

## **Применение Индинола в терапии доброкачественных заболеваний молочной железы**

**Зулькарнаева Э. Т.\*, Хакимова Р. Х.\*, Лапан Е. И.\*\*,  
Благодетелев И. Л.\*\*\***

\* Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

\*\* Городская поликлиника №43, г. Уфа

\*\*\* Поликлиника городской клинической больницы №21, г. Уфа

**Обследовано 123 пациентки с различными формами фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) (114 больных) и фибroadеномой молочной железы (9 больных). «Индинол» (индол-3-карбинол) назначался в дозировке 400 мг/сут в течение 6 месяцев. Исчезновение жалоб на боли отмечено у 35% больных за 3 месяца и у 63% - за 6 месяцев. Объективные признаки ФКМ полностью регрессировали у 9% больных после 3 месяцев лечения и у 16% после 6 месяцев. В среднем значительное улучшения состояния или полное излечение имело место у 55% больных после 3-месячного курса лечения и у 92% - после 6 месяцев терапии. Таким образом, Индинол является высокоэффективным и безопасным средством лечения различных форм мастопатии.**

### **Введение**

В настоящее время в России различные патологические состояния молочных желез выявляются в 60 % случаях у пациенток старше 40 лет и у 25% женщин моложе 30 лет. При этом диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) наблюдается у 50% из них, узловые формы мастопатии – у 20%, а фибroadеномы - в 18% случаев [1].

Как было установлено в ряде эпидемиологических исследований, рак молочной железы встречается в 3-5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30-40 раз чаще при узловых формах мастопатии с атипичной пролиферацией эпителия молочных желез. Поэтому доброкачественные заболевания молочных желез представляют огромный

интерес для врачей как возможный фон возникновения рака молочных желез [2].

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, мастопатия является фиброзно-кистозной болезнью, характеризующейся нарушением соотношения эпителиального и соединительно-тканного компонентов и широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы. Гиперплазия тканей молочной железы имеет достаточно сложную и разнообразную картину, что, очевидно, связано с разнообразием патогенетических механизмов развития мастопатии [3].

Данная патология является в большинстве случаев гормонально-зависимым заболеванием [2]. Однако, она всегда связана и с нарушением регуляции пролиферативных процессов в ткани молочной железы, обусловленным дисбалансом продукции факторов роста и цитокинов [4]. Нарушение баланса между факторами, стимулирующими пролиферацию и апоптоз, приводит к гиперплазии тканей. Поскольку к этим факторам относятся не только гормоны, но и такие цитокины как EGF, TNF, VEGF, IL-1 [3], то очевидной представляется необходимость разработки методов лечения, направленных на комплексную коррекцию всего спектра патогенетических механизмов мастопатии [2]. С этой целью нами было проведено клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Индинол в лечении различных форм мастопатии. Действующее вещество препарата – индол-3-карбинол, обладает способностью воздействовать одновременно на

несколько патогенетических механизмов развития мастопатии. К мишеням воздействия «Индинола» относятся:

1. метаболизм эстрогенов (индол-3-карбинол препятствует образованию 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, обладающего канцерогенными свойствами [5, 6])
2. факторы роста и цитокины, стимулирующие пролиферацию тканей молочной железы («Индинол» подавляет внутриклеточную передачу сигналов пролиферативных факторов [7])
3. регуляция способности клеток к апоптозу (индол-3-карбинол стимулирует апоптоз в опухолевых клетках [8])

#### Материалы и методы

В исследование были включены 123 пациентки с установленным диагнозом фиброзно-кистозной мастопатии (114 больных) или фиброаденомы (9 больных). Наиболее распространенным вариантом ФКМ была мастопатия с преобладанием кистозного компонента, установленная у 54 пациенток. У 46 пациенток была диагностирована мастопатия с преобладанием железистого компонента. У 12 больных была выявлена узловая или диффузно-узловая мастопатия (наличие одного или нескольких узлов на фоне диффузного уплотнения ткани молочной железы). Пациентки с узловой ФКМ от оперативного лечения отказались до включения в исследование. Средний возраст больных составил 39,9 $\pm$ 10,3 лет. Индинол назначался в дозировке по 2 капсулы 2 раза в день. Длительность курса лечения составила 3- 6 месяцев. Первый контрольный осмотр проводился

через 3 месяца после начала лечения. При достижении значительного улучшения или излечения в этом случае препарат отменялся (51 больная), в противном случае лечение продолжалось до 6 месяцев (72 больных). Подобное разделение было предпринято для изучения возможности применения различных по длительности курсов лечения. В качестве объективного критерия состояния объемных образований (узлов, опухолей и кист) применялось УЗИ молочных желез и маммография. До включения в исследования, через 3 и через 6 месяцев пациентки оценивали уровень боли в молочных железах по 10-балльной шкале.

