

# РЕАБИЛИТАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ. ОСТЕОПОРОЗ

**Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

**Цель исследования.** Провести систематический анализ сведений, имеющихся в литературе, о современных возможностях реабилитации онкологических больных, страдающих кастрационным синдромом после проведенного лечения основного заболевания.

**Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

**Результаты.** Описаны пути реабилитации онкологических больных, перенесших лечение по поводу основного заболевания. В частности рассмотрены современные возможности лечения остеопороза как одного из проявлений кастрационного синдрома.

**Заключение.** Необходимо проведение дальнейших исследований в изучении влияния витамина D на ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами и исходы экстракорпорального оплодотворения, наступление клинической беременности и рождение здорового ребенка в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Ключевые слова:** опухоли репродуктивной системы, остеопороз, бисфосфонаты, алендроновая кислота, Алендрокерн.

## REHABILITATION OF CANCER PATIENTS. OSTEOPOROSIS

**Yu.G. Payanidi, K.I. Zhordania**

Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center»

**Objective** of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the modern possibilities of rehabilitation of cancer patients with post-castration syndrome who had undergone treatment for underlying disease.

**Materials and Methods.** The review includes the data from foreign and Russian articles found in PubMed on the subject, published over the past 10 years.

**Results.** The article provides a description of the ways of rehabilitation of cancer patients who underwent treatment for the underlying disease. In particular, it considers the present opportunities of the treatment of osteoporosis as one of the manifestation of postcastration syndrome.

**Conclusion.** It is necessary to pursue further research to determine the effect of vitamin D on ovarian response to gonadotropin stimulation and the outcomes of extracorporeal insemination, occurrence of clinical pregnancy and giving birth to a healthy baby in the framework of the programmes of assisted reproductive technologies.

**Key words:** tumors of reproductive system, osteoporosis, bisphosphonates, alendronic acid, Alendrokern

По определению медицинской энциклопедии остеопороз — это хронически прогрессирующее системное заболевание скелета или клинический синдром, который может иметь место при ряде различных патологических состояний, в том числе и у онкологических больных, перенесших лечение основного заболевания (проявление посткастрационного синдрома) [1]. Остеопороз характеризу-

ется снижением плотности костной ткани, изменением ее микроархитектоники и усилением хрупкости, вызванных нарушениями обменных механизмов с преобладанием катаболизма над процессами костеобразования, что приводит к повышенному риску возникновения переломов. Таким образом, подобная формулировка позволяет относить остеопороз к болезням костно-мышечной системы

и соединительной ткани (МКБ-10), а также дополняет его понятием «метаболическое или обменное заболевание».

Известно, что остеопоротические поражения костей были обнаружены еще у индейцев Северной Америки в 2500–2000 гг. до н. э., а типичные остеопоротические осанки изображены на картинах художников Древней Греции и Древнего Китая. Однако впервые научно обоснованный подход к изучению этой проблемы был предпринят в 1824 г., когда английский врач-хирург Этли Купер опубликовал статью, в которой обратил внимание на повышенную ломкость костей при изучении клиники перелома шейки бедра у людей пожилого возраста. Затем в 1873 г. Charcot и Vulpien описали патологию костной ткани, характерную для остеопорозных изменений, в 1965 г. Heaney предложил возможные механизмы развития остеопороза, а Albright в 1984 г. положил начало современной теории остеопороза.

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, около 35% травмированных женщин и 20% мужчин имеют переломы, связанные с остеопорозом [2]. Эта проблема затрагивает около 75 млн граждан Европы, США и Японии. В демографической ситуации мировой популяции намечается увеличение общей численности и доли лиц старшего возраста, что обусловлено переходом от общества с высокой рождаемостью и высокой смертностью к обществу с низкой рождаемостью и высокой продолжительностью жизни. Сохраняются эти тенденции и в России. Доля лиц старше 40 лет в стране составляет пятую часть населения, превышая по численности 40 млн человек [3]. При этом отмечается беспрецедентно высокая разница продолжительности жизни мужчин и женщин, которая составляет от 13, а в некоторых регионах до 20 лет [3]. Отсюда летальность, связанная с остеопоротическими переломами, которая превышает онкологическую (за исключением смертности от рака легкого), а к 2050 г. ожидается рост количества остеопоротических переломов шейки бедренной кости с 500 тыс. до 1 млн случаев ежегодно [4].

