

# Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций

И.С. Захаров<sup>1,2</sup>, Г.И. Колпинский<sup>1,2</sup>, Н.В. Шаламанова<sup>2</sup>, И.Ю. Колесник<sup>2</sup>, Т.В. Лебедева<sup>2</sup>, О.В. Титаренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский клинический консультативно-диагностический центр», Кемерово, Россия

<sup>✉</sup>isza@mail.ru

## Аннотация

В связи с морфофункциональными изменениями в организме женщины, возникающими в период постменопаузы, увеличивается риск остеопоротических переломов. Учитывая междисциплинарность проблемы остеопороза, важную роль играет комплексный подход к ведению пациенток с данной патологией, включающий взаимодействие различных специалистов (гинеколога, ревматолога, эндокринолога). В коррекции остеопоротических изменений необходимо придерживаться индивидуального подбора медикаментозной терапии, учитывая пользу и риск используемых препаратов. В статье представлен современный взгляд на лечение остеопороза у женщин, находящихся в постменопаузальном периоде. Изложенные данные основываются на обновленных клинических рекомендациях Европейского общества эндокринологов, опубликованных в марте 2019 г., а также на метаанализах последних исследований, касающихся вопросов лечения. Уделено внимание критериям отбора для применения той или иной группы антиостеопоротических препаратов.

**Ключевые слова:** остеопороз, постменопаузальный период, антиостеопоротическая терапия.

**Для цитирования:** Захаров И.С., Колпинский Г.И., Шаламанова Н.В. и др. Комплексный подход к терапии остеопороза в постменопаузальном периоде в контексте международных клинических рекомендаций. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190530

Lecture

## A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines

Igor S. Zakharov<sup>1,2</sup>, Gleb I. Kolpinskiy<sup>1,2</sup>, Nataliia V. Shalamanova<sup>2</sup>, Irina Yu. Kolesnik<sup>2</sup>, Tatiana V. Lebedeva<sup>2</sup>, Olesia V. Titarenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

<sup>2</sup>Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center, Kemerovo, Russia

<sup>✉</sup>isza@mail.ru

## Abstract

Due to the morpho-functional changes in the woman's body that occur during the postmenopause, the risk of osteoporotic fractures increases. Given the interdisciplinarity of the problem of osteoporosis, an important role is played by a comprehensive approach to the management of patients with this pathology, including the interaction of various specialists (gynecologist, rheumatologist, endocrinologist). In the correction of osteoporotic changes, it is necessary to adhere to the individual selection of drug therapy, taking into account the benefits and risks of the drugs used. The article presents a modern view on the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. The data presented is based on updated clinical guidelines of the European Society of Endocrinology, published in March 2019, as well as on meta-analyses of recent research on treatment issues. Attention is paid to the selection criteria for the use of a particular group of anti-osteoporotic drugs.

**Key words:** osteoporosis, postmenopausal period, antiosteoporotic therapy.

**For citation:** Zakharov I.S., Kolpinskiy G.I., Shalamanova N.V. et al. A comprehensive approach to the treatment of osteoporosis in the postmenopausal period in the context of international clinical guidelines. Consilium Medicum. 2019; 21 (6): 86–89. DOI: 10.26442/20751753.2019.6.190530

Остеопороз занимает одно из ведущих мест в структуре неинфекционных заболеваний [1]. Женщины в большей степени подвержены остеопоротическим изменениям в сравнении с мужчинами [2]. Учитывая междисциплинарность проблемы, важно организовать комплексное ведение пациенток с остеопорозом, включающее взаимодействие различных специалистов медицинского учреждения (гинеколога, ревматолога, эндокринолога), а в выборе терапии необходимо придерживаться индивидуального подхода, учитывая пользу и риск используемых препаратов [3].

