

Возможности антирезорбтивной терапии у больных с особенностями костных нарушений после противоопухолевого лечения

Л.В.Покуль
Краснодарский клинический
онкологический диспансер

Изучена особенность костных нарушений у больных раком шейки и тела матки репродуктивного возраста после различных видов противоопухолевого лечения, и определена возможность антирезорбтивного действия азотсодержащих бифосфонатов (золедроновая кислота, 4 мг) у данной категории пациентов. Результаты исследования расширяют представление об антирезорбтивном эффекте препарата золедроновая кислота, что делает возможным использование золедроновой кислоты у онкологических больных.

Ключевые слова: противоопухолевое лечение, костные нарушения, антирезорбтивная терапия, золедроновая кислота.

Features of antiresorptive therapy in patients with bone disorders after cancer treatment

L.V.Pokul'
Krasnodar clinical oncology dispensary

Bone disorders in fertile patients with cervical and uterus cancer after different types of cancer therapy were studied. Possibilities of nitrogen-containing bisphosphonates (zoledronic acid, 4 mg) in these patients were evaluated. Study results extend the understanding of this drug antiresorptive action and make possible the use of zoledronic acid in patients with cancer.

Keywords: cancer treatment, bone disorders, antiresorptive therapy, zoledronic acid.

Прогрессирующее старение популяции – удивительная демографическая особенность современности. С увеличением популяции пожилых женщин долгосрочные осложнения старения и недостаточно-

сти эстрогенов предстают громадной проблемой в отношении заболеваемости, летальности и экономического ущерба [10]. При этом стоит отметить, с ростом физиологического старения растет и число людей с ранними проявлениями старости из-за перенесенных операций, сопряженных с удалением гормонопродуцирующих стероиды органов как у больных с онкопатологией, так и в определенных случаях и у больных с доброкачественными процессами во внутренних гениталиях. Хирургическая кастрация является предиктором вазомоторных, нейроэндокринных, метаболических, урогенитальных и костных нарушений. Среди женщин до 29 лет прирост заболеваемости раком шейки матки составляет 7% в год [11, 12]. Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация складывается и в отношении рака тела матки. В возрастном интервале от 40–44 до 50–54 лет диагностируется скачкообразное увеличение этой патологии примерно в 4 раза. Несмотря на поиски и внедрение органосохраняющего лечения, основным методом лечения остается хирургический, комбинированный и лучевой [1, 9, 15], которые влекут за собой тяжелые изменения в гомеостазе организма.

Многочисленные исследования убедительно доказали остроту проблемы костных изменений у женщин в менопаузе и в состоянии постовариоэктомии [2, 6]. Проблема курабельности онкопациентов является многоплановой и сложной. На сегодняшний день отмечается эволюция взглядов на профилактику, диспансерное наблюдение онкобольных. И приоритетное значение приобретает не только продолжительность, но и качество жизни данной категории пациентов.

Сказанное в совокупности обусловило актуальность и цель проведенного исследования. Цель исследования – изучить особенность костных нарушений у больных раком шейки и тела матки репродуктивного возраста после различных видов противоопухолевого лечения и определить возможности антирезорбтивного действия азотсодержащих бифосфонатов (золедроновая кислота, 4 мг) у данной категории пациентов.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 140 больных репродуктивного возраста после различных видов противоопухолевого лечения.

В исследовании использовалась сплошная выборка с разделением пациенток на 4 группы: I (n=31) – больные раком шейки матки T1aN0M0 и тела матки T1aN0M0 репродуктивного возраста после хирургического лечения в объеме простой и расширенной гистеровариоэктомии; II (n=27) – больные раком шейки матки T1ab-2N0M0 и тела матки T1b-2bN0-1M0 репродуктивного возраста после комбинированного и комплексного противоопухолевого лечения; III (n=29) – больные раком шейки матки T2b-T3bNxM0 репродуктивного возраста после сочетанной лучевой терапии; IV группа сравнения (n=53) – больные репродуктивного возраста с доброкачественными опухолями внутренних гениталий после хирургического лечения в объеме тотальной гистеровариоэктомии.

