

НЕГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ДИСПЛАЗИЯМИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

С.А. Леваков, М.Г. Кавиладзе, Н.А. Шешукова, А.З. Гелашвили
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:

Леваков Сергей Александрович, levakoff@yandex.ru

Ключевые слова:

индол-3-карбинол, доброкачественная дисплазия молочных желез, дисгормональная гиперплазия молочных желез, фиброзно-кистозная мастопатия, диффузная мастопатия, малигнизация

Аннотация

Доброкачественные дисплазии молочных желез диагностируются примерно у 50% женщин репродуктивного возраста и периода перименопаузы и представляют собой спектр заболеваний, характеризующихся наличием аномальной картины при различных инструментальных методах визуализации, пальпируемых образований и изменений в структуре молочных желез, выявляемых в результате физикального обследования. С учетом высокого риска малигнизации при доброкачественных дисплазиях необходима разработка лекарственных средств, которые обладают антипролиферативной активностью в отношении патологических клеток молочных желез, и их интегрирование в схему лечения пациенток для профилактики возможного прогрессирования данных заболеваний. Индол-3-карбинол (I3C) – это фитонутриент, или вещество растительного происхождения, образующееся в результате распада глюкозинолата индол-3-илметилглюкозинолата, содержащееся в овощах семейства крестоцветных. Наше исследование посвящено оценке эффективности применения негормонального лекарственного препарата Индинол Форто®, содержащего фармацевтическую субстанцию индолкарбинол, у пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желез.

Для цитирования:

Леваков С.А., Кавиладзе М.Г., Шешукова Н.А., Гелашвили А.З. Негормональное лечение пациенток с доброкачественными дисплазиями молочных желез. Зарождение жизни. 2022; (1):24–27.
DOI 10.46393/27826384_2022_1_24

NON-HORMONAL TREATMENT OF PATIENTS WITH BENIGN BREAST DYSPLASIA

S.A. Levakov, M.G. Kaviladze, N.A. Sheshukova, A.Z. Gelashvili
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

For correspondence:

Sergey A. Levakov, levakoff@yandex.ru

Key words:

indole-3-carbinol, benign mammary dysplasia, dishormonal breast hyperplasia, fibrocystic mastopathy, diffuse mastopathy, malignancy

For citation:

Levakov S.A., Kaviladze M.G., Sheshukova N.A., Gelashvili A.Z. Non-hormonal treatment of patients with benign breast dysplasia. The origin of life. 2022; (1): 24–27.
DOI 10.46393/27826384_2022_1_24

Summary

Benign breast dysplasia is diagnosed in about 50% of women of reproductive age and perimenopausal period, and represents a spectrum of diseases characterized by the presence of an abnormal picture on various instrumental imaging methods, the presence of palpable formations and changes in the structure of the mammary glands detected as a result of physical examination. Given the high risk of malignancy in benign dysplasia, it is necessary to develop drugs that have antiproliferative activity against pathological mammary gland cells and integrate them into the treatment regimen for patients to prevent the possible progression of these diseases. Indole-3-carbinol (I3C) is a phytochemical compound resulting from the breakdown of indol-3-ylmethylglucosinolate glucosinolate found in cabbage family vegetables. Our study is devoted to evaluating the effectiveness of the non-hormonal drug Indinol Forto®, containing the pharmaceutical substance indole carbinol, in patients with benign breast dysplasia.

Введение

Доброкачественные дисплазии молочных желез распространены среди женщин любого возраста – от раннего репродуктивного периода до постменопаузального периода, что делает их потенциальной проблемой для здоровья значительного числа женщин. Дисгормональные гиперплазии молочных желез включают в себя все доброкачественные заболевания молочных желез, характеризующиеся наличием риска малигнизации, равного примерно 30–40% [1, 2]. Важно отметить, что наличие определенных дисгормональных заболеваний в анамнезе также является фактором риска развития рака молочных желез: доброкачественное пролиферативное заболевание с атипией или без нее увеличивает риск малигнизации примерно в 4 и 2 раза соответственно [3].

Действительно, доброкачественные дисплазии молочных желез охватывают группу различных неинвазивных патологий молочных желез, включая, помимо прочего, пролиферацию эпителия с атипией или пролиферацию эпителия без атипии (гиперплазию), фибroadеномы (образования туго-эластической консистенции молочных желез, которые часто поражают молодых женщин) [4, 5], папилломы (небольшие дискретные доброкачественные опухоли), аденоз (увеличение долек), кальцификаты, кисты, заполненные жидкостью, и фиброзно-кистозные изменения структуры молочных желез (состоящие из кист и пальпаторно туго-эластичных образований) [6, 7].

