

РАЗВИТИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ

Кит О.И., Шлык О.С., Ващенко Л.Н., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э.,
Дурицкий М.Н., Дашкова И.Р., Босенко Е.С., Луганская Р.Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частой формой онкопатологии у женщин. По данным некоторых источников (Global Cancer Statistics), в 2018 г. было выявлено 2 088 849 новых случаев, также за 2018 г. от этой патологии умерли 626 679 человек. Некоторые отечественные источники подсчитали, что в промежутке с 2007 г. по 2017 г. выявление первичных случаев РМЖ возросло на 33,38%. Полученные данные подтверждают, что РМЖ занимает важное место в группе многочисленной онкопатологии и часто имеет неблагоприятный прогноз. В последние годы такие подтипы РМЖ, как люминальный А и люминальный В, хорошо поддаются гормональной терапии. Для лечения указанных подтипов используется гормональная терапия (в том числе и ингибиторами ароматазы). Эффект от использования указанной группы препаратов сопряжен с практически полным ингибированием синтеза эстрогенов во всех тканях организма. Препараты этой группы используются у тех женщин, которые уже достигли менопаузы (физиологической или искусственной). Прием ингибиторов ароматазы сопряжен с рядом побочных эффектов, основным из которых можно считать усиленное снижение минеральной плотности костей (МПК): развивающуюся остеопению, постепенно переходящую в остеопороз. Остеопороз – это метаболическое заболевание скелета, для которого характерными являются снижение МПК и нарушение ее микроархитектоники, вследствие чего повышается риск малотравматических переломов. Одной из основных причин развития этого заболевания служит нарушение баланса костного ремоделирования, обеспечиваемого лиганд-рецепторной системой Rank-Rankl-Opг. В случае лечения гормонально зависимых подтипов РМЖ поражение костной ткани с развитием выраженного остеопороза является достаточно частым и серьезным осложнением, требующим дополнительного проведения остеопротективной терапии.

Ключевые слова: остеопороз, рак молочной железы, гормональная терапия, остеопротекция.

OSTEOPOROSIS DEVELOPMENT IN WOMEN WITH BREAST CANCER RECEIVING HORMONE THERAPY

Kit O.I., Shlyk O.S., Vashchenko L.N., Vladimirova L.Yu., Storozhakova A.E.,
Duritskiy M.N., Dashkova I.R., Bosenko E.S., Luganskaya R.G.

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women. According to Global Cancer Statistics, 2 088 849 new cases were diagnosed in 2018, and 626 679 people died because of breast cancer in 2018. Some Russian sources reported a 33.38% increase in newly diagnosed BC cases in 2007-2017. The data confirm the importance of BC among malignant neoplasms and its poor prognosis. Treatment for luminal BC subtypes involves hormone therapy, including that with aromatase inhibitors, since these tumors have demonstrated their high sensitivity to endocrine therapy (ET) in recent years. The effect of aromatase inhibitors is based on the suppression of the estrogen synthesis in all tissues of the body. ET types for pre- and postmenopausal patients vary, and aromatase inhibitors are used in women who are past menopause (natural or induced one). While aromatase inhibitors are usually well tolerated, this therapy causes side effects that may limit adherence; one of these effects is a loss of bone mineral density (BMD), osteopenia developing into osteoporosis. Osteoporosis is a metabolic skeletal disease characterized by a low MBD and impaired bone microarchitecture leading to an increased risk of low-trauma fractures. One of the main causes of this disease involves an imbalance in the bone turnover supported by the RANK-RANKL-OPG system. Bone damage and the development of osteoporosis are a frequent severe complication of treatment for hormone-dependent BC subtypes requiring additional osteoprotective therapy.

Keywords: osteoporosis, breast cancer, endocrine therapy, osteoprotective therapy.

По данным многочисленных источников, рак молочной железы (РМЖ) является одной из самых распространенных онкопатологий среди женщин. По статистике Global

Cancer Statistics за 2018 г. было зафиксировано 2 088 849 (11,6%) впервые выявленных случаев РМЖ, а смертность от этой формы заболевания составила 626 679 (6,6%) [1]. Отечественные исследователи А.Д. Каприн, В.В. Старинский и Г.В. Петрова в своих публикациях за 2017 г. также отмечали, что и в структуре российской онкопатологии РМЖ занимает одно из ведущих мест (11,5%). Интересным является тот факт, что за промежуток времени с 2007 г. по 2017 г. выявление первичных (впервые выявленных) случаев РМЖ возросло на 33,38% [2].