Известно, что более 90% всех случаев остеопороза составляют постменопаузальный и лекарственный остеопороз [5]. Кроме того, необходимо отметить, что в последние десятилетия выживаемость лиц, перенесших различные онкологические заболевания, несколько увеличилась. В связи с этим гинекологам и андрологам все чаще приходится иметь дело с излеченными пациентами молодого возраста, страдающими от кастрационного синдрома и желающими сохранить качество жизни [6]. Эта задача нередко ставится наравне с преодолением токсических эффектов химио- и радиотерапии, последствий расширенных хирургических вмешательств, психологических проблем и социальной реадaptацией. О непосредственных побочных и токсических эффектах радио- и химиотерапии и специалисты, и больные широко осведомлены, однако проблемы качества жизни пациентов часто не попадают в спектр задач специалистов-онкологов. И если современные методы реабилитации являются стандартами в лечении онкологических больных в большинстве высокоразвитых государств, то в России они входят в клиническую практику постепенно. Основными препятствиями для их активного внедрения являются низкая информированность врачей и пациентов о современных возможностях, недоступность информации об их безопасности и эффективности при онкологических заболеваниях.

### **Влияние различных видов лечения онкологических заболеваний на качество жизни**

У женщин пул яйцеклеток формируется еще до рождения и затем сохраняется в яичниках в составе первичных (примордиальных) фолликулов, поэтому применение в лечении онкологических заболеваний химио- и радиотерапии, оказывающих непосредственно активное воздействие на органы репродуктивной системы, отрицательно сказывается на их гормон-продуцирующей функции. Это проявляется снижением овариального резерва и преждевременной менопаузой,

означающей прекращение овуляции и гормон-продуцирующей функции яичников (временно или необратимо) и, как следствие, приводит к остеопорозу.

### **Радиотерапия**

Ионизирующее излучение вызывает гибель примордиальных фолликулов. Чем более интенсивно излучение, тем больше доля погибших и поврежденных ооцитов. Чем больше возраст, тем драматичнее последствия облучения. При воздействии больших доз радиации наступает стерилизация, при средних дозах — преждевременная менопауза через несколько лет. Особенно выражено отрицательное влияние на яичники при облучении органов малого таза (лечении рака шейки и тела матки, рака прямой кишки, опухолей спинного мозга, метастазов опухолей любой локализации в паховых и тазовых лимфатических узлах, неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза). Защита (экранирование) области яичников от радиации, разумеется, существует, но во многих случаях это технически невозможно. Эффект лучевой терапии на овуляторную и гормон-продуцирующую функции яичников наступает уже при минимальных дозах.

### **Химиотерапия**

В большинстве случаев при лечении онкологических заболеваний показано применение комбинации химиопрепаратов, что диктуется повышением эффективности воздействия, а также снижением резистентности к химиопрепаратам в последующем. Но вместе с этим возрастает токсичность комбинированного лечения. Обратимость и продолжительность ановуляторного периода варьируют в зависимости от типа, количества химиотерапевтических препаратов, а также длительности их использования, типа опухоли и возраста пациентки. В подавляющем большинстве случаев наступает необратимая преждевременная менопауза, которая связана с прекращением созревания фолликулов или поражением большинства имеющихся примордиальных фолликулов. При частичном их повреждении после окон-

чания лечения овуляторная функция возобновляется, но при этом она будет менее продолжительной. К сожалению, выбор комбинации химиопрепаратов в каждом отдельном случае определяется особенностями онкологического заболевания (тип, стадия, размер опухоли и др.), а не желанием женщины сохранить функцию яичников.

### **Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение также нередко оказывает отрицательный эффект на репродуктивную функцию. Операции при онкогинекологических заболеваниях часто не являются органосохраняющими даже на ранних стадиях. Преждевременная менопауза нередко вызывает глубокие эмоциональные переживания и семейные проблемы.

