



ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Мамуров Олимжон Исломович
Дадамянц Наталия Гамлетовна
Гафур-Ахунов Мирза Алиярович

Центр развития профессиональной квалификации медицинских
работников

<https://doi.org/10.5281/zenodo.8077306>

Аннотация. В женской популяции сердечно сосудистые заболевания и рак молочной железы действительно имеют общие модифицируемые факторы риска. Это определяет перспективы дополнительных преимуществ немедикаментозных профилактических мероприятий. В Статье рассматривается что при раке молочной железы мы все еще не располагаем недостаточными данными об эффективности тех или иных профилактических вмешательств, ориентированных на обсуждаемые факторы риска.

Ключевые слова: сердечно сосудистые заболевания, рак молочной железы, факторы, преимущество, эффективность, риск.

Annotation. In the female population, cardiovascular disease and breast cancer do share modifiable risk factors. This determines the prospects for additional benefits of non-pharmacological preventive measures. The article considers that in breast cancer we still do not have insufficient data on the effectiveness of certain preventive interventions focused on the discussed risk factors.

Key words: cardiovascular disease, breast cancer, factors, benefit, efficacy, risk.

Известно, что в структуре заболеваемости и летальности в экономически развитых странах лидирующую позицию занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические патологии.

С ростом распространенности ряда онкологических заболеваний наблюдается общая для многочисленных стран мира тенденция к увеличению продолжительности жизни больных. Для пациентов с раком молочной железы прирост выживаемости составил восемь процента [1,2,3,4].

Увеличение выживаемости и продолжительности жизни пациенток чем безусловно? конечно в первую очередь связано с выявлением рака молочной железы на ранних стадиях благодаря широкого внедрения скрининговых методов и программ, а также с повышением эффективности комплексного лечения[3].

В связи с этим обоснованно возрастает настороженность в отношении повышения среди выживших больных заболеваемости и летальности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний. Это может быть следствием побочных эффектов подобранной терапии и ускорения развития сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно это ярко будет проявляется при наличии у них факторов риска, таких как артериальная гипертензия, гипергликемия, ожирения, недостаточная физическая активность, алкоголь, курение [4, 23,24].

Очень трудно переоценить клиническое значение коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы трудно. Были проведены эпидемиологические исследования и данные свидетельствуют, что 1 из 3,3 случая летальности у пациенток с раком молочной железы, связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одна из 31,5 летальность связана с раком молочной железы [5,6].

Надо подчеркнуть, что абсолютный риск смерти от сердечно –сосудистых заболеваний у пациенток с раком молочной железы колеблется от 1,6% до 10,4% [6]. В популяционном сравнительном исследовании сердечно-сосудистых осложнений у пациенток с раком молочной железы и без показано, что у выживших после рака молочной риск общей летальности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний повышен в 1,8 и 1,3 раза. Было доказано, что это увеличение риска проявляется наиболее явно примерно через семь лет после установления диагноза рака молочной железы [1,27].

Существует общность фактора риска рака молочной железы и сердечно-сосудистыми заболеваниями и доказана в экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследованиях.

Несколько метаанализы эпидемиологических исследований в женской популяции показали зависимость влияния спиртных напитков на здоровье от уровня его потребления и возраста.

26 летное наблюдение автора M. Jimenez и соавт. (83 578 женщин в возрасте от 30 до 55 лет показали, что риск инсульта был ниже в группах женщин где употребляли низкие дозы.

M. Roegeske и соавт. продемонстрировали, что у женщин наименьшие летальность и заболеваемость ишемической болезнью сердца прослеживались при потреблении 11 г спиртного напитка. Автор включил в метаанализ 44 когортных исследования и исследования типа «случай-контроль» [20, 21].

Недавний метаанализ не выявил доказательств протективного эффекта потребления алкоголя в отношении артериальной гипертензии среди женщин [22]. Учеными доказан безопасный диапазон спиртных напитков для женщин. И так, безопасным потребление <1 стандартной дозы в сутки для женщин, то есть меньше 3,7 г (18 мл) этанола, что приблизительно соответствует 330 мл пива, 150 мл вина или 45 мл крепких напитков [10].

