

УДК 618.19-006.327:615.038

*L. Z. Bolieva¹, A. V. Sergeev², F. K. Dzhiyev¹
B. G. Alborova¹, M. Ya. Shashkina², S. S. Chistyakov³*

CLINICAL INVESTIGATION OF CANCER-PREVENTIVE AGENTS IN PATIENTS WITH BENIGN BREAST DISEASE

*¹North-Ossetian State Medical Academy, Vladikavkas
²N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
³Moscow State Medical Stomatological University*

ABSTRACT

A trial of efficiency of Kascatol, sodium selenite and licorice root in patients with benign breast disease was carried out. It was found that combined therapy reduced the severity of mastalgia, premenstrual syndrome and caused regression of palpable and echographic symptoms of the breast fibromatosis. On the whole combined therapy with cancer-preventive agents had positive action in 78,1 % women in the age from 18 to 35 years old and in 74,5 % women in the age from 36 to 45 years old and may be useful for the treatment of patients with benign breast disease.

Key words: Kascatol, Glycyrrhiza, sodium selenite, benign breast disease, anticancer.

*Л. З. Болиева¹, А. В. Сергеев², Ф. К. Джиоев¹
Б. Г. Алборова¹, М. Я. Шапкина², С. С. Чистяков³*

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ С АНТИКАНЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ МАСТОПАТИЕЙ

*¹Североосетинская государственная медицинская академия, Владикавказ
²ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва
³Московский государственный медицинский стоматологический университет*

РЕЗЮМЕ

Изучена клиническая эффективность препаратов с антиканцерогенной активностью каскатола, селенита натрия и солодки-ЭДАС в комплексной терапии мастопатий (МП). Исследуемый комплекс уменьшал проявления масталгии, синдрома предменструального напряжения, приводил к регрессии пальпаторных и эхографических признаков МП, нормализации показателей гормонального и иммунного статусов. В целом положительное действие средств с антиканцерогенной активностью выявлено у 78,1 % больных в возрасте 18–35 лет и у 74,5 % больных 36–45 лет, что позволяет рекомендовать их комплексное применение в лечении больных МП.

Ключевые слова: каскатол, солодка, селенит натрия, мастопатия, молочные железы, антиканцерогенность.

ВВЕДЕНИЕ

Мастопатия (МП) – одно из наиболее распространенных заболеваний молочной железы и встречается, по данным ряда авторов, у 30–60 % женщин репродуктивного возраста [7; 14; 16; 17]. Интерес онкологов к различным формам МП объясняется прежде всего как к заболеваниям, на фоне которых может развиваться рак молочной железы. Хотя МП не является облигатным предраком, у этой категории больных частота возникновения рака в 3–5 раз выше, чем у

здоровых женщин, а при пролиферативных формах МП риск возрастает в 20–30 раз [6; 8; 16]. Общность этих заболеваний определяется суммой сложных этиологических факторов, сочетанием в большом числе наблюдений МП и рака, близостью некоторых форм фибroadеноматоза к раку, схожестью изменений как в гормональном, так и в метаболическом звеньях гомеостаза [18].

По данным ряда авторов, частота развития рака на фоне МП в значительной степени зависит от биологи-

ческих особенностей больной, а именно гормонально-метаболического статуса и индивидуальных особенностей взаимоотношений в системе «организм – пролиферативная ткань молочной железы». Определяющим в патогенезе доброкачественных заболеваний молочных желез является нарушение ритма секреции гонадотропных гормонов, а возникший при этом гормональный дисбаланс выражается в абсолютной или относительной гиперэстрогении и недостатке прогестерона [17; 20–22]. Значительную роль в развитии МП играет иммунная система. В ряде работ показано, что дисгормональные гиперплазии молочных желез сопровождаются угнетением иммунных реакций [1; 3; 4].

Предложено множество средств лечения МП, однако общепринятых рекомендаций и схем лечения до настоящего времени не существует. Поэтому поиск эффективных и безопасных способов лечения МП является актуальной проблемой. Диагностика, наблюдение и лечение больных МП должны быть направлены как на облегчение патологической симптоматики, так и на коррекцию нарушений гормонально-метаболического гомеостаза и профилактику возможного развития рака молочной железы [10; 14].

Целью исследования явилось изучение эффективности комплексной негормональной терапии с применением препаратов с антиканцерогенной активностью каскатола, селенита натрия и солодки-ЭДАС у больных МП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 130 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет), больных МП. Работа проводилась на базе Республиканского онкологического диспансера г. Владикавказа (главный врач – И. П. Томаев). Получено согласие больных на участие в исследовании.