Таким образом, лечение онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста зачастую может привести либо к стерилизации, либо к снижению овариального резерва и преждевременной менопаузе в будущем. Исход во многом зависит от возраста пациентки и ее овариального резерва до начала лечения, типа проведенной терапии, выбранных схем лечения (доз радиации и цитостатиков), а также локализации и распространенности опухоли [6]. Если пациентка потенциально заинтересована в сохранении гормон-продуцирующей функции яичников, долг лечащего врача информировать ее о негативных эффектах химио- и радиотерапии и обсудить методы возможного проведения более щадящего органосохраняющего лечения, выбора менее гонадотоксичной схемы химиотерапии, защиты яичников от воздействия лучевой терапии.

### **Носители мутаций генов *BRCA1/2***

На сегодняшний день остается неясным вопрос: какова дальнейшая тактика ведения и реабилитация пациенток с отягощенной онкологической наследственностью (носители мутаций генов *BRCA1/2*), подвергшихся профилактической аднексэктомии или пангистерэктомии, которые являются наиболее эффективными методами профилактики рака

и стали по существу стандартом лечения для снижения онкологического риска. В нашей стране нет четкой программы или рекомендаций по оказанию медицинской помощи в реабилитации этой когорты молодых женщин, подвергшихся полной хирургической кастрации (профилактические операции в большинстве своем проводят в возрасте до 40 лет или после реализации женщиной репродуктивной функции). Очевидно, что эти женщины будут испытывать преждевременную менопаузу и будут более восприимчивы к болезням сердца, метаболическому синдрому и остеопорозу на пятнадцать лет раньше, чем женщины в естественной менопаузе.

Одним из наиболее эффективных методов реабилитации таких пациенток считают менопаузальную гормональную терапию (МГТ), которая позволяет частично восполнить дефицит половых гормонов, что действительно приводит к улучшению общего состояния больной и обеспечивает профилактику поздних обменных нарушений. Однако вопросы о возможности применения МГТ у таких больных остаются предметом обсуждений и дискуссий. Между тем мировой опыт показывает, что только кратковременное использование МГТ (не более 5–7 лет) после профилактических операций не увеличивает риск развития злокачественных опухолей, в том числе и рака молочной железы. Исследования долгосрочного прогноза качества жизни и здоровья женщин после удаления придатков матки еще не завершены. И пока остается неясным вопрос, будет ли длительное применение МГТ после аднексэктомии у носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* снижать последствия кастрационного синдрома и не приведет ли это к возрастанию риска развития рака молочной железы по сравнению с общей популяцией, следует искать альтернативные методы реабилитации.

**Патогенез** остеопороза не имеет единого механизма, поскольку снижение плотности костной ткани и нарушение ее микроархитектоники происходят по-разному, в зависимости от преобладающего фактора риска

болезни [5]. Общими для всех факторов являются следующие процессы:

1) происходит нарушение формирования костной ткани в период роста, либо нарушение процессов ее обновления при десинхронизации костеобразования и костеразрушения со смещением равновесия в сторону катаболизма;

2) отмечается снижение массы костной ткани. При этом уменьшается и истончается кортикальный слой кости, уменьшается число трабекул губчатого вещества кости;

3) имеет место снижение прочностных характеристик костной ткани. Это приводит к деформации костей в детском возрасте и к переломам у взрослых.

Определяющее значение в патогенезе остеопороза имеют нарушения обмена кальция, фосфора и витамина D. Среди других обменных нарушений необходимо отметить роль недостатка бора, кремния, марганца, магния, фтора, витамина А, витамина С, витамина Е и витамина К.

Кроме того, существует мнение о генетических предпосылках остеопороза. Так, среди женщин в постменопаузальном периоде выявлена корреляция между частотой переломов и аллельными генами рецептора витамина D (*VDR*), *BsmI* [5]. Исследования показали, что наличие полиморфизма в *VDR BsmI* не оказывает влияния на плотность костной ткани, но в гетерозиготном виде полиморфизм увеличивает общий риск возникновения переломов в 1,5 раза, а в гомозиготном — более чем в 2 раза. Гомозиготный полиморфизм *T/T* в гене коллагена *COL1A1 Sp1 (G/T)* приводит у женщин к значительному уменьшению плотности костной ткани шейки бедра и позвоночника и в 1,4 раза увеличивает риск возникновения перелома позвоночника, а полиморфизм гена фarnесилдифосфатсинтазы (*FDPS*) на 3–7% снижает у них костную массу [5]. Наличие полиморфизма в *VDR Cdx2* до 20% снижает риск возникновения перелома позвоночника независимо от пола человека, гомозиготный полиморфизм *XbaI* в гене альфа рецептора эстрогена (*ESR1*) уменьшает общий риск