В марте 2019 г. были опубликованы обновленные клинические рекомендации Европейского общества эндокринологов (European Society of Endocrinology, ESE), касающиеся ведения пациенток с остеопорозом, находящихся в постменопаузальном периоде [4]. При составлении рекомендаций эксперты сформулировали следующие тезисы:

- риск будущих переломов у женщин в постменопаузе должен определяться с использованием инструментов оценки, специфичных для каждой страны;

- при планировании лечения должны быть учтены предпочтения пациентов;
- для снижения вероятности возникновения остеопоротических переломов наряду с коррекцией диеты и образа жизни должна использоваться медикаментозная терапия;
- у женщин в постменопаузе, имеющих факторы риска, лекарственная терапия способна снизить частоту переломов; при проведении лечения решение о выборе препарата необходимо принимать на основании соотношения риск/польза с учетом профиля безопасности.

В настоящее время прогнозирование вероятности остеопоротических переломов необходимо выполнять на основании инструмента FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) [5]. Данный алгоритм основан на оценке таких факторов риска, как возраст, пол обследуемого, индекс массы тела, переломы в анамнезе, переломы у ближайших родственников, курение, прием глюкокортикоидов, наличие ревматоидного артрита и других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, злоупотребление алкоголем.

С целью диагностики остеопоротических изменений используются лучевые методы, ключевое место среди которых занимает двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия [6, 7]. Лабораторные методы имеют вспомогательное значение, определяя баланс между костеобразованием и резорбцией костной ткани.

При интерпретации результатов рентгеновской денситометрии у женщин в постменопаузе основываются на оценке показателей T-критерия, который при остеопорозе находится в пределах от -2,5 и ниже. В первую очередь диагностическую ценность имеют результаты исследования минеральной плотности (МПК) поясничных позвонков и бедренной кости. Так, считается, что снижение МПК поясничных позвонков на 1 SD увеличивает риск переломов шейки бедра в 1,6, а позвонков – в 2,3 раза [8].

Таким образом, пациентки, имеющие высокий риск остеопоротических переломов, должны проходить полноценное обследование и лечение в условиях многопрофильного медицинского учреждения.

Согласно Консенсусу экспертов ESE, о рекомендациях которого было упомянуто, у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск остеопоротических переломов, терапию стоит начинать с использования бисфосфонатов (алендроната, ризендроната, золендроновой кислоты или ибандроната).

В рандомизированных исследованиях были продемонстрированы определенные преимущества алендроната и золендроновой кислоты в сравнении с другими представителями данной группы препаратов. При этом указывается, что ибандронат не рекомендуется применять для снижения риска невертебральных переломов. Опубликованный в 2019 г. метаанализ продемонстрировал, что у пациентов, применяющих алендронат, риск позвоночных переломов по сравнению с плацебо-группой уменьшился на 44% (отношение рисков – ОР 0,56; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,67), а риск перелома бедренной кости – на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,39–0,92); при использовании золендроновой кислоты риск позвоночных переломов уменьшился на 56% (ОР 0,44; 95% ДИ 0,23–0,84), перелома бедренной кости – на 42% (ОР 0,58; 95% ДИ 0,43–0,79) [9]. Важной особенностью терапии бисфосфонатами является то, что в отличие от других антиостеопоротических препаратов остеопротективный эффект сохраняется в течение нескольких лет после прекращения лечения [10, 11].

При проведении данного вида терапии у женщин в постменопаузальном периоде необходимо вновь оценить риск переломов через 3–5 лет. Если вероятность переломов остается высокой – нужно продолжить лечение. У женщин с низким и средним риском стоит рассмотреть возможность так называемых «бисфосфонатных каникул». Термин «бисфосфонатные каникулы» включает временное прекращение приема бисфосфонатов сроком до 5 лет. В зависимости от показателей МПК и клинических особенностей конкретного пациента продолжительность этого периода может быть изменена. При перерыве терапии бисфосфонатами переоценка риска остеопоротических переломов выполняется с интервалом в 2–4 года. «Бисфосфонатные каникулы» способствуют снижению вероятности возникновения нежелательных эффектов, связанных с приемом данной группы препаратов. В то же время адекватный перерыв в терапии не приводит к значимому увеличению рисков остеопоротических переломов [12].

