

Опыт применения индол-3-карбинола в лечении доброкачественных дисплазий молочных желез

Установлена эффективность лечения женщин различных возрастных групп с дисгормональной дисплазией молочных желез индол-3-карбинол-содержащими БАДами в составе комплексной терапии. Лечение хорошо переносится женщинами репродуктивного, пременопаузального и менопаузального возраста

Ключевые слова / keywords: **Актуальная тема, Биологически активная добавка, Боль, Дисплазия молочной железы, Дисплазия шейки матки, Климактерические расстройства, Маммологический центр, Мастопатия, Фиброаденоматоз, Фибромиома матки, Эндометриоз, Эстрогены, Bioactive additives, Cervical dysplasia, Climacteric disorders, Endometriosis, Fibroadenomatosis, Lactiferous gland dysplasia, Mammalogical center, Mastopathies, Oestrogenes, Pains, Phytonutrient, Womb fibromyoma, Pain, Mastopathy, Endometriosis, Estrogen, Endometriosis, Pains**

Е. А. Сухарева, Л. А. Пономарева, С. В. Козлов

Experience of Indole-3-Carbinol use for treatment of benign dysplasia of lactiferous glands

Efficiency of treatment of women of different ages with dyshormone dysplasia of lactiferous glands with BADs containing indole-3-carbinol, as part of complex therapy, was specified. The treatment is well-endured by women of reproductive, pre-climacteric and climacteric age.

Доброкачественная дисплазия молочных желез — самое распространенное заболевание среди женского населения. Данной патологией страдает 30–67% женщин репродуктивного возраста, а у женщин с гинекологическими заболеваниями дисгормональная дисплазия встречается в 78–95% случаев [1, 2].

Учитывая общие патогенетические основы развития доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы, большое внимание уделяют лечению доброкачественных дисплазий как предраковому заболеванию. Вероятность малигнизации во многом зависит от степени пролиферации клеток молочной железы. Так, при непролиферативной форме заболевания малигнизация встречается в 0,87% случаев, при дисплазии с умеренной пролиферацией — в 2,34%, при выраженной пролиферации — в 31,4% [3].

Основным фактором, усиливающим пролиферативную активность клеток молочной железы, считается увеличение уровня эстрогенов как в крови, так и самой ткани молочной железы. Эстрадиол стимулирует дифференцировку, пролиферацию и развитие эпителия протоков молочной железы, тормозит апоптоз. Кроме того, наличие гормонального дисбаланса, который проявляется в виде относительной гипопрогестеронемии, усиливает пролиферативное влияние эстрогенов на ткань [2, 4].

Эстрогены активно связываются с рецепторами на мембранах аркуатного ядра, что вызывает уменьшение уровня дофамина, приводящее к гиперпролактинемии. Кроме того, выявлена прямая стимуляция секреции пролактина эстрогенами, активизирующими экспрессию гена, отвечающего за синтез пролактина. Повышение уровня пролактина влечет за собой увеличение числа эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что повышает пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток молочной железы и способствует их пролиферации [5].

Эстроген, попав в клетку, активирует эстрогеновый рецептор, что способствует его проникновению в ядро. Попав в ядро, этот комплекс стимулирует экспрессию эстрогензависимых генов. К ним относятся сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), циклин-зависимая киназа (CDK), инсулиноподобный фактор роста (IGF) и другие белки, повышающие чувствительность клеток молочной железы к пролиферации [5, 6].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста стимулирует опухолевый ангиогенез и является фактором выживаемости для незрелых опухолевых сосудов. При раке молочной железы гиперэкспрессия VEGF наблюдается в 58% случаев [7, 8].

