

Сердечно-сосудистые заболевания и первичный рак молочной железы: коморбидность и модифицируемые факторы риска

А. Р. Ибрагимова, А. С. Лялюкова, И. В. Ашвиц, И. В. Друк, И. М. Радюкова, М. Р. Ибрагимова, О. Ю. Кореннова

На сегодняшний день в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологическая патология. В Российской Федерации в 2016 г. впервые были взяты на учет около 5 млн лиц с болезнями системы кровообращения и около 600 тыс. человек с различными формами злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин в России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место (рис. 1).



Динамика впервые выявленных ССЗ и РМЖ в Российской Федерации характеризуется сопоставимой тенденцией к росту (рис. 2). За 2010–2016 гг. показатель заболеваемости ССЗ вырос на 21,2%, по сравнению с 2015 г. прирост составил 1,69%. По данным Росстата за 2010–2016 гг. показатель заболеваемости РМЖ вырос на 16,91%, по сравнению с 2015 г. прирост составил 2,71% [1].

Одновременно с ростом распространенности ряда онкологических заболеваний отмечается общая для многих стран мира тенденция к увеличению продолжительности жизни пациентов. Для больных с РМЖ прирост выживаемости составил 8,1% [2]. Увеличение выживаемости и продолжительности жизни пациенток, безусловно, в первую очередь связано с выявлением РМЖ на ранних стадиях вследствие широкого внедрения скрининговых программ, а также с повышением эффективности комплексной терапии. В связи с этим обоснованно возрастает настороженность в отношении повышения среди выживших пациенток заболеваемости и смертности вследствие сердечно-сосудистых причин, что может быть следствием как побочных эффектов терапии, так и ускорения развития ССЗ, особенно при наличии традиционных факторов риска (ФР) последних, распространенность которых в РФ устойчиво высока (табл. 1) [3, 4]. Российские женщины курят значительно реже мужчин (14,2% и 43,5% соответственно), реже имеют артериальную гипертензию (АГ) (29,0% и 41,1%) и гипергликемию (4,1% и

5,4%), в то же время у женщин чаще отмечается ожирение (30,8% против 26,6% у мужчин) и недостаточная физическая активность (40,8% против 36,1% у мужчин) [4].

Структура факторов риска ССЗ среди женщин в РФ по данным исследования ЗССЕ-РФ [4]		Таблица 1
Фактор риска	Распространенность	
Ожирение (индекс Кетле > 29)	30,8 ± 0,4%	
Курение	14,2 ± 0,4%	
Гиперхолестеринемия (> 190 мг/дл)	56,3 ± 0,5%	
АГ	29,0 ± 0,4%	
Повышенный уровень глюкозы крови	4,1 ± 0,2%	
Низкая физическая активность	40,8 ± 0,5%	
Избыточное потребление соли	47,1%	
Недостаточное потребление овощей и фруктов	36,2 ± 0,5%	

Клиническое значение коморбидности ССЗ и РМЖ трудно переоценить. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 1 из 3,3 случая смерти у больных, страдающих РМЖ, связан с ССЗ, и только 1 из 31,5 смертей связана с РМЖ [5]. Абсолютный риск смерти от ССЗ у женщин с РМЖ колеблется от 1,6% до 10,4% [6]. В первом популяционном сравнительном исследовании сердечно-сосудистых исходов у женщин с РМЖ и без РМЖ показано, что у выживших после РМЖ риск общей смертности и смертности от ССЗ повышен в 1,8 и 1,3 раза соответственно, и это увеличение риска проявляется наиболее явно примерно через 7 лет после установления диагноза РМЖ [7].

Экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования последних лет демонстрируют общность ФР РМЖ и ССЗ, что увеличивает интерес к потенциальной возможности влияния на исход указанных патологий через управление модифицируемыми ФР (рис. 3).