Альтернативным вариантом начальной терапии при остеопорозе в постменопаузальном периоде может являться назначение деносумаба – препарата, являющегося моноклональным антителом к лиганду рецептора ядерного фактора  $\kappa$ B, действие которого основано на подавлении формирования остеокластов при отсутствии зависимости от активности костного ремоделирования. Последнее обстоятельство способствует равнозначному остеопротективному

воздействию как на трабекулярную, так и на кортикальную костную ткань. Проведенный метаанализ, в котором сравнивалось терапевтическое действие деносумаба и плацебо, показал, что применение лекарственного препарата снижает риск переломов позвонков на 68% (ОР 0,32; 95% ДИ 0,26–0,40), а переломов бедренной кости – на 39% (ОР 0,61; 95% ДИ 0,37–0,98) [9]. В исследовании FREEDOM Extension у пациентов, которые в течение 7 лет применяли деносумаб, отмечались низкие показатели новых рентгенографически подтвержденных переломов позвонков (0,9–1,86% в год) и переломов бедра (0–0,61% в год) [13].

Деносумаб вводится подкожно каждые 6 мес. Спустя полгода после окончания применения препарата отмечается активация резорбтивных процессов, поэтому «лекарственные каникулы» при использовании деносумаба не рекомендуются. У лиц с остеопорозом в постменопаузальном периоде, принимающих деносумаб, требуется повторно оценивать риск переломов через 5–10 лет. При сохранении высокого уровня риска имеется необходимость либо в продолжении терапии деносумабом, либо в рассмотрении варианта использования других антиостеопоротических препаратов. Лица, у которых для лечения остеопороза использовался деносумаб, отмечали большую приверженность терапии по сравнению с пациентами, использующими некоторые бисфосфонаты (алендронат) [14]. Важно отметить, что у женщин в постменопаузальном периоде, имеющих остеопороз, лечение деносумабом не должно задерживаться или прекращаться без последующей антирезорбтивной терапии прочими препаратами. Это позволит избежать синдрома «рикошета» в ремоделировании костной ткани, сохраняя стабильные показатели уровня МПК и снижая риск переломов. Проведенные исследования продемонстрировали уменьшение показателей МПК до исходного уровня через 18–24 мес в случае, если после прекращения терапии деносумабом не проводилось лечение другими антиостеопоротическими препаратами [15, 16].

Для снижения риска вертебральных остеопоротических переломов в постменопаузе у лиц, которые не переносят бисфосфонаты или деносумаб, эксперты ESE рекомендуют применять селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, в частности ралоксифен. Проведенный метаанализ, который оценивал эффективность ралоксифена, показал снижение риска переломов позвонков на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,52–0,69) и не выявил существенного влияния на снижение риска переломов бедренной кости и прочих внепозвоночных переломов [9]. Необходимо отметить, что ряд побочных эффектов, таких как венозная тромбоэмболия, приливы и судороги, ограничивает использование данной группы препаратов [17]. Учитывая высокий риск венозной тромбоэмболии на фоне применения ралоксифена, прием препарата следует прекратить в случае состояния, приводящего к длительной иммобилизации. Влияние ралоксифена на уровень МПК меньше, чем у препаратов менопаузальной гормональной терапии, в то же время нет сравнительных данных в отношении воздействия на вероятность возникновения переломов [18].

К препаратам, увеличивающим костеобразование, относятся паратгормон и паратгормон-родственные протеиновые аналоги. В России согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике, лечению и профилактике остеопороза (2016 г.) используется терипаратид – генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона [19]. Данная группа препаратов рекомендована к применению у женщин с остеопорозом в постменопаузе и у лиц с высоким риском остеопоротических переломов, а также у пациенток с переломами позвоночника. Метаанализ определил снижение риска переломов позвоночника на 74% (ОР 0,26; 95% ДИ 0,18–0,39) и на 39% внепозвоночных переломов (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,85) при использовании терипаратида по сравнению с плацебо-группой [9]. Тери-

паратид несколько увеличивает уровень сывороточного кальция и может привести к гиперкальциемии, поэтому до начала терапии необходимо провести оценку сывороточного кальция.