Циркулирующие в кровотоке эстрогены неизбежно проходят через печень, где подвергаются метаболизму при участии цитохрома P450. В метаболизм эстрогенов вовлечены преимущественно три изоформы цитохрома P450 — CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Первая катализирует присоединение гидроксила в положение 2 углерода в молекуле эстрадиола (E1) и образует 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), вторая изоформа — в положение 4 и 4-гидроксипроизводное (4-OHE1) и третья изоформа в положение 16 с образованием 16-альфа-гидроксипроизводное (16-альфа-OHE1). Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% — это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные) [7]. К тому же метаболиты эстрогенов обладают большей пролиферативной активностью, чем сам эстроген. 2-гидроксиэстрогены синтезируются при участии фермента CYP1A1 в печени и других тканях, в наибольшем количестве они содержатся в ткани молочной железы. Эти метаболиты обладают слабым эстрогенным действием (48% активности эстрадиола) и именно в связи с этим не оказывают пролиферативного действия на клетки. 16-гидроксиэстрогены — при участии цитохрома 3A4 образуется 16-альфа-OHE1. Митогенность этого метаболита в 8 раз выше таковой эстрадиола, так как 16-альфа-OHE1 может ковалентно и необратимо связываться с локусами эндоплазматической сети, наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающихся белков. 4-гидроксиэстрон (4-OHE), являющийся другим метаболитом эстрогена, также как и 16-альфа-OHE1, обладает эстрогенной активностью (79% активности эстрадиола). Канцерогенное мутагенное действие 4-гидроксиэстрогена может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией образования свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК клеток. Таким образом, увеличение продукции этих метаболитов рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и фактор развития некоторых злокачественных новообразований [17].

Поиск препаратов для лечения доброкачественных дисплазий молочной железы привел к разработке средств, содержащих индол-3-карбинол, снижающих пролиферативную активность эстроген-зависимых клеток и обладающих противоопухолевой активностью.

Характеристика индол-3-карбинол

В лечении доброкачественных дисплазий молочной железы мы использовали биологически активные добавки к пище, содержащих индол-3-карбинол

Индол-3-карбинол обладает следующими эффектами:

- 1) стимулирует 2-гидрокси путь детоксикации эстрогенов;
- 2) модулирует рецепторы эстрогенов (антагонист альфа-рецепторов эстрогенов);
- 3) стимулирует апоптоз раковых клеток;
- 4) ингибирует ангиогенез опухоли;
- 5) антиоксидантным.

Принимать индол-3-карбинол рекомендуется для нормализации обмена эстрогенов (восстановления нормального соотношения 2-гидроксиэстрогена и 16-альфа-гидроксиэстрогена и уменьшения выработки 4-гидроксиэстрогенов), для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы и уменьшения риска возникновения гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы, таких как миома, мастопатия, эндометриоз и в составе комплексной терапии последних. Рекомендуются дозы: по 1 капсуле утром, 1 капсуле а вечером — в течение 1 месяца. При необходимости прием можно продлить до 3–6 месяцев, 1–2 раза в год с равными интервалами [18].

Принимать Индол-3 карбинол следует для профилактики и в составе комплексного лечения доброкачественных заболеваний молочных желез. Также рекомендуется прием при сочетании доброкачественных дисплазий молочных желез с другими заболеваниями женской репродуктивной системы: эндометриозом, фибромиомой матки, гиперплазией эндометрия, дисплазией шейки матки, генитальном кондиломатозе.

Во многих городах России отсутствуют крупные маммологические центры. Выявление, диспансерное наблюдение и лечение больных с дисгормональной дисплазией молочной железы осуществляется участковыми акушерами-гинекологами. В свою очередь анализ амбулаторных карт диспансерной группы больных показал, что лечение заболеваний молочных желез проводится не всегда адекватно их объективному состоянию, изменениям на УЗИ и маммографии и наличию сопутствующей гинекологической патологии. Поэтому исследования в области применения индол-3-карбинол-содержащих БАДов помогут более рациональному лечению женщин с заболеваниями молочных желез.

Цель исследования: провести анализ эффективности лечения женщин различных возрастных групп с дисгормональной дисплазией молочных желез индол-3-карбинол-содержащими БАДами.