переломов у женщин любого возраста на 19% (у мужчин — на 9%) и риск переломов позвоночника — на 35% (у мужчин — 16%). Непереносимость лактозы (молочного сахара) из-за полиморфизма в гене фермента лактазы LCT приводит к значительному уменьшению костной массы и 2–5-кратному увеличению риска возникновения переломов у пожилых людей.

**Клиника.** Остеопороз долгое время протекает латентно. Пациент, не подозревая о его наличии, получает первые переломы. Чаще всего страдают тела позвонков. Перелом одного позвонка может протекать бессимптомно, а болевой синдром возникает, когда переломам подвергаются несколько смежных тел позвонков, что заставляет обратиться к врачу.

При этом от компрессии страдают передние отделы тел позвонков, вызывая их клиновидную деформацию, что приводит к изменению осанки и уменьшению роста (до 5 см и более в течение нескольких лет). Такие пациенты не испытывают боли, но у них постепенно развивается дорсальный кифоз и усиливается шейный лордоз, формируя «горб аристократки». Женщины склонны к развитию сколиоза, который ограничивает подвижность позвоночника.

Иногда болевые приступы приобретают хронический рецидивирующий характер из-за гипертонуса мышц спины и проявляются при изменениях положения позвоночника. Корешковые синдромы и компрессия спинного мозга встречаются как исключение из правил. Иногда приступы боли сопровождаются вздутием живота и функциональной кишечной непроходимостью. Течение остеопороза у каждого пациента непредсказуемо, а интервалы между переломами иногда длятся годами. Грозное осложнение остеопороза — перелом шейки бедренной кости, который чреват высокой летальностью, инвалидизацией и большими затратами на лечение. Для стероидного (женского постменопаузального) остеопороза характерны множественные переломы ребер [5].

К основным методам диагностики остеопороза относят:

1) *клинический метод*, подразумевающий сбор анамнеза, объективный осмотр, физикальное исследование с антропометрией;

2) *лучевые методы*: рентгенографический, томографический и денситометрические. Однако «золотым стандартом» для выявления остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, которая позволяет исследовать осевой скелет, обладает приемлемой чувствительностью, достаточной точностью и относительно невысокой стоимостью [5];

3) *биохимические методы* выявления нарушений обмена костной ткани:

- кальций-фосфорный метаболизм и кальций-регулирующие гормоны: определение суточной экскреции фосфора и кальция (также кальция по отношению к креатинину), определение их уровня в крови, определение уровней кальцитонина, паратгормона, витамина D;

- маркеры формирования и резорбции костной ткани: щелочная фосфатаза (остеокальцин), кислая фосфатаза, оксипролин и др. «Золотым стандартом» считают оценку уровней дезоксипиридинолина и пиридинолина [5];

4) исследование биоптата гребня крыла подвздошной кости для дифференциальной диагностики остеопороза с опухолевыми процессами.

В лечении остеопороза применяют комплексный подход, включающий, прежде всего, соблюдение диеты (сокращение или отказ от потребления кофе, алкоголя, соленой пищи, которые выводят кальций из организма) и лекарственную терапию. Кроме того, следует помнить, что организм нуждается в адекватном поступлении кальция и витамина D. Женщины в менопаузе и мужчины после 50 лет ежедневно с пищей должны получать не менее 1200–1500 мг кальция, лучше в растворимых формах (например, с молочными продуктами). Также рекомендуется употреблять в достаточном количестве продукты, богатые магнием, калием,

фосфором, кремнием, витамином С, витамином D, витамином Е и т.п.

Все **фармакопрепараты**, применяемые на сегодняшний день в лечении остеопороза, можно разделить на 3 группы.