Назначают паратгормон сроком до 2 лет. У пациенток, которые завершили курс лечения терипаратидом, для сохранения уровня МПК ткани необходимо продолжить лечение с использованием антирезорбтивных препаратов других групп. Необходимо отметить, что при лечении препаратами данной группы имеются некоторые ограничения: первое – необходимость в ежедневных инъекциях, что неизбежно снижает комплаенс, второе – терипаратид является достаточно дорогостоящим препаратом, что также является важным барьером.

С позиции врача-гинеколога препаратами 1-й линии в профилактике и лечении постменопаузального остеопороза являются эстрогены. Метаанализ, в котором сравнивалось влияние менопаузальной гормональной терапии с плацебо, показал снижение риска переломов позвонков на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и снижение риска переломов бедренной кости на 29% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,98) [9]. Однако в клинических рекомендациях ESE указано, что менопаузальная гормональная терапия должна использоваться только у женщин, перенесших гистерэктомию. Критериями включения в группу лиц, которым может проводиться МГТ, являются:

- возраст менее 60 лет;
- наличие прочих климатерических расстройств;
- длительность постменопаузы менее 10 лет;
- низкий риск тромбоза глубоких вен;
- непереносимость бисфосфонатов и деносумаба;
- отсутствие инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы в анамнезе.

Представляет интерес тот факт, что, согласно рекомендациям ESE, у пациенток с остеопорозом в постменопаузе, имеющих высокий риск переломов и не переносящих бисфосфонаты, деносумаб, эстрогены, тиболон, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов или терипаратид, рекомендован назальный спрей кальцитонина. Однако необходимо отметить, что в России, на основании Письма Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 21 сентября 2012 г. №04И-876/12 «О новых данных по безопасности лекарственного препарата Миакальдик», назальный спрей кальцитонина в настоящее время не применяется и не включен в Федеральные клинические рекомендации (2016 г.) в связи с высоким риском развития злокачественных новообразований.

В качестве дополнения к антиостеопоротической терапии рекомендовано сочетанное применение кальция и витамина D. Остеопротективная роль кальция доказана как при поступлении в организм с пищевыми продуктами, так и в виде кальцийсодержащих препаратов. Использование в пищевом рационе добавок кальция считается доступным, малобюджетным и эффективным способом снижения риска переломов, связанных с остеопорозом [20]. P. Barrionuevo и соавт. (2019 г.) в опубликованном метаанализе показали, что при использовании комбинации препаратов кальция и витамина D не было выявлено значимого снижения риска переломов позвонков, но отмечалось уменьшение риска переломов бедренной кости на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71–0,93). Кроме того, учитывая, что деносумаб может способствовать развитию гипокальциемии, необходимо компенсировать дефицит витамина D и обеспечить достаточное поступление кальция еще до начала лечения данным препаратом [21]. В то же время многие эксперты считают, что увеличение потребления кальция с пищей является самым подходящим и безопасным способом укрепления костной ткани.

Для оценки эффективности проводимой антиостеопоротической терапии и мониторинга динамики изменений

МПК используется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позвоночника и бедренной кости с интервалом 1 раз в 1–3 года. Альтернативным способом оценки неудовлетворительного ответа на антиостеопоротическую терапию или низкой приверженности лечению является мониторинг маркеров костного метаболизма (С-концевые телопептиды коллагена 1-го типа для антирезорбтивной терапии или N-концевые пропептиды проколлагена 1-го типа для костной анаболической терапии).

