щільності кісткової тканини залежно від типу та тривалості менопаузи.

**Задачі дослідження:**

1. Провести ретроспективний аналіз показів до тотального видалення яєчників та результатів патогістологічних заключень після гістероваріоектомій.
2. Провести порівняльний аналіз динаміки клінічних проявів та змін гормонального статусу, які відбуваються у жінок в перші п'ять років після хірургічної і фізіологічної менопаузи.
3. Виявити особливості динаміки змін мінеральної щільності кісткової тканини в різних ділянках кісткового скелету у взаємозв’язку з тривалістю гіпоестрогенемії і порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну у жінок в період хірургічної і фізіологічної менопаузи.
4. Визначити основні принципи превентивного профілактичного лікування менопаузального остеопорозу у жінок після тотальної оваріоектомії та в період фізіологічної менопаузи.
5. Розробити і впровадити лікувальний комплекс для зниження частоти і ступеня тяжкості остеопорозу.

*Об’єкт дослідження -* жінки, які перенесли тотальну оваріоектомію в репродуктивному віці та з фізіологічною менопаузою.

*Предмет дослідження* - клініка, гормональний гомеостаз, мінеральна щільність кісткової тканини, фосфорно-кальцієвий обмін.

*Методи дослідження* - клінічні, біохімічні (кальцій, фосфор, лужна фосфатаза, креатинін), гормональні (фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон, пролактин, естрадіол, прогестерон, тестостерон, тироксин, трийодтиронін), рентгенологічні і статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлений взаємозв'язок динаміки структурно-функціональних порушень кісткової тканини поперекового відділу хребта залежно від рівнів статевих стероїдних, гонадотропних і тиреоїдних гормонів у жінок після тотальної оваріоектомії і у фізіологічній менопаузі.

Вперше проведено порівняльну характеристику між антропометричними показниками, особливостями стану слизової оболонки піхви та ендокринним статусом і мінеральною щільністю кісткової тканини залежно від типу, терміну настання та тривалості менопаузи.

Дістало подальшого розвитку більш глибоке вивчення ендокринного статусу, ступеня та динаміки розладів гіпофізарно-гонадної і тиреоїдної систем у жінок з фізіологічною та хірургічною менопаузою.

Вперше отримані нормативні дані про структурно-функціональний стан кісткової тканини для жінок західного регіону України на основі денситометричних даних.

Обґрунтовано доцільність комплексної терапії з метою усунення дисгормональних розладів гіпофізарно-гонадної і тиреоїдної системи, розвитку атрофічних процесів слизової оболонки піхви та остеопенічного синдрому в ранній менопаузі.

Встановлено прогностичні критерії та найбільш відомі чинники щодо розвитку та прогресування структурно-функціональних порушень кісткової тканини, що дозволяє якісно оцінити ступінь ризику, а також вирішити питання про необхідність та термін проведення профілактичних заходів.

Науково обґрунтовано доцільність застосування в ранні терміни хірургічної менопаузи замісної гормональної терапії у поєднанні з Са-D3-Нікомедом, яке більш ефективне, ніж призначення виключно препаратів Са і вітаміну D3.

**Практичне застосування одержаних результатів.** Визначено принципи профілактики остеопорозу після тотальної оваріоектомії з врахуванням динаміки продукції статевих стероїдних, гонадотропних і тиреоїдних гормонів, порушень мінеральної щільності кісткової тканини та біохімічних показників фосфорно-кальцієвого обміну.

Патологічні зміни слизової оболонки піхви, які тісно пов’язані з структурно-функціональним станом кісткової тканини слід вважати маркером розвитку остеопорозу в ранній менопаузі.

Створено алгоритми прогнозування ознак остеопорозу в залежності від типу і терміну настання менопаузи, на яких базуються обґрунтований і впроваджений в клінічну практику диференційований підхід до комплексного лікування постменопаузального остеопорозу залежно від тривалості менопаузи.

Встановлені нормативні денситометричні показники для популяції жінок західного регіону України дають змогу підвищити ефективність діагностики остеопорозу та оптимізувати лікувально-профілактичні заходи, знизити рівень захворюваності та інвалідизації жінок в пізньому репродуктивному періоді життя.

Запропоновано і впроваджено лікувальну програму поетапної індивідуальної гормонозамісної терапії залежно від часу виникнення, ступеня та тривалості гіпоестрогенії, що дозволила знизити частоту негативних наслідків тотальної оваріоектомії у жінок репродуктивного віку.

За результатами дисертації видано інформаційний лист №16–07 “Спосіб лікування остеопорозу у жінок” від 02.08.2007 р.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес Івано-Франківського державного медичного університету, Ужгородського національного університету; в лікувальну роботу обласного перинатального центру м. Івано-Франківська, Дрогобицького міського пологового будинку, Івано-Франківського міського клінічного пологового будинку.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертація є особистою науковою працею здобувача. Автором самостійно визначена тема дисертації, обґрунтована мета та завдання дослідження, проаналізована наукова література та патентна інформація щодо даної проблеми. Обрано напрямок, об’єм і методи дослідження. Самостійно проведено відбір і формування груп жінок. Проведено забір матеріалу для досліджень. Виконане клінічне обстеження, біохімічне, гормональне, а також двохфотонна денситометрія. Самостійно проведений аналіз і статистична обробка даних із застосуванням комп’ютерних програм, узагальнення одержаних результатів, сформульовані висновки, розроблено практичні рекомендації та підготовлено матеріали до публікації.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення роботи оприлюднені на Республіканській науково-практичній конференції (Сімферополь, 2006), на засіданні Асоціації акушер-гінекологів Івано-Франківської області (2005, 2006, 2007).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 - у виданнях затверджених переліком ВАК України, 1- у матеріалах конференцій, 1 - патент України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 175 сторінках машинописного тексту (основний обсяг становить 146 сторінок). Робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (загальна кількість 249) і додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями і 5 рисунками.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено клінічне обґрунтування та представлено нове вирішення актуального наукового завдання, щодо зниження частоти менопаузального остеопорозу, на основі вивчення особливостей ендокринного статусу, трофічних порушень урогенітального тракту та структурно-функціонального стану кісткової тканини в залежності від типу менопаузи і тривалості менопаузального періоду шляхом оптимізації методів лікування, прогнозування даного ускладнення у жінок з фізіологічною та хірургічною менопаузою.