#### Результаты и обсуждение

Побочные эффекты от проводимой терапии были отмечены у 3 больных (2,4%): у 2 пациентов – боли в эпигастрии и у 1 – диарея. Данные нежелательные явления не потребовали отмены препарата, поскольку прошли через несколько дней на фоне применения симптоматической терапии. Столь низкий процент побочных эффектов указывает на хорошую переносимость Индинола.

Применение препарата оказало значительный эффект на субъективные проявления ФКМ. Исчезновение жалоб на боли было отмечено у 35% больных за 3 месяца и у 63% - за 6 месяцев (рисунок 1).

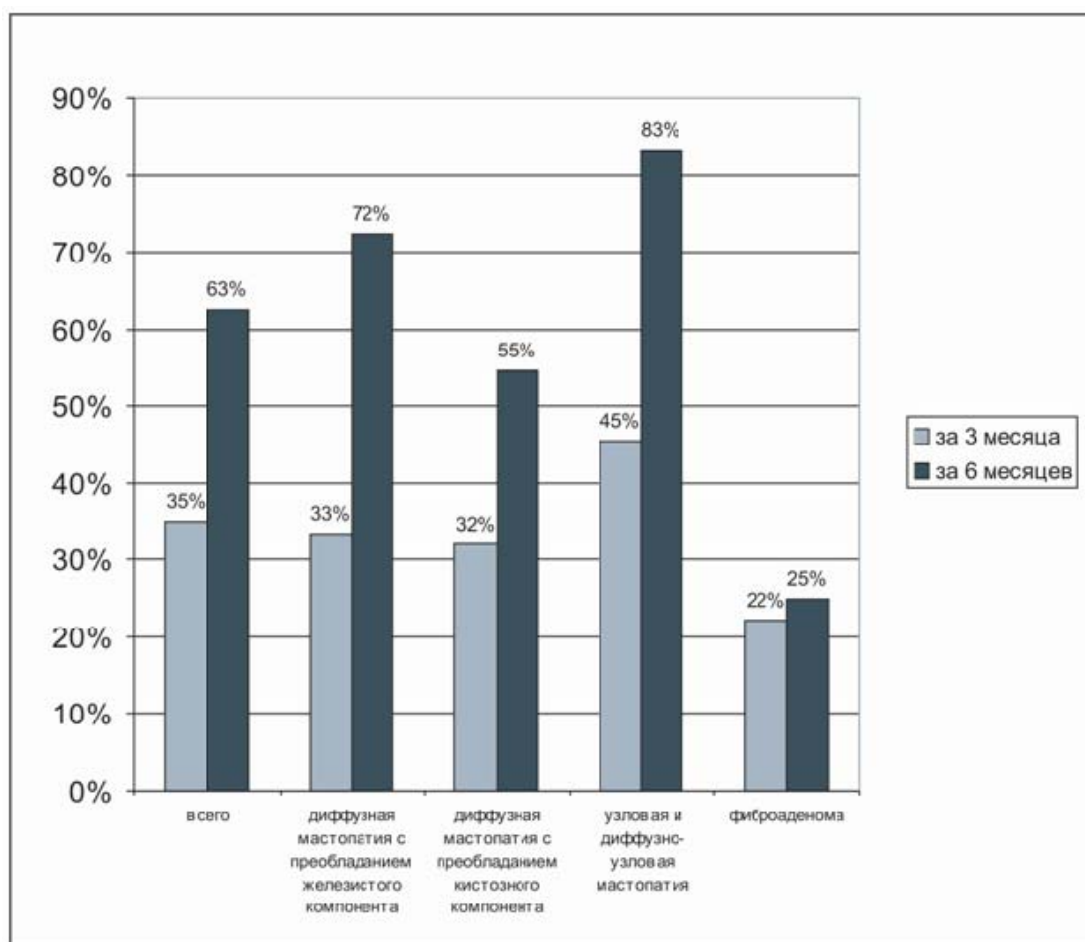


Рис.1

При этом наилучший эффект был отмечен у пациенток с узловой и диффузно-узловой формой мастопатии – полная ликвидация болей в молочной железе в 83% случаев (за 6 месяцев лечения). В среднем медиана интенсивности болей, измеряемая по 10-балльной шкале, по всему контингенту больных снизилась от 5 баллов до 2 баллов через 3 месяца лечения и до 1 балла через 6 месяцев (отличия статистически значимы, тест Фридмана,  $p < 0,00001$ ).

Различное по степени облегчение масталгии отметили 84% всех пациенток за 3 месяца и 89% - за 6 месяцев (рисунок 2).