В настоящее время ряд биологические и эпидемиологические данные свидетельствуют, что существует сильная, дозозависимая ассоциация между потреблением алкоголя и раком молочной железы, даже при низком уровне потребления [23].

Каким образом алкоголь провоцирует рака молочной железы? Влияния спирта на формирование повышенного риска рака молочной железы включают повышение сывороточной концентрации эндогенных эстрогенов. Развивается клеточная гиперпролиферации через повышение экспрессии эстроген-рецептор-зависимых генов. Повышается уровень инсулиноподобного фактора роста 1 далее повышается плотность ткани молочной железы. Это все может происходить при умеренном потреблении алкоголя. Образуется реактивная форм кислорода это есть первичный канцероген. Реактивная форма кислорода образуется вследствие увеличения уровня основного метаболита этанола, снижается, снижение концентрации 5-

метилтетрагидрофолата вследствие ингибирования абсорбции фолатов и повышения уровня гомоцистеина [23].

По данным некоторых авторов риск рака молочной железы увеличивается на 7-10% для каждой дозы алкоголя в день, это примерно 25 мл 40% крепких спиртных напитков или 125 мл 12% вина [15, 24].

Следующий метаанализ показано, что употребление алкоголя ассоциировано с повышенным риском рака молочной железы на 21% без значимого влияния на общую летальность [25].

В работах Ying Liu и др. доказал, что регулярное потребление алкоголя между менархе и первой беременностью было связано с повышением риска развития молочной железы [12,18].

Низкий уровень физической активности также является значимым фактором риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Было установлено, что регулярная физическая активность независимо от пола и возраста оказывает положительное влияние на артериальное давление, дислипидемию, гипергликемию, ИМТ [10,11].

В то же время крупные исследования среди женщин подтвердили общую тенденцию, при этом умеренная физическая активность связана с меньшим риском развития ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний, и низкая физическая активность повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [10, 16].

По данным опроса NHSII достаточная физическая активность в возрасте от 14 до 17 лет была связана с меньшим риском развития рака молочной железы в перименопаузальном периоде на 15%..

Исследователь Rulla M. Tamimi и соавт. также изучал факторов риска рака молочной железы у женщин в возрасте от 30-50 лет и не обнаружил связи между низким уровнем физической активности и риском развития рака молочной железы.

В систематическом обзоре 10 исследований, посвященных факторам риска рака молочной железы у женщин в возрасте 40-49 лет, не было выявлено также статистических значимых различий в риске рака молочной железы в зависимости от физической активности. Напротив, этого, в постменопаузе показано снижение риска рака молочной железы на фоне повышения физической активности [19].

Положительная роль физической активности связывают со снижением уровня андрогенов, воспалительных маркеров, эстрогенов, инсулина, изменением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в том числе у женщин у кого нет еще ожирения или инсулинорезистентности.

Нездоровое и неправильное питание является модифицируемым фактором риска артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета и ожирения [9]. Соблюдение общих принципов здорового питания уменьшает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний на 28% снижает летальность от сердечно-сосудистых заболеваний за счет улучшения контроля уровня артериального давления, инсулина, глюкозы и липидов [10,12].

Многочисленными авторами установлена связь между питанием и раком молочной железы. Например, в исследовании NHS (Health Health Study) у 86 261 женщины, рацион которых состоял из фруктов, овощей, растительного белка и жира,



но с умеренным содержанием углеводов, достоверно меньше наблюдался эстроген-негативный подтип рака молочной железы [7,13].

При наличии противоречивых данных о связи повышенного потребления жира и рака молочной железы, в настоящее время ожирение или избыточная масса тела, рассматриваются как более значимый фактор риска рака молочной железы, чем собственно уровень потребления жира [14].

В метаанализе 21 проспективного когортного исследования было доказано, что средиземноморская диета с большим содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот способствует снижению риска рака молочной железы на 14% [15]. В ряде обсервационных исследований продемонстрировано, что питание, богатое овощами, фруктами, мясом птицы, рыбой, продуктами с низким содержанием жира, снижает риск развития рака молочной железы [16].

Вместе с этим ограничение в рационе высоко обработанного мяса, обладающего мутагенным действием и способностью индуцировать развитие рака молочной железы за счет эстрогенной активности, также обсуждается как полезная и актуальная профилактическая рекомендация [17].

