

Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия

Д.М.Н. Т.В. Овсянникова

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Доброкачественные заболевания молочных желез (ДЗМЖ) включают в себя все виды диффузной и очаговой мастопатии, при этом самым распространенным заболеванием среди ДЗМЖ является диффузная мастопатия. Главными индукторами гормонозависимой пролиферации служат активные метаболиты эстрогена. Метаболитами эстрадиола являются два его гидроксипроизводных: 2-гидроксистерон (2-OHE1) и 16 α -гидроксистерон (16 α -OHE1), соотношение которых имеет ключевое значение в развитии пролиферативных процессов молочных желез. Диагностика ДЗМЖ основана на детальном анализе жалоб пациентки, особенностей ее анамнеза, визуальной оценки, результатов пальпаторного обследования и инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование и маммография). Медикаментозные методы терапии ДЗМЖ включают в себя препараты, оказывающие непосредственное влияние на измененные ткани молочной железы. В настоящее время активно применяется инновационный препарат Индинол® Форто. Препарат 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. В статье представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования, в котором препарат Индинол® Форто применялся у пациенток с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания молочных желез, мастопатия, рак молочной железы, эстроген, молочная железа, Индинол® Форто.

Для цитирования: Овсянникова Т.В. Доброкачественные заболевания молочных желез — антипролиферативная терапия. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):67–70.

Benign breast diseases — antiproliferative therapy

T.V. Ovsyannikova

RUDN University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Benign breast diseases (BBD) include all kinds of diffuse and focal mastopathy, and diffuse mastopathy is the most common one. The hormone-dependent proliferation is induced mainly by the active metabolites of estrogen. Metabolites of estradiol are its two hydroxy-derivatives: 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 α -hydroxyestrone (16 α -OHE1), their ratio is crucially important for the development of proliferative processes in the mammary glands. The diagnosis of BBD is based on a detailed analysis of the patient's complaints, features of her history, visual assessment, results of palpation and instrumental examination methods (ultrasound and mammography). Drug therapies for BBD include the drugs with a direct effect on altered breast tissues. Currently, the innovative preparation Indinol® Forto is actively used. The drug has a wide range of antitumor activity. It shows a mild anti-estrogenic effect and normalizes the hormonal balance, causes selective death of breast cells with abnormally high proliferative activity, suppresses fibrosis and inflammation. The article presents the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study in which Indinol® Forto was used in patients with cyclic mastodynia against benign mammary dysplasia.

Key words: benign breast diseases, mastopathy, breast cancer, estrogen, mammary gland, Indinol® Forto.

For citation: Ovsyannikova T.V. Benign breast diseases — antiproliferative therapy. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):67–70.

ВВЕДЕНИЕ

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 [1–3].

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. 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 регрессивные изменения тканей молочной железы в течение менструального цикла происходят согласованно [3]. 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-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1), которые образуются посредством катализа разными изоферментами цитохрома P-450 и обладают противоположными биологическими свойствами. Так, 2-ОНЕ1 *не влияет* на патологическую пролиферацию клеток, в то время как 16 α -ОНЕ1, наоборот, *стимулирует клеточный рост*, являясь агонистом эстрогена. Изучение функций этих двух метаболитов позволило выявить однозначную связь между повышенным уровнем 16 α -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, 5].

Многочисленные клинические исследования показали, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в перименопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения рака молочной железы (РМЖ) [4, 6].

Многочисленные эпидемиологические исследования убедительно показали практически полное совпадение факторов риска 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, 7]. К группе риска по возмозному возникновению ДЗМЖ и злокачественных заболеваний молочных желез относятся женщины, имеющие 3 и более факторов риска [3, 8, 9].

Таким образом, в настоящее время соотношение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 можно считать *универсальным биомар-*

кером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей [10, 11]. Показано, что у женщин, имеющих признаки ожирения (которое, как известно, само по себе является признанным фактором риска РМЖ), определяются пониженный уровень «хорошего» эстрогена — 2-ОНЕ1 и, соответственно, пониженное соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 [12].

Доброкачественные заболевания молочных желез

При клинико-инструментальном обследовании (ультразвуковое исследование (УЗИ), маммография и др.) различают диффузные и очаговые доброкачественные формы ДЗМЖ. К *диффузным ДЗМЖ* относятся различные виды мастопатии, а к доброкачественным узловым заболеваниям — узловатая мастопатия, кисты, фиброаденомы, атеромы, липомы и др. [1–3].

Диффузная мастопатия (ДМ) — наиболее частое ДЗМЖ, составляет более 50% среди всех доброкачественных заболеваний и представляет собой 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. ДМ поражает обе молочные железы, чаще локализуется в наружно-верхних квадрантах.