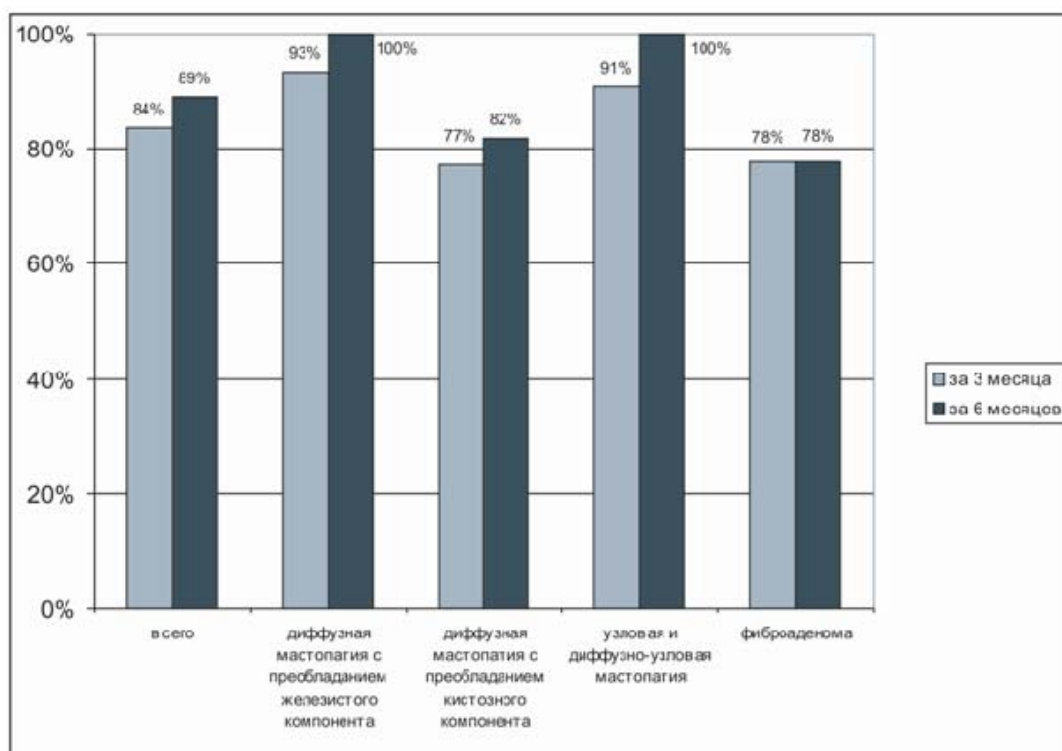


Рис.2

Наилучшие результаты были отмечены у пациентов с диффузной мастопатией с преобладанием железистого компонента – 93% и 100% соответственно.

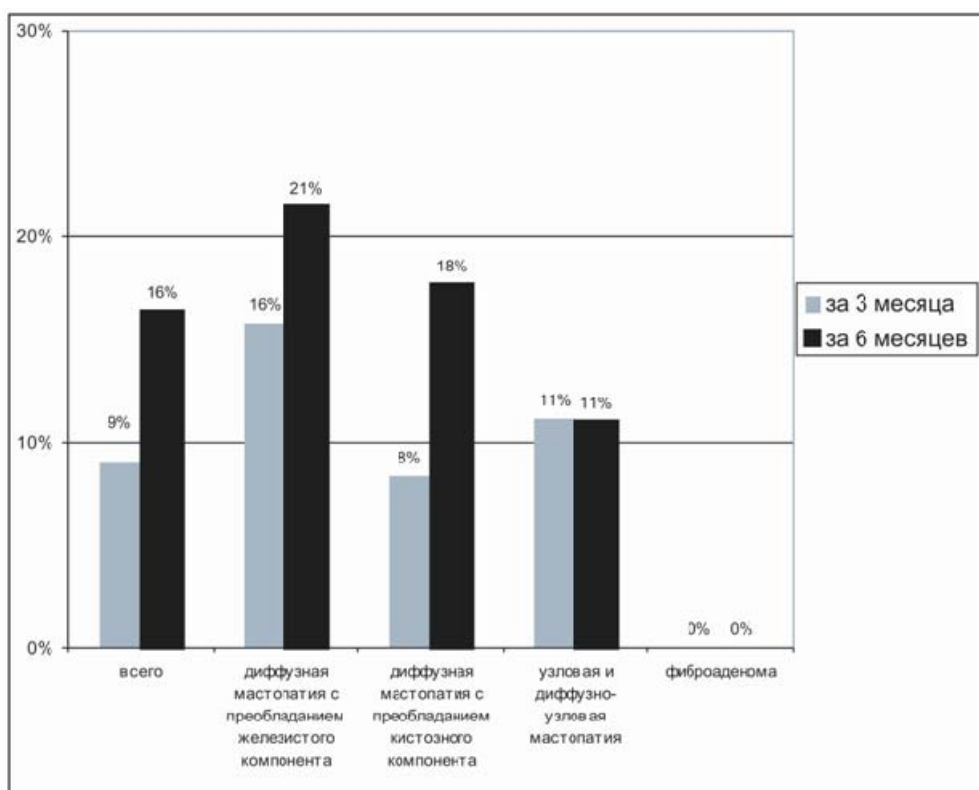
Выделения из соска отмечались у 9 (7,1%) пациенток до лечения. У всех из них выделения прекратились к концу курса лечения.

