

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ – АНТИПРОЛИФЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Овсянникова Т. В.

**К доброкачественным заболеваниям молочных желез (ДЗМЖ)** относятся все виды диффузной и локальной (очаговой) мастопатии. Самым распространенным заболеванием в этой группе является *диффузная мастопатия*, которая диагностируется у 25% женщин до 30 лет. Частота мастопатии при гинекологических заболеваниях зависит от возраста пациентки, продолжительности и особенностей гинекологических заболеваний (36-98%). У подавляющего большинства пациенток мастопатия сочетается с мастодинией (3, 7, 8).

Молочные железы – являются органами-мишенями для воздействия стероидных гормонов, а также прямого или косвенного влияния пролактина, гонадотропных гормонов, гормонов щитовидной железы, коры надпочечников, инсулина и факторов роста (ЭФР). Гормоны оказывают свое влияние на клеточном уровне, связываясь со специфическими рецепторами в тканях молочных желез. При регулярном менструальном цикле в течение фолликулиновой фазы под влиянием эстрогенов инициируется пролиферация эпителия протоков и долек, а после овуляции под влиянием прогестерона – развитие железистой трансформации альвеол, разрастание протоков и скопление в них секрета. В норме процессы пролиферации и регрессивных изменений тканей молочной железы в течение менструального цикла происходят согласованно (8). Известно, что *главными индукторами гормонозависимой пролиферации в органах и тканях женской репродуктивной системы* являются эстрогены, а точнее, их активные метаболиты.

Ключевыми метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксиэстрон (2-OHE1) и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон

(16 $\alpha$ -ОНЕ1), которые образуются посредством катализа разными изоферментами цитохрома Р-450 и обладают противоположными биологическими свойствами. Так 2-ОНЕ1 не влияет на патологическую пролиферацию клеток, в то время как 16 $\alpha$ -ОНЕ1, наоборот, стимулирует клеточный рост, являясь агонистом эстрогена. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между повышенным уровнем 16 $\alpha$ -ОНЕ1 (“плохого эстрогена”) и риском развития опухолей в эстрогенозависимых тканях. При повышении уровня 2-ОНЕ1 (“хорошего эстрогена”), напротив, наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике дальнейшего опухолевого роста (4,6).

Многочисленные клинические исследования показали, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в перименопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 $\alpha$ -ОНЕ1 как минимум в два раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ (4,14).

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска рака молочных желез (РМЖ) и доброкачественных заболеваний. Наряду с этим, отмечено достоверное увеличение онкологических рисков от минимального при непролиферативных формах мастопатии – до умеренного и значительно повышенного с атипией при пролиферативных вариантах ДЗМЖ. В настоящее время доказано, что ДЗМЖ и ранние стадии РМЖ имеют не только общие факторы риска, но и во многом схожие молекулярные механизмы патогенеза (4, 13). В группу риска по возможному возникновению доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез относятся женщины, имеющие 3 и более факторов риска (1,8, 12)

Таким образом, в настоящее время соотношение 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 можно считать универсальным биомаркером и надежным диагностическим критерием

при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей (2,16). Показано, что у женщин, имеющих признаки ожирения (которое, как известно, само по себе является признанным фактором риска РМЖ), достоверно определяется пониженный уровень “хорошего эстрогена” - 2-ОНЕ1 и, соответственно, пониженное соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 (15).

При клинико-инструментальном обследовании (УЗИ, маммография и др.) различают диффузные и очаговые доброкачественные формы ДЗМЖ. К *диффузным доброкачественным заболеваниям* молочных желез относятся различные виды мастопатии, а к *доброкачественным узловым заболеваниям* – узловатая мастопатия, кисты, фиброаденомы, атеромы, липомы и др. (3, 7, 8).

*Диффузная мастопатия (ДМ)* наиболее частое доброкачественное заболевание молочных желез, составляет более 50% среди всех доброкачественных заболеваний и представляет группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную клиническую и гистологическую картину. Это состояние пограничное между нормой у молодых женщин и патологией у женщин репродуктивного возраста. У женщин старше 40 лет это состояние оценивается как патология. ДФКМ поражает обе молочные железы, чаще локализуется в наружно-верхних квадрантах.