Пациенты и методы. Всего пролечено индол-3-карбинол-содержащими БАДами (в составе комплексной терапии) 192 женщины, состоящих на учете у маммолога с диагнозом «доброкачественная дисгормональная дисплазия молочных желез». Возраст пациенток от 17 до 56 лет. Длительность наблюдения у маммолога от 1 года до 19 лет. Всем больным выполняли УЗ-исследование молочных желез. Женщинам 40 лет и старше — УЗ-исследование и маммографию.

В 1-ю группу вошли 52 женщины в возрасте от 17 до 35 лет. Группа принимала индол-3-карбинол в течение 3 месяцев.

2-ю группу составили 103 пациентки в возрасте от 17 до 50 лет. Пациенток репродуктивного возраста было 48, пременопаузального и климактерического возраста — 55.

В 3-ю группу вошли 37 женщин в возрасте от 50 до 56 лет.

Оценка результатов терапии включала анализ интенсивности боли в молочных железах, состояние структуры ткани молочной железы при осмотре и пальпации и изменение ткани молочной железы при УЗ-исследовании.

Оценку интенсивности боли проводили с помощью вербальной шкалы в баллах от 0 до 4:

- 0 баллов — нет боли;
- 1 балл — слабая боль;
- 2 балла — умеренная боль;
- 3 балла — сильная боль;
- 4 балла — нестерпимая боль.

Состояние ткани молочной железы оценивали по данным осмотра и пальпации в баллах от 0 до 6 [11]:

- 0 баллов — отсутствие патологического процесса;
- 1 балл — слабо выраженный диффузный фиброаденоматоз;
- 2 балла — умеренно выраженный диффузный фиброаденоматоз;
- 3 балла — выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз;
- 4 балла — резко выраженный диффузный кистозный или фиброзный фиброаденоматоз;
- 5 баллов — локализирующийся фиброаденоматоз на фоне диффузного;
- 6 баллов — локализованный фиброаденоматоз на фоне диффузного.

Полученные результаты и их обсуждение

В 1-ю группу вошли женщины репродуктивного возраста. Все пациентки жаловались на сильные боли в молочных железах перед месячными за 7–10 дней (78%) или умеренные боли, не связанные с циклом (22%). При осмотре чаще встречались комкообразные уплотнения в молочных железах — 5 баллов (63%) и среднезернистые уплотнения — 4 балла (37%). В 80% случаев при осмотре ткань молочной железы плотная, набухшая. При УЗ-исследовании у всех женщин картина соответствовала смешанной (фиброзно-кистозной) форме мастопатии. Максимальные размеры кист 14,5 мм.

Женщинам 1-й группы назначали капсулы по 1 шт. 3 раза в день в течение 1 месяца (согласно инструкции и добровольной сертификации, в переводе на индол-3-карбинол 100 мг). Данное лечение проводили в составе комплексной терапии, которое включало витамины и микроэлементы.

Все женщины лечение перенесли хорошо. Многие отметили современный цветовой дизайн таблеток, что повышало мотивацию больных к последовательному лечению. Улучшение состояния наступило у 72% женщин. Боли в молочных железах, как предменструальные, так и не связанные с циклом, уменьшились до слабовыраженных, хотя полностью болевой синдром не был купирован. 26% больных не отметили какого-либо значимого улучшения состояния. И 1 больная (2%) после лечения жаловалась на усиление боли в молочных железах перед месячными.

При осмотре улучшение состояния молочных желез отмечено у 86% женщин. Ткань молочной железы стала более мягкой и однородной (3–4 балла). Комкообразные уплотнения сохранились у 27% больных. При контрольном УЗИ каких-либо существенных изменений не отмечено: сохранялся фиброз ткани, размеры кист не уменьшились. Пациенткам рекомендовано продолжить курс до 3–6 месяцев.

Все женщины 2-й группы предъявляли жалобы на боли в молочных железах. Женщин репродуктивного возраста беспокоили боли перед месячными за 10–14 дней. Интенсивность боли пациентки характеризовали как умеренные (40%) и сильные (60%). При осмотре структура молочных желез плотnozернистая, неоднородная, что соответствовало 3–4 баллам (56%) и 5 баллам (44%). На УЗИ — у женщин репродуктивного возраста фиброзные изменения и кисты от 0,7 до 1,2 см. У женщин пре- и климактерического возраста при УЗ- и маммографическом исследовании отмечалась фиброзно-кистозная или фиброзная форма мастопатии с явлениями жировой инволюции.