Некоторые наблюдательные исследования показали значительную связь между высоким потреблением овощей семейства крестоцветных, известных содержанием высокого уровня индол-3-карбинола, и снижением прогрессирования доброкачественных пролиферативных заболеваний молочных желез [8].

Таким образом, Индиол Форто® (индолкарбинол) действует в нескольких направлениях:

- 1) замедляет метаболизм эстрогенов и, таким образом, снижает риск прогрессирования

дисгормональных гиперплазий молочных желез, а также уменьшает риск их малигнизации [9];

- 2) индуцирует аутофагию в различных атипичных клеточных линиях в ткани молочных желез за счет модулирования активности нескольких факторов транскрипции и различных протеинкиназ. Активация аутофагии может действовать как опухолевый супрессор, деградируя дефектные органеллы и клеточные компоненты [10];
- 3) обладает антиангиогенными свойствами, таким образом ингибируя развитие новых кровеносных сосудов в ткани молочных желез.

Цель исследования заключается в выявлении эффективности применения индолкарбинола (вещества, обладающего мультимодальным механизмом действия на атипичные, но еще не малигнизированные клетки) при доброкачественных дисплазиях молочных желез.

Было проведено одиночное слепое плацебоконтролируемое исследование с использованием препарата Индиол Форто® среди пациенток с пролиферативными заболеваниями молочных желез. Полученные результаты представлены в виде графиков.

Материал и методы

В исследование были включены 200 ($n = 200$) женщин репродуктивного возраста с пролиферативными заболеваниями молочных желез, такими как узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии; диффузная мастопатия с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента; смешанная форма диффузной мастопатии. Пациентки были поделены на две группы: первая (исследуемая) группа – 100 человек, получавших препарат Индиол Форто® в дозировке 400 мг в сутки (по 200 мг 2 раза в день), вторая (контрольная) группа – 100 пациенток, принимающих плацебо (стандартно назначаемая терапия). Общая продолжительность лечения каждой пациентки составила 6 месяцев.

Эффективность лечения в группе пациенток, принимающих Индиол Форто®, выше, чем в группе получавших стандартную терапию. У всех пациенток исследуемой группы спустя три месяца от начала исследования были отмечены положительная динамика в ходе лечения и улучшение качества жизни.

У большинства пациенток наблюдалось полное купирование болевого синдрома молочных желез, и лишь у незначительного числа сохранялись слабо выраженные болевые ощущения

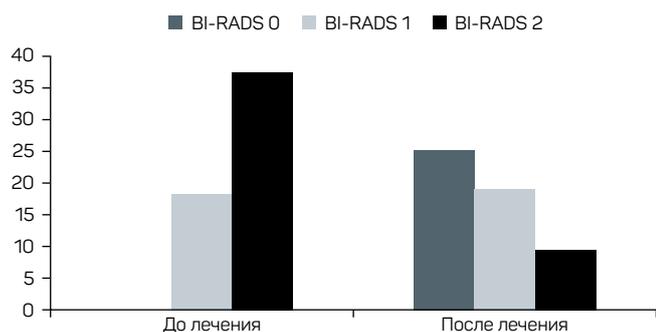


Рис. 1. Оценка состояния молочных желез у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией до и после лечения

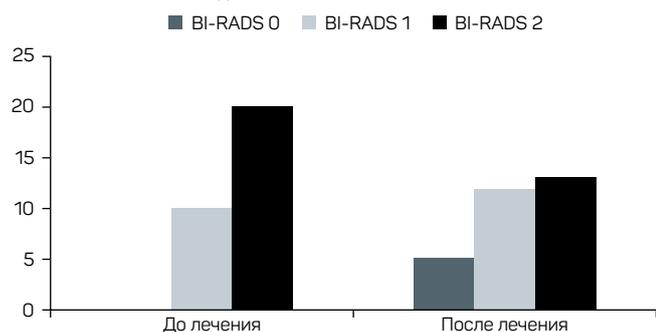


Рис. 2. Оценка состояния молочных желез у пациенток с диффузной мастопатией до и после лечения

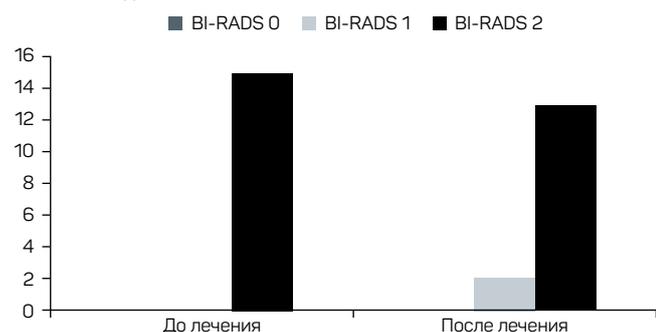


Рис. 3. Оценка состояния молочных желез у пациенток со смешанной формой мастопатии до и после лечения

Факторами включения являлись наличие гормонозависимых пролиферативных заболеваний молочных желез, таких как узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии [группа исследования (n = 55), группа контроля (n = 60)], диффузная мастопатия с преобладанием железистого, фиброзного или кистозного компонента [группа исследования (n = 30), группа контроля (n = 25)], смешанная форма диффузной мастопатии [группа исследования (n = 15), группа контроля (n = 15)]. Средний возраст пациенток составил $38,9 \pm 10,5$ года.

