

## ТИРЕОИДНЫЙ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

**М.Б. Козлова, Е.М. Франциянц, Л.Ю. Владимирова, В.Х. Анапалян,  
В.А. Бандовкина, Я.В. Светицкая, Л.П. Кучкина, Е.С. Босенко, А.А. Логвиненко**

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»,  
г. Ростов-на-Дону  
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; e-mail: rnioi@list.ru*

У 96 больных со злокачественными опухолями молочных желез и у 25 больных с фиброзно-кистозной болезнью радиоиммунным методом исследовано содержание в крови общих и свободных форм тиреоидных гормонов, тиреотропина и кортизола. Выявлены зависящие от стадии заболевания и формы процесса нарушения функции щитовидной железы, баланса в соотношении общих и свободных форм тиреоидных гормонов, кортизолпродуцирующей активности коры надпочечников. Не обнаружено отклонений от нормы исследованных гормональных показателей у пациенток с доброкачественным заболеванием молочных желез.

Ключевые слова: злокачественные опухоли молочных желез, фиброзно-кистозная болезнь, тиреоидные гормоны, кортизол.

### THYROID AND GLUCOCORTICOID STATUS OF PATIENTS WITH BENIGN AND MALIGNANT PATHOLOGY OF THE BREAST

*M.B. Kozlova, E.M. Frantziyantz, L.Yu. Vladimirova, V.Kh. Anapalyan, V.A. Bandovkina,  
Ya.V. Svetitskaya, L.P. Kuchkina, E.S. Bosenko, A.A. Logvinenko*

*Federal state institution «Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical Technologies», Rostov-on-Don, Russia  
63, 14-th line Street, 344037-Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru*

Blood concentration of general and free forms of thyroid hormones, thyrotrophin and cortisole has been studied with radio-immune method in 96 patients with malignant breast tumors and in 25 patients with fibrocystic disease. Disturbances in function of thyroid gland, balance in ratio of general and free forms of thyroid hormones and cortisole-producing activity of adrenal cortex that depended on the stage of the disease and the form of the process have been revealed. No shifts from the norm of the studied hormonal parameters have been observed in patients with benign breast disease.

Key words: malignant breast tumors, fibrocystic disease, blood concentration of thyroid hormones and cortisole.

Тиреоидным гормонам и кортизолу принадлежит ведущая роль в регуляции гомеостаза организма как в норме, так и в качестве основных звеньев адаптации при различных патологических состояниях. В связи с этим исследование тиреоидного и глюкокортикоидного статуса на фоне развития злокачественного процесса является одним из важных аспектов в оценке характера взаимодействия опухоли и организма, с которым в определенной степени могут быть связаны и особенности течения заболевания, и эффективность лечебных мероприятий. Подобные исследования имеют и более широкое значение, обусловленное участием обоих рассматриваемых гормонов во многих клеточных процессах, в том числе имеющих отношение к опухолевому росту. Так, тиреоидные гормоны

контролируют проницаемость мембран, структуру и функциональную активность клеточных органелл, стимулируют состояние лимфоидных органов, определяют интенсивность энергетического обмена и обеспечение тканей кислородом, улучшают кроветворение, проявляют антиоксидантные свойства [3]. Имеются данные о влиянии тиреоидных гормонов на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их в качестве возможных участников процесса опухолегенеза [6].

Важно подчеркнуть факт тесного взаимодействия щитовидной железы и молочных желез, о чем свидетельствует наличие в последних рецепторов тиреоидных гормонов, встречающиеся сочетания заболеваний молочных желез с доброкачественной или злокачественной патологией

щитовидной железы, применение тиреоидных гормонов в лечении ряда заболеваний молочных желез и их участие в механизмах стероидогенеза в этой гормонозависимой ткани [2, 4, 5]. Кортизол также обладает регулирующим влиянием на многие виды обмена. Ему принадлежит ключевая роль в гомеостазе гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, гормон непосредственно контролирует скорость клеточной пролиферации и апоптоз в различных тканях, влияет на состояние иммунной системы [1, 7].

Учитывая вышперечисленное, **целью работы** было сравнительное изучение особенностей тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных со злокачественными и доброкачественными заболеваниями молочных желез.

### Материал и методы

Под наблюдением находились больные, страдающие раком молочной железы (РМЖ) I–III стадий (n=72), отечно-инфильтративной формой РМЖ III стадии (n=14), раком Педжета II–III стадий (n=10) и с фиброзно-кистозной болезнью (n=25). У всех пациенток в анамнезе отсутствовали заболевания щитовидной железы. Возраст наблюдаемых колебался от 35 до 68 лет, с медианой 51,2 года.