Несмотря на значительно возросшую заболеваемость, некоторые подтипы РМЖ, например люминальный А и В подтипы, хорошо поддаются лечению. Эта особенность связана со строением клеточной мембраны данного подтипа рака: на ее поверхности в большом количестве представлены рецепторы к эстрогену (РЭ) и/или рецепторы к прогестерону (РП), способные образовывать связь с соответствующим гормоном, циркулирующим в кровотоке. В дальнейшем гормон через указанные рецепторы может влиять на пролиферацию пула клеток РМЖ, таким способом ускоряя или замедляя ее. Если у больной был подтвержден люминальный подтип РМЖ, то эффективной будет гормональная терапия, направленная на подавление активности указанных рецепторов.

В 1970–1980-е гг. были открыты и активно вошли в практику препараты из группы ингибиторов ароматазы. Эффект этих лекарственных средств обеспечивается за счет цитохрома Р-450, способного ингибировать синтез эстрогенов в различных тканях организма (яичниках, жировой клетчатке и др.), тем самым снижая риск рецидива люминального РМЖ. Препараты этой категории используются для лечения у пациенток, достигших возраста менопаузы или же искусственно введенных в нее. Побочным эффектом от подобной терапии является интенсификация процессов костной резорбции, приводящая к быстрому развитию остеопении и последующего остеопороза, а также к малотравматическим переломам в дальнейшем [3]. Понятно, что данные осложнения от длительного приема препаратов значительно снижают качество и продолжительность жизни пациенток.

Следует учитывать, что даже в здоровой популяции от остеопороза значительно чаще страдают женщины. Связано это с микроархитектоникой скелета, характерной для пола. В дальнейшем у женщин быстрее, чем у мужчин, развиваются возрастные (инволюционные) изменения костной ткани на фоне постепенного снижения гормональной активности и начала менопаузы (возраст от 45 до 60 лет). При сопутствующем люминальном РМЖ и его гормональной терапии снижение МПК и развитие остеопороза происходят значительно быстрее [4].

Сочетание женского пола, изначально низкой минеральной плотности костей и менопаузальных изменений, а также терапии ингибиторами ароматазы способно привести к развитию выраженного остеопороза и инвалидизации в кратчайшие сроки.

Представленный литературный обзор составлен с несколькими целями: во-первых, разобрать основные этапы костного ремоделирования и участие лиганд-рецепторной системы Rank-Rank1-Opг в развитии остеопоротических изменений, происходящих на фоне гормональной терапии ингибиторами ароматазы (ИА), во-вторых, изучить основные методы профилактики «индуцированного медикаментозно» остеопороза.

В различных библиографических базах, таких как UpToDate, PubMed, eLibrary.ru, Cyberleninka за период с 2011 по 2019 гг., был выполнен поиск статей по запросам: «рак молочной железы», «гормональные подтипы рака молочной железы», «эффекты терапии ингибиторами ароматазы». В ходе подготовки данного обзора было проанализировано 26 источников по теме.

Результаты исследования и их обсуждение. Ремоделирование костной ткани представляет собой динамическое равновесие между процессами костной резорбции и остеосинтеза. Стоит отметить, что указанные процессы происходят в организме человека в течение всей жизни, постоянно чередуясь между собой. Существует множество различных «регуляторов» ремоделирования на разных уровнях, например различные виды цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-7, ФНО), эпидермальный фактор роста, простагландины (лейкотриен В4), кальций-регулирующие гормоны (паратиреоидный гормон, кальцитонин, витамин D), гормоны щитовидной железы, глюкокортикоиды и др. [5].

Основная задача костного ремоделирования в зрелом возрасте остается не полностью изученной. Некоторые исследователи, например Н.Е. Кушлинский, Ю.А Тимофеев, предполагают, что этот процесс служит для восстановления костной ткани после повреждения, удаления закончивших свою жизнедеятельность остеоцитов, поддержания постоянного снабжения костной ткани кислородом и питательными веществами. По данным отдельных источников, этапы ремоделирования имеют разную продолжительность. Так, резорбция костного вещества продолжается примерно две недели. Затем наступает «спокойный» промежуток равновесия – от четырех до пяти недель, после чего начинается период остеосинтеза, который может продолжаться до четырех месяцев. Эпизод «затишья» между резорбцией и остеосинтезом иногда называют пространством ремоделирования костной ткани [5].

