

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

**И.В. Высоцкая**  
ММА им. И.М. Сеченова

### CURRENT POTENTIALITIES OF THERAPY FOR FIBROCYSTIC DISEASE

*I.V. Vysotskaya*  
*I.M. Sechenov Moscow Medical Academy*

*The pathogenetic mechanisms responsible for the development of breast hyperplastic processes have been presently studied rather well. One may advance in the prevention and treatment of the abnormalities occurring on this basis if the major canals for transmitting the signals stimulating breast cell proliferation are blocked. Indinol the use of which is considered in this paper is one of the agents that block the development of hyperplastic processes in hormone-dependent tissues.*

**Key words:** breast cancer, mastopathy, Indinol

По статистическим данным, в последнее время отмечается тенденция увеличения числа пациентов, обращающихся к специалисту по поводу гиперпластических заболеваний молочной железы, к числу которых относится мастопатия, или фиброзно-кистозная болезнь (ФКБ). При этом увеличивается процент больных раннего возраста (до 30 лет).

В настоящее время в России патологические состояния молочных желез выявляются более чем в 60% случаев у пациенток старше 40 лет и в 25% — моложе 30 лет. Причем диффузная форма мастопатии наблюдается у 50% больных, а узловой вариант — в 20% клинических случаев.

Интерес специалистов к этому заболеванию связан не только с частой его встречаемостью, достаточно ограниченным стереотипом лечения, но и с увеличением риска развития на его фоне рака молочной железы (РМЖ). По мнению ряда авторов, на фоне различных вариантов ФКБ риск возрастает в 4—37 раз при диффузной форме мастопатии и в 30—40 раз — при узловой [1].

Причинно-следственная связь нарушения пролиферативных и регрессивных процессов в ткани молочной железы достаточно разнообразна. Одним из основных провоцирующих факторов является наличие различных нарушений нейроэндокринной регуляции, прежде всего в репродуктивной сфере женщины. Поскольку молочная железа служит органом-мишенью для гормонов, любые патологические изменения в уровнях пролактина, эстрадиола или прогестерона вызывают нарушение процессов пролиферации и регрессии в эпителиальных и опорных тканях.

Несмотря на то что лечение мастопатии насчитывает более чем 100-летнюю историю, его по-прежнему скорее можно назвать симптоматическим.

В то же время, с учетом того что некоторые формы мастопатии являются предвестниками

процессов малигнизации тканей молочных желез, их лечение должно проводиться с применением препаратов, блокирующих основные патогенетические звенья данного заболевания.

Сейчас уже известны молекулярные механизмы, приводящие к развитию пролиферативных процессов в молочных железах. Среди них можно выделить 3 основных внутриклеточных механизма: 1) гормональный (или эстрогенозависимый) путь; 2) путь, индуцируемый ростовыми факторами; 3) путь, активируемый провоспалительными цитокинами.

В первую очередь следует подчеркнуть роль эстрогенов. Попадая в клетку, эстроген (Е) стимулирует эстрогеновый рецептор (ER), находящийся в цитоплазме в неактивном состоянии. Взаимодействие гормона с рецептором активирует последний и способствует его проникновению в ядро. Попав в ядро, гормонорецепторный комплекс стимулирует экспрессию так называемых эстрогенозависимых генов, среди которых большая часть прямо или опосредованно контролирует клеточную пролиферацию, а также повышает чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы. Это гены, кодирующие рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), фактор роста кератиноцитов (KGF), регуляторы клеточного цикла — белки-циклины и циклинозависимые киназы (CDK), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и множество других белков.

В случае если в организме женщины имеется повышенное содержание одного из производных эстрогенов, а именно 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена, патологические пролиферативные процессы в гормонозависимых тканях многократно усиливаются [2]. Именно поэтому повышенное содержание 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена рассматривается в настоящее время как фактор риска развития РМЖ.