Всем известна сильная взаимосвязь между показателями массы тела (ожирением) и уровнем сердечно-сосудистого риска. Оптимальная масса тела у лиц до 60 лет соответствует индексу массы тела- 20-25 кг/м², при этом наблюдается наиболее низкий процент общей летальности- [8,10].

Да, ожирение является фактором риска рака молочной железы. Кратковременной прибавки массы тела у женщин в разные возрастные периоды, показано, что риск развития рака молочной железы выше в группе женщин с приростом массы тела более пяти кг в течение четырёх лет по отношению с группой без изменений в массе тела. Надо подчеркнуть, что связь при этом была более сильной в группе женщин в менопаузе, чем у женщин в постменопаузе.

Установлено, что кратковременный прирост массы тела у женщин в менопаузе был в большей степени ассоциирован с развитием гормоннегативного типа рака молочной железы. По данным некоторых авторов риск развития рака молочной железы сохраняется даже при контроле веса в последующем. В то же время в постменопаузе продукция гормонов в яичниках снижается, это дальнейшем приводит к активации внегонадного синтеза эстрогенов в жировой ткани и печени, что при избыточности активности и количества адипоцитов приводит к гиперэстрогении [26].

Недавно был опубликованный метаанализ где демонстрируется, что увеличение массы тела связано с увеличением риска развития рака молочной железы на 11% на каждые пять кг у женщин в постменопаузе у не принимающих заместительную гормональную терапию [17].

Курение также является одним из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [10]. В России от применения табака ежегодно погибает более 350 тысяч человек, половина из них от сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин вероятность развития ишемической болезнью сердца среди курильщиц в сравнении с не курильщицами на 25% выше, чем у мужчин [1,2,5,10].

Взаимосвязь курения и рака молочной железы не так очевидна. Другие факторы риска, например, потребление алкоголя, могут влиять на эффекты курения. Но все



больше эпидемиологических и клинических данных свидетельствуют о вероятной причинно-следственной связи.

Известно, что табачный дым содержит полициклические ароматические углеводороды, а также более 7000 других химических веществ, включая известные канцерогены человека, 1,3-бутадиен и никотин-производный нитрозамин кетон (NNK). Все перечисленные вещества вызывают опухоли молочной железы у животных.

В 130 эпидемиологических исследованиях изучалась связь между курением и раком молочной железы и продолжает изучаться. Почему? Да, потому что до сих пор нет полного научного обоснованного согласия между экспертами [20].

По данным некоторых авторов курение приводит к повышению риска люминальных, но не других типов рака молочной железы [21]. Существуют несколько противоречивые данные о риске развития молочной железы у курильщиц с отягощенным по раку молочной железы.

По результатам недавнего исследования отмечено более выраженное повышение риска рака молочной железы (то есть на 35%) в сравнении с некурящими среди женщин с наследственной отягощенностью по раку молочной железы [20]. Ещё по другим фактом доказано повышение риска рака молочной железы только у курящих женщин без семейного анамнеза рака молочной железы [20].

Существуют факты о роли недостаточность витамина D в развитии рака молочной железы. Во многих странах мира, недостаточность витамина D характерна для всех возрастных групп [10]. Во многих проспективных исследованиях было продемонстрировано влияние витамина D на повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего артериальной гипертензии. Это объясняется тем, что, витамину D присуще подавлять экспрессию ренина в юктагломерулярном аппарате почек и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

J. P. Forman и соавт. отметили 3-кратное повышение риска артериальной гипертензии у женщин при уровне 25 нг/мл. Встречаемость дефицита витамина D среди женщин с раком молочной железы составляет от 23% до 95,6% .

Большинство исследований, изучавших связь между уровнем витамина D и риском развития рака молочной железы, показывают обратную зависимость [25]. По их данным на каждые 10 нг/мл увеличения концентрации витамина D в сыворотке крови риск рака молочной железы снижается на 3,2%.

Stoll и соавт. в обзоре 37 исследований показали уменьшение риска возникновения рака молочной железы при добавлении в пищу более 400 МЕ в день витамина D. Но существуют противоположные данные, в том числе метаанализ, показавший увеличение риска рака молочной железы при более высокой концентрации витамина D.