В поддержании динамического равновесия костного ремоделирования важную роль играет лиганд-рецепторная система Rank-Rank1-Opг, влияющая на дифференцировку остеокластов, способная как интенсифицировать, так и подавлять этот процесс. Система

состоит из следующих элементов: рецептора-активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В (Rank), расположенного на поверхности клеток – предшественников остеокластов миелоидного происхождения; лиганда к указанному рецептору (Rankl), являющемуся членом семейства факторов некроза опухолей (TNF), находящегося на стромальных клетках из остеобластной линии; а также остепротегерина (OPG), секретируемого клетками остеобластного ряда. Основным эффектом рассматриваемой системы зависит от того, с каким из двух рецепторов будет активнее взаимодействовать Rankl. Если этот лиганд связывается непосредственно с Rank, то активно будет «запускаться» дифференцировка остеокластов. При взаимодействии Rankl с OPG происходит ингибирование синтеза и дифференцировки остеокластов [6].

При онкологическом процессе баланс в рассматриваемой системе может смещаться в пользу взаимодействия Rankl с Rank. Подобные изменения связаны с активным вовлечением в работу системы таких соединений, как простагландин E, макрофагальный воспалительный протеин 1a, фактор некроза опухоли и некоторые виды интерлейкинов (IL 8, IL 11, IL 17), при онкологическом процессе. Все эти компоненты способны стимулировать синтез Rankl на поверхности стромальных клеток [7, 8]. В то же время функциональная активность OPG может значительно снижаться в ходе его активной деградации под воздействием тех же соединений. Эти патофизиологические изменения были выявлены при РМЖ, в том числе и в случаях метастатического поражении костей [7].

Уже давно известно, что эстрогены играют важную роль в развитии и распространении РМЖ. Для лечения подобных гормонально зависимых подтипов заболевания в наши дни активно используется гормональная терапия. Препаратом выбора для подобной терапии является тамоксифен – селективный модулятор, способный связываться с РЭ, таким способом препятствуя развитию связи гормон – рецептор и ее эффектов [9, 10]. Однако терапия тамоксифеном связана с такими побочными эффектами, как: гиперплазия эндометрия, повышение риска развития тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоза глубоких вен [11, 12].

Во второй половине XX в. для лечения РМЖ активно стал применяться препарат новой фармакологической группы ингибиторов – ароматаз, обладающий способностью ингибировать синтез эстрогенов в большинстве органов и тканей, например в печени, жировой клетчатке и др. В норме у женщин без РМЖ подобный механизм синтеза эстрогенов сохраняется в периоде постменопаузы и направлен на сохранение фенотипических признаков женского пола. У пациенток с РМЖ даже «остаточный» синтез эстрогенов способен вызвать рецидив заболевания, следовательно, должен быть подавлен. Понятно, что препараты с таким эффектом стали востребованы для гормональной терапии

РМЖ [13]. В качестве основного побочного эффекта от использования ИА можно выделить развитие менопаузального синдрома и вторичного (или лекарственного) остеопороза [14].

Вторичным остеопорозом принято называть те формы заболевания, которые развились на фоне имеющейся хронической патологии (заболевания почек, щитовидной железы и др.); помимо всего перечисленного, еще одной причиной развития вторичного остеопороза можно считать длительный и неконтролируемый прием таких препаратов, как кортикостероиды, левотироксин натрия и др. Все эти лекарственные средства могут спровоцировать начало остеопоротических изменений. Остеопороз принято считать системным заболеванием, поскольку типичные костные изменения в разной степени выраженности происходят во всех отделах скелета [15].

В наше время сложно переоценить серьезность проблемы остеопороза для общества. Так, по данным некоторых источников [16], можно предположить, что в Российской Федерации остеопорозом страдают примерно 14 млн человек (это 10% от всего населения страны). Еще у 20 млн граждан имеется остеопения (пограничное состояние между возрастной нормой и остеопорозом). Если мы суммируем две эти цифры, то патология костной системы, приводящая к малотравматическим переломам, имеется у 34 млн россиян.