Диагноз МП ставился на основании жалоб, анамнеза, клинического обследования, ультразвукового сканирования молочных желез. Клиническое обследование включало осмотр и пальпацию молочных желез и регионарных лимфоузлов. Эхографию молочных желез осуществляли на аппарате «Aloka CCD 1400». Обследование проводили до начала лечения и далее ежемесячно в 1-й половине менструального цикла. Степень тяжести МП оценивали по 6-балльной шкале по Л. Н. Сидоренко [14]. Эта оценка была положена в основу анализа первоначального состояния и кинетики патологического процесса.

Для изучения патогенетических механизмов формирования МП исследовали содержание в крови больных гормонов, непосредственно влияющих на молочную железу (эстрадиола, прогестерона, пролактина), и состояние иммунного статуса. Содержание гормонов в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом. Иммунный статус оценивали по унифицированной методике лабораторно-иммунологического обследования. Определяли количество лейкоцитов, а также абсолютное и относитель-

ное количество лимфоцитов. Состояние клеточного иммунитета оценивали по экспрессии поверхностных антигенов лимфоцитов в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) при помощи люминесцентного микроскопа «МИКМЕД-2» («ЛОМО», СПб). Характеризовались уровни CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25, CD95, HLA-DR лимфоцитов. Количество иммуноглобулинов А, М, G определяли методом прямой радиальной иммунодиффузии в геле с использованием моноспецифических антисывороток по Манчини. Фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов оценивали в тесте бактериального фагоцитоза со *Staphylococcus aureus*. При этом определяли фагоцитарный индекс (ФИ), фагоцитарное число (ФЧ).

Больные были разделены на 2 возрастные группы в соответствии с периодами гормональной активности: в 1-ю вошли 32 женщины активного репродуктивного возраста – 18–35 лет, во 2-ю – 98 женщин позднего репродуктивного возраста – 36–45 лет. Критериями включения в исследование были отсутствие сопутствующих гиперпластических заболеваний внутренних половых органов, обострения хронических воспалительных заболеваний, отсутствие отягощенного аллергического анамнеза, нормальные показатели рутинных лабораторных анализов, отрицательный тест на беременность. Тип исследования: пострегистрационное открытое несравнительное. Исследуемые препараты: каскатол (ОАО «Холдинг «ЭДАС»)) – поливитаминный комплекс, содержащий в 1 драже бета-каротина 2,5 мг, аскорбиновой кислоты 25 мг, альфа-токоферола 12,5 мг; неоселен (НПЦ «Исинга», г. Чита) – 0,05%-ный нейтральный раствор селенита натрия; ЭДАС 927 (ОАО «Холдинг «ЭДАС»)) – комплексный гомеопатический препарат в гранулах; солодка-ЭДАС (ОАО «Холдинг «ЭДАС»)) – драже, содержащие по 0,025 г экстракта солодки голой и 0,015 г аскорбиновой кислоты. Пациентки принимали каскатол по 1 драже 3 раза в день и неоселен по 50 мкг селена в сут непрерывно в течение 3 мес, мастиол (ЭДАС-927) по 5–7 гранул 3 раза в день под язык в течение 1 мес, солодку-ЭДАС по 2 драже 2 раза в день в течение 1 мес. Эффективность медикаментозного комплекса оценивали по клинической и эхографической динамике патологических изменений в молочных железах, изменению показателей гормонально-иммунологического статуса.

Результаты исследования обрабатывали стандартными статистическими методами с использованием критериев t-Стьюдента, Уилкоксона, χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных в 1-й группе составил $27,4 \pm 2,7$ лет, средняя оценка степени тяжести мастопатии до лечения – $4,5 \pm 0,21$ балла. Во 2-й группе средний возраст больных равнялся $40,7 \pm 2,9$, степень тяжести мастопатии по данным объективного обследования до лечения – $4,7 \pm 0,18$ баллов.

Гормональный статус больных МП характеризовался следующими изменениями. Содержание эстрадиола у пациенток активного репродуктивного возраста до лечения составило $334,1 \pm 21,4$ пмоль/л (в контрольной группе $256,2 \pm 27,4$ пмоль/л, $p < 0,01$), у пациенток позднего репродуктивного возраста $378,4 \pm 23,5$ пмоль/л (в контрольной группе $281,4 \pm 18,2$ пмоль/л, $p < 0,05$). Содержание прогестерона у больных активного и позднего репродуктивного возраста было соответственно $1,33 \pm 0,12$ нмоль/л (в контрольной группе $1,92 \pm 0,24$ нмоль/л, $p < 0,01$) и $0,96 \pm 0,14$ пмоль/л (в контрольной группе $1,73 \pm 0,12$ пмоль/л, $p < 0,01$). Содержание пролактина находилось в пределах нормальных возрастных значений. Таким образом, гормональный статус характеризовался наличием абсолютной гиперэстрогении на фоне сниженного содержания прогестерона.