Узловая мастопатия 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 молочных желез и области подмышечных и надключичных лимфоузлов. Инструментальные методы обследования мо-



Рис. 1. Инструментальные методы обследования молочных желез

Fig. 1. Instrumental methods of examining the mammary glands

лочных желез (рис. 1), на проведение которых направляет акушер-гинеколог, определены приказом Минздрава России № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» [13].

Конечная цель комплексного обследования 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 мастопатии и масталгии и/или гинекологических заболеваний с целью регуляции менструального цикла и восстановления репродуктивной функции [3, 14].

Лечение мастопатии и мастодинии

Мастопатия и масталгия являются показаниями для проведения патогенетически обоснованной терапии. К тяжелым субъективным ощущениям (боль, чувство распирания) нередко присоединяются чувство страха и эмоциональное напряжение, приводящие к хроническом 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 [3, 15].

В зависимости от выявленной гинекологической патологии в сочетании с ДМ и масталгии возможно проведение терапии следующими медикаментозными препаратами, применяемыми в акушерстве и гинекологии: прогестагенами (дидрогестерон, микронизированный прогестерон, 17-оксипрогестерона капронат и др.), эстроген-гестагенными препаратами, производными каберголина и бромокриптина, препаратами для менопаузальной гормональной терапии, аналогами гонадотропин-рилизинг гормона (трипторелин, бусерелин, лейпрорелин), антигонадотропинами (даназол, гестринон и др.). Однако все эти препараты не имеют прямых показаний к терапии масталгии и мастопатии и назначаются для лечения гинекологических заболеваний. Наблюдение и обследование молочных желез на фоне проводимой терапии проводятся согласно приказу Минздрава России № 572н [13].

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 представлен инновационный препарат Индинол® Форто. Этот лекарственный препарат зарегистрирован в Российской Федерации для патогенетической и противорецидивной терапии гиперпластических процессов в тканях молочной железы. Индинол® Форто рекомендуется применять для лечения масталгии, в т. ч. на фоне доброкачественной гиперплазии молочной железы [17].

Одна капсула Индинол® Форто содержит активного вещества: интринола (индолкарбинола) 0,200 г, а также вспомогательных веществ: лактозы моногидрата (сахара молочного) — 0,110 г, крахмала кукурузного модифицированного — 0,095 г, целлюлозы микрокристалли-

ческой — 0,064 г, натрия крахмала гликолята — 0,030 г, магния стеарата — 0,001 г [17].

В отечественных клинических исследованиях было показано, что у больных РМЖ прием препарата Индинол® Форто в течение 6 мес. нормализует показатели исходно сниженного соотношения 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1, которое к концу курса терапии достигало нормальных значений [5, 16].

В отечественном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании (2010–2012 гг.) препарат Индинол® Форто назначался в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы. Результатом терапии явилась нормализация показателей исходного аномального соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 у 82% пациенток по сравнению с таковым в группе плацебо. Таким образом, препарат Индинол® Форто, восстанавливая нормальное соотношение метаболитов эстрадиола, предотвращает развитие опухолей в эстрогенчувствительных тканях, в т. ч. 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 мес., а именно:

- в 3 раза лучшая динамика снижения боли по сравнению с таковой при применении 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 УЗИ молочных желез на фоне терапии препаратом Индинол® Форто уменьшение размеров кист отмечалось у 18% пациенток, 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 [16].

По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования был сделан вывод о доказанной эффективности нового мультитаргетного лекарственного препарата Индинол® Форто и 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 р./сут внутрь. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Длительность терапии — непрерывно не менее 6 мес. Повторные курсы проводятся через 3–6 мес.

Показания к назначению Индинола® Форто: циклическая масталгия (мастодиния), в т. ч. 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 ДЗМЖ 2015 г. [18].