Малотравматическими переломами принято считать переломы определенной локализации, произошедшие вследствие минимального физического воздействия (например, падения с высоты собственного роста). Чаще всего подобные травмы возникают в шейке бедра, телах позвонков, лучевой кости.

Диагностика остеопороза основана на серьезном клинико-лабораторном обследовании, включающем в себя сбор анамнестических данных (были ли переломы в анамнезе, какие сопутствующие заболевания имеет пациент, есть ли у обследуемого вредные привычки и др.), методов визуальной диагностики изменений (проведение остеоденситометрии) и лабораторной диагностики (обширное исследование, заключающееся в выявлении основных причин развития остеопороза, дифференциальной диагностике между первичным и вторичным остеопорозом, а также в выявлении электролитного дисбаланса). Также пациентам с диагностированным остеопорозом рекомендована оценка маркеров костного ремоделирования. Эти маркеры делятся на две группы: соответствующие костной резорбции (пиридинолин, дезоксипиридинолин, С- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа) и соответствующие остеосинтезу (остеокальцин и N-концевой проколлаген 1-го типа P1NP). В настоящее время маркеры обеих категорий активно используются для динамического наблюдения за эффективностью проводимой остеопротективной терапии. В норме уже через 3 месяца после назначения остеопротективной терапии можно выявить положительный эффект от лечения (нормализацию концентрации маркеров костной

резорбции) [15, 17, 18]. В случае сохраняющейся отрицательной динамики по анализам возможна коррекция схемы остеопротективной терапии.

Поскольку в представленной работе рассматривается взаимосвязь остеопороза с гормонально зависимыми подтипами РМЖ, то актуальными будут являться те препараты, которые используются в качестве остеопротекторов у пациенток, получающих тамоксифен и ИА. Следует учитывать, что больные, принимающие ИА, имеют повышенный риск развития остеопороза в дальнейшем. У таких пациенток в качестве остеопротективной терапии чаще всего используются бисфосфонаты как одни из самых клинически распространенных и доступных препаратов. Они представляют собой искусственно синтезированные аналоги пирофосфата костного матрикса, способные вмешиваться и нарушать метаболизм остеокластов. Показаниями для назначения препаратов этой категории являются: остеолит при злокачественных новообразованиях и метастазах в костную ткань, множественная миелома, развитие гиперкальциемии на фоне онкологического процесса [19, 20]. Эффект от терапии бисфосфонатами основан на механизме их действия: воздействии на остеокласты, тормозящем их синтез и развитие, в конечном итоге уменьшающем активность костной резорбции.

Введение бисфосфонатов внутривенно часто ассоциировано с такими осложнениями, как развитие продромального синдрома – ответная реакция организма на поступление чужеродного агента, развивающаяся в течение 24–72 часов после введения препарата. Для данного типа реакции характерны лихорадка, миалгия и артралгия, симптомы, по своей клинической картине напоминающие интоксикацию. С целью их ликвидации проводится симптоматическая терапия, требуется снижение скорости самих инфузий. К побочным явлениям, возникающим на фоне этой терапии, также следует отнести разнообразные нарушения функционирования органов желудочно-кишечного тракта: тошноту, рвоту, диарею, а также повышенную активность щелочной фосфатазы и аминотрансфераз, нарушение почечного клиренса [21].

Помимо всего перечисленного, препараты этой группы могут вызвать у пациентов гипокальциемию (часто бессимптомную). Чем дольше пациент получает это лечение, тем выше становится риск развития данного состояния. Как правило, для того чтобы избежать развития гипокальциемии, пациентам проводится превентивная терапия препаратами кальция и витамина D. Однако даже подобные меры предосторожности не всегда бывают эффективны [22].

Некоторые позиции остеопротективной терапии стали изменяться в 2010 г., когда для лечения остеопороза и костного метастазирования некоторых форм рака стали использовать препарат человеческого моноклонального антитела к рецептору активатору ядерного