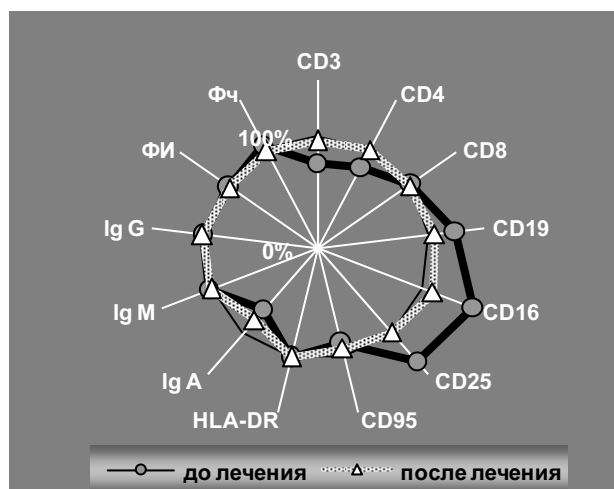
Исследование показателей иммунного статуса больных МП выявило достаточно выраженные нарушения со стороны иммунной системы в сравнении с данными группы контроля (см. рисунок). Выявлено, что у больных МП активного репродуктивного возраста показатель экспрессии CD3-антигена был на 24,2 % ниже ($p < 0,05$), CD4-антигена – на 17,7 % ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых доноров. Отмечено достоверное повышение показателей экспрессии CD19, CD16, CD25-антигенов на 23,5 %, 48,4 % и 35 % соответственно. У больных позднего репродуктивного возраста показатель экспрессии CD3-антигена был на 29 % ниже ($p < 0,05$), CD4-антигена – на 18,6 % ниже ($p < 0,05$), чем у здоровых доноров. Отмечено достоверное повышение показателей экспрессии CD19, CD16, CD25-антигенов на 35,4 %, 44,2 % и 40 % соответственно. В обеих группах больных выявлено достоверное снижение уровня IgA. Остальные параметры гуморального иммунитета и показатели фагоцитоза были в пределах нормы.

Таким образом, у больных фибroadеноматозом молочных желез диагностировано состояние вторич-

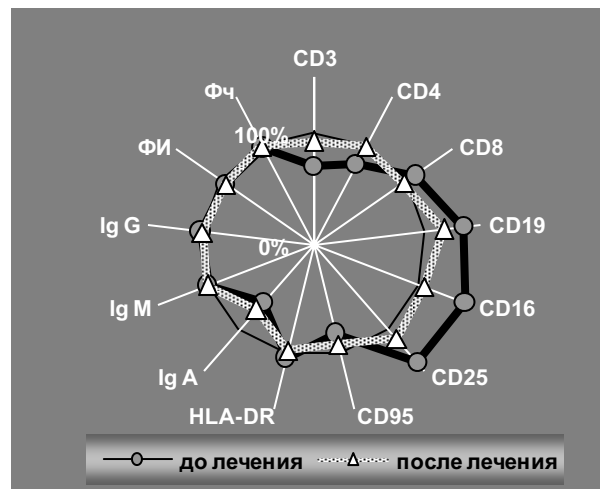
ной иммунной недостаточности с преимущественным дефектом функционирования Т-клеточного иммунитета, который выражался в количественном дефиците Т-лимфоцитов за счет недостаточности CD3⁺ и CD4⁺ Т-лимфоцитов. Наиболее выраженная депрессия клеточного иммунитета наблюдалась в группе больных МП позднего репродуктивного возраста.

Результаты проведенного лечения представлены в таблице. Через 3 мес от начала лечения в группе больных МП активного репродуктивного возраста уменьшение субъективных проявлений МП, таких, как масталгия, синдром предменструального напряжения, отмечали 29 (90,6 %) женщин, в группе пациенток позднего репродуктивного возраста – 86 (87,8 %). За тот же период объективные признаки фибroadеноматоза по данным пальпаторного обследования уменьшились в той или иной степени у 78,1 % больных 1-й группы и у 75,5 % больных 2-й группы. При балльной оценке степень выраженности патологического процесса после проведенного лечения у больных 18–35 лет достоверно уменьшилась в 3,8 раза по сравнению с показателем до начала лечения и составила $1,2 \pm 0,06$ баллов ($p < 0,05$). У пациенток в возрасте 36–45 лет эти показатели составили соответственно 2,9 раза и $1,6 \pm 0,08$ баллов ($p < 0,05$). По данным эхографии, через 3 мес приема препаратов в 1-й группе положительные результаты были отмечены у 25 больных (78,1%), во 2-й группе у 73 (74,5 %) больных, что проявлялось в регрессии патологических изменений в молочных железах. Ухудшения не отмечено ни у одной пациентки. Клиническая эффективность проведенного лечения достаточно высока и сопоставима с эффективностью используемых в настоящее время комплексных схем лечения данной патологии [7; 15].