Факторами исключения были нарушение пациентками условий протокола исследования, ухудшение состояния здоровья пациенток, наличие хронических заболеваний в стадии обострения, выявление злокачественных образований других органов в период проведения исследования.

До момента начала приема препарата Индинол Форто® пациентки оценивали у себя степень выражен-

ности болевого синдрома в молочных железах по 10-балльной шкале.

Оценка эффективности лечения производилась согласно следующим критериям:

- 1) оценка степени тяжести состояния пациенток в динамике;
- 2) наличие/отсутствие купирования симптомов;
- 3) наличие/отсутствие побочных явлений.

Все медицинские обследования и процедуры, применяемые в рамках исследования, были рутинными, широко используемыми в повседневной клинической практике, а именно: маммография у пациенток старше 40 лет и ультразвуковая диагностика (УЗ-диагностика) молочных желез у пациенток любого возраста с определением категории BI-RADS (Breast Imaging Reporting & Data System – стандартизированная шкала оценки результатов маммографии, УЗИ и МРТ по степени риска наличия злокачественных образований молочной железы).

Результаты и обсуждение

В процессе исследования каждая пациентка была обследована три раза: в день визита, в который назначалось лечение; через три месяца; через шесть месяцев от начала исследования. До назначения лечения была проведена УЗ-диагностика молочных желез, при которой выявлено, что у пациенток из группы исследования с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии 38 имели категорию BI-RADS 1, а 17 пациенток – категорию BI-RADS 2. В группе пациенток с диффузной мастопатией: 20 – BI-RADS 2, 10 – BI-RADS 1. У всех пациенток со смешанной формой диффузной мастопатии определялась категория BI-RADS 2. В группе контроля женщин с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии с категорией BI-RADS 2 было 40, а с категорией BI-RADS 1 – 20. Пациенток с диффузной мастопатией с категорией BI-RADS 2 было 14, с категорией BI-RADS 1 – 11. Пациентки со смешанной формой диффузной мастопатии разделились на категории BI-RADS 2 (9 женщин) и BI-RADS 1 (6 женщин).

В течение всего исследования не было выявлено случаев выраженных побочных эффектов, требующих отмены назначенного препарата.

Было установлено, что эффективность лечения в группе пациенток, принимающих Индинол Форто®, выше, чем в группе получавших стандартную терапию. У всех пациенток исследуемой группы спустя три месяца от начала исследования были отмечены положительная динамика в ходе лечения и улучшение качества жизни (по субъективным оценкам женщин). У большинства пациенток наблюдалось полное купирование болевого синдрома молочных желез, и лишь у незначительного числа сохранялись слабо выраженные болевые ощущения.

Среди пациенток с узловой формой фиброзно-кистозной мастопатии через три месяца с нача-

ла лечения 42,1% из категории BI-RADS 2 перешли в BI-RADS 1, у женщин с изначальным BI-RADS 1 не наблюдалось дальнейшего развития пролиферации, а степень выраженности болевого синдрома снизилась с 6 до 3 баллов и с 5 до 2 баллов соответственно. Через 6 месяцев пациенток, перешедших из категории BI-RADS 2 в BI-RADS 1, стало на 21% больше. Согласно данным УЗ-диагностики, у 45% пациенток произошло полное регрессирование узлов, у 35% – частичный регресс, а у оставшихся 20% не было выявлено изменений в структуре узлов (рис. 1).

Степень выраженности болевого синдрома за шесть месяцев снизилась с 6 до 3 баллов, при промежуточной оценке через три месяца после начала лечения степень выраженности болевого синдрома составила 4–5 баллов.

У пациенток с диффузной мастопатией спустя три месяца лечения были отмечены улучшение клинической картины, замедление пролиферативных изменений. У 15% женщин с BI-RADS 1 после повторного исследования был поставлен BI-RADS 0. Через 6 месяцев у 40% было отмечено изменение категории BI-RADS 2 на BI-RADS 1, при этом болевой синдром уменьшился с 5–6 до 2–3 баллов (рис. 2).