фактора каппа-В лиганда RANK – деносуаб. Этот препарат является первым остеомоделирующим соединением, способным блокировать работу остеокластов и метастазирование онкологического процесса в костную ткань. Механизм работы деносуаба основан на том, что данное антитело воздействует на Rankl, ответственный за интенсификацию синтеза остеокластов. В случае его взаимодействия с деносуабом Rankl блокируется и не может как лиганд свободно вступать в связь с Rank. Таким путем блокируется синтез остеокластов, следовательно, снижается и интенсивность костной резорбции [23]. Несмотря на достаточно хорошую переносимость, как и любой другой препарат, деносуаб обладает своими побочными эффектами. По данным РЛС [24], данная терапия не показана больным с нескорректированной гипокальциемией, пациентам со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) – ниже 30 мл/мин и лицам моложе 18 лет. Помимо этого, прием деносуаба может приводить к воспалению подкожной клетчатки в местах введения препарата, гипофосфатемии и гипокальциемии, одышке и диарее. В ходе проведенных исследований было выявлено, что на фоне приема препарата в течение 5 лет у пациентов были выявлены такие побочные явления, как переломы тазобедренной кости нетипичной локализации, замедленное заживление переломов и некроз челюстной кости. Однако при дальнейшем изучении за 10-летний промежуток отрицательная динамика не нарастала [25, 26].

Все полученные в ходе обзора сведения лишь подтверждают, что терапия остеопороза все еще является непростой задачей и требует индивидуального подхода и подбора лекарственных средств в каждом случае: необходимо учитывать сопутствующие заболевания, лабораторные показатели, планируемую продолжительность терапии и способ введения препарата.

Заключение

РМЖ остается серьезной проблемой для здравоохранения, хотя некоторые его формы успешно поддаются медикаментозной терапии. Однако многолетнее лечение, направленное на профилактику рецидивов этого заболевания, имеет побочные эффекты и может приводить к тяжелым осложнениям. Подавление продукции эстрогенов в женском организме сопряжено с развитием климактерического синдрома, характерными психическими изменениями, а также с серьезным снижением МПК и развитием остеопороза и малотравматических переломов, в дальнейшем грозящих завершиться инвалидизацией пациенток и ранней смертностью.

Клинические рекомендации по ведению пациенток с РМЖ указывают, что больным, получающим гормональную терапию, нужно проводить медикаментозную остеопroteкцию (назначать препараты золедроновой кислоты или деносуаб), 1 раз в год проходить

остеоденситометрию с целью динамической оценки состояния МПК. В реальности подобное положение вещей не всегда соблюдается: многие пациентки не осознают всей важности остеопротекции и возможных осложнений остеопороза, некоторые считают ежегодное проведение остеоденситометрии лишним обследованием; в некоторых случаях больные думают, что регулярный прием золедроновой кислоты или деносумаба лишь приведет к «повышенной медикаментозной нагрузке на организм». Такой подход к лечению и длительному динамическому наблюдению сказывается и на полученном результате.

Конечно, остеопротекция, как и любая другая длительная медикаментозная терапия, должна быть подобрана индивидуально для каждой пациентки, с учетом сопутствующих заболеваний и возможных побочных эффектов. Только оптимально подобранная тактика лечения, соблюдение врачебных предписаний и регулярный контроль способствуют достижению необходимого положительного эффекта от терапии.

Список литературы

1. Bray F., Ferley J., Soejomatarum I., Siegel R., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018% Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA. Cancer journal for clinicians. 2018. vol. 68. P. 387-506.
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018. 250 с.
3. Пономаренко Т. М., Сычѳв Д. А., Чикало А. О., Бердникова Н. Г., Кукес В. Г. Система цитохрома Р450 в легких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетике лекарственных средств // Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2012. № 1. С. 25-28.
4. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология Книга 2 М.: Бином. 2013. С. 382-435.
5. Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р., Кроненберг Г.М. Эндокринологические проблемы: при беременности, при старении, в спорте. Эндокринология по Вильямсу / Пер. с англ.; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-медиа. 2019. С. 165-222.
6. Аганов Д.С., Тыренко В.В., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Бологов С.Г., Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG В Регуляции минерального обмена костной ткани // Гены и клетки. 2014. №9. С. 50-52.
7. Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты (анализ литературы и собственные результаты) //

Успехи молекулярной онкологии. 2015. Т.2. №3. С.51-59.

8. Jawed A. Siddiqui, Nicola C. Partridge Physiological Bone Remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology*. 2016. № 31. URL: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00061.2014> (дата обращения: 06.03.2020).

9. Meredith M. Regan, Gini F. Fleming, Barbara Walley, Prudence A/ Francis, Olivia Pagani Adjuvant Systemic Treatment of Premenopausal women with hormone receptor-positive early breast cancer: Lights and Shadows. *Journal of clinical oncology*. 2019. №37. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.02433> (дата обращения: 06.03.2020).

