

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА НА ФОРМИРОВАНИЕ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Н. Трынченкова¹, Е.М. Слонимская², Е.Б. Кравец¹

*Сибирский государственный медицинский университет¹, г. Томск
НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН²*

Проведено изучение функционального состояния щитовидной железы и структуры тиреоидной патологии у пациенток, страдающих различными формами фиброзно-кистозной болезни. Обследованы 200 женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы. Показано достоверное увеличение уровня тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе у пациенток с выраженным клиническим течением мастопатии. Отмечено преобладание фиброзного компонента в ткани молочной железы у больных аутоиммунным тиреоидитом и кистозного компонента при йоддефицитных заболеваниях щитовидной железы. Обоснована необходимость коррекции тиреоидного статуса при наличии сочетанной патологии.

INFLUENCE OF THYROID STATUS ON THE DEVELOPMENT OF DISHORMONAL BREAST DISEASES

N.N. Trynchenkova¹, E.M. Slonimskaya², E.B. Kravets¹

*Siberian State Medical University¹, Tomsk
Cancer Research Institute Tomsk Scientific Center, SB RAMS²*

The study of functional state of thyroid gland and the structure of thyroid pathology for patients suffering from various forms of fibrotic-cystic disease was carried out. A total of 200 women with benign breast diseases were examined. A significant increase in the level of thyroid-stimulating hormone and antibodies to thyroperoxidase was observed in patients with pronounced mastopathy. Predominance of fibrotic component in breast tissue of patients with autoimmune thyroiditis and of cystic component of patients with iodine-deficient diseases of the thyroid gland was found. Correction of thyroid status in the presence of concurrent pathology was shown to be necessary.

В последние годы отмечается повышенное внимание со стороны врачей разных специальностей к проблеме заболеваний молочных желез. Это объясняется тем, что рак молочной железы занимает лидирующее положение по показателям заболеваемости среди женщин репродуктивного возраста и является ведущей причиной смертности [1, 9]. Доброкачественные заболевания молочной железы, так называемые мастопатии, нередко рассматриваются как возможный фон для формирования злокачественных изменений. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что риск развития рака молочной железы, как правило, многократно возрастает при наличии атипических изменений эпителия [21, 23, 25].

Тенденция к росту распространенности доброкачественных изменений эпителия молочных желез носит характер геометрической прогрессии: если в возрасте до 30 лет мастопатии встречаются у 25 % женщин, то после 40 лет уже у 60 % пациенток выявляются те или иные дисгормональные заболевания молочных желез. Следовательно, можно говорить о том, что около 75–80 % женщин репродуктивного

возраста страдают различными формами фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) [17].

На сегодняшний день не выявлено ни одного специфического фактора риска развития мастопатии, поскольку она является мультифакторным заболеванием, связанным как с генетическими предпосылками, так и с влиянием окружающей среды. Установлен целый ряд параметров, характеризующих индивидуальную предрасположенность женщины к данной патологии. Среди основных неспецифических факторов риска развития заболеваний молочных желез рассматривают наследственный, гормональный, возрастной, диетический, психоневрогенный и ряд других, причем сами по себе они не определяют развитие заболевания, но существенно увеличивают вероятность его возникновения [3, 10, 14, 15, 19, 27].

Одним из основополагающих патогенетических факторов в развитии фиброзно-кистозной болезни является гормональный дисбаланс. Известно, что в мультигормональном ансамбле контроля состояния молочных желез в качестве необходимых позитивных

параметров участвуют не только эстрогены, прогестины, пролактин и соматотропный гормон, но и инсулин, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны и андрогены. Состав данного ансамбля и функциональное значение составляющих его компонентов изменяются в процессе жизни женщины: от формирования структурных элементов ткани молочной железы еще при внутриутробном развитии, окончательного созревания во время беременности с последующей лактацией до инволютивных изменений в периоде менопаузы [5, 21].

Нарушение гормонального равновесия вызывает морфофункциональную перестройку молочных желез. При этом у одних женщин эти изменения не выходят за рамки физиологических вариантов, а у других, в условиях активации рецепторного аппарата желез, способны перейти в патологический процесс [17, 20, 21]. Решающая роль в развитии мастопатий отводится нарушениям со стороны репродуктивной системы, которые проявляются прогестерондефицитными состояниями на фоне относительной или абсолютной гиперэстрогении [17, 18, 23].

