

В.А. Хияева, В.В. Родионов

Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях

Клиническое исследование

Резюме

Ключевые слова

Введение.

Большинство пациентов, обращающихся на прием к маммологу – это больные фиброзно-кистозной мастопатией. По классификации ВОЗ, мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы [1]. Частота мастопатии в популяции российских женщин достигает 50–60% [2]. Чаще всего больные жалуются на боль в молочных железах, увеличение их в объеме и уплотнение ткани во вторую фазу менструального цикла, реже заболевание протекает бессимптомно.

Диагноз устанавливается на основании жалоб и данных лучевых методов обследования. Большинство форм мастопатии лечатся консервативно, больные наблюдаются динамически.

Молочная железа – орган-мишень для половых гормонов. Значение избыточного эстрогенового влияния на ткань молочной железы в патогенезе развития пролиферативных заболеваний (доброкачественных и злокачественных) подтверждено в результате экспериментальных, эпидемиологических и клинических исследований [3]. В молочной железе есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов [4]. В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях [5].

Международный опыт применения средств на основе индол-3-карбинола показал свою эффективность в лечении фиброзно-кистозной мастопатии во многих исследованиях. В России набирает свою популярность препарат Индиол форто, который рекомендован к применению для патогенетической и противорецидивной терапии гиперпластических процессов в тканях молочной железы.

Индиол Форто – это зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, в качестве активного вещества содержит высокоочищенную лекарственную субстанцию индол-3-карбинола (ИЗС). Препарат блокирует не только эстроген-зависимую

стимуляцию, но также другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов.

Антипролиферативная активность ИЗС - активного вещества препарата Индинол® Форто - распространяется также и на клетки, в которых пролиферативные каскады осуществляются без участия эстрогенов. В ходе многочисленных экспериментальных исследований была доказана универсальность противоопухолевой активности ИЗС, обусловленная способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, в том числе эстрогеннезависимые пролиферативные пути, активируемые ростовыми факторами и цитокинами.

ИЗС, проникая в клетку, препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки. Кроме того, он ингибирует ядерный фактор NF-κB, который является основным активатором транскрипции более 200 генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [5].

Материалы и методы.

Обследовано 60 пациенток, обратившихся на прием в отделение патологии молочной железы НМИЦАГиП им. В.И. Кулакова, предъявлявших жалобы на боли в молочных железах, преимущественно во вторую фазу менструального цикла. Менструальная функция всех женщин сохранена. Возраст пациенток варьировал от 21 до 55 лет, средний возраст составил 36,3 года (рис. 1).



Проведенное обследование: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб и анамнеза, пальпация молочных желез и регионарных зон, ультразвуковое исследование

молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока, маммография пациенткам старше 39 лет.

Первичное обследование проводилось с 5 по 10 день менструального цикла. Всем пациенткам назначен препарат Индинол форто по 200 мг 2 раза в день. Пациенткам после хирургического лечения фиброаденом (11 человек) препарат назначен через 7 дней после операции. Повторный визит осуществлялся через 3 месяца в первую фазу менструального цикла. Третий визит – через 6 месяцев от момента лечения. Далее лечение прекращалось. Четвертый визит назначался через 12 месяцев после прекращения шестимесячного лечения, пациенткам с фиброаденомами – через 6 месяцев рекомендован дополнительный УЗ-контроль. В течение этого периода пациенткам рекомендован профилактический курс Индинола форто в прежней дозировке в течение 3 месяцев. В среднем, профилактический курс начинался через 3-6 месяцев после третьего визита.

Обследование на втором и третьем визите включало: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб, пальпацию молочных желез и регионарных зон, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока.

Обследование при четвертом визите включало: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб, пальпацию молочных желез и регионарных зон, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока, маммографию у ряда пациенток.

Результаты.

По результатам первичного обследования у 37 пациентов выявлено уплотнение ткани молочных желез при пальпации. При ультразвуковом исследовании аденоз молочных желез диагностирован у 22 пациенток, кисты до 1,5 см в диаметре выявлены у 38 пациенток, кисты более 1,5 см – у 6 женщин. Фиброаденомы малого размера (до 1,5 см в диаметре) выявлены у 10 пациенток, в том числе множественные у 4. Фиброаденомы более 1,5 см в диаметре наблюдались в 11 случаях, из них в - 5 множественные. Все 11 пациенток прооперированы в объеме экономной секторальной резекции молочных желез. Все фиброаденомы цитологически и морфологически верифицированы. Крупные кисты пунктированы, также подвергнуты цитологическому исследованию. У 16 пациенток отмечалась повышенная маммографическая плотность желез. Отягощенный анамнез по раку молочной железы был в 8 случаях. Распределение больных по результатам обследования представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных по результатам обследования

Возрастная группа	I	II	III	IV	всего

Результат Обследования					
Уплотнение ткани молочной железы (пальпаторно)	12	10	10	5	37 (62 %)
Кисты до 1,5 см	7	17	11	3	38 (63 %)
Кисты более 1,5 см	-	2	3	1	6 (10 %)
Аденоз (по УЗИ)	12	7	9	4	32 (53%)
Повышенная ММГ плотность	-	3	9	4	16 (27%)
Фиброаденома до 1,5 см	4	4	1	1	10 (17%)
Фиброаденома более 1,5 см	5	5	1	-	11 (18 %)
Отягощенный анамнез по РМЖ	2	3	1	2	8 (13 %)

На втором визите проведена оценка эффективности препарата по его влиянию на интенсивность боли в молочных железах, плотность ткани молочных желез, изменение размеров существующих кист и фиброаденом (таблица 2).