До начала лечения в крови больных определяли содержание общего и свободного тироксина ( $T_4$ об,  $T_4$ св), общего и свободного трийодтиронина ( $T_3$ об,  $T_3$ св), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и кортизола. Исследование осуществляли радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия). Контрольную группу составили 20 практически здоровых женщин аналогичного возраста. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistika 6.0». Достоверность различий сравниваемых показателей оценивали по критерию t Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Функциональная активность щитовидной железы у больных с РМЖ была подавлена по сравнению со здоровыми лицами, о чем свидетельствовало снижение содержания в крови ее основного в количественном отношении

гормона  $T_4$ . Концентрация  $T_4$ об была статистически достоверно ниже нормы в среднем в 1,3 раза у всех женщин с I стадией заболевания и в 1,5 раза ниже нормы у 79,17 % больных со II стадией. Однако при III стадии в большинстве случаев (85,37 %) выявлена только тенденция к ее незначительному снижению по сравнению с показателем у здоровых лиц, но при этом она статистически достоверно превышала содержание гормона при I и II стадиях заболевания – в 1,2 и в 1,4 раза соответственно (таблица).

Известно, что злокачественный процесс по мере развития прогрессивно усиливает свое воздействие на все звенья метаболизма и состояние гомеостаза. Выявленная при раке молочной железы III стадии положительная динамика содержания в крови  $T_4$ об относительно показателей при РМЖ I–II стадии обусловлена более поздним, чем это было необходимо, включением компенсаторных механизмов, направленных на стимуляцию тироксинпродуцирующей активности щитовидной железы.

При отечно-инфильтративном раке молочной железы (ОИРМЖ) содержание  $T_4$ об в крови также было достоверно снижено в среднем в 1,4 раза. В отличие от этого его концентрация при раке Педжета имела тенденцию к превышению нормы, а фиброзно-кистозная болезнь не сопровождалась нарушением тироксинпродуцирующей активности щитовидной железы.

При исследовании особенностей центральной регуляции тиреоидной функции был выявлен ее неоднозначный статус у рассматриваемых категорий больных. Так, у пациенток с РМЖ на фоне сниженного или имеющего тенденцию к снижению уровня  $T_4$ об при всех стадиях заболевания, концентрация циркулирующего ТТГ у женщин со II и III стадиями характеризовалась тенденцией к повышению соответственно в 1,2 и в 1,3 раза, сохраняясь на уровне нормы при I стадии. Эти данные свидетельствуют о недостаточной стимуляции гипофизом активности щитовидной железы у больных со II и III стадиями процесса и об отсутствии реакции гипофиза на низкое содержание общего  $T_4$  у пациенток с I стадией РМЖ. При отечно-инфильтративной форме процесса, напротив, низкая тироксинпродуцирующая активность щитовидной железы сочеталась и с существенно (в 1,5 раза)

Таблица

**Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных со злокачественными и доброкачественными процессами в молочных железах**

Заболевание	T <sub>4</sub> об, нмоль/л	T <sub>4</sub> св, пмоль/л	T <sub>3</sub> об, нмоль/л	T <sub>3</sub> св, пмоль/л	ТТГ, мЕд/мл	Кортизол, нмоль/л
РМЖ I стадии (n=7)	89,77 ± 9,11*	19,19 ± 2,17	1,41 ± 0,08*	4,26 ± 0,29	1,53 ± 0,23	475,71 ± 34,17*
РМЖ II стадии (n=24)	78,26 ± 6,90* (n=19)	17,55 ± 2,0 (n=19)	1,81 ± 0,10 (n=16)	4,79 ± 0,21	1,93 ± 0,13	353,18 ± 21,88 (n=13) 570,0 ± 29,18* ** (n=6) 158,0 ± 10,98* ** (n=5)
РМЖ III стадия (n=41)	107,91 ± 2,82 (n=35)	14,08 ± 1,48**	1,70 ± 0,15	5,23 ± 0,47*	1,94 ± 0,15	712,77 ± 35,92* ** (n=32) 375,55 ± 19,80 (n=9)
ОИРМЖ III стадии (n=14)	84,40 ± 8,20*	–	1,54 ± 0,06*	–	1,04 ± 0,08*	150,91 ± 19,11 (n=11)
Рак Педжета II–III стадии (n=10)	131,0 ± 6,90	17,50 ± 0,97	2,53 ± 0,06*	4,25 ± 0,21	1,54 ± 0,22	490,0 ± 18,40*
ФКБ (n=25)	123,14 ± 4,18	18,99 ± 2,20	1,92 ± 0,10	3,67 ± 0,28	1,38 ± 0,18	306,30 ± 13,81
Здоровые доноры (n=25)	116,40 ± 3,17	16,97 ± 1,97	2,0 ± 0,09	3,90 ± 0,29	1,53 ± 0,16	342,31 ± 17,36

Примечание: \* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой (p<0,05–0,001); \*\* – статистически значимые различия по отношению к показателям при другой стадии заболевания. ФКБ – фиброзно-кистозная болезнь.