Питание

Питание является одним из мощнейших факторов воздействия на организм человека. Нездоровое питание является модифицируемым ФР АГ, дислипидемии, сахарного диабета, ожирения [9]. Соблюдение общих принципов здорового питания (энергетическое равновесие рациона, сбалансированность по содержанию белков, жиров, углеводов, оптимальное содержание и соотношение жирных кислот, снижение потребления поваренной соли, ограничение простых углеводов, повышение потребления овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов) уменьшает риск возникновения ССЗ и на 28% снижает смертность от ССЗ (относительный риск (ОР) 0,72) за счет улучшения контроля артериального давления, уровней инсулина, глюкозы и липидов, коррекции дисфункции эндотелия [10–12].

Связь между питанием и РМЖ изучалась во многих исследованиях. В исследовании NHS (Health Health Study) у 86 261 женщины, рацион которых состоял из фруктов, овощей, растительного белка и жира, с умеренным содержанием углеводов, достоверно реже встречался эстроген-негативный подтип РМЖ [13]. При наличии

противоречивых данных о связи повышенного потребления жира и РМЖ, на сегодняшний день ожирение/избыточная масса тела (ИМТ), отчасти ассоциированные с повышенным содержанием в рационе жиров, рассматриваются как более значимый ФР развития РМЖ, чем собственно уровень потребления жира [14]. Тем не менее паттерны питания, характеризующиеся низким содержанием жира, представляются перспективными профилактическими вариантами рациона. Так, в метаанализе 21 проспективного когортного исследования было показано, что средиземноморская диета с большим содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот способствует снижению риска РМЖ на 14% (ОР 0,86, 95% ДИ 0,78–0,94) [15]. В ряде обсервационных исследований продемонстрировано, что питание, богатое овощами, фруктами, мясом птицы, рыбой, продуктами с низким содержанием жира, снижает риск РМЖ [16]. Ограничение в рационе высокообработанного мяса, характеризующегося повышенной концентрацией 2-амино-1-метил-6-фенилимидазол(4,5-*b*) пиридина, обладающего мутагенным действием и способностью индуцировать развитие РМЖ за счет эстрогенной активности, также рассматривается как полезная профилактическая рекомендация [17].

Алкоголь

Метаанализы эпидемиологических исследований в женской популяции демонстрируют зависимость влияния алкоголя на здоровье от уровня его потребления и возраста. М. Jimenez и соавт. в группе 83 578 женщин в возрасте от 30 до 55 лет (период наблюдения 26 лет) показали, что риск инсульта был ниже в группах потребления низких (0–4,9 г/сут; ОР 0,83; 95% ДИ 0,75–0,92) и умеренных доз алкоголя (5–14,9 г/сут; ОР 0,79; 95% ДИ 0,70–0,90) по сравнению с не употреблявшими алкоголь, но был повышен при уровне потребления алкоголя > 36 г/сут (ОР 1,06; 95% ДИ 0,86–1,30) [58]. М. Roerecke и соавт., включив в метаанализ 44 когортных исследования и исследования типа «случай-контроль», продемонстрировали, что у женщин наименьшие смертность и заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) прослеживались при потреблении 11 г алкоголя в день, а утрата протективного эффекта алкоголя наблюдалась при потреблении 14 г/сут [20, 21]. В то же время недавний метаанализ не обнаружил доказательств протективного эффекта потребления алкоголя в отношении АГ среди женщин [22]. В настоящее время считается безопасным потребление ≤ 1 стандартной дозы в сутки для женщин (≤ 3,7 г (18 мл) этанола, что приблизительно соответствует 330 мл пива (содержащего ≈ 5 об.% этанола), или 150 мл вина (≈ 12 об.% этанола), или 45 мл крепких напитков (≈ 40 об.% этанола)) [10].