Однако патологическая клеточная пролиферация может протекать и по эстрогенонезависимому механизму. В этом случае включаются сигнальные каскады, стимулируемые полипептидными ростовыми факторами и цитокинами.

Основным полипептидным фактором, стимулирующим рост клеток молочной железы, является эпидермальный фактор роста (EGF). EGF через последовательность сигнальных белков активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB — стимулятор экспрессии большого числа генов, ответственных за клеточную выживаемость и пролиферацию. Среди них — гены, кодирующие EGFR, KGF, циклинозависимые киназы, VEGF, IGF и другие белки.

Цитокиновый путь регуляции клеточного роста, в первую очередь, связан с фактором некроза опухоли α (TNF-α). В больших концентрациях этот цитокин активирует проапоптотические рецептор-опосредованные сигнальные каскады, т.е. останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он же действует как фактор выживания и пролиферации клеток. При этом повышается активность циклооксигеназы-2 (COX-2) — основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов и стимулирующего экспрессию фактора NF-κB, который, как уже упоминалось, включает экспрессию генов, стимулирующих клеточное деление.

Таким образом, в настоящее время достаточно хорошо изучены патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов в молочной железе. Очевидно, что, блокируя основные каналы проведения сигналов, стимулирующих пролиферацию клеток молочной железы, мы можем рассчитывать на успех в профилактике и лечении возникающих на этой основе патологических состояний. Другими словами, фармакологическая коррекция гиперпролиферативных заболеваний молочной железы должна осуществляться на всех этапах и по отношению ко всем сигнальным каскадам, опосредующим ключевые патофизиологические функции.

Многолетние поиски природных соединений, блокирующих развитие гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях, наконец увенчались успехом. Одно из таких соединений — содержащийся в овощах семейства крестоцветных (различных видах капусты) фитонутриент индол-3-карбинол, на основе которого разработан препарат Индинол®.

Это препарат растительного происхождения с высоким профилем безопасности. Привлекательность его заключается в широком спектре антипролиферативных активностей [3]. К основным фармакологическим эффектам Индинола® относятся:

1) нормализация метаболизма эстрогенов и, в частности, снижение уровня «агрессивного» 16α-гидроксиэстрогена;

2) блокада сигнальных путей, индуцированных ростовыми факторами и цитокинами;

3) стимуляция избирательного апоптоза (программированной клеточной гибели) трансформированных клеток молочной железы.

Рекомендуемая доза Индинола® составляет 2 капсулы 2 раза в день в течение 6 мес в зависимости от достигаемого клинического и рентгеносонографического эффекта.

Контроль эффективности осуществляется после 3 и 6 мес использования.

В ряде клинических исследований по применению Индинола® для лечения пациенток с различными вариантами мастопатии были продемонстрированы многообещающие результаты.

На базе ФГУ Российский научный центр рентгенодиагностики Росмедтехнологий проведено исследование «Применение препарата Индинол® с учетом новейших технологий скрининга при доброкачественных заболеваниях молочной железы» [4] по эффективности применения Индинола® у 93 пациенток с различными формами ФКБ. Препарат назначался в дозе 2 капсулы 2 раза в день. Авторы отмечают, что в 98% клинических случаев уже на первой неделе при приеме Индинола® у пациенток снижалась интенсивность болевого синдрома в молочных железах.

На рентгено- и сонограммах уменьшалась плотность ткани, исчезал отек, на 2—3 мм уменьшался размер кист при кистозной форме ФКБ. В период лечения только у 5,3% больных регистрировались нежелательные эффекты: тошнота — в 2 наблюдениях, уменьшение длительности менструации — у 2 пациенток и в 1 клиническом случае возникла аллергическая реакция по типу крапивницы. Однако, по мнению авторов, достоверной связи этих явлений с приемом Индинола не установлено.