сниженным содержанием ТТГ. У всех больных при раке Педжета и у 84 % женщин с фиброзно-кистозной болезнью отклонений в содержании ТТГ в крови не обнаружено.

Концентрация в крови T<sub>3</sub>об, как и T<sub>4</sub>об, при РМЖ была достоверно ниже нормы в 1,4 раза у всех обследованных с I стадией заболевания, но при II стадии ее почти двухкратное снижение обнаружено в 33,33 % случаев, тогда как в остальных она не отличалась от показателя у здоровых лиц. При дальнейшем развитии процесса (III стадия) у всех обследованных содержание T<sub>3</sub>об характеризовалось тенденцией к снижению относительно нормы. Учитывая, что источником более 80 % поступающего в кровь T<sub>3</sub> являются многие периферические органы, в которых он образуется путем монодейодирования T<sub>4</sub>, снижение содержания в крови T<sub>3</sub>об может быть следствием как его недостаточной продукции самой железой, так и низкой активностью в тканях фермента дейодиназы, катализирующей переход

T<sub>4</sub> в T<sub>3</sub>. Содержание T<sub>3</sub>об достоверно снижалось и у женщин с отечно-инфильтративной формой РМЖ. Однако при раке Педжета его уровень в 1,3 раза превышал средний показатель в контрольной группе и не отличался от него у пациенток на фоне доброкачественного заболевания.

Анализ полученных данных по содержанию в крови больных общих форм обоих тиреоидных гормонов и ТТГ указывает на то, что при злокачественных процессах в молочной железе нарушаются, вероятно, различные звенья, обеспечивающие поддержание их концентрации на физиологическом уровне, включая как сбой механизма отрицательной обратной связи, так и изменение порога чувствительности центральных и/или исполнительных эндогенных структур к стимулирующим сигналам, а также изменение внеклеточного метаболизма T<sub>4</sub> с образованием T<sub>3</sub>.

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов на клеточном уровне развиваются,

как известно, под влиянием их свободных, не связанных с транспортными белками крови, форм. В связи с этим нарушение концентрации в крови именно биологически активных форм может быть причиной развития в организме сбоев регулируемых ими процессов. При исследовании содержания  $T_4$ св в зависимости от патологии молочных желез (за исключением отечно-инфильтративной формы рака) у 20,83 % пациенток с РМЖ II стадии отмечалось его достоверное повышение в 1,7 раза по отношению к норме. Во всех других случаях злокачественного процесса, а также при фиброзно-кистозной болезни нарушений уровня  $T_4$ св не выявлено. Однако следует отметить, что при карциноме МЖ содержание  $T_4$ св в крови изменялось в связи с развитием заболевания – для больных с III стадией процесса была характерна достоверно сниженная концентрация данной формы гормона в 1,4 раза по сравнению с показателем при I стадии.

Уровень  $T_3$ св был изменен только при РМЖ, причем в отличие от  $T_4$ св он превышал норму у всех обследованных женщин со II стадией (в 1,6 раза) и с III стадией (в 1,3 раза). При этом на далеко зашедшем этапе заболевания у этой категории больных обнаружена тенденция к повышению его содержания в 1,2 раза относительно I стадии. Учитывая высокую степень биологической активности тиреоидных гормонов, выявленные даже относительно небольшие по абсолютным значениям колебания уровня свободных форм способны оказать существенное влияние на регулируемые ими внутриклеточные эффекты, расширяя этим возможности опухоли модифицировать общий гомеостаз организма. Помимо абсолютных значений концентрации гормонов в крови одним из важных факторов для состояния общего гомеостаза является баланс в содержании отдельных форм биорегуляторов. При РМЖ у больных по мере распространения процесса усугубляется диспропорция в соотношении свободных форм тиреоидных гормонов в крови – коэффициент соотношения  $T_4$ св/ $T_3$ св, составляющий в норме – 4,35, снижается с 4,5 при I стадии до 3,66 и 2,69 при II и III стадиях заболевания соответственно.