1. Тотальна оваріоектомія складає 25,5% всіх оперативних втручань у жінок від 40 до 50 років, з яких 25,3% складають жінки до 45 років, причому онкологічна настороженість призводить до того, що у 10,0% жінок згідно гістологічного дослідження проводили видалення яєчників нормальної будови, а в 66,7% - варіанти патології, які не потребували тотального їх видалення.
2. Виявлено достовірний взаємозв’язок між клінічною симптоматикою, гормональним статусом і ступенем атрофічних процесів слизової оболонки піхви у жінок після тотальної оваріоектомії та при фізіологічній менопаузі. Так у основній і порівняльній групах відмічається зменшення симптоматики нейровегетативного (на 3,5-6,8%) і психоемоційного (на 17,8-11,8%) синдромів та поступове наростання обмінно-ендокринного синдрому (на 41,5%-44,5%). У жінок в перші два роки після тотальної оваріоектомії концентрація естрадіолу в 2,4 рази менша, ніж у жінок в фізіологічній менопаузі (р<0,001), а від двох до п’яти років збільшується в 1,4 рази (р<0,05). Вже до двох років гіпоестрогенемії нормальні показники вагінального здоров'я в основній групі зустрічаються майже в 1,5 рази рідше, ніж в групі порівняння (р<0,05).
3. За результатами денситометрії оваріоектомія приводить до зниження мінеральної щільності кісткової тканини у 78,6% жінок протягом двох років спостереження, причому у 14,3% - на стадії остеопорозу, тоді як у групі жінок з природною менопаузою у 53,8% випадків реєструються лише остеопенії. Від двох до п’яти років остеопенія в основній групі становить 100%, з яких у 27,3% діагностовано остеопороз, а в групі порівняння - 75,0%, і 10,0% відповідно. Тобто, у жінок з хірургічною менопаузою до двох років остеопенічний синдром більш виражений, ніж у жінок із фізіологічною менопаузою від двох до п’яти років(р<0,05).
4. Виявлено достовірний взаємозв’язок між рівнем естрадіолу, МЩКТ та показником вагінального здоров’я як при ПОС, так і при фізіологічній менопаузі (р<0,05). Тому показник вагінального здоров’я можна використовувати як скринінговий маркер трофічних розладів кісткової тканини.
5. Ранньє і тривале використання гормонозамісних препаратів, а саме клімодієну протягом 6 місяців і більше за безперевною схемою, запобігає розвитку ранніх та пізніх менопаузальних розладів у жінок із постоваріоектомічним синдромом, сприяє покращенню денситометричних показників стану кісткової тканини вже через 6 місяців терапії.
6. Клінічна ефективність лікувального комплексу, що складався із клімодієну та Са-Д3-нікомеду забезпечує зворотній розвиток клінічної симптоматики, позитивно відображається на концентрації статевих та гонадотропних гормонів. Ефективність даного лікувального комплексу, оцінена за денситометричними показниками була у 3 рази була вищою, ніж при застосуванні лише препаратів Са-Д3-нікомеду.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При проведенні тотальної оваріоектомії з метою профілактики метаболічних розладів в ранньому післяопераційному періоді призначати замісну гормональну терапію: клімодієн по 1 таблетці (2 мг естрадіол валерату + 2 мг дієногесту) на добу в комплексі з «Са-D3-нікомедом» по 1 таблетці (кальцію карбонату – 1250 мг та колекальциферолу – 200 МО) 2 рази на добу протягом 6 місяців і більше за безперервною схемою.

2. Критерієм ефективності лікування постоваріоектомічного синдрому рекомендуємо рахувати зворотній розвиток больового синдрому, зростання індексу вагінального здоров'я до 4 балів, покращення денситометричних показників мінеральної щільністі кісткової тканини до 1 г/см2, нормалізацію гормонального статусу та кальцієво-фосфорного обміну.

3. Жінкам в менопаузальному періоді необхідно обстежувати функцію щитоподібної залози і при виявлені патологічних змін обов’язково проводити лікування сумісно із ендокринологами.

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ПОСТОВАРІОЕКТОМІЧНИМ ОСТЕОРПОРОЗОМ

Жінки з постоваріоекстомічним остеопорозом

Тривалість до 2 років

Тривалість 2-5 років

Клінічно-параклінічне обстеження

Анамнез, анкетування, огляд акушер-гінеколога, психо-невролога і ендокринолога кожні 6 міс, загальний аналіз крові і сечі, біохімічні аналізи крові і сечі, двохфотонна денситометрія, визначення індексу вагінального здоров’я, цитологічне дослідження

Без остеопенічного синдрому та ознак остеопорозу

З ознаками остеопенічного синдрому та ознак остеопорозу

Са-D3-нікомед по 1 табл. 2 рази в день, протягом 3 міс.

клімодієн по 1 табл. в день протягом 6 місяців і більше за безперевною схемою в комплексі з Са-D3-нікомедом по 1 табл. 2 рази на добу.

offence, legal entity, liability of a legal entity, administrative penalty.