В литературе, посвященной лечению заболеваний молочной железы, применяемые дозы колеблются от 2 до 4 капсул в день с длительностью приема от 1 до 6 месяцев [9, 12–14]. Есть данные о зависимости применяемых доз от веса больной. Так, женщинам до 60 кг достаточно принимать по 1 капсуле 3 раза в день, а женщинам более 60 кг необходимо 2 капсулы 2 раза в день [14]. Но такое увеличение дозы и продолжительности приема

требует дополнительных финансовых затрат, что ограничивает круг больных, которым можно назначить лечение.

Мы решили остановиться на средней дозе — по 300 мг (1 капсуле) 2 раза в день (в переводе на индол-3-карбинол 180 мг. Все пациентки прошли трехмесячный курс лечения. Аллергических реакций и побочных симптомов не наблюдалось. У 61% женщин репродуктивного возраста значительно уменьшился предменструальный болевой синдром до слабой боли за 3–5 дней до месячных. 52% женщин пре- и климактерического возраста отметили как уменьшение или исчезновение боли, так и уменьшение таких ощущений в молочных железах, как жжение, покалывание, зуд.

При осмотре молочных желез более мягкая и однородная структура ткани (2–3 балла) отмечалась у 83% женщин репродуктивного возраста и 64% женщин пре- и климактерического возраста. На контрольном УЗИ видимых положительных изменений у женщин той и другой возрастных групп не выявлено: кисты прежних размеров, фиброз в прежнем объеме.

По данным литературы максимальный эффект в лечении больных отмечается к 6-му месяцу. Исчезновение масталгии и мастодинии наблюдается у 70,4–90,5% больных [12–14]. Причем 100% эффективность лечения отмечена у больных с железистой мастопатией [15]. Улучшение маммографической картины у 33,7% больных наблюдается к 12-му месяцу после лечения [16]. Поэтому женщинам данной группы было рекомендовано продолжить лечение Индол-3-карбинолом.

Женщины 3-й группы предъявляли жалобы на сильные (35%) и умеренные (65%) боли в молочных железах и симптомы, характерные для климактерического синдрома: приливы, жар, сердцебиение, потливость. Больным назначили по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 месяцев (согласно инструкции и добровольной сертификации, в переводе на индол-3-карбинол 50 мг). При осмотре молочные железы имели мелко- или среднезернистую структуру, плотноватую консистенцию (2–3 балла). При УЗИ — фиброзные изменения ткани молочной железы на фоне инволюции. На маммограммах получена аналогичная картина.

В имеющейся литературе, по применению Эстровела у женщин в период перименопаузы, отмечается хорошая переносимость и 100% эффективность в отношении нейровегетативных симптомов [17].

Во время лечения наших женщин из 37 человек у одной больной отмечено обострение хронического холецистопанкреатита. Остальные 36 женщин лечение перенесли хорошо. После трех месяцев терапии 68% больных отметили улучшение самочувствия: уменьшились боли и неприятные ощущения в молочных железах. Сильные боли беспокоили только 8% больных. Нейровегетативные симптомы стали менее выраженными у 68% женщин, и 32% отметили исчезновение приливов и жара. При осмотре молочные железы стали более мягкими и однородными (1–2 балла) у 62% женщин (табл. 2). Но при контрольном УЗИ явной положительной динамики не выявлено.

Выводы

1. *Индол-3-карбинол-содержащие БАДы обладают высокой эффективностью в комплексном лечении больных с доброкачественной дисгормональной дисплазией молочных желез.*
2. *Лечение индол-3-карбинол-содержащими БАДами хорошо переносится женщинами репродуктивного, пре- и климактерического возраста.*
3. *Улучшение субъективного состояния в виде уменьшения интенсивности и длительности боли в молочных железах отмечено у 61–78% женщин репродуктивного возраста и 52–68% женщин пре- и климактерического возраста. Улучшение объективных показателей в виде улучшения структуры*

ткани молочной железы отмечено у 83–86% женщин репродуктивного возраста и 62–64% женщин пре- и климактерического возраста.