В исследовании «Индол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы» (Э.Т. Зулкарнаева<sup>1</sup>, Р.Х. Хакимова<sup>1</sup>, Е.И. Лапан<sup>2</sup>, И.Л. Благодетелев<sup>3</sup> — <sup>1</sup>Республиканский клинический онкологический диспансер; <sup>2</sup>Городская поликлиника №43; <sup>3</sup>поликлиника Городской клинической больницы №21, Уфа) были включены 114 пациенток с различными формами дисгормональной дисплазии и 9 — с фиброаденомой молочной железы, получавшие Индинол® по 1—2 капсулы 2—3 раза в день в течение 3—6 мес. Длительность терапии зависела от достигнутого эффекта. Авторы отмечают полную ликвидацию масталгии у 83% пациенток. Наилучшие результаты были достигнуты в группе больных с железистой формой ФКБ — 93%. Препарат оказался эф-

фективным в отношении галактореи. Так, из 9 пациенток, до лечения отмечавших выделения из сосков, к концу курса у 100% отмечено отсутствие патологической секреции. В целом авторы сообщают об отсутствии субъективных жалоб к концу 3-месячного курса терапии Индинолом® у 85% больных, а после 6-месячного использования — в 90% клинических случаев. Объективный эффект зарегистрирован у 44% больных после 3-месячного курса и у 63% — после 6-месячного. Побочные эффекты встречались крайне редко. Так, у 2 больных возникли боли в эпигастральной области, а в 1 случае — диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку в течение нескольких дней были купированы симптоматической терапией.

По данным Ю.В. Бикеева, Н.Ф. Маковецкой («Применение препарата Индинол® при лечении различных форм мастопатии», ГУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер), при лечении 87 пациенток с диффузной фор-

мой мастопатии препаратом Индинол® общий положительный эффект отмечался у 83 (95,4%) больных. В 73 случаях уменьшились боли и дискомфорт в молочных железах, а у 10 больных они исчезли полностью.

При объективном исследовании (пальпация + ультразвуковое компьютерно-томографическое обследование) положительная динамика была зарегистрирована в 70% клинических случаев. Побочных эффектов авторы не отмечают.

Таким образом, Индинол® продемонстрировал высокую эффективность в терапии различных форм мастопатии. Механизмы его действия таковы, что позволяют осуществлять избирательную фармакологическую коррекцию нарушенных процессов клеточной пролиферации.

Регуляция гормонального гомеостаза и сигнальных путей пролиферативной активности позволяет все более широко применять Индинол® в практической деятельности как маммологов, так и гинекологов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая маммология. Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М.: Практическая медицина, 2007.
2. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4):276—85

3. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол® — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005. с. 17—8.
4. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности препарата Индинол®

при лечении различных форм мастопатии. В сб.: Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Организационные медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007. с. 149.

## ТАКСОТЕР: НОВЫЕ ДАННЫЕ (обзор сообщений, представленных на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы в Сан-Антонио, США)

**М.Б. Стенина**

*ГУ РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва*

### TAXOTERE: UPDATE

(REVIEW OF REPORTS AT THE 31<sup>st</sup> ANNUAL SYMPOSIUM ON BREAST CANCER (San Antonio, USA))

*M.B. Stenina*

*N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*The paper considers the reports which were presented at the 31st Annual Symposium on Breast Cancer, held in San Antonio (USA) in December 2008 and concerned different aspects of the use of Taxotere in this disease.*

**Key words:** breast cancer, therapy, Taxotere

Современное состояние науки о лекарственной терапии опухолей характеризуется не только созданием и изучением новых, появляющихся ежегодно в большом количестве и преимущественно таргетных препаратов, но и планомерным детальным изучением уже хорошо охарактеризованных лекарственных средств. С определенной периодичностью появляются

результаты промежуточных и окончательных анализов многоцентровых рандомизированных исследований, на основании которых вносятся коррективы в существующие стандарты лекарственной терапии. В данной статье будут рассмотрены сообщения, представленные на 31-м ежегодном симпозиуме по раку молочной железы (РМЖ), проходившем в Сан-Антонио