Список використаних літературних джерел

1. Алиханова З.М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариэктомии // Акушерство и гинекология. – 1996. – №1. – С. 11–14.
2. Бaрaн Д. Т. Диагностика и лечение остеопороза: принципы использования костной денситометрии // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 3. – С. 10–16.
3. Белосельский Н.Н. Рентгенодиагностическое и рентгено–морфометрическое исследование позвоночного ствола при остеопорозе: Руководство по остеопорозу / Под ред.. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 152–167.
4. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
5. Беневоленская Л.И. Современные аспекты эпидемиологии остеопороза // Проблемы остеопороза. – 1999. – Т. 3, №2. – С. 46–47.
6. Боймиструк Т.П. Рання діагностика порушень мінеральної щільності кісткової тканини у дітей з хронічним пієлонефритом: : Автореф дис. …канд. мед. наук. – Львів, 2003. – 18 с.
7. Борис О.М. Особливості діагностики, профілактики та лікування постменопаузального остеопорозу у жінок різного віку з природною та хірургічною менопаузою: Дис. … канд..мед. наук.– К., 2002. – 196 с.
8. Василевская Л.М., Грищенко В.И., Щербина Н.А. и др. Гинекология. – Харьков: «Феникс».– 2007.– 618с.
9. Венцківський Б.М., Коханевич СВ., Татарчук Т.Ф. Клініка, діагностнка та лікування постваріоектомічного синдрому //Вісн. асоціації акуш. гінекол. України – 2000–№1.– С.61–69.
10. Вихляева Е.М. Климактерический синдром // Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: ООО “Медицинское информационное агенство”, 1998. – С. 603–650.
11. Вичев Е.П., Каракашов А.В. Микрометод прямого комплекснометрического титрования кальция в сывороке крови // Вопр. мед. химии. – 1960. – №6. – С. 435–438.
12. Власов Б.Я., Войтович Т.Г. К методу определения активности костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови // Реабилитация и инвалидность от травм. – Иркутск, 1979. – Вып. 147. – С. 96–97.
13. Власова И.С. Современние методы лучевой диагностики остеопороза // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2002. – №1. – С. 37–41.
14. Воронцов О.О. Магне–В6 в схемі амбулаторної допомоги жінкам з клімактеричним синдромом // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10. – №4. – С. 91–92.
15. Гінчицька Л.В. Гормонозамісні препарати в комплексному лікуванні постоваріоектомічного остеопорозу // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №3. - С. 58-61.
16. Гінчицька Л.В. Динаміка втрати кісткової тканини у жінок після оваріоектомії і в період фізіологічної менопаузи // Галицький лікарський вісник. – 2007. - № .3 – С. 12-15.
17. Гінчицька Л.В. Особливості гормонального гомеостазу у жінок 40-55 років після тотальної оваріоектомії // Вісник наукових досліджень. – 2007. - №2. – С.84-85.
18. Гінчицька Л.В. Особливості кальцій-фосфорного обміну у жінок 40-50 років після тотальної оваріоектомії. // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, №3. – С. 20-23.
19. Дамбихер M. А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. Пер. с англ. – Switzerland, Basel: Eular Publishers, 1996. – 421 с.
20. Данильченко Л.І. Швидкість втрати кісткової маси у хворих на менопаузальний остеопороз // Одеський медичний журнал. – 2002. – Т. 71, №3. – С. 43–45.
21. Данн М. Дж. Почечная ендокринология: Пер. с англ.. – М.: Медицина, 1987. – 627 с.
22. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – М.: Медицина, 1983. – 408 с.
23. Довгань Е.М., Боймиструк И.И., Федонюк Я.И. Структура костей при реадаптации их после физических нагрузок в организме с нормотоническим типом вегетативной нервной системы // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. – 2000. – №2. – С. 45–46.
24. Донат Й. Гонадотропная функция гипофиза и секреция половых стероидов у женщин с климактерическим и посткастрационным синдромами // Акушерство и гинекология. – 1995. – №2. – С. 28–31.
25. Древаль А. В., Марченкова Л. А., Тишенина Р. С. Клинические эффекты низких доз альфакальциферола при постменопаузальном остеопорозе // Тез. докл. III Российского симпозиума по остеопорозу – СПб,2000. – С. 135.
26. Дьяконова А.А., Сметник В.П., Болдырева Н.В. Сравнительная оценка эффективности пероральной и трансдермальной форм заместительной гормонотерапии // Остеопороз и остеопении. – 2001. – №2. – С. 28–31.
27. Ермакова И. Л,, Пронченко И, А., Бузулина В. П. Диагностическая значимость биохимических маркеров резорбции и формирования костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. – 1998. –№ 2. – С. 10—12.
28. Ермакова И.П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое использование // Лаборатория. – 2001. – №1. – С. 3–5.
29. Ермакова И.П., Пронченко И.А. Биохимические маркеры костного обмена: биохимические, аналитические и клинические аспекты использования: Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 168–181.
30. Ершова О.Б., Семенов О.В., Дегтярёв А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста // Остеопороз и остеопатии. – 2000. – №1. – С. 9–10.
31. Запорожан В.М., Єрмоленко Т.О., Лавриненко Г.Л. Комплексне лікування атрофічного вагініту у жінок в пост менопаузі // Репродуктивное здоровье женщины . – 2007. – №1. – С. 17–20.
32. Звычайный М.А., Воронова А.В., Орлов Е.Ю. Эффективность и безопасность заместительной гормональной терапии препаратом «Фемостон» у женщин с дефицитом половых стероидов // Терапевтический архив. – 2006. – №10. – С. 71–74.
33. Здоров’я населення України. 2006 рік (щорічна доповідь). – К., 2007. – 135 с.
34. Значение минеральной плотности и показателей качества костной ткани в обеспечении её прочности при остеопорозе / С.С. Родионова, М.А. Макарова, А.Ф. Колондаев, Н.С. Гаврющенко и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Пирогова. – 2001. – №2. – С. 76–80.
35. Измалков С.Н., Ларцев Ю.В. Применение остеогенона в комплексном лечении больных с переломами костей скелета // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2001. – №3. – С.33–35.
36. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная ендокринология: Пер. с англ.– М.: Медицина, 1998. – Т.1. – 704 с.
37. Калашников А.В. Использование остеогенона в лечении больных с нарушениями репаративного остеогенеза после переломов костей // Ортопед. травматол. – 2001. – №4. – С. 38–42.
38. Киласония Л.В. Клинико–гормональная характеристика климактерия после овариэктомии в переходном возрасте: Атореф. Дисс. …канд. мед.наук / Всесоюз. Н.–и. центр по охране здоровья матери и ребёнка. – М., 1986. – 23 с.
39. Ковешников В.Г.. Абакаров М.Х., Лузин В.И. Скелетные ткани: хрящевая ткань, костная ткань. Под ред. В.Т. Ковешникова. – Луганск: Изд–во Луганского госмедуниверситета, 2000. – 154 с.
40. Корж Н.А., Горидова Л.Д. Лентьева Ф.С. Клинико–метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей // Ортопед. травматол. – 2003. – №2. – С. 94–99.