*Узловатая мастопатия (УМ)* диагностируется преимущественно у пациенток в возрасте 30-50 лет и пальпаторно представляет собой плоский участок уплотнения с зернистой поверхностью. Уплотнение не исчезает в периоде между менструациями и может увеличиваться в размерах перед менструацией. *Кисты, фиброаденомы* (доброкачественная опухоль молочной железы, состоящая из пролиферирующих эпителиальных элементов и соединительной ткани, *атерома* (ретенционная киста сальной железы), *липома* (доброкачественная опухоль, состоящая из зрелой жировой ткани, окруженная капсулой) имеют свои специфические клинические признаки, и диагноз

подтверждается при проведении УЗИ, маммографии, пункционной биопсии и гистологического исследования материала.

Диагностика ДЗМЖ основана на детальном анализе жалоб пациентки, особенностей ее анамнеза, визуальной оценки, результатов пальпаторного обследования МЖ и области подмышечных и надключичных лимфоузлов. Инструментальные методы обследования молочных желез, на проведение которых направляет акушер-гинеколог, определены *приказом Минздрава РФ за № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»* (9).

При посещении акушера-гинеколога женщина должна быть направлена на обследование молочных желез в обязательном порядке:

- обследование у женщин с регулярным ритмом менструаций проводится *до 10 дня цикла*
- при нарушениях менструального цикла – *на любой день*

➤ **УЗИ молочных желез:** \* 1 раз в год *до 36 лет*

\* далее - по показаниям

➤ **Маммография:** \* первая маммография *в 36-37 лет*

\* до 50 лет - 1 раз в 2 года

\* старше 50 лет - 1 раз в год

Конечная цель комплексного обследования молочных желез заключается в оценке состояния молочных желез, выявлении группы пациенток с *очаговыми образованиями* и последующем направлении их на обследование к онкологу-

маммологу. Больным с ДМ проводится лечение гинекологических заболеваний с целью регуляции менструального цикла и восстановления репродуктивной функции и/или лечение мастопатии и масталгии почему это на втором месте ? (8,10).

## **Лечение**

Мастопатия и масталгия являются показанием для проведения патогенетически обоснованной терапии, т.к. к тяжелым субъективным ощущениям (боли, чувство распирания) нередко присоединяется чувство страха и эмоциональное напряжение, приводящие к хроническому стрессу и депрессии.

При ДМ *ограничивается* употребление таких продуктов, как кофе, чай, шоколад, какао или рекомендуется полный отказ от их употребления, т.к. известно, что кофеин, теобромин, теофиллин способствуют развитию фиброзной ткани и образованию жидкости в кистах. Установлена взаимосвязь мастопатии и масталгии с заболеваниями печени, желудочно-кишечного тракта, хроническими запорами, изменением кишечной микрофлоры и недостаточным количеством клетчатки в ежедневном рационе (8,11).

## **Терапия мастопатии и мастодинии**

При ДМ и масталгии, в зависимости от выявленной гинекологической патологии, возможно проведение терапии всеми медикаментозными препаратами, применяемыми в акушерстве и гинекологии. Это прогестагены (Дидрогестерон, Микронизированный прогестерон, 17-ОПК и др.), эстроген-гестагенные препараты, аДа (производные каберголина и бромокриптина), препараты МГТ, аГТ-РГ (Диферилин, Бесерилин, Люкрин-депо), антигонадотропины (Даназол, Гестринон и др.), однако все эти препараты не имеют прямых показаний к терапии масталгии и мастопатии. Наблюдение и

обследование молочных желез на фоне проводимой терапии проводится согласно положениям Приказа МЗ № 572н (9).

*Медикаментозные методы терапии мастопатии и масталгии* включают в себя препараты, оказывающие непосредственное влияние на измененные ткани молочной железы. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существует инновационный препарат Индинол® Форто. Этот лекарственный препарат зарегистрирован в Российской Федерации для патогенетической и противорецидивной терапии гиперпластических процессов в тканях молочной железы и других эстрогензависимых органах. Индинол® Форто рекомендуется применять для лечения фиброзно-кистозной мастопатии, а также для коррекции функциональных состояний молочных желез, обусловленных данной патологией (5).

Препарат в качестве активного вещества содержит высокоочищенную лекарственную субстанцию индол-3-карбинола (ИЗС). Одна капсула Индинол® Форто содержит активного вещества: интринола (индолкарбинола) - 0,200 г, а также вспомогательных веществ: лактозы моногидрата (сахара молочного) - 0,140 г, крахмала кукурузного модифицированного - 0,095 г, целлюлозы микрокристаллической - 0,064 г, магния стеарата - 0,001 г.

В отечественных клинических исследованиях было показано, что у больных РМЖ прием препарата Индинол® Форто в течение 6 месяцев нормализует показатели исходно сниженного соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, которое к концу курса терапии достигало нормальных значений (5).