4. Для достижения максимальной эффективности от терапии и положительной динамики объективного состояния молочной железы по данным УЗИ и маммографии необходимо продолжать лечение (в составе комплексной терапии) индол-3-карбинол-содержащими БАДами до 6 месяцев.

Литература

1. Летягин В. П., Высоцкая И. В., Ким Е. А., Погодина Е. М., Максимов К. В. Фитотерапия диффузной фиброзно-кистозной болезни. М.: АБВ-пресс, 2008. 28 с.
2. Мустафин Ч. К., Кузнецова С. В. Дисгормональные болезни молочной железы. Клиническое руководство / Под ред. Пинхосевича Е. Г. М., 2009. 126 с.
3. Василевский А. В., Козловская Н. А., Илькевич А. Г. и др. Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы: Пособие для студентов и врачей. Под ред. Л. А. Путырского, Ю. Л. Путырского. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2008. 336 с.
4. Чистяков С. С., Сельчук В. Ю., Гребенникова О. П. и др. Рак и доброкачественные опухоли молочной железы: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования. Под ред. С. С. Чистякова. М.: Авторская академия, 2009. 120 с.
5. Гилязутдинов И. А., Хасханов Р. Ш. Доброкачественные опухоли молочных желез: Руководство для врачей. Казань: Медлитература, 2007. 216 с.
6. Высоцкая И. В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 44–46.
7. Возный Э. К., Белоногов А. В., Сатиров Е. Ф., Юргина О. В. Рак молочной железы (современные подходы). Клиническая маммология. Тематический сборник. 1-е издание. М.: ООО «Фирма Стром», 2005. 181–189.
8. Speirs V., Atkin S. L. Production of VEGF and expression of the VEGF receptors Ade-1 and KDR in primary cultures of epithelial and stromal cells derived from breast tumors // Br J Cancer. 1999. № 80 (5–6). 898–903.
9. Киселев И. В., Ляшенко А. А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М.: ЗАО «МираксФарма», 2008. 48 с.
10. Сидоренко Л. Н. Молочная железа. Как уберечь себя от рака. Книга для каждой женщины. СПб: Фолио-Пресс. 1998. 704 с.
11. Рахимжанова Р. И., Сулейменова Е. В., Майер К. М., Соломонова А. М. Опыт применения индинола при лечении различных форм мастопатии в Казахстане. Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии. Матер. 5 Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. М., 2007. 130–132.
12. Рожкова Н. И., Меских Е. В. Оценка эффективности препарата индинол при лечении различных форм мастопатии. Организационные, медицинские и технические аспекты клинической маммологии. Матер. 5 Всерос. научно-практ. конф. с междунар. участием. М., 2007. 149–152.
13. Рожкова Н. И., Бурдина Л. М., Сметник В. П. и соавт. Комплексное аллопатическое и гомеопатическое лечение мастопатий // Вестник Российской ассоциации радиологов. 2009. № 1. 148–152.
14. Зулъкарнаева Э. Т., Хакимова Р. Х., Лапан Е. И., Благодетев И. Л. Индинол-3-карбинол в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 3. С. 50–54.
15. Кулагина Н. В. Терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез у пациенток с миомой матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 40–43.
16. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е. В., Бреусов А. А. Эффективность биологически активной добавки эстровел в комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, в период перименопаузы // Акушерство и гинекология. 2009. № 3. С. 69–71.
17. Bradlow H. L., Telang N. T., Sepkovic D. W. et al. // J Endocrinol. 1996; 150: 259–265.
18. Информационное письмо РОАГ. М., 2009.

Е. А. Сухарева*, кандидат медицинских наук

Л. А. Пономарева**, доктор медицинских наук, профессор

С. В. Козлов**, доктор медицинских наук, профессор