Известно, что злокачественная опухоль любой локализации является в организме по-

стоянно действующим стрессорным фактором. Исследование уровня циркулирующего кортизола у больных с рассматриваемыми заболеваниями молочной железы выявило отсутствие его изменений в большинстве случаев при фиброзно-кистозной болезни и разнонаправленную динамику содержания стресс-гормона при злокачественных процессах. Так, концентрация гормона в крови больных раком Педжета была статистически достоверно повышена в 1,4 раза. Анализ динамики кортизола у больных с карциномой в зависимости от стадии процесса показал, что концентрация гормона также умеренно (в 1,4 раза) достоверно превышала норму у всех обследованных с I стадией и более значительно (в 2,1 раза) – у большинства (78 %) женщин с III стадией РМЖ. Группа больных со II стадией заболевания по глюкокортикоидному статусу была наиболее неоднородной – у 54,17 % из них содержание кортизола в среднем не отличалось от показателя в контроле, но в остальных случаях оно было или повышено в 1,7 раза – у 25 % больных, или существенно (в 2,2 раза) снижено – у 20,83 % женщин. В такой же степени сниженным оно оказалось и при отечно-инфильтративном РМЖ, но в данном случае недостаточность кортизолобразующей функции надпочечников имела у всех женщин в группе. Различия в функциональном состоянии коры надпочечников у больных РМЖ III стадии и ОИРМЖ III стадии могли быть следствием высокой агрессивности и самым неблагоприятным течением этой формы рака МЖ. Она характеризуется быстрым развитием процесса как непосредственно в МЖ, так и в окружающих тканях, обширным лимфогенным и гематогенным метастазированием. Подобное биологическое поведение опухоли может вести к ускоренному истощению потенциальных синтетических резервов коры надпочечников и к обусловленному этим снижению адаптационных возможностей организма. Полученные данные указывают на необходимость оценки до начала лечения исходного состояния глюкокортикоидной функции надпочечников, особенно у пациенток с ОИРМЖ. С другой стороны, длительное сохранение повышенного уровня кортизола в крови может снижать активность иммунной системы, еще более усиливая ее сбой,

вызванные злокачественным процессом, в связи с чем гиперпродукция гормона также нуждается в коррекции.

Таким образом, развитие злокачественной патологии молочных желез сопряжено с нарушениями тиреоидного и глюкокортикоидного статуса, которые имеют ряд особенностей как в зависимости от разновидности процесса, так и от стадии заболевания. Для больных РМЖ I стадии характерно наиболее выраженное по сравнению с контролем снижение содержания в крови общих форм обоих тиреоидных гормонов. По мере увеличения распространенности процесса от I к III стадии отмечается уменьшение степени тироксिनовой недостаточности за счет компенсаторного повышения секреции ТТГ с одновременным увеличением диспропорции в содержании свободных форм гормонов с превалированием биологически наиболее активного свободного  $T_3$ , а также нарастанием стрессорного воздействия опухоли, приводящего к значительному увеличению у большинства больных концентрации циркулирующего кортизола. В отличие от этого при ОИРМЖ III стадии существенное снижение функциональной активности щитовидной железы сочеталось и с выраженной глюкокортикоидной недостаточностью. Особенностью гормонального фона пациенток при раке Педжета II и III стадий

являлось, напротив, повышенное содержание в крови общих форм тиреоидных гормонов. Дობрокачественное заболевание молочных желез в большинстве случаев не влияло на состояние рассмотренных параметров гормонального гомеостаза. Учитывая ведущую роль тиреоидных гормонов и кортизола в регуляции общего гомеостаза и адаптации организма, коррекция выявленных нарушений их статуса у больных со злокачественной патологией МЖ может быть одним из значимых факторов, способствующих повышению эффективности лечения данной категории больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология. М., 2003.
2. Горюшина О.Г. Тиреоидные гормоны в лечении больных диффузной мастопатией // Вестник РАМН. 2004. № 12. С. 49–51.
3. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
4. Трынченкова Н.Н. Роль тиреоидной патологии в формировании предопухолевых заболеваний молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2007. 26 с.
5. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Плохов В.Н. Факторы риска развития рака молочной железы // Успехи современного естествознания. 2008. № 1. С. 30–31.
6. Puzianowska-Kuznika M., Modej A., Krystyak A. et al. Trijodtyronina I jej receptiry jadzowe w procesie nowotworzenia // Post. Boil. Komorki. 2001. Vol. 28, № 2. P. 183–196.
7. Xu Ming-luan, Fang Geno-En, Zin Yu-Sian, Song Ziang-Nian. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor in human ovarian carcinoma cell line // Acta Pharmacol. Sei. 2002. Vol. 23, № 9. P. 819–823.

Поступила 23.04.09