В процессе исследования обозначена главная задача, состоявшая в выявлении сроков проявления костных нарушений и дифференцированного влияния золедроновой кислоты на динамику состояний

Сведения об авторе:

Покуль Лилиана Викторовна – Краснодарский клинический онкологический диспансер, e-mail: liliana_v_p@mail.ru

Группы	Показатели денситометрии (M±m)	
	T-критерий	Z-критерий
I (n=31)	-1,6±0,193*	-1,34±0,136**
II (n=27)	-2,35±0,121*	-1,84±0,204**
III (n=29)	-2,24±0,189*	-1,88±0,134**
IV (n=53)	-0,72±0,189*	-0,68±0,184**

Примечание. Достоверность различий (t-критерий Стьюдента): * – в сравнениях групп: IV–I: t = 3,2 (p<0,01); IV–II: t = 7,23 (p<0,001); IV–III: t=5,68 (p<0,001); I–II: t=3,29 (p<0,01); I–III: t=2,39 (p<0,05); ** – в сравнениях групп: IV–I: t=2,9 (p<0,05); IV–II: t=4,2 (p<0,001); IV–III: t=5,27 (p<0,001); I–II: t=2,03 (p<0,05); I–III: t = 2,85 (p<0,05).

костной ткани пациентов с различными формами blastom. Включение пациентов аналогичных форм онкологических заболеваний в наблюдаемые группы обеспечивало репрезентативность эмпирической выборки. Золедроновая кислота – относится к новому классу высокоэффективных бифосфонатов, обладающих избирательным действием на костную ткань. Препарат подавляет активность остеокластов, не оказывает нежелательного воздействия на формирование, минерализацию и механические свойства костной ткани. Золедроновая кислота обладает также прямыми противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими ее эффективность при костных метастазах.

Известно, что выраженный антирезорбтивный эффект бифосфонатов характерен при сочетанном их использовании с препаратами кальция. Однозначный положительный эффект отмечен при сочетанном приеме заместительной гормонотерапии (ЗГТ) и бифосфонатов [2, 3, 13]. Однако в виду ограниченной возможности назначения ЗГТ у онкологических больных только в группе IV у больных с доброкачественными опухолями гениталий проводилась заместительная гормонотерапия в сочетании с бифосфонатами – золедроновой кислотой, 4 мг 1 раз в 6 мес.

В группах I, II и III лечение золедроновой кислотой (4 мг 1 раз в 6 мес) дополнялось препаратами кальция в дозировке 500 мг/сут ежедневно.

Этапы исследования. В процессе экспериментального наблюдения, включавшего для каждого пациента 18 календарных месяцев, ежемесячно проводились плановые обследования: клиничко-лабораторное, исследование биохимических показателей крови (ионизированный кальций, креатинин) на аппарате «INTEGRA 800» фирмы «Хофман Ла-Рош» (Швейцария) и «SYNCHRON CX9» фирмы Beckman Coulter (США–Германия); метаболическую активность процессов костного ремоделирования – при помощи исследования маркеров костной резорбции и формирования (β-cross laps и остеокальцин) и определения уровня содержания кальция регулирующих гормонов – паратгормона, кальцитонина; секрецию эстрадиола в плазме крови на автоматизированном оборудовании «Elecys® 1010/2010 Systems» фирмы «Хоффманн-Ла Рош» (Швейцария), «Abbott» (США), «Labsystems» (Финляндия). До начала исследования и через 12 мес всем больным проводилась двухэнергетическая рентгенологическая абсорбциометрия на аппарате «Exploer» фирмы Hologic (США). В целом получен массив диагностических данных, составивших 840 пакетов обследований.

Достоверность полученных результатов анализировалась с применением методов математической статистики.

Результаты исследования

В соответствии с полученными результатами достоверно большая потеря костной ткани в форме остеопороза и остеопении во всех отделах костного

скелета по результатам T- и Z-критериев наблюдалась у больных в группах II после комбинированного (комплексного) и III сочетанного лучевого лечения рака шейки и тела матки (табл. 1).