Наиболее важным для оценки эффективности препарата было изучение влияния Индинола на объективные признаки ФКМ. С этой целью в случае диффузной мастопатии с преобладанием железистого компонента учитывалось уменьшение количества уплотнений (пальпаторно), в случае ФКМ с преобладанием кистозного компонента – количества кист (по данным УЗИ), узловой и диффузно-узловой мастопатии – количества узлов

(пальпаторно и по данным маммографии), в случае фиброаденом – числа опухолей (пальпаторно и по данным УЗИ).

Различная степень регресса объемных образований была отмечена у 38% всех пациенток после 3 месяцев лечения и у 56% после 6 месяцев лечения. Частичный регресс уплотнений у больных с ФКМ с преобладанием железистого компонента наблюдался у 45% всех пациенток после 3 месяцев лечения и у 71% после 6 месяцев лечения. Уменьшение количества кист у больных с ФКМ с преобладанием железистого компонента наблюдалось у 44% всех пациенток после 3 месяцев лечения и у 59% после 6 месяцев лечения. Фиброаденома подверглась частичному регрессу у 3 пациенток из 9 после 3-месячного курса лечения.

Объективные признаки мастопатии отсутствовали у 9% всех пациенток после 3 месяцев лечения и у 16% после 6 месяцев лечения (рисунок 3).



Наилучшая эффективность по критерию полного исчезновения объективных признаков заболевания имела место у больных с ФКМ с преобладанием железистого компонента – в 16% случаев за 3 месяца и в 21% – за 6 месяцев приема Индинола. Менее эффективным влияние Индинола оказалось на такое проявление мастопатии, как узлы при узловых и диффузно-узловых формах – полный регресс узлов произошел у 1 из 9 больных (11%) после 3 месяцев лечения (в случае отсутствия регресса за 3 месяца лечение далее не продолжалось).

В целом у пациенток с диффузными формами ФКМ субъективное улучшение состояния или полное исчезновение жалоб имело место у 85% больных после 3-месячного курса лечения и у 90% – после 6 месяцев терапии, а объективное улучшение – у 44% больных после 3-месячного курса лечения и у 63% – после 6-месячного. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с ранее известными данными [9].

Отсутствие побочных эффектов в сочетании с достаточно высокой эффективностью позволяет рекомендовать Индинол в качестве одного из средств первого ряда в лечении ФКМ. Особо хотелось бы отметить способность Индинола положительно влиять на уплотнения и узлы в молочных железах, подтвержденную данными объективных исследований. При отказе пациенток от оперативного лечения узловой формы ФКМ Индинол может быть рекомендован для длительной терапии этого контингента больных. Таким образом, Индинол является



высокоэффективным и безопасным при длительном применении средством лечения различных форм мастопатии.

#### Список литературы

1. Иванов О.А. Заболеваемость и выявляемость рака молочной железы (некоторые клинические, эпидемиологические и статистические аспекты). Маммология 1994; 3: 10-3.
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочных желез. М., 1993.
3. Киселев В. И., Ляшенко А. А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. – 280 с.
4. Ашрафян Л. А., Киселев В. И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2007. – 216 с.
5. Bradlow H. L., Sepkovic D. W., Telang N. T., Osborne M. P. Multifunctional aspects of the action of indole-3-carbinol as an antitumor agent // Ann. NY Acad. Sci. – 1999. – Vol. 889. – P. 204-213.
6. De Kruif CA, Marsman JW, Venekamp JC, et al. Structure elucidation of acid reaction products of indole-3-carbinol: detection in vivo and enzyme induction in vitro. Chem Biol Interact 1991;80:303-315.

7. Brew CT, Aronchik I, Hsu JC, et al. Indole-3-carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. *Int J Cancer* 2005;Sep 8.
8. Rahman KW, Sarkar FH. Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-(kappa)B contributes to 3,3'-diindolylmethane-induced apoptosis in breast cancer cells. *Cancer Res* 2005;65:364-371.
9. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2007. – №. 4.