В отечественном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (2010–2012гг.) препарат Индинол® Форто назначался в дозе 400 мг/сут в течение 6 месяцев пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы. Результатом терапии явилась нормализации показателей исходного аномального соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ ОНЕ1 у 82%

пациенток по сравнению с группой плацебо. Таким образом, препарат Индинол® Форто, восстанавливая нормальное соотношение метаболитов эстрадиола, предотвращает развитие опухолей в эстрогенчувствительных тканях, в том числе в тканях молочной железы.

Наряду с нормализацией соотношений фракций эстрогенов у больных с симптомами циклической мастодинии и мастопатии одновременно отмечалось выраженное улучшение клинической картины заболевания при применении препарата в течение 6 месяцев, а именно:

- в 3 раза лучшая динамика снижения боли по сравнению с плацебо
- устранение боли и нагрубания молочных желез у 84% пациенток;
- улучшение состояния молочных желез при пальпации у 60% пациенток ;
- исчезновение дуктэктазий, снижение эхоплотности ткани молочной железы.

При контрольном УЗ обследовании молочных желез на фоне терапии Индинолом® Форто, уменьшение размеров кист отмечалось у 18% пациенток и в 71% случаев наблюдалась стабилизация их дальнейшего развития. Согласно результатам опроса врачей, а также пациенток, принимавших препарат, была отмечена хорошая переносимость терапии. Побочные эффекты в группах плацебо и Индинол® Форто наблюдались с одинаковой частотой и не требовали прекращения терапии (5).

В итоге, по результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования был сделан вывод о доказанной эффективности нового мультитаргетного лекарственного препарата Индинол® Форто и были даны рекомендации по его применению для лечения пациенток с циклической масталгией (мастодинией) и мастопатией, а также в качестве средства, обладающего онкопротекторным действием с целью профилактики РМЖ у данного контингента больных. Индинол® Форто назначается до еды в

капсулах по 200 мг 2 раза в сутки внутрь. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Длительность терапии – непрерывно не менее 6 месяцев. Повторные курсы проводятся через 3-6- месяцев.

Показания к назначению Индинола® Форто : циклическая масталгия (мастодиния), в том числе на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; наследственная непереносимость галактозы; дефицит лактазы; глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность; грудное вскармливание; детский и подростковый возраст до 18 лет.

**В заключение** следует отметить, что инновационный мультитаргетный препарат Индинол® Форто обладает широким спектром противоопухолевой активности. Он проявляет мягкий антиэстрогенный эффект и нормализует гормональный баланс, вызывает избирательную гибель клеток молочной железы с аномально высокой пролиферативной активностью, подавляет фиброз и воспаление. Препарат Индинол® Форто был внесен в текст клинических рекомендаций Российского общества онкомаммологов по лечению доброкачественных заболеваний молочной железы 2015 года.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Ашрафян Л.А., Овчинникова О.А. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. Врач-аспирант. 2012. 11.
2. Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б. и др. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. Вестник РНЦР, 13(1), 2013.



3. Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез. Диагностика и лечение. (под ред. В.А.Солодкого, Н.И.Рожковой) М.Спец. изд-во мед.кн.2012.117 С.
4. Киселев В.И., Л.А.Ашрафян. РМЖ: практический курс включения генов. Status Praesens.2014.4.(21).35-42
5. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурина Л.В. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто) – метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. Акушерство и гинекология. 2013. 7. 56–62.
6. Коновалова В.Н. Рак молочной железы и метаболизм эстрогенов: взгляд изнутри. Проблемы репродукции. 2007.5.2-7.
7. Корженкова Г.П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство (под ред. Кочергиной Н.В.). М.Фирма СТРОМ. 2004.128 С.
8. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. (под ред. Радзинского В.Е.) Status Praesens.2017. 335С.
9. 9. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 572н от 12.06..2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
10. Серов В.Н., Тагиева Т.Т., Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. МЕДпресс-информ. М.2015. с.327-370.
11. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. Санкт-Петербург. Гиппократ.2007.с.3-52.
15. Bradlow H.L., Sepkovic D.W., Telang N., Tiwari R. Adipocyte-derived factor as a modulator of oxidative estrogen metabolism: implications for obesity and estrogen dependent breast cancer. In Vivo. 2011. 25(4). 585–588.
16. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alosch B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila), 2012. 5(12). 1375–1380.
17. Im A., Vogel 16. V.G., Ahrendt G. et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. Carcinogenesis. 2009. 30. 1532–1535,
18. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the dietcancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev.2002. 7(2).112–129.

19. Visscher D.W., Nassar A., Degen A.C. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2014. 144. 205–212.