41. Королёвская Л.И., Серова Л.Д., Лукьянчиков Р.М. Климакс и постменопаузальный остеопороз // Клиническая геронтология. – 2003. – №6. – С. 55–61.
42. Котельников Г.П., Королюк И.П., Шехтман Я.Р. Лучевая диагностика остеопороза: современное состояние и перспективы // Клиническая геронтология. – 2003. – №4. – С. 32–37.
43. Котова С.М., Алесов В.В., Карлова Н.А. Лечение постменопаузального остеопороза с учётом особенностей клинических форм // Тез. докл. V Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. – К., 1998. – Ч.1. – С. 343.
44. Кочодаев А. Ф. Особенность образа жизни и лечебной физкультуры в комплексном лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 34—36.
45. Крылов М.Ю., Коротков Т.А., Мякоткин В.А. Аллельный полиморфизм генов щёлочной фосфатазы и белка, связывающего витамин D, при постклимактерическом остеопорозе // Терапевтический архив. – 2004. – №5. – С. 61–65.
46. Кудрина Е.А., Курочкина И.В. Остеопороз в постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. – 2003. – №1. – С.7–10.
47. Кузьма Н.О. Профілактика і лікування остеопеній у вагітних та породіль із хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи: Автореф дис. …канд. мед. наук. – Львів, 2004. – 19 с.
48. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. – М.: Медицинское информационное агенство, 2001. – 685 с.
49. Кулаков В.И., Сметник В.П., Краснов В.Н. Аффективные расстройства после овариоэктомии: психосоматические и терапевтические аспеткы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – №2. – С. 26–29.
50. Куликович Ю.Н., Латиш В.Д. Остеопороз: диагностика и новые методы лечения // Журнал практичного лікаря.- К.,2002.- №5.- С.34-40.
51. Куликович Ю.Н., Латиш В.Д., Юрьева О.С. Остеопороз – актуальная проблема медицины // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – №1. – С.4–7.
52. Куріцин А.В., Юзько О.М., Андрієць О.А. Досвід застосування замісної гормональної терапії після хірургічного втручання на матці та яєчниках //Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т.5, №4. – С. 76–78.
53. Лепарскнй Е. А. Международный симпозиум "Социальные и экономические аспекты остеопороза и заболеваний костей// Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №1. – С. 46–47.
54. Лесняк О.М. Социальные и экономические последствия непредотвращённого остеопороза и возможные пути организации его профилактики // Третий Российский симпозиум по остеопорозу. – СПб., 2000. – С. 76–77.
55. Литвин Ю.П., Кушниренко А.Г., Шевченко М.А. Количественная оценка плотности костного регенерата с помощью спиральной компьютерной томографии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – №2. – С. 32–34.
56. Лукьянова Е.М., Макеев С.М. Современные методы медицинской информатики в педиатрической науке и практике // Педиатрия. – 1988. – №3. – С. 5–11.
57. Луценко Н.С., Ломака И.В., Кириченко И.Н. Климактерический синдром с позиции старения и витаукта //Вісник асоціації акушерів України. – 2001. – Т.13, №3. – С. 35–38.
58. Макаров М.А. Влияние структурних и геометрических параметров проксимального отдела бедренной кости на риск возникновения переломов шейки бедра при остеопорозе: Дис. … канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.
59. Макаров О.В., Сметник В.П., Дорохотова В.П. Синдром постгистероэктомии. – М., 2000. – 322 с.
60. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология.– 2000– №2.– С. 83–89.
61. Марченкова Л.А. Остеопороз: Достижения и перспективы (материалы Всемирного конгресса по остеопорозу, 15–18 июня 2000 г., Чикаго, США) // Остеопороз и остепатии. – 2000. –№3. – С. 2–5.
62. Международная классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (X пересмотр). – Женева: ВОЗ,1995. – 56 с.
63. Меньшикова Л.В. Переломы проксимального отдела бедра и их медико–социальные последствия // Клиническая медицина. – 2002. – №6. – С. 39–41.
64. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. – М.: Медицина, 1974. – 383с.
65. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.А. Методы обработки медицинской информации. – К.: Вища школа, 1991. – 271 с.
66. Мирова E. И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. - 1998. - №1. - С. 8—12.
67. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 10–53.
68. Мкртумян А.М. Особенности минерального обмена и костной системы при некоторых эндокринных заболеваниях: Автореф. дисс. … докт. мед. наук. – М., 2000. – 44 с.
69. Мкртумян А.М. Оценка состояния костной ткани у больных сахарным діабетом // Остеопороз и остеопатии. – 2000. –№1. – С. 27–30.
70. Мурза В.П., Філіппов М.М. Методи функціональних досліджень у фізичній реабілітації та спортивній медицині. – Київ, 2001. – 96 с.
71. Мылов Н.М. Рентгенологическая диагностика остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – №3. – С. 7–8.
72. Насонов Е.Л. Остеопороз и заболевания сердечно–сосудистой системы. // Кардиология. – 2002 – №3. – С. 80–82.
73. Насонов Е.Л. Остеопороз и остеоартроз: взаимодополняющие или взаимоисключающие болезни? // Консилиум. – 2000. – №2. – С. 248–250.
74. Насонов Е.Л. Проблемы остепороза: изучение биохимических маркеров костного метаболизма // Клиническая медицина. – 1998. – №5. – С. 20–25.
75. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблемы остеопороза в ревматологии.–М.: Стингер, 1997.– 429с.
76. Нейко Є.М., Головач І.Ю., Митник З.М. Сучасні методи оцінки стану кісткової тканини та діагностики її порушень при остеопорозі // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – №4. – С. 107–117.
77. Никифорова С.П. Клинические и параклиничексие особенности постменопаузального остеопороза, индуцированного тотальной овариоэктомией, у женщин репродуктивного возраста . – Дис. … канд. мед. наук. – Днепропетровск, 2002. – 158 с.
78. Новиков B.C. Иммунофизиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Физиол. чел. – 1996. – Т.22, №2. – С. 25–34.
79. Основы эндокринологии: Пер. с англ. // Ред. Д. Лейкок, П. Вайс. – М., 2001. – 695 с.
80. Поворознюк В.В. Возрастные аспекты структурно–функционального состояния костной ткани населения Украины // Остеопороз и остеопатии – 2000. – №1. – С. 15–22.
81. Поворознюк В.В. Остеопороз в Україні: медико–соціальні проблеми та шляхи їх вирішення // Остеопороз: епідеміологія, клініка, діагностика, профілактика та лікування : Матеріали І Української наук. – практ. конф. (Київ, грудень 1995 р.) – К.: Інс. геронтології АМН України, 1995. – С. 3–6.
82. Поворознюк В.В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика и лечение) / Под ред. Н.Е. Полищука, Н.А. Коржа, В.Я. Фищенко. – К.: Книга плюс, 2001. – С. 272–304.
83. Поворознюк В.В. Остеопороз при беременности и лактации. // Клінічні лекції – 2000. –Т.6, №1. – С. 70–81.
84. Поворознюк В.В. Остеопороз та біохімічні маркери метаболізму кісткової тканини // Лабораторна діагностика. – 2002. – №1. – С. 53–60.
85. Поворознюк В.В. Структурно–функциональный возраст опорно–двигательного аппарата // Актуальные проблемы артровертебрологии. – Киев. 1994.–С. 14–20.