Анализ костных изменений в группе после противоопухолевого лечения (группа I) продемонстрировал преобладание большего числа пациенток с патологически сниженной костной массой (остеопения) – 77,4% (n=24). При этом отмечено, что у данной когорты больных показатели DXA соответствовали по T-кр -1,98 (s=0,135), по Z-кр -1,48 (s=0,373). Число женщин с показателями T -2,9±0,025 (s=0,14) и Z -2,65±0,062 (s=0,35) критериев, соответствующих остеопорозу, в группе составило только 6,5% (n=2). У 16,1% (n=5) пациенток ПМК соответствовали норме. В группах II и III полученные результаты дают основание констатировать достоверно более выраженное снижение минеральной плотности кости при очевидном преобладании показателей, соответствующих остеопорозу. В частности, у 55,6% (n=15) женщин, составивших группу II, диагностировался остеопороз с показателями МПК, соответствующими по T-кр -2,84 (d=0,199), а по Z-кр -2,46 (d=0,191). При этом остеопения верифицирована у 29,6% (n=8) с T-кр -1,96 (d=1,141) и Z-кр -1,81 (d=0,301) женщин и только у 14,8% (n=4) респондентов костных нарушений не было.

Костные нарушения были также достоверно более выражены и у больных в группе III по обоим критериям по сравнению с обследуемыми в группах IV и I.

У 58,6% (n=17) пациенток группы III диагностирован остеопороз, с характерными показателями T-кр -2,85 (s=0,191) и Z-кр -2,39 (s=0,101). Остеопения диагностирована у 27,6% (n=8) пациенток. При этом только у 13,8% (n=4) из них денситометрические показатели соотносились с референтными.

В группе IV основная доля пациентов имела нормальные показатели МПК. В частности, у 79,2% (n=42) женщин показатели T- и Z-критериев соответствовали референтным. Из всей группы нарушение костного ремоделирования в виде остеопороза зафиксировано у 5,7% (n=3) и остеопении у 15,1% (n=8) обследуемых.

Применение многофункционального критерия углового преобразования Фишера (f*) показало, что в группах II и III значительно больше пациентов с остеопорозом, чем совокупно в группах I и IV, а в группе I достоверно большая доля пациентов с состоянием остеопении, чем в группах I и II взятых в целом (f*=7,05, f*эмп>f*кр; 7,23, то есть p≤0,001 соответственно).

Стратегия антирезорбтивной терапии золедроновой кислотой предусматривала назначение адекватного дозового режима с оценкой направленного воздействия на остеокласты и их предшественников. Результаты костного ремоделирования по результатам DXA через 12 мес в группах представлены в табл. 2.

Группы	Показатели денситометрии (M ± m)	
	T-критерий	Z-критерий
I (n=31)	-0,91±0,2	-0,42±0,2
II (n=27)	-1,74±0,1	-0,96±0,3
III (n=29)	-1,82±0,1	-1,63±0,2
IV (n=53)	-0,56±0,2	-0,47±0,2

Примечание. Достоверность различий (t-критерий Стьюдента).

В группе IV у больных с доброкачественными опухолями гениталий, у которых исходно наблюдались нормальные показатели МПК, обращало на себя внимание восстановление костной резорбции в когорте пациенток с остеопорозом и остеопенией (20,1% (n=11)). Данное обстоятельство свидетельствовало о положительной роли как бифосфонатов, так и ЗГТ, а именно природных эстрогенов, входящих в состав ЗГТ, способствующих удержанию кальция в костях. Отмечены благоприятные сдвиги со стороны показателей МПК и в группах пациентов после противоопухолевой терапии. Прием золендроновой кислоты 4 мг в 6 мес сопровождался значительным возрастанием МПК в различных отделах костного скелета при сохранении удовлетворительной переносимости и существенным снижением уровня секреции маркеров резорбции в крови. В частности, эффект был показан в дозозависимом увеличении МПК поясничных позвонков при сравнении показателей до и после лечения в группах ($t_{\text{до}} - t_{\text{после л.}} = 2,6, p < 0,05$; $t_{\text{до}} - t_{\text{после л.}} = 4,4, p < 0,001$; $t_{\text{до}} - t_{\text{после л.}} = 2,0, p < 0,05$). Наилучшие результаты были отмечены у пациенток с наиболее тяжелыми формами остеопороза. Изменения МПК в области костного таза и шейки бедра были менее выражены.