Литература/References

1. Солодко В. А., Рожкова Н. И. Диффузные доброкачественные заболевания молочных желез. Диагностика и лечение. М.: Спец. изд-во мед. кн., 2012. 117 с. [Solodko V.A., Rozhkov N.I. Diffuse benign diseases of mammary glands. Diagnosis and treatment. M.: Spec. Publishing House of Medicine, 2012. 117 p. (in Russ.).]
2. Корженкова Г. П. Комплексная рентгено-сонографическая диагностика заболеваний молочной железы. Практическое руководство. М.: Фирма СТРОМ; 2004. 128 с. [Korzhenkova G.P. Complex X-ray and sonographic diagnosis of breast diseases. Practical guidance. M.: Firm STROM; 2004. 128 p. (in Russ.).]
3. Радзинский В. Е. Медицина молочной железы и гинекологические заболевания. М.: Status Praesens; 2017. 335 с. [Radzinsky V.E. Breast medicine and gynecological diseases. Moscow: Status Praesens; 2017. 335 p. (in Russ.).]
4. Киселев В. И., Ашрафян Л. А. РМЖ: практический курс включения генов. Status Praesens. 2014;4(21):35–42. [Kiselev V.I., Ashrafyan L.A. BC: a practical course of incorporating genes. Status Praesens. 2014;4(21):35–42 (in Russ.).]
5. Коновалова В. Н. Рак молочной железы и метаболизм эстрогенов: взгляд изнутри. Проблемы репродукции. 2007;5:2–7. [Konovalova V.N. Breast cancer and estrogen metabolism: a look from the inside. Reproduction problems. 2007;5:2–7 (in Russ.).]
6. Im A., Vogel V.G., Ahrendt G. et al. Urinary estrogen metabolites in women at high risk for breast cancer. Carcinogenesis. 2009;30:1532–1535.
7. Cote M.L., Ruterbusch J.J., Alesh B. et al. Benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer in African American women. Cancer Prev Res (Phila). 2012;5 (Suppl. 12):1375–1380.
8. Ашрафян Л. А., Овчинникова О. А. Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции. Врач-аспирант. 2012;11:24–28. [Ashrafyan L.A., Ovchinnikova O.A. The role of the metabolic syndrome in the pathogenesis of breast cancer and the possibility of its correction. Doctor-graduate student. 2012;11:24–28 (in Russ.).]
9. 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 (Suppl. 4):585–588.
10. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б. и др. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников. Вестник РНЦР. 2013;13(1):12–16. [Babaeva N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B. et al. The role of estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer. Bulletin of the RNSR. 2013;13(1):12–16 (in Russ.).]
11. Visscher D.W., Nassar A., Degnim A.C. Sclerosing adenosis and risk of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2014;144:205–212.
12. Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Altern Med Rev. 2002;7 (Suppl 2):112–129.
13. 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)». www.rosminzdrav.ru; 2018 [дата обращения: 01 июля 2018]. Доступно: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-akus>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 572n of 12.06.2012. «On approval of the order of rendering medical aid on the profile of obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)» www.rosminzdrav.ru; 2018 [quoted on July 01, 2018]. Available: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9154-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-1-noyabrya-2012-g-572n-ob-utverzhdanii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-po-profilyu-akus> (in Russ.).]
14. Серов В. Н., Тагиева Т. Т. Доброкачественные заболевания молочных желез. Гинекологическая эндокринология. М.: МЕДпресс-информ; 2015. 370 с. [Sеров V.N., Tagieva T.T. Benign breast diseases. Gynecological endocrinology. M.: MEDpress-inform; 2015. 370 p. (in Russ.).]

15. Сидоренко Л. Н. Мастопатия. СПб.: Гиппократ, 2007. 52 с. [Sidorenko L.N. Mastopathy. St. Petersburg. Hippocrates, 2007. 52 p. (in Russ.).]
16. Киселев В. И., Сметник В. П., Сутурина Л. В. и др. Индолкарбинол (Индинол Форто) — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодии. Акушерство и гинекология. 2013;7:56–62. [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V. Indolcarbinol (Indinol Forto) — a method of multitarget therapy with cyclic mastodynia. Obstetrics and gynecology. 2013;7:56–62 (in Russ.).]
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Индинол® Форто. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>; 2018 [дата обращения: 01 июля 2018]. Доступно: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=387531b9-da07-4ce6-b1a2-559876d5d155&t. [Instructions for the medical use of the drug Indinol® Forto. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>; 2018 [quoted on July 01, 2018]. Available: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=387531b9-da07-4ce6-b1a2-559876d5d155&t (in Russ.).]
18. Высоцкая И. В., Лetyagin В. П., Черенков В. Г. и др. Клинические рекомендации РООМ по профилактике РМЖ, дифференциальной диагностике, лечению предопухолевых и доброкачественных заболеваний молочных желез. М., 2015. 19 с. [Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Cherenkov V.G. and others. Clinical recommendations of the Regional Society for the Prevention of Breast Cancer, differential diagnosis, treatment of precancerous and benign breast diseases. M., 2015. 19 p. (in Russ.).]

Сведения об авторе: Овсянникова Тамара Викторовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6. **Контактная информация:** Овсянникова Тамара Викторовна, e-mail: dr.otoma@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.07.2018.

About the author: Tamara V. Ovsyannikova — MD, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, RUDN University. 6, Miklouho-Maclay str., Moscow, 117198, Russian Federation. **Contact information:** Ovsyannikova Tamara Viktorovna, e-mail: dr.otoma@yandex.ru. **Financial Disclosure:** the author does not have financial interest in the materials or methods presented. There is no conflict of interests. Received 04.07.2018.