У пациенток со смешанной формой диффузной мастопатии спустя три месяца лечения наблюдалось заметное замедление пролиферативных изменений. Спустя шесть месяцев 10% пациенток имели категорию BI-RADS 1, а степень выраженности болевого синдрома снизилась с 5 до 1–2 баллов (рис. 3).

После проведения обследования контрольной группы у 40% не наблюдалось изменений тяжести заболевания, а у 60% пациенток наблюдалось его прогрессирование. Через шесть месяцев от начала исследования ухудшение состояния отмечалось у 70% пациенток, при этом болевой синдром усилился с 4–5 до 7–8 баллов (рис. 4).

Заключение

Анализ проведенного лечения показал, что в группе пациенток, получавших Индинол Форто®, отмечался значительный регресс заболевания в сравнении с контрольной группой. Ввиду довольно высокой эффективности препарата и отсутствия значительных выраженных побочных эффектов в период его применения Индинол Форто® может быть рекомендован для применения в качестве терапии первой линии у женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Необходимо также отметить ключевую роль препарата в регрессе узловых образований и зон уплотнения в молочных железах согласно данным визуализирующих методов исследования. Исходя из вышеизложенного, лекарственный препарат Индинол Форто® обладает высокой эффективностью и безопасен в отношении лечения пациенток с дисгормональными гиперплазиями молочных желез.

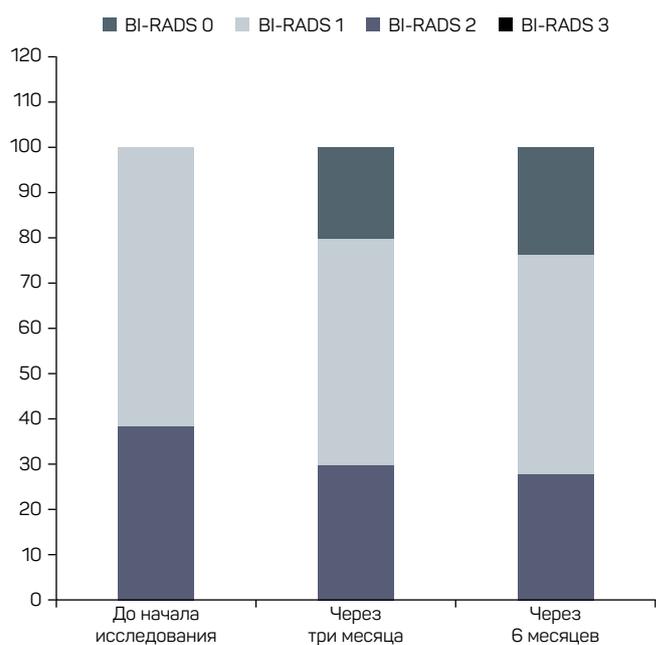


Рис. 4. Оценка состояния молочных желез в группе сравнения

Литература

1. Fenwick G.R., Heaney R.K. Glucosinolates and their breakdown products in cruciferous crops, foods and feedingstuffs. *Food Chem.* 1983; 11 (4): 249–271.
2. Verhoeven D.T., Goldbohm R.A., van Poppel G. et al. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1996; 5 (9): 733–748.
3. Bosetti C., Filomeno M., Riso P. et al. Cruciferous vegetables and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (8): 2198–2203.
4. Björkman M., Klingen I., Birch A.N. et al. Phytochemicals of Brassicaceae in plant protection and human health – influences of climate, environment and agronomic practice. *Phytochemistry.* 2011; 72 (7): 538–556.
5. Fahey J.W., Zalcmann A.T., Talalay P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. *Phytochemistry.* 2001; 56 (1): 5–51.
6. Kliebenstein D.J., Kroymann J., Brown P. et al. Genetic control of natural variation in *Arabidopsis* glucosinolate accumulation. *Plant. Physiol.* 2001; 126 (2): 811–825.
7. Sønderby I.E., Geu-Flores F., Halkier B.A. Biosynthesis of glucosinolates-gene discovery and beyond. *Trends Plant. Sci.* 2010; 15 (5): 283–290.
8. Леваков С.А., Кавиладзе М.Г., Гелашвили А.З. Эффективность применения препарата Индинол Форто у пациенток с дисгормональными заболеваниями молочных желез. *Фармакология & Фармакотерапия.* 2022; 1: 90–94.
9. Halkier B.A., Gershenzon J: Biology and biochemistry of glucosinolates. *Ann. Rev. Plant Biol.* 2006; 57: 303–333.
10. Bones A.M., Rossiter J.T. The enzymic and chemically induced decomposition of glucosinolates. *Phytochemistry.* 2006; 67 (11): 1053–1067.