10. Kala Visvanathan, Patricia Hurley, Elissa Bantug, Powel Brown, Nanada F? Col? Jack Cuzick, Use of Pharmacologic Interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical oncology clinical practice guideline. *Journal of clinical oncology*. 2013. №31. URL: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2013.49.3122> (дата обращения: 06.03.2020).

11. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. AU Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Dowsett M., Forbes J.F., Bradley R., Ingle J., Aihara T., Bliss J., Voccardo F., Coates A., Coombes R.C., Cuzick .J, Dubsky P., Gnant M., Kaufmann M., Kilburn L., Perrone F., Rea D., Thürlimann B., van de Velde C., Pan H., Peto R., Davies C., Gray R. *SO Lancet*. 2015. V. 386(10001). P. 1341.

12. Коваленко Е. И., Кононенко И. Б., Снеговой А. В., Гребенникова О. П., Манзюк Л. В. Побочные эффекты адъювантной гормонотерапии // *Медицинский совет*. 2018. №10. С. 64-69.

13. Harold J. Burstein, Christina Lacchetti, Holly Andreson, Thomas A. Buchholz, Nancy E. Davidson, Karen A. Gelmon Adjuvant Endocrine Therapy for Women with Hormone Receptor-Positive Breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. *Journal of clinical oncology*. 2018. №37. URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.01160> (дата обращения: 06.03.2020).

14. Портной С.М., Шендрикова Т.А. Адъювантная гормонотерапия рака молочной железы длительностью 10 лет: за и против (обзор литературы) // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2013. №3-4. С. 50–53.

15. Клинические рекомендации. Остеопороз. Год утверждения 2016. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf (дата обращения: 06.03.2020).

16. Лесняк О.М., Баранова И.А., Белова К.Ю., Гладкова Е.Н., Евстигнева Л.П., Ершова О.Б., Каронова Т.Л., Кочиш А.Ю., Никитинская О.А., Скрипникова И.А., Торопцова Н.В.,

Арамисова Р.М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) // Травматология и ортопедия России 2018. Т.24. №1. С. 155-168.

17. E. Michael Lewiecki Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis insights for clinicians. Therapeutic Advances in Chronic disease. 2010. №1. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2040622310374783> (дата обращения: 06.03.2020).

18. Нуруллина Г. М., Ахмадуллина Г. И. Костное ремоделирование в норме и при первичном остеопорозе: значение маркеров костного ремоделирования // Архивъ внутренней медицины. 2018. №2. С. 100-110.

19. Аметов А.С., Доскина Е.В. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза // Русский медицинский журнал. 2011. № 27. С. 1700.

20. M Bauer, J Bryce, P Hadji Aromatase inhibitor-associated bone loss and its management with bisphosphonates in patients with breast cancer. Dovepress. 2012. №4. URL: <https://www.dovepress.com/aromatase-inhibitor-associated-bone-loss-and-its-management-with-bisph-peer-reviewed-article-BCCT> (дата обращения: 06.03.2020).

21. Matthew B Greenblatt, Joy N Tsai, Marc N Wein Bone turnover Markers in the Diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. Clinical Chemistry. 2017. №63. URL: <https://academic.oup.com/clinchem/article/63/2/464/5612856> (дата обращения: 06.03.2020).

22. Maalouf N.M., Heller H.J., Odvina C.V., Kim P.J., Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. Endocrine Practice. 2006. vol.12. no.1. P.48-53.

23. Sarah Zaheer, Meryl LeBoff, E Michael Lewiecki Denosumab for the treatment of osteoporosis. Expert opinion on drug metabolism & toxicology. 2015. №11. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425255.2015.1000860> (дата обращения: 06.03.2020).

24. Реестр лекарственных средств России. [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48723.htm (дата обращения: 06.03.2020).

25. Никитинская О. А., Торопцова Н. В. Деносумаб – первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза // Современная ревматология. 2012. Т. 6, №3. С. 68–73.

26. Anne Marthe Mjelstad, Gustav Zakariasson, Antonis Valachis Optimizing antiresorptive treatment in patients with bone metastases: time to initiation, switching strategies and treatment duration. Supportive Care in Cancer. 2019. №27. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-019-04676-6> (дата обращения: 06.03.2020).