Результаты исследования уровня половых гормонов и параметров иммунного статуса после лечения показали, что уровень их приближается к норме.



А



Б

Динамика иммунологических показателей у больных с ФАМ до и через 3 мес после начала лечения:

А – группа больных активного репродуктивного возраста;

Б – группа больных позднего репродуктивного возраста;

— — показатели в контрольной группе.

Динамика патологических проявлений у больных с ФАМ через 3 месяца после начала лечения

Динамика симптомов	Исследуемые показатели				
	Масталгия	Предменструальное напряжение	Болезненность при пальпации	Пальпаторные признаки	Эхографическая картина
18-35 лет					
Улучшение	29 (90,6 %)	29 (90,6 %)	27 (84,4 %)	25 (78,1 %)	25 (78,1 %)
Без динамики	3 (9,4 %)	3 (9,4 %)	5 (15,6 %)	7 (21,9 %)	7 (21,9 %)
Ухудшение	—	—	—	—	—
36-45 лет					
Улучшение	86 (87,8 %)	86 (87,8 %)	79 (80,6 %)	74 (75,5 %)	73 (74,5 %)
Без динамики	12 (12,2 %)	12 (12,2 %)	19 (19,4 %)	24 (24,5 %)	25 (25,5 %)
Ухудшение	—	—	—	—	—

Наши данные подтверждают чрезвычайную важность соблюдения принципа длительности и непрерывности лечения больных МП, установленного рядом авторов [14; 16]. При этом достигается восстановление нарушенной нейро-гуморальной регуляции и поддержание ее на физиологическом уровне.

Учитывая значительную продолжительность лечения больных МП, большое внимание должно уделяться безопасности применяемых препаратов. При проведении исследования не было выявлено побочных или токсических эффектов проводимой терапии, отмены препаратов не потребовалось ни у одной пациентки.

При выборе препаратов для терапии исходили из необходимости комплексного патогенетического подхода к лечению МП как полиэтиологического заболевания, связанного как с генетическими факторами, так и с факторами окружающей среды [14].

Основу патогенетической терапии составил антиоксидантный комплекс каскатол-неоселен (селенит натрия). Механизм лечебного действия комплекса связан с влиянием на организм входящих в его состав микронутриентов: бета-каротина, витаминов Е, С, селена. Исходя из известных фармакологических свойств данных веществ, комплекс каскатол-неоселен способен восстанавливать баланс половых гормонов, стимулировать иммунные реакции и антиоксидантную активность, улучшать микроциркуляцию, уменьшать локальный отек, что и объясняет его действие при мастопатии. Кроме того, нами в проведенных ранее исследованиях установлена выраженная антиканцерогенная и иммуномодулирующая активность данного комплекса и входящих в его состав компонентов, а также клиническая эффективность и способность восстанавливать баланс в системе перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита у больных МП [2; 5; 12; 19]. Применение экстракта солодки голой в комплексной терапии МП обусловлено наличием у данного препарата антиэстрогенной,

антиоксидантной, гепатопротекторной, иммуномодулирующей активности, а также антибластомогенной активности, выявленной в ряде экспериментальных исследований, и достаточно высокой клинической эффективности при использовании в виде монотерапии у больных МП [9; 11; 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия с применением витаминного комплекса каскатол, селенита натрия, солодки-ЭДАС и мастиола (ЭДАС-927) у больных МП приводила в течение 3 мес к регрессии пальпаторных и эхографических признаков заболевания, нормализации показателей гормонального и иммунного гомеостаза. Никаких побочных и токсических эффектов применения исследуемых препаратов в ходе исследования не зарегистрировано. Эффективность проведенной терапии составила 78,1 % у больных активного репродуктивного возраста и 74,5 % у больных позднего репродуктивного возраста, что сопоставимо с эффективностью используемых в настоящее время схем негормонального лечения МП. Полученные данные, а также наличие у исследуемых препаратов антиканцерогенной активности позволяют рекомендовать применение указанного комплекса в терапии МП. Своевременное лечение МП, восстановление баланса половых гормонов, иммунного и антиоксидантного статуса организма является одновременно профилактикой рака молочной железы у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абракова Е. Л. Количественная морфологическая характеристика изменений эффекторного звена иммунной системы при дисгормональных гиперплазиях и раке молочной железы // *Вопр. онкологии.* – 1992. – №10. – С. 91–6.
2. Болиева Л. 3. Влияние антиоксидантов на возникновение опухолей молочной железы, индуцированных у крыс N-метил-N-нитрозомочевинной //