Таблица 2. Оценка эффективности препарата после 3 месяцев применения.

Возрастная группа параметр	I	II	III	IV	всего
Интенсивность боли:					
- не изменилась	4	2	3	-	9 (15 %)
- снизилась	8	15	9	7	39 (65 %)
- боли почти нет	3	2	1	1	7 (12 %)
- боли нет	2	1	1	1	5 (8%)
					Всего 60 (100 %)
Плотность ткани (пальпаторно):					
- снизилась	10	10	10	5	35 (58 %)
- увеличилась	-	-	-	-	-

- не изменилась	7	10	4	4	25 (42 %)
					Всего 60 (100%)
Изменение размера кист:					
- увеличение	0	0	2	0	2 (5%)
-уменьшение	2	9	10	3	24 (55 %)
- не изменился	5	10	2	1	18 (40 %)
					Всего 44 (100 %)
Изменение размера фиброаденом:					
- увеличение	0	0	0	0	0
-уменьшение	0	0	0	0	0
- не изменился	4	4	1	1	10
					Всего 10 (100%)
Изменение Эхо-плотности:					
- снизилась	7	5	10	5	27 (45 %)
- увеличилась	0	0	0	0	0
- не изменилась	10	15	4	4	33 (55 %)
					Всего 60 (100 %)

Таким образом, через 3 месяца применения препарата отмечено снижение интенсивности боли у половины пациентов (51 %), снижение пальпаторной плотности у 58 % больных, уменьшение размера кист у 24 пациенток, снижение ЭХО-плотности – у 27 %. В 100% случаев размер фиброаденом не изменился. Эффективность препарата отмечается во всех возрастных группах.

При контрольном обследовании через 6 месяцев от начала приема препарата (третий визит) снижение интенсивности боли отмечено у 85 % пациенток. Пальпаторная плотность, оцениваемая пациентками резко снизилась у 70 % больных. Существенного изменения размеров кист и фиброаденом в сравнении с 3 визитом отмечено не было. Эхо-плотность ткани снизилась у 55 % женщин.

3 (5%) пациентки из 60 отказались от приема препарата на 4 месяце в связи с диспепсическими расстройствами, 2 (3%) пациентки репродуктивного возраста пожаловались на удлинение менструального цикла также после четвертого месяца приема препарата. В результате шестимесячного наблюдения за 11 пациентками, после

хирургического лечения фиброаденом, получавших Индинол форто, рецидива заболевания не выявлено.

Четвертый визит состоялся через 12 месяцев у 57 пациенток. Все больные получили профилактический трехмесячный курс Индинола форто. 17 (30%) пациенток боль в молочных железах больше не беспокоила. 18 пациенток отмечают периодическое появление боли в молочных железах. 38 % женщин сообщили, что болезненность появляется редко и полностью отсутствует во время приема препарата. У 11 прооперированных пациенток спустя 12 месяцев также не отмечено признаков рецидива фиброаденом. Значительного изменения размера фиброаденом у неоперированных пациенток мы не получили. У 2 пациенток отмечен рост кист в пределах нескольких миллиметров. У 6 пациенток, которым выполнялась лечебно-диагностическая пункция крупных кист, спустя 12 месяцев, пунктированные кисты не превышали 1 см в диаметре. На основании проведенного планового маммографического и ультразвукового исследования отмечается стойкое снижение эхографической и маммографической плотности.

Выводы

Индинол форто показал свою эффективность в виде снижения болевого синдрома у женщин с ФКМ, уменьшения плотности ткани желез, приостановления роста кист и фиброаденом у пациенток различных возрастных групп. Антипролиферативная активность препарата способствует профилактике рецидива фиброаденом. Протективное и профилактическое воздействие в отношении гормон-зависимых опухолей индол-3-карбинола дает возможность применять Индинол Форто при узловых формах ФКМ.

Известные механизмы действия Индинола форто указывают на его онкопротективный эффект. Это является актуальным, так как мастопатия является фактором риска развития рака молочной железы.

Поступила / Received 10.09.2019

Отрецензирована / Review

Принята в печать / Accepted

Список литературы:

1. Маммология: национальное руководство / под редакцией А.Д. Каприна, Н.И. Рожковой. – 2-е издание., - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – с. 311.
2. Керчелаева С.Б. , Сметник А.А. , Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. // РМЖ. Мать и дитя № 15. – 2016. – с. 1018-1025.
3. Regina G. Ziegler.- Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. Steroids. 2015 Jul; 99 (Pt A): 67-75.
4. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической масталгии. // Акушерство и гинекология № 7. – 2013. – с. 56-62.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Бабаева Н.А. и др. Уровень баланса эстрогеновых метаболитов при раке молочной железы и пути его фармакологической коррекции. // Опухоли женской репродуктивной системы № 3. – 2015. – с. 22-29.