86. Поворознюк В.В. Ультразвуковая денситометрия в оценке структурно–функционального состояния костной ткани // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2001. – №1. – С. 112–133.
87. Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. Глюкокортикоїд–індукований остеопороз. – К.: ТМК, 2000. – 206 с.
88. Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Коломиец Е.Н. Оссеин–гидроксилапатитный комплекс (остеогенон) в профилактике и лечении остеопороза и его осложнений // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – №1. – С. 121–132.
89. Подрушняк Е.П. Механизмы развития остеопороза // Проблемы остеологии. – 1998. – Т.1.–№1. –С. 59–64.
90. Подрушняк Е.П. Остеопороз – проблема века. –Симферополь: «Одиссей», 1997. –216с.
91. Проблеми остеопорозу / За ред. Ковальчука Л.Я. – Тернопіль, укр. мед. книга, 2002. – 446с.
92. Решта M. А., Корзо Т. M. Трансдермальная заместительная гормональная терапия эстрагоном - пластырь "Климара" - в пери- и постменопаузе // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 2. – С. 20–22.
93. Риггз Л.Б., Мелтон Л.Дж. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. – СПб: БИНОМ, 2000. – 560 с.
94. Родионова С. С, Колондаев А. Ф., Соколов В. А. Результаты использования препарата "Остеогенон" у пациентов с различной патологией опорно-двигательного аппарата. //Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 1. – С. 43–45.
95. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 195 с.
96. Рожинская Л. Я. Соли кальция в профилактике и лечении остеопороза. // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С. 43–45.
97. Рубин М.П. Чечурин Р.Е., Зубова О.М. Остеопороз: диагностика, современные подходы к лечению, профилактика // Терапевтический архив. – 2002. – №1. – С. 37–40.
98. Руководство по климактерию: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. – М.: МИА, 2001. – 685 с.
99. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2000. – 768 с.
100. Сидорчук Л.П., Казанцева Т.В., Хомко О.Й. Дисметаболічний постменопаузальний синдром // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №3. – С. 144–147.
101. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз. // В кн.: Руководство по климактерию. Под ред. В.П. Сметник, В.И. Кулакова. – М., 2001. – С. 506–570.
102. Сметник В.П., Дьяконова А.А. Влияние монофазной комбинированной ЗГТ: трансдермальный эстрадиол (Дивигель) и пероральный дидрогестерон (Дюфастон) – на костную ткань у женщин в постменопаузе со сниженной МПКТ // Климактерий. – 2001. – №4. – С. 12–13.
103. Сметник В.П., Кушлинский И.Е., Болдырева Н.В. Эффективность заместительной гормональной терапии (ЗГТ), лечении и профилактике постменопаузального остеопороза // Остеопороз и остеопатии. –1999. – №2.– С. 16–19.
104. Сметник В.П., Осипова А.А. Гиперпролактинемия: реакция костной ткани и эффективность терапии каберголином. // Пробл. Репродукции. – 2001. – №6. – С. 24–27.
105. Смирнов А.В. Денситометрия костной ткани: Руководство по остеопорозу /Под ред.. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – С. 132–151.
106. Смирнов С.Н., Рубашек И.А., Кочетков Е.А. Фармакоэкономические аспекты лечения остеопороза // Терапевтический архив. – 2002. – №10. – С. 80–84.
107. Солод Э., Лазарев А., Родионова С. Переломы проксимального отдела бедренной кости в пожилом возрасте // Врач. – 2002. – №2. С. 31–33.
108. Сольський Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблема клімаксу в Україні // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1997. – №6. – С. 72–77.
109. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза // Вопросы питания. – 2003. – №1. – С. 34–43.
110. Співак А.В. Клініко–патогенетичне обґрунтування диференційно–реабілітаційної терапії у жінок після тубектомії: Автореф дис. …канд. мед. наук. – Львів, 2005. – 22 с.
111. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций // Руководство/ Под редакцией Д.С.Саркисова. – М.: Медицина. 1987. – 448 с.
112. Татарчук Т.Ф. Заместительная гормональная терапия при климактерических нарушениях // Актуальне вопросы гинекологии. – К.: Книга-плюс, 1998. – С. 80–102.
113. Татарчук Т.Ф. Особливості перебігу клімактеричного синдрому у жінок з ранньою менопаузою // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1998. – №1 (додаток). – С. 33–36.
114. Татарчук Т.Ф. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок з ранньою менопаузою // Проблеми остеології. – 1998. – Т.1, №2-3. – С. 45–50.
115. Татарчук Т.Ф., Дубоссарская Э.М., Каминский В.В. Новые возможности терапии климактерических нарушений в постменопаузе (результаты многоцентрового исследования). // Здоровье женщины. – 2003. – Т.16, №4. – С.91–97.
116. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1989. – С. 23–26.
117. Тимошенко В. Климодиен – оберег женственности // Ліки України. – 2003. – №11. – С. 69.
118. Ткачик С.Я. Корекція клімактеричних порушень в жінок із гіпофункцією щитовидної залози: Автореф дис. …канд. мед. наук. – Львів, 2003. – 16 с.
119. Федонюк Я.І. Адаптаційно-реадаптаційні зміни в кістках скелету та деяких внутрішніх органах при зневодненні організму і різних режимах рухової активності // Наукові записки з питань медицини, біології, хімії та сучасних технологій навчання // Щорічник. – К., 1997. – Вип..1, Ч.2. – С. 489–495.
120. Франке Ю., Рунге Г. Остеопороз. – М.: Медицина, 1995. – 300 с.
121. Хмелевський Ю.В., Усатенко О.К. Основные биохимические константы человека в норме и при патологии. – К: Здоров’я, 1987. – 160 с.
122. Цой А.Н. Ингаляционные глюкокортикоиды: эффективность и безопасность // РМЖ. – 2001. – Т.5, №9. – С. 182–185.
123. Чечурин P. E., Аметов А. С, Рубин М. П. Сравнительная оценка рентгеновской денситометрии осевого скелета и ультразвуковой денситометрии пяточной кости // Остеопороз и остеопатии. – 1999. – № 4. – С. 7–10.
124. Шварц Г.Я. Витамин D, D–гормон и остеопороз // Международный медицинский журнал. – 2002. – №1. – С. 206–210.
125. Юренева С.В. Биохимические маркеры костного ремоделирования у женщин с хирургической менопаузой. // Пробл. репродукции. – 2002. Т.1, №8. – С. 62–66.
126. Явнюк В.В. Климодиен – новые возможности заместительной гормональной терапии // Здоровье женщины. – 2003. – Т.15, №3. – С. 69–72.
127. Яровий В.К. Застосування засобу візуального морфометричного дослідження рентгенограм хребта для визначення остеопорозу // Журнал практичного лікаря. – 2003. – №5. – С. 35–37.
128. Abe Е., Yamamoto М., Taguchi Y. Essential requirement of BMPs 2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in bone marrow cultures from adult mice: antagonism by noggin. // J. Bone Miner. Res. – 2000. – Vol.15. – P. 663–673.
129. Abu E.O., Horner A., Kusec J. The localization of androgen receptors in human bone // J. Clin.Endocrinol.Metab. – 1997. – Vol. 82, №10. – P. 3490–3497.
130. Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial // Arthritis & Rheumatism. – 2001. – Vol. 44, № 1. – P. 202–211.
131. Aguado P., Garces M. K, Gonzalez M. L. Relationship between calcidiol serum levels and bonic mineral density in postmenopausal women. // Calcif. Tiss. Int. – 1999. – Vol. 64. – S. 75.
132. Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M. Screening for osteopenia and osteoporosis: Do accepted normal ranges lead to over diagnosis? //Osteoporosis Int. – 1997. – №6 – P. 432–438.
133. American College of Rheumatology and Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendation for prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. // Arthritis & Rheumatism. – 2001. – Vol. 44, № 7. – P. 1496–1503.
134. Ammann P., Rizzoli R., Bourrin S. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosi factor–receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. //J. Clin. Invest.– 1997.– Vol. 99. – P.1699–1703.
135. Aoyagi K., Shiraki M., Ito M. Statistical analysis for comparing antifracture efficacy among antiresorptive agents. // Clin. Drug Invest. – 2001. – Vol. 21. – P. 371–381.
136. Aubin J.E., Bonnelye E.D. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. // (In Medscape) Women Health J. – 2000. – Vol.5, №2. – P. 1–14.
137. Baallard P.A., Purdie D.W., Langton C.M. Prevalence of osteoporosis and related risk factors in UK women in seventh decade: Osteoporosis case finding by clinical referral criteria or predictive mode? // Osteoporosis Int. – 1998. – №8 – P. 535–539.
138. Bachman G. // Maturitas. – 1995. – Vol. 22, Suppl. – P. 1–5.
139. Baker S.S., Cochran W.J., Flares С.A. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition Calcium and calcitonin requirements of infants, children, and adolescents. // Pediatrics. – 1999. – Vol.104. – P.1152–1157.
140. Balena R., Kieerekoper M., Foldes J. A. Effects of different regimens of sodium fluoride treatment for osteoporosis on the structure, remodeling and mineralization of bone. // Osteoporos. Int. – 1998. – Vol.8. – P. 428–435.
141. Baran D. Thyroid hormones and bone mass. The clinician’s dilemma. // Thyroid. – 1994. – №4. – P. 143–144.
142. Baran D., Braverman L.E. Thyroid hormones and bone mass // J. Clin. Endocrinol Metab. – 1991. – Vol. 72. – P. 1182–1183.
143. Bellido T., Jilka R.L., Boyce B.F. Regulation of interleukin-1,6 osteoclastogenesis and bone mass by androgens; the role of the androgen receptor. // J. Clin.invest. – 1995. – Vol. 95. – P. 2886–2895.
144. Branco J.C., Briosa A., Tavares V. Epidemiology of osteoporosis in an Inland district of Portugal // Osteoporosis Int. – 1996. – №6 (Suppl.1). – P.109.
145. Camming R.G., Dimming S.R., Nevitt M.С. Calcium and calcitonin in take and fracture risk: results from the Study of Osteoporotic Fractures. // Am. J. Epidemiol. – 1997. – Vol.145. – P. 426–934.
146. Cardona J. M., Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a metаanalysis of published clinical trials. // Osteoporos. Jnt. – 1998. – №7. – P.165–174.
147. Casper R.F. Estrogen with interrupted progestin in HRT: a review of experimental and clinical studies. // Maturitas. – 2000. – Vol. 34. – P. 97–108.
148. Ciaponi J.A., Gambacciana M. Effects of transdermal esradiol aministration n bone mass metabolism in early menopausal women. // Maturitas. – 2000. – Vol.35, №1. – P. 5–14.
149. Compston J. E. Vitamin D deficiency: lime for action //Br. Mcd.J. – 1998. – Vol.31, №7. – P. 1466–1467.
150. Cosman F., Lindsay R. Selective estrogen receptor modulators: clinical spectrum. // Endocr. Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 418–434.
151. Cosman F., Nieves J., Woelfert L. Aledronate does not blok the anabolic effect of PTH in postmenopausal osteoporotic women // J. Bone&Mineral Res. – 1998. – Vol. 12, №6. – P. 1051–1055.
152. Coupland C.A., Grainge M.J., Cliffe S.J. Occupational activity and bone mineral density in postmenopausal women in England // Osteoporosis Int. – 2000. – №11 – P. 310–315.
153. Cranney A., Welch V., Adachi M. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. // Am.J. Med. – 2002. – Vol. 109. – P.277–281.
154. De Kleijn M.J. Van der Schouw Y.T, Wilson PW. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study //J. Nutr. – 2002.– Vol. 132, №2. – P.276–282.
155. Delmas P. D., Schiemmer A., Gineyis E. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. // J. Bone Miner. Res. – 1991. – Vol.6, №6. – P.639–643.
156. Delmas P.D., Eastell R., Garnerj P. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis Int. – 2000. – №11 (Suppl. 6) – P. 2–17.
157. Dequeker J., Geusens P. Treatment of established osteoporosis and rehabilitation. Current practice and possibilities // Maturitas. – 1990. – Vol. 12. – P.1–36.
158. Dequerker J. Detection of the patient at risk for osteoporosis at the time of menopause // Maturitas. – 1989. – Vol.VII, №2. – P. 85–94.
159. Diamond T., Vine J., Smart R. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. // Ann. Intern Med. – 1994. – №120. – P. 8–11.
160. Dzyak G.V., Kryzhanovska N.K. Risk factors of the development of arterial hypertension in surgically postmenopausal women // Menopause Review. 1th Congressofthe Federation of National Europian Menopause Societies. – 2000.–Vol.5, №1.–P.59–60.
161. Eastell R, Barton I., Hannon R.A. Antifracture efficacy of risedronate: prediction by change in bone resorption markers // J. Bone Miner. Res. – 2001. – Vol. 16 (Suppl. 1). – S.163.
162. Eastell R., Bauman M., Hoyle N.R. Bone markers: biochemical and clinical perspectives // Roche. Nartin Duntz. – 2001. – P. 1–252.
163. Erben R. G., Bromm S., Stangassinger M. Therapeutic efficacyof l,25–dihydroxyvitamin D, and calcium in osteopenic ovariectomized rats: evidence for a direct anabolic effect of l,25–dihydroxyvitamin D3, on bone. //Endocrinilogy. – 1998. – Vol.139. – P. 4319–4328.
164. Farahmand B.Y., Persson P.G., Michaelsson K. Physical activity and hip fracture: a population–based case–control study // Int. J. Epidemiol. – 2000. – Vol. 29. – P. 308–314.
165. Fisman E.Z., Tenenbaum A., Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach //Curr. Hypertens.Rep.– 2002. – Vol.6, №4. – P. 464–470.
166. Frost H. A new direction for osteoporosis research: A review and proposal //Bone. – 1991. – Vol.12. – P. 429–437.
167. Frost H. M. Perspective: changing views about “оsteоporoses” (1998 overview) //Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 10, №5. – P.345–352.
168. Frost H.M. On our age–related bone loss: insights from a new paradigm // J. Bone Miner Res. – 1997. – Vol.10. – P. 1539–1546.
169. Fеdonyuk Y.J. Skeleton Bones As the Regulators of Systemic Water–Electrolyse Balance // The 24th Asia Pacific international Congress of anatomists. – Beijing. Chna, 1999. – P. 239–240.
170. Garnerj P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // Osteoporosis Int. – 2000. – №11 (Suppl. 6) – P. 55–65.