Роль потребления алкоголя в развитии и прогрессировании РМЖ широко обсуждается в научной литературе. На сегодняшний день биологические и эпидемиологические данные свидетельствуют, что существует сильная, дозозависимая ассоциация между потреблением алкоголя и РМЖ, даже при низком уровне потребления [23]. Предположительные механизмы влияния этанола на формирование повышенного риска РМЖ включают повышение сывороточной концентрации эндогенных эстрогенов, развитие клеточной гиперпролиферации через повышение экспрессии эстроген-рецептор-зависимых генов, повышение уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) (при умеренном потреблении алкоголя), повышение плотности ткани молочной железы (при умеренном потреблении алкоголя), повышение реактивных форм кислорода (первичный канцероген) вследствие увеличения уровня основного метаболита этанола — ацетальдегида (мутации генов метаболизма этанола могут формировать предрасположенность к РМЖ), снижение концентрации 5-метилтетрагидрофолата (участвует в синтезе метионина и метилировании ДНК) вследствие ингибирования абсорбции фолатов и повышения уровня гомоцистеина [23]. По некоторым оценкам, риск РМЖ увеличивается на 7–10% для каждой дозы алкоголя в день (25 мл 40% крепких спиртных напитков или 125 мл 12% вина) [24]. В недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе показано, что употребление алкоголя ассоциировано с повышенным риском РМЖ на 21% без значимого влияния на общую смертность [25]. В исследовании Ying Liu и др. было показано, что регулярное потребление алкоголя между менархе и первой беременностью было связано с повышением риска развития РМЖ (RR = 1,11 на 10 г/день алкоголя). Употребление алкоголя после первой беременности имело аналогичное влияние на риск РМЖ (RR = 1,09 на 10 г/день алкоголя) [26].

Физическая активность

Низкий уровень физической активности (ФА) является значимым фактором риска сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В общей популяции регулярная ФА независимо от пола и возраста оказывает положительное влияние на артериальное давление, дислипидемию, гипергликемию, ИМТ [10]. Крупные исследования среди женщин подтвердили общую тенденцию: умеренная ФА связана с меньшим риском развития ИБС и других ССЗ, низкая ФА повышает риск ССЗ [10, 27].

Вклад ФА в профилактику РМЖ сложен и, вероятно, в разные периоды жизни женщины находится во взаимодействии с другими ФР, опосредуется снижением массы тела, что может объяснить различия результатов исследований протективной эффективности ФА у женщин в пременопаузе и постменопаузе [28]. Согласно данным опроса NHSII достаточная ФА в возрасте от 14 до 17 лет была связана с меньшим риском развития РМЖ в перименопаузальном периоде на 15% [29]. В то же время Rulla M. Tamimi и соавт. в исследовании, изучавшем ФР РМЖ у женщин в возрасте от 30–50 лет, не обнаружили связи между низким уровнем ФА и риском развития РМЖ (ОР 1,01; 95% ДИ 1,15–1,07) [30]. Также в систематическом обзоре 10 исследований, посвященных ФР РМЖ у женщин в возрасте 40–49 лет, не было выявлено статистически значимых различий в риске РМЖ в зависимости от ФА (ОР 1,15; 95% ДИ 0,93–1,43) [31]. В отличие от перименопаузальных женщин, в постменопаузе показано

снижение риска РМЖ на фоне повышения ФА [32]. Позитивную роль ФА связывают со снижением уровня эстрогенов, андрогенов, воспалительных маркеров, инсулина, ИФР-1 и инсулинорезистентности, изменением уровня глобулина, связывающего половые гормоны, в том числе у женщин без исходного ожирения и инсулинорезистентности [32–34].

Ожирение, избыточная масса тела

Распространенность ожирения в РФ по данным эпидемиологических исследований составляет 29,7% в общей популяции, 30,8% среди женщин [35]. Известна сильная взаимосвязь между показателями массы тела и уровнем сердечно-сосудистого риска. Оптимальная масса тела у лиц в возрасте до 60 лет соответствует индексу массы тела 20–25 кг/м², при котором отмечаются наиболее низкие показатели общей смертности [10].