Щитовидная железа, как орган нейроэндокринной системы, оказывает значительное влияние на разнообразные физиологические и клеточные функции, включая рост, развитие и обмен веществ в целом [4]. Заболевания щитовидной железы относятся к числу наиболее часто встречающихся в клинической практике эндокринных расстройств, что и определяет их общепатологическое значение. Известно, что все формы заболеваний щитовидной железы встречаются у женщин в 4–5 раз чаще, чем у мужчин [7, 8, 12]. Последние годы ознаменовались ростом распространенности как тиреоидной патологии, так и сочетанной с ней патологии органов репродуктивной системы [16, 22, 24].

Изменения тиреоидного статуса оказывают опосредованное влияние на различные уровни регуляции функционального и морфологического состояния репродуктивной системы в целом и молочных желез как ее составляющей части. В различных эпидемиологических исследованиях у больных с дисгормональными заболеваниями молочной железы выявляется большая, чем в популяции, частота встречаемости патологии щитовидной железы – до 50 % и более [2, 10, 11, 13, 26, 28–32]. Однако большинство исследований, посвященных изучению сочетания патологии щитовидной и молочной железы, рассматривает только проблему рака молочной железы и не касается доброкачественных заболеваний молочной железы.

С этих позиций рассмотрение тиреоидной патологии как одного из факторов, способствующих формированию диспластических изменений лобуло-альвеолярных структур молочной железы, а также определение адекватных методов коррекции сочетанной патологии могут способствовать предупреждению развития рака молочной железы.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния щитовидной железы и структуры тиреоидной патологии у женщин, страдающих различными формами фиброзно-кистозной болезни.

Материалы и методы

Были обследованы 200 женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы (фиброзно-кистозная мастопатия – 185 пациенток, фиброаденома – 15 больных) в возрасте от 19 до 58 лет, находящихся на диспансерном наблюдении в диагностическом центре НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН.

Комплексное исследование состояния тиреоидного статуса включало сбор жалоб, анамнеза, общий осмотр, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение уровня тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов и антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови, тонкоигольную аспирационную пункционную биопсию узловых образований и сцинтиграфическое исследование щитовидной железы (по показаниям).

По результатам обследования состояния щитовидной железы из 200 женщин у 50 не было выявлено признаков тиреоидной патологии, 56 пациенткам поставлен диагноз йоддефицитных заболеваний (диффузный и диффузно-узловой эутиреоидный зоб), у 94 был верифицирован диагноз хронического аутоиммунного тиреоидита.

Заключение о состоянии молочных желез делалось по результатам обследования, включавшего ультразвуковое исследование, маммографию, осмотр маммолога и цитологическое исследование (по показаниям). Степень выраженности клинических проявлений мастопатии оценивалась по балльному кодификатору [6].

У 75 (37,5 %) женщин была выявлена мастопатия слабой степени выраженности, у 125 (62,5 %) – выраженная мастопатия. У обследованных пациенток наиболее часто наблюдалась мастопатия с преобладани-

ем железистого, фиброзного и кистозного компонентов. И только у 15 женщин не было обнаружено изменений в ткани молочной железы (МЖ), несмотря на предъявляемые ими жалобы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Частота встречаемости различных форм мастопатии

Форма мастопатии	Абс. ч. (%)
Без изменений при инструментальном обследовании	15 (7,5)
Фиброаденома на фоне неизменной ткани МЖ	15 (7,5)
Слабовыраженная мастопатия	25 (12,5)
Выраженная мастопатия с преобладанием железистого компонента	46 (23,0)
Выраженная мастопатия с преобладанием кистозного компонента	33 (16,5)
Выраженная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента	42 (21,0)
Выраженная кистозно-фиброзная мастопатия	13 (6,5)
Смешанная мастопатия	3 (1,5)
Инволютивные изменения ткани МЖ	8 (4,0)
Всего	200 (100)

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistic 6.0». При сравнении двух независимых групп по одному признаку использовались критерии Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, P^2 . Для сравнения трех и более независимых групп по одному признаку независимо от вида его распределения применялся метод ANOVA по Краскелу – Уоллису, медианный тест и критерий P^2 . Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с определением корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Изучение особенностей течения ФКБ у пациенток с различными проявлениями тиреоидной патологии показало, что мастопатия с выраженными клиническими проявлениями чаще наблюдалась у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом (ХАТ). При отсутствии патологии со стороны щитовидной железы изменения в молочных железах носили преимущественно слабовыраженный характер (табл. 2). Различия степени выраженности мастопатии в зависимости от вида тиреоидной патологии были высокодостоверными ($p < 0,001$) и носили значимый корреляционный характер ($p = 0,00519$).

Т а б л и ц а 2

Выраженность клинических проявлений мастопатии в зависимости от характера тиреоидной патологии

	Слабовыраженная мастопатия, абс. ч. (%)	Выраженная мастопатия, абс. ч. (%)	Общее число, абс. ч. (%)
Без патологии щитовидной железы	35 (17,5)	15 (7,5)	50 (25)
ХАТ	17 (8,5)	77 (38,5)	94 (47)
ЙДЗ	23 (11,5)	33 (16,5)	56 (28)
Всего	75 (37,5)	125 (62,5)	200

Примечание: ЙДЗ – йоддефицитные заболевания.

При исследовании гормонального статуса было выявлено, что среди пациенток с выраженным клиническим течением ФКБ отмечалось достоверное увеличение уровня тиреотропного гормона и антител к тиреопероксидазе. Значимого отличия уровней тиреоидных гормонов (свободных тироксина и трийодтиронина) у женщин с различной выраженностью мастопатии выявлено не было (табл. 3).

Т а б л и ц а 3

Показатели тиреоидного статуса в группах мастопатии различной степени выраженности (медиана, ДИ 95%)

	Слабовыраженная мастопатия	Выраженная мастопатия
ТТГ, мМЕ/дл	2,07 (1,40–2,73)*	3,12 (2,55–3,68)*
св Т3, пмоль/л	4,91 (4,37–5,45)	5,23 (4,77–5,69)
св Т4, пмоль/л	16,65 (13,22–20,07)	14,31 (13,22–15,40)
АТ к ТПО, ЕД/мл	90,98 (34,72–147,23)*	144,56 (98,98–190,13)*

Примечание: * – статистическая достоверность различий ($p < 0,05$).

Выявленную взаимосвязь степени выраженности клинических проявлений мастопатии с уровнем ТТГ можно объяснить тем, что тиреотропный гормон выступает интегральным показателем функционального состояния щитовидной железы и обладает высокой чувствительностью к изменениям концентраций циркулирующих в крови тиреоидных гормонов. Повышение уровня антител к тиреопероксидазе свидетельствует о развитии аутоиммунного процесса в ткани щитовид-

ной железы и, соответственно, также является маркером наличия тиреоидной патологии, что и отражается на уровне тиреоидных гормонов.

Отмеченное влияние изменений со стороны тиреоидного статуса на степень выраженности мастопатии обусловило поиск взаимосвязи между показателями гормонов щитовидной железы и характером пролиферативных и регрессивных изменений в ткани молочной железы.

По нашим данным, показателями тиреоидного статуса, влияющими на характер пролиферативных изменений эпителиальных структур молочной железы, являются тиреотропный гормон, свободный трийодтиронин и антитела к тиреопероксидазе (табл. 4).

Преобладание кистозного компонента при выраженной мастопатии коррелирует со снижением уровня тиреотропного гормона, повышением показателей свободного трийодтиронина и нормальным уровнем антител к тиреопероксидазе. Подобное изменение гормонального баланса характерно для йоддефицитных заболеваний. В свою очередь, развитие фиброзного компонента в ткани молочной железы чаще наблюдалось при повышении уровня тиреотропного гормона, уменьшении уровня свободного трийодтиронина и нарастании титра антител к тиреопероксидазе. Данные изменения типичны для снижения функциональной активности щитовидной железы на фоне ее аутоиммунного поражения. Полученные нами результаты

Т а б л и ц а 4

Показатели функционального состояния щитовидной железы в группах пациенток с различными формами мастопатии (медиана, ДИ 95%)

Формы мастопатии	ТТГ, мМЕ/дл	Св Т3, пмоль/л	Св Т4, пмоль/л	АТ к ТПО, ЕД/мл
Без патологических изменений ткани молочной железы	1,47 (0,94–2,01)	4,54 (3,51–5,57)	16,34 (8,58–24,10)	56,82 (–46,10–159,74)
Фиброаденомы на фоне неизменной ткани молочной железы	2,12 (0,64–3,59)	5,27 (4,27–6,26)	13,19 (11,56–14,81)	28,02 (–21,18–77,22)
Слабовыраженная мастопатия	1,40 (1,07–1,74)	5,04 (4,19–5,90)	20,00 (10,77–29,23)	55,63 (–4,71–115,98)
Выраженная мастопатия с преобладанием железистого компонента	2,59 (1,73–3,45)	5,09 (4,26–5,92)	14,81 (13,12–16,49)	89,51 (42,27–136,75)
Выраженная мастопатия с преобладанием кистозного компонента	1,91 (1,35–2,46)	6,12 (5,34–6,89)	15,25 (12,95–17,55)	123,28 (48,35–198,20)
Выраженная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента	4,46 (3,33–5,59)	4,30 (3,59–5,02)	13,07 (12,02–14,11)	205,69 (103,56–307,82)

Т а б л и ц а 5

Частота встречаемости нозологических вариантов тиреоидной патологии в зависимости от форм мастопатии

Формы мастопатии	Без патологии щитовидной железы, абс. ч. (%)	ХАТ, абс. ч. (%)	ЙДЗ, абс. ч. (%)	Всего, абс. ч. (%)
Без патологических изменений ткани молочной железы	9 (4,5)	2 (1)	4 (2)	15 (7,5)
Фиброаденомы на фоне неизменной ткани молочной железы	7 (3,5)	1 (0,5)	7 (3,5)	15 (7,5)
Диффузная слабовыраженная мастопатия	11 (5,5)	5 (2,5)	9 (4,5)	25 (12,5)
Выраженная мастопатия с преобладанием железистого компонента	9 (4,5)	24 (12)	13 (6,5)	46 (23)
Выраженная мастопатия с преобладанием фиброзного компонента	4 (2)	34 (17)	4 (2)	42 (21)
Выраженная мастопатия с преобладанием кистозного компонента	5 (2,5)	11 (5,5)	17 (8,5)	33 (16,5)
Кистозно-фиброзная мастопатия	2 (1)	11 (5,5)	0	13 (6,5)
Инволютивные изменения ткани молочной железы	1 (0,5)	5 (2,5)	2 (1)	8 (4)
Смешанная мастопатия	2 (1)	1 (0,5)	0	3 (1,5)
Всего	50 (25)	94 (47)	56 (28)	200

демонстрируют достоверное отличие групп пациентов с различными формами мастопатии по уровню тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина и антител к тиреопероксидазе ($p < 0,05$).

Анализ различий частоты встречаемости нозологических вариантов тиреотропной патологии в зависимости от форм мастопатии показал, что преобладание фиброзных изменений ткани молочной железы отмечалось у больных аутоиммунным тиреоидитом и кистозного компонента мастопатии у женщин с йоддефицитными заболеваниями щитовидной железы. Отсутствие изменений ткани молочной железы, слабовыраженная мастопатия и фиброаденомы на фоне неизменной ткани чаще встречались у женщин без тиреотропной патологии либо с диагностированными йоддефицитными заболеваниями (табл. 5). Интересно отметить, что даже незначительное изменение тиреотропного статуса, не выходящее за рамки установленных нормальных значений, способствовало формированию пролиферативных изменений лобуло-альвеолярных структур молочной железы.

Выявленные различия в частоте встречаемости форм ФКБ в зависимости от нозологических вариантов тиреотропной патологии имели высокую степень статистической значимости: Хи-квадрат Пирсона 70,28 ($df=16$), $p < 0,001$; МП Хи-квадрат 75,59 ($df=16$), $p < 0,001$.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что наличие тиреотропной патологии может рассматриваться как один из патогенетических факторов развития дисгормональных процессов в ткани молочных желез. Очевидно, что без адекватной коррекции функционального состояния щитовидной железы невозможно добиться нормализации гормонального фона. Однако до сих пор еще не разработаны четкие представления о тактике ведения больных с сочетанной патологией щитовидной и молочной желез, а применяемые методы лечения мастопатии не дают стойкого эффекта, так как являются симптоматическими и не влияют на патогенетические пути развития заболевания в случае сочетанной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Летагин В.П. Статистика рака молочной железы в России // Маммология. 1998. № 1. С. 3–18.
2. Ахмедова Ш.А., Хашаева Т.Х.-М., Абушев С.А. Мастопатия у женщин с тиреотоксикозом // Материалы III Всерос. тиреодологического конгресса «Диагностика и лечение узловых зоб». М., 2004. С. 83.
3. Березин С.А., Меркулов Э.В., Демидов С.М. Скрининг и диспансеризация женщин с наличием факторов риска молочной железы // Вопросы онкологии. 1990. Т. 36, № 9. С. 117–118.
4. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана. М.: Медицина, 2000. 432 с.
5. Вихляева Е.М. Климактерический синдром // Гинекологическая эндокринология / Под ред. К.Н. Жмакина. М.: Медицина, 1989.
6. Гарбуков Е.Ю. Исследование значимости клинических и патофизиологических критериев для оценки риска возникновения рака молочной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2000. 18 с.
7. Герасимов Г.А., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Мифы отечественной тиреодологии и аутоиммунный тиреоидит: клиническое эссе // Consilium medicum. 2001. Т. 3, № 11. С. 525–530.
8. Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в России. М., 2002. С. 3–168.
9. Гилязутдинов И.А., Хамитова Г.В. Дисгормональные заболевания молочных желез // Маммология. 1998. № 4. С. 15–19.
10. Гилязутдинов И.А., Хасанов Р.Ш. Опухоли гормональнозависимых и гормонопродуцирующих органов. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 464 с.
11. Гуревич Г.И., Каргина Е.В., Родионова Т.И., Каргина Л.В. Сочетание рака щитовидной железы и мастопатии // Материалы III Всерос. тиреодологического конгресса «Диагностика и лечение узловых зоб». М., 2004. С. 117–118.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых // Клиническая эндокринология. 2003. Т. 1, № 1. С. 24–25.
13. Кравец Е.Б., Слонимская Е.М., Столярова В.А., Трынченкова Н.Н. Патология щитовидной железы как один из факторов развития мастопатий // Бюллетень сибирской медицины. 2004. № 1. С. 110–115.
14. Летагин В.П. Мастопатия // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 11. С. 24–29.
15. Макаренко Н.П. Мастопатия: (Лекция) // Русский медицинский журнал. 1999. Т. 7, № 10. С. 3–10.
16. Потин В.В., Юхлова Н.А., Бескровный С.В. Патология щитовидной железы и репродуктивная система женщины // Проблемы эндокринологии. 1989. № 1. С. 44–48.
17. Практическая гинекология: (Клинические лекции) / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 720 с.
18. Репродуктивная эндокринология: В 2 т. / Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. М.: Медицина, 1998. 704 с.
19. Семглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Харилова Р.С. и др. Факторы риска рака молочной железы // Вопросы онкологии. 1992. Т. 38, № 1–3. С. 34–42.
20. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пишеничникова В.Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. М.: Русфармамед, 1995. 457 с.
21. Сметник В.П., Кулаков В.И. Половые гормоны и молочная железа: Руководство по климаксу: Руководство для

врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2001. С. 265–287.

22. Соснова Е.А., Ларичева И.П. Гормональные взаимоотношения в гипотизарно-яичниковой системе у больных гипотиреозом и диффузно-токсическим зобом // Акушерство и гинекология. 1990. № 4. С. 38–42.

23. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Рось Н.В. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога // Эндокринная гинекология. Киев: Заповіт, 2003. С. 147–180.

24. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины // Эндокринная гинекология. Киев: Заповіт, 2003. С. 147–180.

25. Шихман С.М., Яворская С.Д., Гонопольская Т.Л. и др. Сецернирующие молочные железы и галакторея. Барнаул, 2001.

26. Adamopoulos D.A., Vassilaros S., Kapolla N. et al. Thyroid disease in patients with benign and malignant mastopathy // Cancer. 1986. Vol. 57, № 1. P. 125–128.

27. Dupont W.P., Page D.L. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 312. P. 146–151.

28. Garcia-Solis P., Aceves C. 5^α-Deiodinase in two breast cancer cell lines: effect of triiodothyronine, isoproterenol and retinoids // Mol. Cell. Endocrinol. 2003. Vol. 201, № 1–2. P. 25–31.

29. Parmeggiani D., Malinconico F.A., Moccia G. et al. Hormonal therapy in oncologic treatment: pathogenic hypotheses and interactions between thyroid and breast pathologies // Tumori. 2003. Vol. 89, Suppl. 4. P. 215–219.

30. Rudnicka L., Sinczak A., Szybinski P. et al. Expression of the Na(+)/I(-) symporter in invasive ductal breast cancer // Folia Histochem. Cytobiol. 2003. Vol. 41, № 1. P. 37–40.

31. Smyth P.P. Role of iodine in antioxidant defense in thyroid and breast disease // Biofactors. 2003. Vol. 19, № 3–4. P. 121–130.

32. Turken O., NarIn Y., DemIrbas S. et al. Breast cancer in association with thyroid disorders // Breast Cancer Res. 2003. Vol. 5, № 5. P. 110–113.

Поступила 24.09.05