171. Geiisens P., Vanhoof J., Declerck K. Effect of vitamin D supplements on bone density and muscle strength in olderly women. A double-blind, placebo-con trolled study. // Ibid. – 2004. – 44 p.
172. Gimble G.M., Robinson C.E., Wu X. The fuction of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. // Bone. – 1996. – Vol.19. – P.421–428.
173. Giovannucci L., Rimm E. В., Wolk A. Calcium and fructose intake in relation to risk of bone fracture. //Cancer Res. – 1998. – 58. – P.442–447.
174. Grey A., Mitnick M.A., Masiukiewicz U. A role of interlekin-1 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P.4683–4690.
175. Hamik J.L, Cranney A., Shea B. A metaanalysis on the use of bisphosphonatcs in corticosteroid induced osteoporosis. //J. Rheumatol. – 1999. – Vol.26. – P.1148–1157.
176. Harada A., Mizuno M., Takemura M. Hip fracture prevention trial using hip protectors in Japanes nursing homes // Osteoporosis Int. – 2001. - №12. – P. 215–221.
177. Hermens W.A., Belder C.W., Merkus J.M. Intranasal estradiol administration to Oophorectomized women // Europ. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 40, №1. – P. 35-41.
178. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with oseoporosis: a review of recent controlled trials of antiresorptive agents. // Drug, Aging. – 2000. – №7. – P. 317–330.
179. Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P.4382–4389.
180. Hofbauer L.C., Khoshla S., Dunstan C.R. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P.4367–4370.
181. Howard B.V., Criqui M.H., Curb J.D. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome and its relationship to cardiovascular disease in postmenopausal white, black, hispanic, and Asian/Pacific Islander women // Metabolism. – 2003.– Vol.52, №3. –P. 362–371.
182. Нu F.B. Overweight and Obesity in Women: Health Risks and Consequences //J. Womens Health (Larchmt). – 2003. – Vol.12, №2. – P.163–172.
183. Jilka R.L., Weinstein R.S., Bellido T. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with PTH // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 104. – P.439–446.
184. Jordan V. С. Estrogen receptor as a target for the prevention of bone cancer. //J. Lab. Clin. Med. – 1999. – Vol.133. – P. 408–414.
185. Kanis J. A., McCtoskey E. V. Effect of calcitonin on vertebraland other fraсtures. //Quart. J. Med – 1999. – Vol.92. – P.143–149.
186. Kanis J.A., Dawson A., Oden A. Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. // Osteoporosis Int. – 2001. – №12. – P. 356–361.
187. Kanmts P. Preventive osteoporosis, falls and fractures among olderly people. //Br. Med. J. – 1999. – Vol.318. – P.205–206.
188. Kent C.N., Price R.I., Gutteridge D.H. Effects of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism // Osteoporosis Int. – 1993. – №1. – P.44–47.
189. Kitazawa R., Kimble R.B., Vannice J.L. Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 94. – P. 2397–2406.
190. Klurekoper M., Villanueva A.R., Sranciu J. The role of dimentional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. // Calcif. Tissue Int. – 1985. – Vol. 37. – P.594–597.
191. Knopp R.H. Risk factors for coronary artery disease in women //Am. J. Cardiol.– 2002.– Vо1.20, №8 (12 Suppl).– P.28–35.
192. Lau E.M.C., Shamal D.D., Chan H. Risk factors for hip fracture in five Asian countries – The Asian Osteoporosis Study // Bone. – 1998. – №23 (Suppl.5). – S 308.
193. Le Cerus R. Z. Biological and synthetic apatites. Hydroxyapatite and related materials.// Boca Raton: CKC; 1994. –№3. – 28p.
194. Leidig-Bruckner G., Limberg B., Felsenberg D. Sex difference in the validity of vertebral deformitites as index of prevalent vertebral osteoporotic fractures: A population survey of older men and women. // Osteoporosis Int. – 2000. – №11. – P. 102–119.
195. Lerner D.J., Kannel WS. Pattern of coronary disease morbidity end mortality in the sexes: a 26–year follow–up of the Framingem Population// Am.Heart J.– 1986.– Vol.111, №3.– P.383–390.
196. Lidfeldt J., Holmdahl L., Samsioe G. The influence of hormonal status and features of the metabolic syndrome on bone density: a population–based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women’s health in the Lund area study // Metabolism.– 2002.– Vol.51, №2.– P.267–270.
197. Lipps P., Courpron P., Meunier P.J. Mean wall thickness of trabecular bone packets in the human osteoblastic cells. // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 4367–4370.
198. Lobo R.A., Kelsey J., Mareus R. Menopause: biology and pathobiology. – New-York: Academic Press, 2000. – 896 p.
199. Locatos P., Folders J., Horvath C. Serum interleukin-6 and bone metabolism in patients with thyroid function disorders. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1997. – Vol. 82. – P. 78–81.
200. Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C. Prevalens of low femoral bone density in older US adults from NHANES III // J. Bone Miner. Res. – 1997. – №12. – P. 1761–1768.
201. Lories R.J.U., Luyten F.P. Osteoprotegerin and osteoprotegerin-ligand balance: a new paradigm in bone metabolism providing new therapeutic targets. // Clin. Rheumat. – 2001. – Vol. 20. – P. 3–9.
202. Lyritis G.P. Epidimiology of hip fracture: The MEDOS Study // Osteoporosis Int. – 1996. – №6 (Suppl.3). – S .11–15.
203. Manhem K. Cardivascular risk in postmenopausal women what is known and what is unknown. Book 1 Safar M., Stimpel M., Zanchetti A. Hypertension in post-menopausal women.–Berlin:Springer–Verlag,1994.– P. 3–14.
204. Manolagos S.C. Birth and death of bone cels: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. // Endocrin. Rev. – 2000. –Vol. 21. – P. 115–137.
205. Martin R.B., Burr D.B. Structure, function and adaptation of compact bone. – New–York: Raven Press, 1999. – 456 p.
206. Mautalen C., Pumarino H. Epidemiology of osteoporosis in South America // Osteoporosis Int. – 1997. – №7 (Suppl.3). – S. 73–77.
207. McCloskey E.V. The epidemiology of osteoporosis // Bone Depeche. – 1999. – Vol.5, №2. – P. 32–36.
208. McKeever C.D. Estradiol matrix transdermal system in the prevention of postmenopausal bone loss. // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11., № 2. – P. 190.
209. McKinlay S.M., Brambilla P.J., Posner J.G. The normal menopausetransition. // Maturitas. – 1992. – Vol. 14. – P. 103–115.
210. Michailov E., Benevolenskaya L. Incidence of new fractures of peripheral skeletal bones in populational selection of subjects aged 50 years and over (a prospective 10-year epidemiological study) // Gerontologija. – 2001. – №2. – P.139–145.
211. NJH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. // JAMA. – 2000. – Vol. 285. – P. 785 – 795.
212. Newberry E.P., Latifi T., Towler D.A. Reciprocal regulation of osteocalcin transcription by the homeodomain proteins // Biochemistry. – 1998. – Vol. 37. – P. 16360–16368.
