

Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях

В.А. Хияева✉, ORCID: 0000-0003-0205-3918, e-mail: xva85@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

Резюме

Цель. Определение эффективности препарата у пациенток с болевым синдромом при мастопатии.

Задачи. Оценка эффективности препарата по его влиянию на интенсивность боли в молочных железах, плотность ткани молочных желез, изменение размеров существующих кист и фиброаденом, проведенная через 3 и 6 мес. приема препарата, а также после 12 мес. после прекращения лечения, при условии проведения профилактического 3-месячного курса приема Индинола Форто.

Материал 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. Возраст пациенток варьировал от 21 до 55 лет, средний возраст составил 36,3 года.

Результаты. Через 3 мес. применения препарата отмечено снижение интенсивности боли у половины пациенток (51%), снижение пальпаторной плотности у 58% больных, уменьшение размера кист у 24 пациенток, снижение эхоплотности – у 27%. В 100% случаев размер фиброаденом не изменился. Эффективность препарата отмечается во всех возрастных группах.

При контрольном обследовании через 6 мес. (третий визит) снижение интенсивности боли отмечено у 85% пациенток. Пальпаторная плотность снизилась у 70% больных. Изменения размеров кист и фиброаденом в сравнении с 3 визитом не было. Эхо-плотность ткани снизилась у 55% женщин.

3 (5%) пациентки из 60 отказались от приема препарата на 4-м мес. в связи с диспепсическими расстройствами, 2 (3%) пациентки репродуктивного возраста пожаловались на удлинение менструального цикла также после 4-го мес. приема препарата. В результате 6-месячного наблюдения за 11 пациентками, получавшими Индинол Форто после хирургического лечения фиброаденом, рецидива заболевания не выявлено.

Четвертый визит состоялся через 12 мес. у 57 пациенток. Все больные получили профилактический 3-месячный 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 – без рецидива фиброаденом. Значительного изменения размера фиброаденом у неоперированных пациенток не было. У 2 пациенток отмечен незначительный рост кист. У 6 пациенток, которым выполнялась лечебно-диагностическая пункция крупных кист, спустя 12 мес. пунктированные кисты не превышали 1 см в диаметре. На основании проведенного планового маммографического исследования и УЗИ отмечается стойкое снижение эхографической и маммографической плотности.

Ключевые слова: индол-3-карбинол, индолкарбинол, ФКМ, масталгия, мастопатия

Для цитирования: Хияева В.А. Опыт применения индолкарбинола при мастопатиях. Медицинский совет. 2019;(13):

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy

Viktoriya A. Khiyaeva✉, ORCID: 0000-0003-0205-3918, e-mail: xva85@mail.ru

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Akademika Oparina Street, Moscow, 117997, Russia
Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia

Abstract

Purpose. Determine efficacy of a drug in patients with pain syndrome in mastopathy.

Objectives. Evaluate the efficacy of the drug by measuring its effect on the pain intensity in the mammary glands, tissue density of the mammary glands, changes in size of existing cysts and fibroadenomas performed after 3- and 6-month administration of the drug, and 12-month discontinuation of treatment, provided that the prophylactic 3-month course of Indinol Forto was taken.

Material and methods. We examined 60 patients, who applied to the Breast Pathology Department of the National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakova, and complained of pain in the mammary glands, mainly in the second phase of the menstrual period. The age of the patients ranged from 21 to 55 years (median, 36.3 years).

Results: 3-month use of the drug showed a decrease in pain intensity in half of the patients (51%), a decrease in palpation density in 58% of patients, a decrease in cyst size in 24 patients, a decrease in echo density in 27% of patients. The size of fibroadenomas did not change in 100% of cases. The drug showed efficacy in all age groups.

During the control examination (third visit), a decrease in pain intensity was observed in 85% of patients 6 months later. Palpation density decreased in 70% of patients. The size of cysts and fibroadenomas did not change in comparison with the third visit. Echo density of the tissue decreased in 55% of women.

3 (5%) of 60 patients refused to take the drug during the 4th month, due to dyspeptic disorders, 2 (3%) patients of reproductive age complained of lengthening of the menstrual period also after the 4th month of taking the drug. No recurrence of the disease was detected as a result of a 6-month follow-up of 11 patients receiving Indinol Forto after surgical treatment of fibroadenomas.

57 patients made the fourth visit 12 months later. All patients received a preventive 3-month course of Indinol Forto. 17 (30%) patients had no pain in the mammary glands no longer. 18 patients reported a periodic pain in the mammary glands. 38% of women reported that soreness was rare and completely absent while taking the drug. 11 patients showed no recurrence of fibroadenomas after surgery. There was no significant change in the size of fibroadenomas in non-operated patients. Slight cystic growth was reported in two patients. After 12 months, punctured cysts did not exceed 1 cm in diameter in six patients, who underwent medical and diagnostic puncture of large cysts. The scheduled mammography and ultrasound imaging showed a steady decrease in echographic and mammographic density.