По данным абсорбциометрии, прирост МПК ($p < 0,05$) в области LI–LIV к концу лечения составил в среднем 9–11%, в проксимальном отделе бедренной кости – 2,3–3,7%.

В диагностике костных нарушений в исследовании изучались биохимические и иммунологические маркеры костного формирования и резорбции. Не выявлено значимых различий в показателях костного формирования между исследуемыми группами, в частности остеокальцине ($p > 0,05$). Исключение составляют сравнения группы IV с группами I и III по уровню концентрации в плазме крови паратгормона и полипептидного гормона антагониста паратгормона – кальцитонина ($p < 0,05$; $p < 0,001$). При этом обнаруживались различия в концентрации маркера резорбции кости – β -cross laps. Во всех сравнениях групп I, II и III с группой IV различия фиксировались на высокодостоверном уровне значимости ($p < 0,001$).

Проведенный корреляционный анализ не обнаружил связи между показателями МПК и сыворотки крови. Так, в группе I показатель линейной корреляции (r) T-критерий – «остеокальцин» равен 0,190, то есть $p > 0,05$; в подгруппах II и III соответственно 0,312, $p > 0,05$ и 0,100, $p > 0,05$. Корреляционная связь умеренной плотности в группе II ($r = 0,312$) обусловлена наличием в 3 случаях взаимосвязи превышающих норму показателей остеокальцина и низких показателей T-критерия, что рассматривается как случайность, а не закономерность, в силу эпизодичной выраженности.

Показатели паратгормона сыворотки крови в группах I, II и III также не имеют значимых корреляционных связей с T-критерием ($r = -0,80$; $-0,180$; $-0,198$ соответственно). Аналогичное констатируется в анализе показателей T-критерия и кальцитонина (в

сравнениях по подгруппам $r = -0,409$; $0,171$; $0,089$ соответственно).

Анализ секреции ионизированного кальция и креатинина обнаружил в средних показателях различия только между II–III ($M_{\text{II}} = 2,3 \pm 0,038$ и $M_{\text{III}} = 2,4 \pm 0,034$) и I–III ($M_{\text{I}} = 2,3 \pm 0,039$) исследуемыми группами по результатам кальция ($p < 0,05$), и показатели креатинина были достоверно выше в группе III ($M = 93,1 \pm 4,38$) по сравнению с группой IV ($M = 83,4 \pm 2,3$) ($p < 0,05$).

Сочетание высокой эффективности и удовлетворительной переносимости препарата отчетливо проявились в показателях секреции β -cross laps и кальцитонина у больных в исследовательских группах. Медианный показатель C-терминального телопептида (β -cross laps) у всех респондентов после 6 мес антирезорбтивного лечения снизился на 37% и составил (в целом по всем группам) $Me = 0,321$ при исходном $Me = 0,424$.

В процессе терапии золендроновой кислотой получены статистически значимые изменения (увеличение) суммарного показателя гормона гипокальциемического действия (кальцитонин) у всех пациентов, включенных в исследование, тогда как анализ уровня остеокальцина и паратгормона до и после лечения достоверно значимых различий не обнаружил. В частности: $U_{\text{кальцитонин}} = 2,9, p < 0,001$.

Биохимический состав крови пациентов остался также без изменений. Выраженное уменьшение уровня β -cross laps и повышение значений кальцитонина во всех группах, по нашему мнению, напрямую связан с селективным антирезорбтивным действием золендроновой кислоты на костную ткань, основанном на высоком сродстве к минерализованной костной ткани.