Одним из возможных объяснений может быть феномен VDR-гетерогенности рака молочной железы. Это можно объяснить различием в чувствительности опухолевой ткани к витамину D и его захвате, накоплении и метаболизме [27].

Последние клинические исследований показали, что гипергомоцистеинемия является также фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы. гипергомоцистеинемия выявляется примерно у 5% людей, и она связана с нейродегенеративными, злокачественными опухолями, сосудистыми заболеваниями, аутоиммунными нарушениями.



Гипергомоцистеинемия может служить как диагностический маркер развития той или иной патологии в организме человека. В клинических исследованиях также доказано, что умеренное повышение уровня гомоцистеина на 3-5 мкмоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний на 10-80% [11,12].

Результаты двух крупных метаанализов продемонстрировали, что снижение уровня гомоцистеина в плазме крови на 3 мкмоль/л сопряжено со снижением риска развития ишемической болезни сердца на 11-16% и инсульта на 19-25% [24].

Авторам было доказано, что нарушения в процессах метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты могут приводить к аномальному метилированию ДНК, неправильно включается урацил в ДНК, это приведет к разрыву хромосом и к разрушению ДНК, усиливается мутагенез и апоптоз [9].

Последние клинические исследования показали положительные ассоциации между уровнем гомоцистеина и риском рака молочной железы. Значительное количество международных исследований показывает, что полиморфные гены фолат-метионин-гомоцистеинового обмена могут являться ФР развития рака молочной железы, однако результаты работ имеет противоречивый характер [20].

Надо отметить, что авторы подчеркивают ассоциации между полиморфизмами генов фолатно-метиониново-гомоцистеинового обмена и недостатком фолатов, витаминов группы В и риском развития рака молочной железы или его отдельных подтипов [20].

В японском исследовании, из 456 пациентов с раком молочной железы и 912 женщин контрольной выборки, отмечено, что риск рака молочной железы связан с потреблением фолиевой кислоты и обратно пропорционален ее количеству в организме. Доказана ассоциация полиморфного маркера А66G гена MTRR и генотипа ТТ гена MTHFR с увеличенным риском рака молочной железы, и корреляция этих маркеров с уровнем потребления фолиевой кислоты.

Стресс острый и хронический, низкая социальная поддержка, тревожные и депрессивные состояния являются независимыми фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний, неблагоприятных исходов и смерти от данной патологии [10].

Женщины с раком молочной железы часто связывают происхождение заболевания именно с психологическими расстройствами, хотя научных доказательств в настоящее время недостаточно [25]. Но результаты недавно проведенного метаанализа состоящий из 15 проспективных исследований не исключают взаимосвязь между стрессом и раком молочной железы [25].

Таким образом, анализ показывает, что в женской популяции сердечно-сосудистые заболевания и рак молочной железы действительно имеют общие модифицируемые факторы риска. Это определяет перспективы дополнительных преимуществ немедикаментозных профилактических мероприятий.

Следует подчеркнуть, что при раке молочной железы мы все еще не располагаем недостаточными данными об эффективности тех или иных профилактических вмешательств, ориентированных на обсуждаемые факторы риска. Выявление факторов риска и изучение механизмов их действия в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы, безусловно, будет способствовать лучшему

пониманию патогенеза, дифференцированного подхода терапии сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы и как предотвратить эти заболевания.

Литература:

1. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 8.
2. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 8.
3. Gernaat S. A. M., Ho P. J., Rijnberg N. et al. Risk of death from cardiovascular disease following breast cancer: a systematic review // Breast Cancer Research and Treatment. 2017; 164 (3): 537-555. DOI: 10.1007/s10549-017-4282-9.
4. Bradshaw P. T., Stevens J., Khankari N., Teitelbaum S. L. et al. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors // Epidemiology (Cambridge, Mass). 2016; 27 (1): 6-13. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000394.
5. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. Комитет экспертов. 2017; 289 с. <http://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>.
6. Hashemi S. H. B., Karimi S., Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer // Electronic Physician. 2014; 6 (3): 894-905. DOI: 10.14661/2014.894-905.
7. Zheng J. S., Hu X. J., Zhao Y. M., Yang J., Li D Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies // BMJ. 2013; 346: f3706.
8. Kushi L. H., Doyle C., McCullough M., Rock C. L. et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012; 62: 30-67. DOI: 10.3322/caac.20140.
9. Papaioannou M. D., Koufaris C., Gooderham N. J. The cooked meat-derived mammary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) elicits estrogenic-like microRNA responses in breast cancer cells // Toxicol Lett. 2014; 229 (1): 9-16.
10. Knott C. S., Coombs N., Stamatakis E., Biddulph J. P. All cause mortality and the case for age specific alcohol consumption guidelines: pooled analyses of up to 10 population based cohorts // BMJ. 2015; 350: h384. DOI:10.1136/bmj.h384.
11. Jimenez M., Chiuve S. E., Glynn R. J., Stampfer M. J. et al. Alcohol consumption and risk of stroke in women // Stroke. 2012; 43: 939-945. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.639435.
12. Roerecke M., Rehm J. The cardioprotective association of average alcohol consumption and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis // Addiction. 2012; 107: 1246-1260. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.03780.
13. Roerecke M., Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers // BMC Med. 2014; 12: 182. DOI: 10.1186/s12916-014-0182-6.

14. Roerecke M., Tobe S. W., Kaczorowski J. et al. Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of the American Heart Association // Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2018; 7 (13): e008202. DOI: 10.1161/JAHA.117.008202.
15. Shield K. D., Soerjomataram I., Rehm J. Alcohol Use and reast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism // Clinical and Experimental Research*. 2016; 40 (6), 1166-1181. DOI: 10.1111/acer.13071.
16. Howell A., Anderson A. S., Clarke R. B., Duffy S. W. et al. Risk determination and prevention of breast cancer // *Breast Cancer Res*. 2014; 16: 446. DOI: 10.1186/s13058-014-0446-2.
17. Schwedhelm C., Boeing H., Hoffmann G., Aleksandrova K., Schwingshackl L. Effect of diet on mortality and cancer recurrence among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Nutrition Reviews*. 2016; 74 (12): 737-748. DOI: 10.1093/nutrit/nuw045.
18. Liu Y., Colditz G. A., Rosner B., Berkey C. S. et al. Alcohol intake between menarche and first pregnancy: a prospective study of breast cancer risk // *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105 (20): 1571-1578. DOI: 10.1093/jnci/djt213.
19. Armstrong M. E., Green J., Reeves G. K., Beral V., Cairns B. J. On behalf of the Million Women Study Collaborators. Frequent physical activity may not reduce vascular disease risk as much as moderate activity: large prospective study of women in the United Kingdom // *Circulation*. 2015; 131: 721-729. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010296.
20. Hashemi S. H. B., Karimi S., Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer // *Electronic Physician*. 2014; 6 (3): 894-905. DOI: 10.14661/2014.894-905.
21. Boeke C. E., Eliassen A. H., Oh H., Spiegelman D., Willett W. C., Tamimi R. M. Adolescent physical activity in relation to breast cancer risk // *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145: 715-724. DOI: 10.1007/s10549-014-2919-5.
22. Tamimi R. M., Spiegelman D., Smith-Warner S. A., Wang M. et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer // *Am J Epidemiol*. 2016 Dec 15; 184 (12): 884-893. DOI: 10.1093/aje/kww145.
23. Nelson H. D., Zakher B., Cantor A., Fu R. et al. isk Factors for Breast Cancer for Women Age 40 to 49: A Systematic Review and Meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2012, May 1; 156 (9): 635-648. DOI: 10.1059/0003-4819-156-9201205010-00006.
24. Hashemi S. H. B., Karimi S., Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer // *Electronic Physician*. 2014; 6 (3): 894-905. DOI: 10.14661/2014.894-905.
25. Brenner D. R., Brockton N. T., Kotsopoulos J. et al. Breast cancer survival among young women: a review of the role of modifiable lifestyle factors // *Cancer Causes & Control*. 2016; 27: 459-472. DOI: 10.1007/s10552-016-0726-5.
26. Bruno E., Roveda E., Vitale J. et al. Effect of aerobic exercise intervention on markers of insulin resistance in breast cancer women // *Eur J Cancer Care*. 2018; 27: e12617. <https://doi.org/10.1111/ecc.12617>.