## Заключение

С 1997 г. Всемирной организацией здравоохранения 20 октября объявлен Днем борьбы с остеопорозом. Объединенные усилия гинекологов, ревматологов, эндокринологов, терапевтов и травматологов должны способствовать оказанию своевременной и качественной помощи лицам, подвергшимся скрытой эпидемии настоящего времени. При этом ключевую роль будет играть рациональный подход к лекарственной терапии остеопоротических изменений, учитывающий индивидуальные особенности пациентов, в соответствии с международными клиническими рекомендациями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

## Литература/References

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. Остеопороз и остеопатии. 2011; 2.  
[Lesniak O.M. Audit of osteoporosis problem in Eastern Europe and Central Asia – 2010. International Osteoporosis Foundation, 2010. Osteoporoz i osteopatii. 2011; 2 (in Russian).]
2. Колпинский Г.И., Захаров И.С. Диагностика и прогнозирование постменопаузального остеопороза. Кемерово, 2015.  
[Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. Diagnosis and prediction of postmenopausal osteoporosis. Kemerovo, 2015 (in Russian).]
3. Захаров И.С., Ушакова Г.А., Колпинский Г.И. Комплексная диагностика постменопаузального остеопороза с позиции врача акушера-гинеколога. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 8–10.  
[Zakharov I.S., Ushakova G.A., Kolpinskiy G.I. Complex diagnosis of postmenopausal osteoporosis from a position of obstetrician-gynecologist. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 8–10 (in Russian).]
4. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1595–622.
5. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 2019; 104 (3): 235–8.
6. These are the Official Positions of the ISCD as updated in 2015. Available at: <https://www.iscd.org/official-positions/2015-iscd-official-positions-adult> (accessed June 18, 2015)
7. Шкарабуров А.С., Колпинский Г.И., Захаров И.С. и др. Использование лучевых методов в диагностике постменопаузального остеопороза. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2 (2): 70–6.  
[Shkaraburov A.S., Kolpinskiy G.I., Zakharov I.S. et al. X-ray techniques for diagnostics of postmenopausal osteoporosis. Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina. 2017; 2 (2): 70–6 (in Russian).]
8. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Metaanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. Br Med J 1996; 312: 1254–9.
9. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104 (5): 1623–30.
10. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al.; Flex Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. JAMA 2006; 296 (24): 2927.
11. Black DM, Reid IR, Boonen S et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012; 27 (2): 243–54.
12. Adams AL, Adams JL, Raebel MA et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: a population-based cohort study. J Bone Miner Res 2018; 33 (7): 1252–9.

13. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML et al. 10 Years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5 (7): 513–23.
14. Kendler DL, McClung MR, Freemantle N et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int* 2011; 22 (6): 1725–35.
15. Brown JP, Roux C, Torring O et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28 (4): 746–52.
16. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (4): 972–80.
17. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161 (10): 711–23.
18. Reid IR, Eastell R, Fogelman I et al. A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004; 164 (8): 871–9.
19. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63 (6): 392–426.  
[Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya. et al. Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii*. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian).]
20. Amling M. Calcium and vitamin D in bone metabolism: Clinical importance for fracture treatment. *Unfallchirurg* 2015; 118 (12): 995–9.
21. European Medicines Agency. Summary of product characteristics. [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prolia)

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Захаров Игорь Сергеевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: isza@mail.ru

**Колпинский Глеб Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии ФГБОУ ВО КемГМУ, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: glebss@mail.ru

**Шаламанова Наталия Викторовна** – зав. консультативной поликлиникой ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ». E-mail: shalamanovanataliya@gmail.com

**Колесник Ирина Юрьевна** – зам. глав. врача по лечебной работе ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

**Лебедева Татьяна Васильевна** – зав. отд-ния акушерства и гинекологии поликлиники №2, ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

**Титаренко Олеся Вячеславовна** – врач-эндокринолог ГБУЗ КО «Кемеровский ККДЦ»

**Igor S. Zakharov** – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: isza@mail.ru

**Gleb I. Kolpinskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: glebss@mail.ru

**Natalia V. Shalamanova** – Head of the Consultative Polyclinic, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center. E-mail: shalamanovanataliya@gmail.com

**Irina Yu. Kolesnik** – Deputy Chief Doctor, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

**Tatiana V. Lebedeva** – Head Department of Obstetrics and Gynecology, polyclinic №2, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

**Olesia V. Titarenko** – endocrinologist, Kemerovo Clinical Advisory and Diagnostic Center

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.08.2019