213. Norton R., Butler M., Robinson E. Declines in physical functioning attributable to hip fracture among older people: follow up study of case-control participants // Disabil. Rehabil. – 2000. – Vol.22. – P. 345–351.
214. O’Neill T.W., Cooper C., Finn J.D. Incidence of distal forearm fracture in British men and women // Osteoporosis Int. – 2002. – №12 – P. 555–558.
215. Parfitt A.M. Bone-forming cells in clinical conditions. // Bone: The osteoblast and osteocyte. – Caldwell-NJ: Telford Press, 1999. – P. 351– 429.
216. Parfitt A.M. The physiologic and pathogenetic significance of bone histomorphometric data // Disorders of bone and mineral metabolism. – New–York: Raven Press, 1998. – P. 475–489.
217. Park Y.W., Zhu S, Palaniappan L., Heshka S. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. //Arch. Intern. Med.– 2003.– Vol.24, №4.– P.427–436.
218. Parwill А. М. What are the causes оf pain in osteoporosis.//Octeoporosis. – New York: Biomedical Information Corp. – 1978. – P. 12–18.
219. Patel S., Pazianas M., Tobias J. Early effects of hormone replacement therapy on bone. // Bone. – 1999. – Vol.24. – P. 245–248.
220. Price P. A. Vitamin К–dependent bone proteins. Calcium regulation and bone metabolism: basic and clinical aspects. – Amsterdam: Elsevier Science, 1987. – P. 419 – 426.
221. Raisz L.G. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. // Clin. Chem. – 1999. – Vol.45, №3. – P. 1353–1358.
222. Reinecke H., Bogdartski J., Woltermg A. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women //Am. J. Cardiol.– 2002.– Vol. 15, №4.– P.364–368.
223. Ringe J. D., Kipshoven C. Cosier A. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorophosplinte plus calcium: doscrelatcd effects on bone density and fracture rate. //Ibid. – 1999. – Vol. 9. – P. 171–178.
224. Saftola O., Masnd Т., San P., Masking D. J. A comparison of alendronate, cyclical alcndronate, cyclical etidronate and calcitriol in the treatment of established osteoporosis. //Calcif. Tiss. Inl.–1999.– Vol. 64. – 67 p.
225. SchottА. М., Weill–Engcrer S., Hans D. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy x-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. // Bone Miner. Res. – 1995. – Vol.10. – P. 243–249.
226. Seibel M.J. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects // Osteoporosis Int. – 2000. – №11 (Suppl. 6) – P. 18–29.
227. Siris E., Miller P., Abbott T. BMD treatment trecholds: should we treat osteopenic women? // J.Bone Miner.Res. – 2001. – Vol.16 (Suppl.) – 337 p.
228. Slemenda C.W., Christian J.C., Williams C.J. Genetic determinations of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and potential importence of gene interaction in heritability estimates. // J.Bone Miner.Res. – 1991. – Vol. – 6. – P. 561–567.
229. Slemenda C.W., Miller G.Z., Hui S.L. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. // J.Bone Miner.Res. –1991. – Vol.6. – P. 1227–1933.
230. Slemenda C.W., Turner C.H., Peacock M. Genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral density. //Osteoporosis Int. – 1996. – Vol. 6. – P. 178–182.
231. Sowers M.F., Corton G., Shapiro. Changes in bone density with lactation // JAMA. – 1993. – Vol. 260. –P. 3130–3135.
232. Spencer С. P., Morris E. P.,Rymer J. M. Selective estrogen receptor modulators: women’s panacea for the next millennium? //Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. Vol. 180. – P. 763–770.
233. Steassen J.A. The Epidemiology of Menopause and its association with cardiovascular disease. Part 2. Messerli F.H. Hypertension in postmenopausal women. – New York: Marcel Dekker. Inc. – 1996. –– P. 43–79.
234. Stevenson J.C., Teter P., Subaramis T.M. 17-β estradiol (1mg/day) continuously combined with dydrogestrogene (5,10 or 20 mg/day) increases bone mineral density in postmenopausal women // Maturitas. – 2001. – Vol. 38. – P. 321–333.
235. Sunyer T., Lewis J., Collin-Osdoby P. Estrogen’s boneprotective effects may invoive differential IL-1 receptor regulation in human osteoclastike cells // J. Clin. Invest. – 1999. – Vol. 103. – P. 1409–1418.
236. Takayanagi H., Ogasawara K., Hida S. T-cell-mediated regulation of osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN-γ // Nature. – 2000. – Vol. 408. – P. 600–605.
237. Torrabla T.P., Saavedra S.T., Bermudez C.C. Prevalence of osteoporosis amond perimenopausal and postmenopausal Filipino women studies at Santa Tomas University hospital //Osteoporosis Int. – 2000. – №11 (Suppl.2). – S. 85.
238. Tremollieres F.A., Pouilles J.M., Ribot С. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women //Osteoporos Int.– 2001.– Vol. 12, №5.– P.385–390.
239. Udagawa N., Howood N.J., Elliott J. IL-1 is prodused by osteoblasts and acts via granulosyte/macrophage colony-stimulating factor and not via interferon to inhibit osteoclast formation // J. Exp. Med. – 1997. – Vol. 185. – P. 1005–1012.
240. Van der Voort D.J.M., Geusens P.P., Dinant G.J. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: Fractures //Osteoporosis Int. – 2001. – №12 – P. 630–638.
241. Varenna M., Binelli L., Zucchi F. Prevalence of osteoporosis and educational level in cohort of postmenopausal women //Osteoporosis Int. – 1999. – № 9 – P. 236–241.
242. Volli R., Nishiayama N., Suyamci Y. Dietary protein in take and urinary excretion of calcium: a cross-sectional study in a healthy Japanese population. //Am. J. Clin. Nutr. – 1998. Vol. 67. – P.438–444.
243. Weiderpass E., Baron J. A., Adami H.-O. Low-potency oestrogen and risk of osteoporosis: a case-control study. //Lancet. – 1999. – Vol.353. – P.1824–1828.
244. Wiktorowicz M.E., Goeree R., Papaioannou A. Economic impications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada // Osteoporosis Int. – 2001. – № 12. – P. 271–278.
245. Woitge H.W., Seibel M.J. Risk assessment for osteoporosis. Biochemical markers of bone turnover: bone resorption indices // Clin. Lab. Med. – 2000. – Vol. 20, №3. – P. 503–525.
246. Writing Group for The Women’s Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen+progestin in healthy postmenopausal women // JAMA. – 2002. – Vol. 288. – P. 321-333.
247. Yarbrough D.E., Barrett-Connor E., Kritz-Silverstein D. Birth weight, adult weight, and girth as predictors of the metabolic syndrome in postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study //Diabetes Care.– 1998 –Vol. 21, №10.– P.1652–1658.
248. Zimmerman S. I., Girman С J., Bui V– C. The prevalence of osteoporosis in nursing home residents. // Osteoporos. Int. – 1999. – Vol. 9. – P. 151–157.
249. Zmuda J., Cauley J., Kuller L. Androgen receptor GAG repeat polymorphism: a novel molecular marker of osteoporotic risk in men // Osteoporos. Int. – 2000. – Vol. 11 (Supp. 2). – S. 151.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>