Ожирение является фактором риска РМЖ. В недавнем исследовании, изучавшем влияние кратковременной прибавки массы тела у женщин в разные возрастные периоды, показано, что риск РМЖ выше в группе женщин с приростом массы тела более 5 кг в течение 4 лет (ОР 1,20; 95% ДИ 1,09–1,33) по сравнению с группой без изменений в массе тела. При этом связь была более сильной в группе женщин в пременопаузе (ОР 1,38, 95% ДИ 1,13–1,69), чем у женщин в постменопаузе (ОР 1,10, 95% ДИ 0,97–1,25). Кратковременный прирост массы тела у женщин в пременопаузе был в большей степени ассоциирован с развитием гормоннегативного подтипа РМЖ (ER-положительный/PR-отрицательный (ОР 2,19; 95% ДИ 1,33–3,61); ER-негативный/PR-отрицательный (ОР 1,61; 95% ДИ 1,09–2,38)), как известно, имеющего наиболее неблагоприятный прогноз. Риск развития РМЖ сохраняется даже при контроле веса в последующем [36]. В то же время в постменопаузе продукция гормонов в яичниках уменьшается, активируется внегонадный синтез эстрогенов в жировой ткани и печени, что при избыточности активности и количества адипоцитов приводит к гиперэстрогении [37]. Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что увеличение массы тела связано с увеличением риска развития РМЖ на 11% на каждые 5 кг у женщин в постменопаузе, не принимающих заместительную гормональную терапию (ОР 1,11, 95% ДИ 1,08–1,13) [38].

Курение

Курение — один из важнейших ФР ССЗ [10]. В России от потребления табака ежегодно умирает более 350 тысяч человек, половина из них — от ССЗ [39]. У женщин вероятность развития ИБС среди курильщиц в сравнении с никогда не курившими на 25% выше, чем у мужчин [8].

Связь курения и РМЖ не так очевидна, другие факторы образа жизни, в том числе потребление алкоголя, могут влиять на эффекты курения. Тем не менее все больше эпидемиологических и клинических данных свидетельствуют о вероятной причинно-следственной связи. Табачный дым содержит полициклические ароматические углеводороды (вероятные канцерогены для человека), а также более 7000 других химических веществ, включая известные канцерогены человека (радиоактивный полоний-210, бензол, винилхлорид), 1,3-бутadiен и никотин-производный нитрозамин кетон (NNK), вызывающие опухоли молочной железы у животных. NNK — канцероген, специфичный для табака, который способен увеличивать пролиферацию опухолевых клеток и трансформировать здоровые эпителиальные клетки молочных желез в раковые клетки [40]. Связь между курением и РМЖ изучалась как минимум в 130 эпидемиологических исследованиях и продолжает изучаться, так как до сих пор нет полного научного обоснованного согласия между экспертами [41]. Результаты отдельных исследований и метаанализов, включенных в недавний обзор ФР РМЖ, демонстрируют достаточно большое разнообразие влияющих факторов: период начала курения (большой риск — подростковый возраст; возраст до менархе; период за 5–11 лет до первых родов; период от менархе до первых родов; пременопауза), стаж и интенсивность активного и пассивного курения (большой риск — при большем значении соответствующего показателя). По некоторым данным курение приводит к повышению риска люминальных, но не других типов РМЖ [41–43]. Существуют противоречивые данные о риске РМЖ у курильщиц с отягощенным по РМЖ наследственным анамнезом: по результатам недавнего исследования отмечено более выраженное повышение риска РМЖ (на 35%) в сравнении с некурящими среди женщин с наследственной отягощенностью по РМЖ [44], по другим данным показано повышение риска РМЖ только у курящих женщин без семейного анамнеза РМЖ [45].

Другие вероятные факторы риска

Недостаточность витамина D имеет широкое распространение во всем мире. Распространенность уровней менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 83,2% в России. Как и во многих странах мира, недостаточность витамина D характерна для всех возрастных групп [46]. Во многих проспективных исследованиях было продемонстрировано влияние витамина D на повышение риска ССЗ, прежде всего АГ, что, возможно, связано со способностью витамина D подавлять экспрессию ренина в юкстагломерулярном аппарате почек и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. J. P. Forman и соавт. [47] в течение 4-летнего периода наблюдения отметили 3-кратное повышение риска АГ у женщин при уровне 25(OH)D менее 15 нг/мл (ОР 2,67; 95% ДИ 1,05–6,79). Распространенность дефицита витамина D в популяции женщин с РМЖ составляет от 23% до 95,6% [48, 49]. Эффекты витамина D и в здоровой молочной железе, имеющей рецепторы к витамину D (VDR), и в случае РМЖ крайне гетерогенны и недостаточно понятны [50]. Возможные противораковые свойства витамина D₃ связаны с