Keywords: indole-3-carbinol, indolcarbinol, fibrocystic mastopathy, mastalgia, mastopathy

For citation: Khiyaeva V.A. Experience with indolecarbinol used to treat mastopathy. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2019;(13):

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Большинство пациенток, обращающихся на прием к маммологу, – это больные фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ). По классификации ВОЗ, мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы¹. Частота мастопатии в популяции российских женщин достигает 50–60% [1].

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 наблюдают 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 [2]. В молочной железе есть все необходимые ферменты для локального синтеза и метаболизма эстрогенов [3]. В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях [4].

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

Индинол Форто – это зарегистрированный в Российской Федерации лекарственный препарат, в качестве активного вещества содержащий высокоочищенную лекарственную субстанцию индол-3-карбинола (I3C). Препарат блокирует не только эстрогензависимую стимуляцию, но и другие сигнальные механизмы (цитокиновые), стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, посредством подавления сигнальных каскадов от соответствующих рецепторов.

Антипролиферативная активность I3C – 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 I3C, обусловленная способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, в т. ч. эстрогеннезависимые пролиферативные пути, активируемые ростовыми факторами и цитокинами.

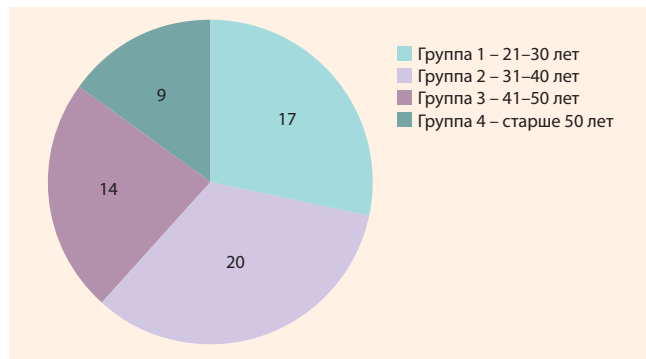
I3C, проникая в клетку, препятствует фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки. Кроме того, он ингибирует ядерный фактор NF-κB, который является основным активатором транскрипции более 200 генов, вовлеченных в пролиферацию и воспаление [4].

МАТЕРИАЛ 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 (рус.).

¹ Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Маммология: национальное руководство. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 311.

- **Рисунок.** Распределение больных по возрастным группам
 ● **Figure.** Distribution of patients by age groups



Проведенное обследование: клинический осмотр пациенток со сбором жалоб и анамнеза, пальпация молочных желез и регионарных зон, УЗИ молочных желез и зон регионарного лимфатического оттока, маммография пациенткам старше 39 лет.

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

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

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам первичного обследования у 37 пациенток выявлено уплотнение ткани молочных желез при пальпации. При УЗИ аденоз молочных желез диагностирован у 22 пациенток, кисты до 1,5 см в диаметре – у 38, кисты более 1,5 см – у 6 женщин. Фиброаденомы малого размера (до 1,5 см в диаметре) выявлены у 10 пациенток, в т. ч. 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 пункти-

рованы, 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*.

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 (*табл. 2*).

Таким образом, через 3 мес. применения препарата отмечено снижение интенсивности боли у половины пациенток (52%), снижение пальпаторной плотности у 58% больных, уменьшение размера кист у 24 пациенток, снижение эхоплотности – у 27%. В 100% случаев размер фиброаденом не изменился. Эффективность препарата отмечается во всех возрастных группах.

При контрольном обследовании через 6 мес. 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. Эхоплотность ткани снизилась у 55% женщин (*табл. 3*).

3 (5%) пациентки из 60 отказались от приема препарата на 4-м мес. в связи с диспепсическими расстройствами, 2 (3%) пациентки репродуктивного возраста пожаловались на удлинение менструального цикла также после 4-го мес. приема препарата. В результате 6-месячного наблюдения за 11 пациентками, получавших Индинол Форто после хирургического лечения фиброаденом, рецидива заболевания не выявлено.

Четвертый визит состоялся через 12 мес. у 57 пациенток. Все больные получили профилактический 3-месячный 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 мес. также не отмечено признаков рецидива фибро-

- **Таблица 1.** Распределение больных по результатам обследования

- **Table.** Distribution of patients by test results

Результат обследования	Возрастная группа				
	I	II	III	IV	всего
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%)

● **Таблица 2.** Оценка эффективности препарата после 3 месяцев применения

● **Table 2.** Evaluation of the efficacy of the drug after 3-month use

Параметр	Возрастная группа				всего
	I	II	III	IV	
Интенсивность боли:					
• не изменилась	4	2	3	-	29 (48%)
• снизилась	8	15	9	7	21 (35%)
• боли почти нет	3	2	1	1	7 (12%)
• боли нет	2	1	1	1	3 (5%)
					Всего 60 (100%)
Плотность ткани (пальпаторно):					
• снизилась	5	5	6	5	21 (58%)
• увеличилась	-	-	-	-	-
• не изменилась	3	4	5	4	16 (42%)
					Всего 37 (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%)

аденом. 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 мес. пунктированные кисты не превышали 1 см в диаметре. На основании проведенного планового маммографического исследования и УЗИ отмечается стойкое снижение эхографической и маммографической плотности.