К первой группе относятся средства, оказывающие воздействие на метаболизм костной ткани. Это в первую очередь препараты кальция и витамин D, так называемая базовая терапия, которую необходимо назначать в комбинации: кальция (1000–1200 мг) и витамина D3 (700–800 МЕ/сутки). Кроме того, флавоновые соединения и оссеин-гидроксиапатитный комплекс (белок оссеин и гидроксиапатит), который тормозит функцию остеокластов и стимулирует остеобласты.

Ко второй группе относят эстрогены при МГТ, кальцитонин — гормон парафолликулярных С-клеток щитовидной железы, стронций и бисфосфонаты. Однако следует отметить, что эстрогены имеют целый ряд противопоказаний и назначать их следует с большой осторожностью, после тщательного обследования женщин.

И наконец, к третьей группе фармакопрепаратов при остеопорозе следует отнести моноклональное антитело к RANK-лиганду — деносумаб.

Учитывая, что препаратами первой линии для лечения остеопороза, в том числе и постменопаузального, признаны бисфосфонаты, то на них мы хотели бы остановиться подробнее. Тем более, что их высокая эффективность и удовлетворительная переносимость доказаны международными клиническими исследованиями. Механизм действия бисфосфонатов до конца не изучен. Предполагают, что это аналоги пирофосфатов костной ткани. По структуре их можно сравнивать с гидроксиапатитом — минералом костной ткани, что позволяет им адсорбироваться на поверхности гидроксиапатитных кристаллов и, таким образом, откладываться в местах образования новой костной ткани. Эти препараты обладают пролонгированным действием, так как способны депонироваться в минеральной части костного матрикса, причем эффект

сохраняется в течение 10 лет после прекращения лечения.

Одним из представителей группы препаратов бисфосфонатов является алендроновая кислота (Алендрокерн, Фосамакс). Ее применяют для профилактики и лечения постменопаузального, сенильного и лекарственного остеопороза. Если обратиться к проведенным клиническим исследованиям, то можно отметить высокую эффективность этого препарата, а также соответствие его цены и качества [7]. Так, многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (FOSIT), включавшее 1 908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната, показало, что у пациенток, получавших алендронат, среднее возрастание минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в позвоночнике, шейке бедра и вертеле составило 8,82%, 5,90% и 7,81% соответственно, что значительно выше, чем при плацебо. При этом увеличение МПКТ в целевых областях исследования (позвоночник и бедро) происходило не в ущерб другим частям скелета (М. McClung и соавт., 1998; V.A. Liberman и соавт., 1995), а эффективность препарата не зависела от возраста, расы пациенток, функционального состояния их почек и т.п. (P.J. Meunier и соавт., 1999).

Другое многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (FIT) оценивало минеральную плотность кости и частоту переломов у 2 027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг Алендрокерна в течение 3 лет. При этом МПКТ увеличилась во всех областях измерения (от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике), а частота переломов достоверно снижалась: позвоночника — на 47%, бедра — на 51–56%, предплечья — на 48%. У 64% больных было отмечено замедление прогрессирования деформаций позвонков. В исследовании FIT2, включавшем 4 432 пациента без переломов позвоночника в анамнезе, на основании

3-летнего наблюдения было установлено, что при применении Алендрокерна переломы позвонков встречались в целом на 48% реже, чем у пациенток, получавших плацебо. Кроме того, у больных, получавших Алендрокерн, но все же получивших переломы позвонков, уменьшение их высоты после перелома было существенно меньшим, чем в контрольной группе, и составило 5,9 мм и 23,3 мм, соответственно [8, 12].

В исследовании FLEX (продолжение исследования FIT) была оценена динамика МПКТ через 10 лет в двух группах больных: продолживших принимать Алендрокерн в течение всего этого времени и переведенных на плацебо спустя 5 лет активной **терапии** [13]. У продолживших **терапию** Алендрокерном риск переломов был значительно снижен (составил 2,4%), чем при плацебо (5,3%), 95% ДИ. При изучении режимов применения Алендрокерна (в дозировке 70 мг в неделю ( $n = 519$ ) и 10 мг в сутки ( $n = 370$ )) в многоцентровом перекрестном рандомизированном исследовании постменопаузальных женщин с остеопорозом каких-либо существенных статистически достоверных различий выявлено не было: прибавка МПКТ в группе еженедельного приема составила 5,1%, а в группе ежедневного приема — 5,4% [14]. При этом 89% пациенток предпочитали принимать Алендрокерн в дозировке 70 мг еженедельно, а 7,7% — по 10 мг в сутки ( $P < 0,001$ ) [15]. Побочные эффекты препа-

рата (боли в животе — в 6,5% наблюдений, диспепсия — 3,4% и артралгия — в 4,1%) встречались с одинаковой частотой в двух группах больных [16]. Итак, рекомендованный режим применения Алендрокерна — 70 мг 1 раз в неделю в течение 3–5 лет.