Тюменский медицинский журнал. – 2002. – № 3–4. – С. 71–3.

3. Гриневич Ю. А., Дранник Г. Н., Никольский И. С. и др. Активность неспецифических Т-супрессоров, контролирующих пролиферацию Т- и В-лимфоцитов у больных фиброаденоматозом, раком молочной железы и желудка // *Вопр. онкологии.* – 1984. – № 12. – С. 23–7.

4. Деревнина И. А., Полевая Е. Б., Вескова Т. К. и др. Нарушения в системе иммунитета при доброкачественных изменениях и раке молочной железы // *Вопр. онкологии.* – 1989. – № 7. – С. 810–6.

5. Джиоев Ф. К., Сергеев А. В., Алборова Б. Г. и др. Изучение применения «Каскатола» и селенита натрия у больных с фиброаденоматозом молочных желез // *Владикавказский медико-биологический вестник.* – 2004. – Т. 4, № 8. – С. 28–31.

6. Довгалюк А. З. Рак молочной железы. Пособие для врачей. – СПб, 2001. – 203 с.

7. Лелягин В. П. Мастопатия // *Русский медицинский журнал.* – 2000. – № 11. – С. 468–72.

8. Левишин В. Ф., Пихут П. М. Эпидемиология рака молочной железы. – М., 1997. – 223 с.

9. Левишин В. Ф., Шапкина М. Я., Радкевич Н. В. и др. Перспективы использования фитопрепаратов чаговит и солодка в группах онкологического риска // *РБЖ.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 13.

10. Ли Л. А., Мартынюк В. В., Соболев А. А. Задачи и возможности лекарственного лечения и диспансеризации больных мастопатией // *Вопр. онкологии.* – 1998. – Т. 44. – С. 452–4.

11. Оболенцева Г. В., Литвиненко В. И., Амосов А. С. и др. Фармакологические и терапевтические свойства препаратов солодки // *Хим.-фарм. журнал.* – 1999. – № 8. – С. 24–31.

12. Сергеев А. В., Карасева Л. И., Шапкина М. Я. Иммуномодулирующая активность препарата «Каскатол» // *РБЖ.* – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 39–40.

13. Сергеев А. В., Кабацкая Г. И., Карасева Л. И. и др. Иммунофармакология препаратов «Каскарутол» и «Солодка» // *РБЖ.* – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 9.

14. Сидоренко Л. Н. Мастопатия. Психосоматические аспекты. – Л., 1991. – 264 с.

15. Тагиева Т. Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста // *Гинекология.* – 2001. – Т. 1, № 3. – С. 18–22.

16. Тахтамыш А. Н. Принципы формирования групп онкологического риска у больных мастопатией: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1990. – 42 с.

17. Хайленко В. А., Легков А. А., Бурдина Л. М. и др. Дисплазия молочной железы. Учебное пособие. – М., 1999. – 32 с.

18. Чистяков С. С., Габуня З. Р., Гребенникова О. П. Онкологические аспекты заболеваний молочных желез // *Гинекология.* – 2001. – Т. 3, № 5. – С. 19–24.

19. Шапкина М. Я., Левишин В. Ф., Дрожжачих В. Г. и др. Антиканцерогенные и антиоксидантные свойства препарата «Каскатол» // *РБЖ.* – 2003. – С. 48–9.

20. De Boever J., Verheuger C. Steroid concentrations in serum glandular breast tissue and breast cystic fluid of control and progesteron-treated patients / Angeli A., Bradlow H.L., Dogliotti L. *Endocrinology of cystic breast disease*, 1983. – P. 93–9.

21. Mauvais-Jarvis P., Kuttann F. Benign breast disease // *Curr. Ther. Endocrinol. Metab.* – 1994. – № 5. – P. 364–70.

22. Schindler A. E., Campagnoli C. Aspects of progestin activity on the breast // *Maturitas.* – 1998. – Vol. 29. – P. 61–5.

Поступила 20.07.2006.