Обсуждение результатов

По определению Национального института здравоохранения США, (National Institute of Health Consensus Statement), остеопороз – поражение костей скелета, характеризуемое ухудшением прочности костной ткани, что предрасполагает к увеличению риска переломов. Прочность костной ткани является отражением ее двух главных признаков: плотности и качества. Плотность костной ткани выражается в граммах минеральных веществ на единицу площади или объема, а у каждого конкретного человека определяется пиком костной плотности и объемом разреженной костной ткани. Качество же определяется строением, обменом костной ткани, накоплением повреждений и минерализацией [10]. В патогенезе остеопороза, являющегося обязательным следствием кастрации, ведущую роль играет снижение уровня эстрогенов и тестостерона, обладающих анаболическим действием и способствующих ретенции кальция костной тканью. Резорбция кальция из костей и повышение уровня в крови вызывают снижение секреции паратиреоидного гормона щитовидной железы. Уменьшается также содержание кальцитонина, образование которого стимулируют эстрогены. Снижение уровня кальцитонина и пара-

тиреоидного гормона подавляет процесс включения кальция в костную ткань и способствует вымыванию его в кровь и выделению с мочой. Приведенная выше клиническая картина патологических проявлений посткастрационного синдрома в виде остеопороза и остеопении имеет манифестную симптоматику у женщин с наличием онкологического анамнеза. Поскольку, основная часть женщин после проведенного хирургического вмешательства продолжает получать курсы специального химио-лучевого лечения. Знания этапов карциногенеза во многом диктуют проведение строгого наблюдения, профилактической помощи онкологическим пациентам. Необходимо четко регламентировать терапию, исключить из лекарственных препаратов возможных канцерогенных или способствующих выраженной пролиферации биохимических компонентов. В случае игнорирования данного факта возникают благоприятные предпосылки и условия для стимуляции прогрессирования измененных (атипичных) клеток [12].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении МПК в виде остеопороза у пациенток после комбинированного, комплексного и сочетанного лучевого противоопухолевого лечения (группы II и III). Снижение демонстрируется у 85,2 и 86,2% женщин в данных группах. Преобладание патологически сниженной костной массы в виде остеопении характерно для больных после хирургического лечения (группа I). Присутствие большего числа женщин с нормальными показателями МПК обнаружено в когорте больных с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий. Сочетанная лучевая терапия и химиотерапия становятся отягощающим фоном в развитии остеопороза.

Костные нарушения диагностировались уже на ранних сроках после проведенного противоопухолевого лечения. В развитии остеопороза наиболее значимую роль играют два фактора: масса костной ткани перед наступлением менопаузы и скорость потери костной ткани с возрастом [2]. За первые пять лет после удаления яичников женщина может потерять от 20 до 25% костной массы, а риск переломов удваивается при снижении ее на каждые 10% [5].

В развитии костных нарушений в группах с противоопухолевым лечением онкозаболеваний, по нашему мнению, находит отражение влияние на процессы ремоделирования кости лучевых и химиотерапевтических методов лечения. Согласно литературным данным, возникновение лучевых повреждений в виде задержки роста кости, болевого синдрома, повышения хрупкости, неравномерного и массивного остеосклероза вплоть до спонтанных переломов является закономерным следствием проведенного лучевого и комбинированного лечения. Биологическое действие ионизирующего облучения реализуется через прямое и опосредованное действие, заключающееся в повреждении клеточной ДНК [4]. Патологическое воздействие гамма-терапии приводит к развитию как ранних, так и поздних лучевых повреждений в виде остеосклероза [4, 8]. Кроме того, О.М.Лесняк, Л.И.Беневоленская [6] описывают патогенетическое влияние экзогенных химических факторов на развитие остеопороза. Возможно, что установленное в нашем исследовании снижение МПК также связано с влиянием ПХТ, которая являлась преморбидным фоном в развитии остеопороза.

Стоит отметить выявленную связь между показателями МПК, периферического сывороточного эстрадиола и индексом массы тела. Установлено, что

остеопороз и остеопения диагностировались в группах женщин с индексом массы тела ниже 19,0 и низкими значениями эстрадиола в границах от 7,0 до 37,0 пмоль/л. С нашей точки зрения, обнаруженный феномен требует дальнейшего исследования с позиций внегонадной ароматизации андрогенов в жировой ткани. При этом у части пациенток с нормальным ИМТ (от 21 до 24) показатели денситометрии также находились в рефересных значениях. У женщин с избыточной массой тела скорость превращения андрогенов в эстрогены и концентрация последних в крови выше, чем у тех, кто имеет показатели ИМТ в диапазоне нормы. С учетом экстрагандулярного образования эстрогенов можно объяснить полученные высокие показатели эстрадиола у женщин с избыточной массой тела в каждой из обследуемых групп [13].