ВЫВОДЫ

Индинол Форто показал свою эффективность в виде снижения болевого синдрома у женщин с ФКМ, уменьше-

● **Таблица 3.** Оценка эффективности препарата после 6 месяцев применения

● **Table 3.** Evaluation of the efficacy of the drug after 6-month use

Параметр	Возрастная группа				всего
	I	II	III	IV	
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	6	9	6	5	26 (70%)
• увеличилась	-	-	-	-	-
• не изменилась	6	1	4	0	11 (30%)
					Всего 37 (100%)
Изменение размера кист:					
• увеличение	1	0	2	0	3 (7%)
• уменьшение	2	10	10	3	25 (57%)
• не изменился	4	9	2	1	16 (36%)
					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	10	15	4	4	33 (55%)
• увеличилась	0	0	0	0	0
• не изменилась	7	5	10	5	27 (45%)
					Всего 60 (100%)

ния 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, т.к. мастопатия является фактором риска развития рака молочной железы.



Поступила / Received 30.08.2019
Отрецензирована / Review 10.09.2019
Принята в печать / Accepted 11.09.2019

Список литературы

1. Керчелаева С.Б., Сметник А.А., Беспалов В.Г. Мастопатия и профилактика рака молочной железы как междисциплинарная проблема. *РМЖ. Мать и дитя*. 2016;(15):1018-1025. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/
2. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99 (Pt A):67-75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015.
3. Киселев В.И., Сметник В.П., Сутурин Л.В., Селиванов С.П., Рудакова Е.Б., Рахматулина И.Р., Андреева Е.Н., Фадеева Н.И., Хасанов Р.Ш., Кулагина Н.В., Рожкова Н.И., Артымук Н.В., Гависова А.А., Муйжнек Е.Л., Кузнецов И.Н., Друх В.М. Индолкарбинол – метод мультитаргетной терапии при циклической масталгии. *Акушерство и гинекология*. 2013;(7):56-62. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Indolkarbinol-Indinol-Forto-metod-multitargetnoi-terapii-pri-ciklicheskoj-mastodinii.html>
4. Ашрафян Л.А., Бабаева Н.А., Антонова И.Б., Овчинникова О.А., Алешикова О.И., Моцкобили Т.А., Кузнецов И.Н. Уровень баланса эстрогеновых метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2015;11(3):22-29. doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.

References

1. Kerchelaeva S.B., Smetnik A.A., Bespalov V.G. Mastopathy and breast cancer prevention as interdisciplinary problem. *RMGH. Mat' i ditya = RMJ*. 2016;(15):1018–1025. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/ginekologiya/Mastopatiya_i_profilaktika_raka_molochnoy_ghelezy_kak_meghdisciplinarnaya_problema/
2. Ziegler R.G. Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*. 2015;99(Pt A):67-75. doi: 10.1016/j.steroids.2015.02.015.
3. Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V., Selivanov S.P., Rudakova E.B., Rakhmatullina I.R., Andreyeva E.N., Fadeyeva N.I., Khasanov R.Sh., Kulagina N.V., Rozhkova N.I., Artyumuk N.V., Gavisova A.A., Muizhnek E.L., Kuznetsov I.N., Drukh V.M. Indole carbinol (Indinol Forto) is a multitargeted therapy option for cyclic mastodynia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2013;(7):56-62. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Indolkarbinol-Indinol-Forto-metod-multitargetnoi-terapii-pri-ciklicheskoi-mastodii.html>
4. Ashrafyan L.A., Babaeva N.A., Antonova I.B., Ovchinnikova O.A., Aleshikova O.I., Motskobili T.A., Kuznetsov I.N. The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy sistemy = Tumors of female reproductive system*. 2015;11(3):22-29. (In Russ.) doi: 10.17650/1994-4098-2015-11-3-22-29.

Информация об авторе:

Хияева Виктория Аркадьевна, врач-онколог отделения патологии молочной железы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ассистент кафедры онкологии и пластической хирургии, Академия постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар д. 28; e-mail: xva85@mail.ru

Information about the author:

Viktoriya A. Khiyeva, Oncologist, Breast Pathology Departments, Federal State Budget Institution «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 4, Akademika Oparina St., Moscow, Russia; Teaching Assistant, Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education; Federal State Budget Institution «Federal Research Clinical Centre for Specialized Healthcare and Medical Technology of the Federal Medical Biological Agency»; 28, Orekhovyy Bul., Moscow, 115682, Russia; e-mail: xva85@mail.ru



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru