

СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Шатова Ю. С., Верескунова М. И., Черярина Н. Д., Пржедецкий Ю. В.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия, (344037) Ростов-на-Дону, ул. 14-ая линия 63, e-mail: rnioi@list.ru

Исследование содержания тироксина T_4 , трийодтиронина T_3 , тиреотропного гормона ТТГ, кортизола было проведено у 43 больных раком молочной железы ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) (контрольная группа), у 36 больных с синхронно развивающимся раком молочной железы ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) и миомой матки (основная группа) и у 20 здоровых женщин, находящихся в перименопаузе. Было установлено, что у всех пациенток контрольной группы уровень свободных форм T_3 и T_4 был ниже показателя у здоровых женщин. Уровень ТТГ в крови всех больных раком молочной железы контрольной группы колебался в границах, характерных для здоровых лиц. У больных основной группы отмечены разнонаправленные изменения уровня тиреоидных гормонов и активности ТТГ. Единственным общим моментом у всех больных основной группы было в разной степени повышенное содержание T_3 . Исследование глюкокортикоидного статуса у больных раком молочной железы контрольной группы и основной групп выявило стимуляцию синтеза и секреции кортизола

Ключевые слова: уровень тироксина T_4 , трийодтиронина T_3 , тиреотропного гормона ТТГ, кортизола, рак молочной железы, миома матки.

THYROID AND GLUCOCORTICOID STATE OF THE BREAST CANCER PATIENTS

Frantsiyants E. M., Komarova E. F., Shatova J. S., Vereskunova M. I., Cheryrina N. D., Prjdeckiy Y. V.

FSBD «RNI OI» Ministry of Health of RF, Rostov-on-Don, Russia (344037, Rostov-on-Don, 14-line 63), e-mail: rnioi@list.ru

The research of the levels of thyroxin T_4 , triiodothyronine T_3 , thyreotrophin and cortisol was performed among the 43 patients with breast cancer ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) – the control group, 36 patients with breast cancer ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) combined with hysteromyoma – the main group and 20 healthy controls in perimenopause. It was founded that the levels of free T_4 and T_3 were lower in the control group than among the healthy controls in all the cases. The thyreotrophin level in the blood of the patients with breast cancer in the control group ranged in normal values. The different changes in the level of thyroid hormones and thyreotrophin's activity were indicated in the main group. Only the decreased level of T_3 in various degrees was the same in the main group. The research of the glucocorticoid state among the patients with breast cancer in the control and main groups revealed the stimulation of the cortisol synthesis and secretion.

Key words: levels of thyroxin T_4 , triiodothyronine T_3 , thyreotrophin and cortisol, breast cancer, hysteromyoma.

Введение

Все основные компоненты метаболического синдрома тесно связаны с функциональным состоянием щитовидной железы и коры надпочечников. Тиреоидные гормоны и кортизол являются основными регуляторами всех без исключения видов обмена веществ – углеводного, белкового, липидного, минерального. Эта функция обусловлена влиянием гормонов на активность основных ферментов, осуществляющих метаболические превращения всех поступающих в организм соединений [8]. Гормоны щитовидной железы стимулируют состояние лимфоидных гормонов, определяют интенсивность энергетического обмена и обеспечение тканей кислородом, регулируют кроветворение, обладают антиоксидантными свойствами [9]. Следствием подобного многообразия процессов с

участием гормонов щитовидной железы является изменение широкого спектра физиологических событий при нарушениях тиреоидного гомеостаза любого генеза, в том числе и происходящих под влиянием развивающейся опухоли.

Не менее значимыми в аспекте исследуемой нами патологии представляются обнаруженные у гормонов щитовидной железы свойства влиять на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их в качестве возможных участников процесса опухолегенеза. Так, у тироксина выявлена высокая антипролиферативная и апоптозная активность в отношении некоторых опухолевых клеток, в том числе и в отношении клеток рака молочной железы [1, 4]. Помимо этого данные гормоны участвуют в реакциях синтеза половых стероидов в ткани молочной железы, что может играть важную роль в процессах генеза и роста злокачественных новообразований молочной железы.

Кортизол является основным в количественном отношении глюкокортикоидным гормоном надпочечников и оказывает влияние почти на все ткани организма, выступая в качестве многоцелевого клеточного, тканевого и органного биорегулятора [8]. Как и тиреоидные гормоны, кортизол контролирует скорость клеточной пролиферации и апоптоза [10], в эксперименте у него выявлена антипролиферативная активность в отношении клеток рака молочной железы [2]. В связи с вышесказанным, мы исследовали уровень гормонов щитовидной железы и кортизола в крови больных раком молочной железы и при сочетании рака молочной железы с миомой матки.

Материалы и методы

Исследование содержания тироксина T_4 , трийодтиронина T_3 , тиреотропного гормона ТТГ, кортизола было проведено в периферической крови перименопаузальных женщин в возрасте от 48 до 52 лет. 43 больных раком молочной железы ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) составили контрольную группу и 36 больных с синхронно развивающимся раком молочной железы ($T_2N_0M_0$, $T_2N_1M_0$) и миомой матки составили основную группу. В качестве контроля исследовали периферическую кровь 20 здоровых женщин соответствующего возраста. По гистологической структуре все злокачественные новообразования молочной железы представляли собой аденокарциномы преимущественно умеренной степени дифференцировки.

Определение уровня тироксина T_4 , трийодтиронина T_3 , тиреотропного гормона ТТГ, кортизола проводили методом ИФА с помощью наборов группы компаний «Биохиммак».

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Было установлено, что у всех пациенток контрольной группы уровень свободной формы Т₄ был достоверно снижен в среднем на 24,6 %. Содержание свободного Т₃ оказалось ниже показателя у здоровых женщин на 34,2 %. Выявленное снижение у больных концентрации свободных форм гормонов может быть обусловлено, прежде всего, снижением белоксинтезирующей функции печени, в которой осуществляется образование аполипопротеина (таблица 1).

Таблица

Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных раком молочной железы

Показатели	Больные контрольной группы (n=42)	Больные основной группы (n=36)	Здоровые доноры (n=20)
Тироксин свободный, рmol/ℓ	12,9±0,6 ¹	23,5±1,3 (27,8%) ^{1,2} 12,4±0,5(72,2%) ¹	17,1±1,3
Трийодтиронин свободный, рmol/ℓ	2,5±0,3 ¹	9,1±0,6 (27,8%) ^{1,2} 5,1±0,4 (72,2%) ^{1,2}	3,8±0,4
ТТГ, mℓE/mℓ	1,9±0,6	0,12±0,02 (16,6%) 1,7±0,1 (41,7%) 3,6±0,3 (41,7%)	1,8±0,2
Кортизол, нмоль/л	498,7±34,6 ¹	753,4±19,8 ^{1,2}	346,71±17,2

Примечание: ¹ – изменение статистически достоверно по сравнению со здоровыми донорами (p<0,05).

Известно, что циркулирующий в крови Т₃ имеет в основном (до 80 %) экстратиреоидное происхождение – он образуется во многих периферических органах в процессе монодейодирования Т₄ с участием фермента дейодиназы. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что развитие рака молочной железы затрагивало процессы тканевого метаболизма Т₄, приводящие к образованию и поступлению в кровь его монодейодированного производного.

При этом уровень ТТГ в крови всех больных раком молочной железы контрольной группы колебался в границах, характерных для здоровых лиц.

Полученные результаты указывают на наличие у больных контрольной группы синдрома низкого содержания гормонов щитовидной железы, так называемый “lowT₃/lowT₄”, диагностируемый по уровню свободных фракций гормонов [5]. При этом синдроме часто нарушены корреляционные связи уровня периферических гормонов и ТТГ.

Такое изменение состояния тиреоидной системы является результатом экстратиреоидного периферического метаболизма.

Не столь однозначным было состояние тиреоидного гомеостаза больных основной группы, в крови которых отмечены разнонаправленные изменения уровня тиреоидных гормонов и активности ТТГ. Так только у 2 больных имела место «классическая» форма гипертиреоза, заключающаяся в повышении уровня тироксина в среднем на 37,4 %, уровня трийодтиронина – в 2,4 раза и сниженная в 15 раз относительно нормативных показателей активность ТТГ.

Во всех остальных случаях корреляционных взаимоотношений между уровнем тиреоидных гормонов и активностью ТТГ не отмечено. Общим моментом у всех больных основной группы было повышенное содержание T_3 , однако у 72,2 % женщин показатель превышал значения у здоровых доноров на 34,2 %, а у 27,8 % больных – в 2,4 раза. В крови 26 больных уровень T_4 не отличался от значений у больных контрольной группы, т.е. был снижен на 27,5 % относительно показателя у здоровых доноров, а у 10 больных, напротив, оказался повышенным на 37,4 %.

По-видимому, у больных основной группы имела место активация фермента дейодиназы, приводящая к повышению уровня периферических гормонов и поступлению в кровь монодейодированного производного T_3 . При этом у 26 из 36 больных расходование тироксина приводило к снижению его уровня.

Показатели активности ТТГ в крови этих больных разделились на 3 группы: у 41,7 % не отличались от нормативных значений, у 16,6 % – были снижены в 15 раз, еще у 41,7 % – в 2 раза превышали показатели у здоровых доноров. При этом «классический» гипотиреоз не был установлен ни у одной больной. Следует отметить, что для исследования тиреоидной функции нами были выбраны женщины, не имеющие зафиксированного в истории болезни диагноза дисфункции щитовидной железы.

Очевидно одно, что у больных основной группы имеет место субклиническая тиреоидная дисфункция. И если учесть, что основой диагностики гипо- и гипертиреоза является определение показателя ТТГ, то можно отметить, что, в отличие от больных контрольной группы, у 41,7 % больных основной группы имел место скрытый гипотиреоз, несмотря на «несоответствующие» уровни периферических тиреоидных гормонов.

Имеются исследования, показывающие, что помимо явных и субклинических дисфункций щитовидной железы имеет место большое количество разнообразных вариантов, связанных с рядом тяжелой нетиреоидной патологии [7].

Исследование глюкокортикоидного статуса у больных раком молочной железы контрольной группы и основной групп выявило стимуляцию синтеза и секреции кортизола. В крови

больных контрольной группы его уровень был повышен в 1,4 раза, тогда как у больных основной группы – в 2,2 раза.

Развивающийся злокачественный процесс согласно современным представлениям является для организма-опухоленосителя хроническим стресс-фактором, в сферу модифицирующего влияния которого вовлекаются различные органы и системы, в том числе и непосредственно участвующие в реакции организма на стресс. Это сопровождается стимуляцией активности коры надпочечников и повышением в крови содержания кортизола. Однако подобная стимуляция кортизолообразующей функции при онкопатологии проявляется не во всех случаях. Характер реакции надпочечников на воздействие опухолевого роста зависит от ряда причин, к числу которых относятся локализация процесса, стадия заболевания, особенности организма и т.п. Длительность и тяжесть процесса могут привести к истощению синтетических возможностей надпочечников и падению уровня кортизола в крови [6].

Обобщая результаты исследования тиреоидного и глюкокортикоидного статуса организма больных раком молочной железы можно заключить, что важным звеном тиреоидного гомеостаза, развивающегося на фоне злокачественного процесса, у всех обследованных пациенток контрольной группы явилось снижение в крови концентрации свободных форм тиреоидных гормонов на фоне полноценно сохраненной регуляции активности щитовидной железы гипофизом. Т.е. имел место так называемый “lowT3/lowT4” синдром, диагностируемый по уровню свободных фракций гормонов и обусловленный нарушением экстратиреоидного периферического метаболизма.

Иная ситуация отличала больных, имеющих сочетание рака молочной железы и миомы матки, у которых повышенный уровень свободной формы T₃, по-видимому, был обусловлен активацией периферического фермента дейодиназы, приводящей к снижению содержания T₄ практически у 2/3 больных. При этом в 58,3 % случаев активность ТТГ имела разнонаправленные, но отличные от нормативных показатели значения, а в 41,7 % случаев указывала на наличие скрытого гипотиреоза.

Некоторые авторы считают гипотиреоз одним из ведущих факторов риска развития рака молочной железы [3]. Оказалось, что при снижении уровня тиреоидных гормонов интенсифицируется превращение эстрадиоловых фракций эстрогенов в эстриол. Отмечено также влияние гипотиреоза на возникновение стимуляции роста эпителиальных клеток молочных желез, развитие дисплазии и неоплазии.

Что касается функции надпочечников, то в ее состоянии наблюдалась однозначная реакция на рост опухоли. Выявленное у больных повышение продукции кортизола свидетельствует, очевидно, о существенном вкладе стрессорных факторов в формирование характера гормонального метаболизма, более выраженное у больных основной группы.

Список литературы

1. Абдувалиев А. А., Гильдиева М. С., Саатов Т. С. Тироксиновая регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы // Рос. онкол. журнал. 2006. № 2. С. 15-18.
2. Алимходжаева А. А., Икрамова С. Х., Гильдиева М. С., Абдувалиев А. А. Антипролиферативные эффекты гидрокортизона в отношении клеток рака молочной железы в эксперименте *invitro* // ДАН Рес. Узбекистан. 2004. 2. С. 76-79.
3. Гарин А. М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. – Тверь: ООО «Изд-во «Триада», 2005. 240 с.
4. Каледин В. И., Ильницкая С. И., Бачинская Н. В. и соавт. Влияние фенobarбитала и тироксина на канцерогенез, индуцируемый у мышей нитрозэтилмочевинной и диэтилнитрозалином // Рос. физиол. журнал. 2005. Т. 91. № 12. С. 1481-1491.
5. Руюткина Л. А., Руюткин Д. С. Интегральный сердечно-сосудистый риск: метаболический синдром и дисфункция щитовидной железы // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 4 (64). – С.11-16.
6. Сидоренко Ю. С., Козлова М. Б., Айрапетов К. Г., Франциянц Е. М. Влияние метастатической болезни мозга на состояние тиреоидной и глюкокортикоидной функции у онкологических больных // Вестник южного научного центра. – 2007. – С. 67-73.
7. Трошина Е. А., Абдулхабирова Ф. М. Синдром эутиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2001. Т.47, № 6. С.61-64.
8. Физиология эндокринной системы / под ред. Гриннер Д., Охеды С. БИНОМ. 2008. 496 с.
9. Шилов Ю. И., Годовалов А. П. Иммуномодулирующее действие адренергических соединений в условиях экспериментального тиреотоксикоза // Рос. иммунол. журнал. 2008. Т. 2 (11). № 2–3. С. 153-155.
10. Xu Ming-Juan, Fang Geno-En, Zin Yu-Sian, Song Ziang-Nian. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line ZAO // Acta Pharmacol. Sci. 2002. V. 23. № 9. P. 918-823.

Рецензенты:

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону.

Максимов Геннадий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Южного научного центра РАН, г. Ростов-на-Дону.