Очевидность влияния экстрагонадной секреции эстрадиола представлена и в результатах ряда зарубежных исследований. В работах E.Barret-Connor и соавт. [14] проанализирован феномен самостоятельного воздействия инсулина на костную ткань и опосредованного за счет перекрестного взаимодействия с рецепторами к ИФР-I. По мнению авторов, инсулин и МПК всех отделов скелета находятся в прямой зависимости: увеличение на каждые 10 мкЕД/мл базального уровня инсулина приводит к увеличению МПК на 0,33 г/см² в лучевой кости и 0,57 г/см² в позвоночнике. Частое сочетание инсулинорезистентности и ожирения делает привлекательными для рассмотрения аргументы, полученные в Роттердамском исследовании: при ожирении и сопутствующем ему сахарном диабете 2-го типа у женщин в постменопаузе во всех участках МПК выше, чем у женщин в общей популяции, и снижен риск внепозвоночных переломов до 0,63 (0,44–0,90) [16]. Клинические наблюдения И.Б.Манухина, Л.Г.Тумилович и М.А.Геворкяна [7] свидетельствуют о более медленном развитии остеопороза у женщин с ожирением, чем у хрупких женщин с низкой массой тела. Результаты нашего исследования во многом согласуются с вышеизложенными аргументами о влиянии жировой ткани и повышенных уровней инсулина на процессы ремоделирования кости. Пациентки в каждой группе с повышенным ИМТ (25 и более) и соответственно с высокими показателями эстрадиола имели значения инсулина, также превышающие диапазон нормы (свыше 24 мкЕД/мл).

Механизм защитного влияния эстрогенов на костную ткань многогранен. К числу фармакодинамических эффектов относятся: блокада активации остеокластов, активация синтеза кальцитонина (блокатора остеокластов), снижение чувствительности костной ткани к резорбтивному влиянию метаболитов D₃, изменение активации процессов гидроксирования витамина D₃ в почках и превращение его в активную форму [3]. Данный постулат четко продемонстрирован в процессе исследования. У пациенток с доброкачественными опухолями гениталий после проведенной тотальной гистероэктомии (группа IV) сочетанное назначение ЗГТ и бифосфонатов (золедроновая кислота, 4 мг 1 раз в 6 мес) определилась четкая тенденция к улучшению МПК. Однако не у всей категории больных возможно назначение ЗГТ. В частности, пациентки с онкоанамнезом чаще остаются в «стороне» от назначения ЗГТ. В связи с этим золотым стандартом для данной категории больных является применение в качестве антирезорбтивной терапии препаратов, относящихся к группе бифосфонатов – золедроновой кислоты [18]. Клинический эффект золедроновой кислоты в

группах больных после противоопухолевого лечения в кагорте пациенток с доброкачественными опухолями гениталий. Полученные результаты во многом согласуются с выводами P.Sambrook, P.Gensens и соавт. [17] о положительной роли бифосфонатов в комбинации с препаратами кальция в лечении первичного и вторичного остеопороза [17]. Наряду с выраженным костномоделирующим эффектом отмечена хорошая переносимость препарата у больных во всех исследовательских группах.

β -Cross laps (С – терминальный телопептид) – продукт деградации коллагена I типа, который составляет более 90% органического матрикса кости [2]. Выраженное уменьшение уровня β -cross laps и повышение значений кальцитонина во всех группах, по нашему мнению, напрямую связан с антирезорбтивным действием золедроновой кислоты на костную ткань.

Таким образом, результаты данного исследования расширяют представление об антирезорбтивном эффекте препарата золедроновая кислота (4 мг) и дают возможность более аргументировано подходить к решению ряда тактических вопросов при его назначении, в том числе применительно к дозовому режиму, продолжительности лечения, оценки его воздействия на костную ткань. Наряду с возможностями использования различных классов лекарственных соединений, обладающих антирезорбтивными свойствами в целях лечения остеопороза, делает привлекательной концепцию использования препарата золедроновая кислота (4 мг) у онкологических больных, поскольку бифосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. Патогенетический механизм действия бифосфонатов, выражающийся в подавлении резорбции костной ткани и стимулировании образования кости, определяет их лечебный эффект при остеопорозе.