**Заключение.** Таким образом, врач любой специальности должен помнить, что помимо специфического лечения своим пациентам необходимо параллельно назначать остеомодифицирующие агенты для предотвращения развития остеопороза и его осложнений. **При этом необходимо подчеркнуть, что антиостеопоротические препараты показаны всем женщинам с низкой костной массой ( $T < -2,0$  в шейке бедра), а также тем, у кого минеральная плотность костной ткани  $< -1,5$  SD, и присутствуют факторы риска.** Кроме того, эти препараты назначаются вне зависимости от показателя МПКТ всем женщинам старше 70 лет с несколькими факторами риска, пациенткам с патологическими переломами в анамнезе, а также молодым женщинам, перенесшим лечение по поводу онкологических заболеваний и подвергшихся кастрации, и молодым носительницам мутаций в генах *BRCA1/2* после профилактических операций. «Золотым стандартом» лечения и профилактики остеопороза считается применение бисфосфонатов, поскольку они высокоэффективны, удобны в применении и имеют минимум противопоказаний и побочных явлений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Энциклопедический словарь медицинских терминов. — 1-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1984. — Т. 2. — С. 273–274.
2. Маличенко С.Б., Мащенко Е.А. Современные методы диагностики постменопаузального остеопороза // Онкогинекология. — 2013. — № 2. — С. 54–60.
3. Федеральная служба государственной статистики <http://www.gks.ru/>
4. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // [http://www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian\\_audit\\_ru.pdf](http://www.osteoporoz.ru/images/stories/St/russian_audit_ru.pdf)
5. Российская ассоциация по остеопорозу // <http://www.osteoporoz.ru/content/view/891/113/>
6. Адамян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.Ф. Сохранение репродуктивной функции у онкологических больных, Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. — М.: РЛС-2004. — С. 931–937.
7. Шварц Г.Я. Алендронат натрия: современный эффективный препарат для лечения остеопороза // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18. — № 6. — С. 393–399.

8. Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., Petruschke R., Wang L., Yates J., de Papp A.E., Palmisano J. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mayo Clin Proc.* — 2002 Oct;77(10):1044–52.
9. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos Int.* 19. — P. 399–428.
10. Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // *Am J Gastroenterol.* — 2002 Jan; 97(1):58–64.
11. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // *J. Bone Miner. Res.* — 2005; 20:1315–1322.
12. Rizzoli et al. Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // *J Bone Mineral Research.* — 2002, Nov 17(11):1988–96.
13. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E., Cauley J.A., Levis S., Quandt S.A., Satterfield S., Wallace R.B., Bauer D.C., Palermo L., Wehren L.E., Lombardi A., Santora A.C., Cummings S.R. FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* — 2006 Dec 27; 296(24):2927–38.11.
14. Schnitzer T., Bone H.G., Grepaldi G. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* — 2000. 12. — P. 1–12.
15. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E., Petruschke R.A., Wang L., Palmisano J.J. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther.* — 2002 Nov; 24 (11):1871–86.
16. Lanza F., Sahba B., Schwartz H., Winograd S., Torosis J., Quan H., Reyes R., Musliner T., Daifotis A., Leung A. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jan; 97(1):58–64.

## АВТОРЫ

Паяниди Юлия Геннадиевна, доктор медицинских наук, с.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: paian-u@yandex.ru

Paianidi Yulia Gennadiyevna, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Department of Gynecology, Federal State Budgetary Institution «N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24; +79263579087, paian-u@yandex.ru

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, в.н.с. отделения гинекологического, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill Iosifovich, M.D., Ph.D. in Medical Sciences, Professor, Leading Research Associate, Department of Gynecology, Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24; +79031297857, kiazoz2@yandex.ru