Литература

1. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова и др. Принципы лечения пре- и микроинвазивного рака шейки матки. Практическая онкология. 2002; 3: 3: 173–177.
2. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: 2003: 104.

3. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни. М.: 2008; 448.

4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб.: 2002; 352.

5. Зазерская И.Е., Дячук А.В., Ниаури Д.А. и др. Сравнительная оценка качества жизни у женщин в раннем постменопаузальном периоде в зависимости от уровня минеральной плотности костной ткани после наступления менопаузы естественным путем и в результате овариэктомии. Журнал акушерства и женских болезней. 2005; 4: 35–38.

6. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: клинические рекомендации. М.: 2009; 274.

7. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М.: 2001; 247.

8. Марина Л.А. Лучевая терапия рака тела матки. Лекции по онкогинекологии / Под общ. ред. М. И. Давыдова, В.В. Кузнецова; под ред. В.М. Нечушкиной. М.: 2009: 74–88.

9. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия у женщин репродуктивного возраста. М.: 2005: 136.

10. Риз. М., Стивенсон Дж., Розенберг С. И др., Перевод с англ. В.В. Пожарского. Менопауза / Под редакцией В.П. Сметник. М.: 2011; 240.

11. Ульрих Е.А. Качество жизни больных злокачественными эпителиальными опухолями матки после радикального лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.: 2008; 45.

12. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Онкология. М.: 2006; 702.

13. Юренина С.В. Синдром постовариэктомии. *Materia Medica*. 1999; 2 (22): 3–10.

14. Barrett-Connor E., Kritiz-Silverstein D. Does hyperinsulinemia preserve bone? *Diabetes Care*. 1996; 19: 1388–1392.

15. Cella D. What do global quality – of – life questions really measure? Insights from Hobbday et al and the «Do Something» rule. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21: 3178–3179.

16. De Liefde II, van der Klift M. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int*. 2005; 16: 12: 1713–1720.

17. Sambrook P., Gensens P., Ribot C., et al. Alendronate produces great effects than raloxifene on bone density and bone turnover in postmenopausal women with low bone density: result of effect (efficacy of Fosamax versus Evista Comparison Trial) International. *J. Intern. Med*. 2004; 255: 4: 503–511.

18. Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F. et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ*. 2008; 336: 813–816.



На обложке номера – василек синий.

студных заболеваниях, кашле, отеках почечного и сердечного происхождения, воспалении мочевого пузыря и почек, для улучшения пищеварения, при запорах, болях в желудке, сердцбиении. Василек синий используется в качестве примочек при заболеваниях глаз: куриной слепоты, конъюнктивита, блефарита, слабости зрения, а также как противохолерадочное средство. Василек полезен при желтухе, коликах, желчной лихорадке, подагре, скорбуге, глистах.

Василек синий – травянистое луговое растение семейства Астровых. Основные действующие вещества – антоцианы: диглюкозиды цианидина и пеларгонидина, а также производные фенола и флавонов – апигенина, лютеолина, кверцетина и кемпферола. Краевые цветки корзинок василька синего содержат гликозид пентаурин. В цветках обнаружены хлорид пеларгонина, антоцианы, кумарины, сапонины, стеринны, смолистые, пектиновые и дубильные вещества, каротин и аскорбиновая кислота. А также соли калия, кальция, железа, магния и микроэлементы: марганец, медь, цинк, кобальт, хром, никель, ванадий, алюминий, селен, свинец, стронций, бор. В семенах василька синего содержится до 28% жирных масел. Для медицинских целей используют краевые синие цветы васильков без корзинок. Их собирают во время цветения в июне–июле, как только распустится цветочная корзинка. Из цветочной корзинки выщипывают краевые и отчасти трубчатые цветки.

Препараты василька оказывают мочегонное, потогонное, жаропонижающее, желчегонное, противовоспалительное, антимикробное, легкое слабительное, противохолерадочное, обезболивающее, ранозаживляющее действие. Они снимают спазм гладкой мускулатуры внутренних органов, возбуждают аппетит и улучшают пищеварение. Применяют внутрь при про-