ингибированием пролиферации и стимуляцией апоптоза в раковых клетках [51]. Имеются данные о возможной связи полиморфизма гена *VDR* с риском РМЖ [52]. Большинство исследований, изучавших связь между уровнем витамина D и риском РМЖ, показывают обратную зависимость [53–55]. Показано, что на каждые 10 нг/мл увеличения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови риск РМЖ снижается на 3,2% [53]. Stoll и соавт. в систематическом обзоре 37 исследований показали снижение риска возникновения РМЖ на фоне повышения уровня 25(OH)D при достаточной инсоляции и добавлении в пищу более 400 МЕ в день витамина D [55]. Тем не менее существуют противоположные данные, в том числе метаанализ, показавший увеличение риска РМЖ при более высокой концентрации 25(OH)D [56]. Одним из возможных объяснений может быть феномен *VDR*-гетерогенности РМЖ и, соответственно, различий в чувствительности опухолевой ткани к витамину D, его захвате, накоплении и метаболизме [57].

Стресс острый и хронический (на работе и в семейной жизни), низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность, тип личности D, тревожные и депрессивные состояния являются независимыми ФР развития ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от ССЗ [10]. Женщины с РМЖ часто связывают происхождение заболевания с психологическими факторами, хотя научных доказательств, основанных на когортных исследованиях, метаанализах, в настоящее время недостаточно [59–61]. Тем не менее результаты недавно проведенного метаанализа (15 проспективных исследований; n = 92 000) не исключают связь между стрессом и РМЖ [61].

За последние несколько десятилетий серия клинических исследований показала, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является фактором риска развития ССЗ и РМЖ. ГГЦ наблюдается примерно у 5% населения и связана с нейродегенеративными, сосудистыми заболеваниями, злокачественными опухолями и аутоиммунными нарушениями. ГГЦ может служить признаком дисбаланса в организме и рассматриваться как диагностический маркер развития той или иной патологии. За последние два десятилетия накоплены обширные экспериментальные доказательства, как *in vitro*, так и *in vivo*, указывающие, что ГГЦ является независимым фактором риска ССЗ [62–64]. В клинических исследованиях также показано, что умеренное повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) на 3–5 мкмоль/л увеличивает риск ССЗ-событий на 10–80% [65–69]. Исчерпывающе полные молекулярные механизмы негативного воздействия ГГЦ на сердечно-сосудистую систему неизвестны и продолжают активно исследоваться. Несмотря на то, что ГГЦ не рассматривается как основной ФР ССЗ, показано, что оценка уровня ГЦ при использовании Фраменгемской шкалы риска повышает точность прогнозирования, особенно у пациентов с промежуточным риском ишемических событий [70]. Результаты двух крупных метаанализов продемонстрировали, что снижение уровня ГЦ в плазме крови на 3 мкмоль/л (или примерно на 25% от исходного уровня у взрослого человека) сопряжено со снижением риска развития ИБС на 11–16% и инсульта на 19–25% [71, 72].

Нарушения в процессах метаболизма гомоцистеина и фолиевой кислоты могут приводить к аномальному метилированию ДНК (деметилованию онкогенов и гиперметилованию генов супрессоров опухолевого роста), неправильному включению урацила в ДНК, что приведет к разрыву хромосом, а также к разрушению ДНК, усиленному мутагенезу и апоптозу [73, 74]. Клинические исследования показали положительные ассоциации между уровнем гомоцистеина и риском РМЖ, в частности, более высокие уровни гомоцистеина связаны с повышенным риском среди женщин с более низким уровнем фолатов [75]. Значительное количество международных исследований показывает, что полиморфные гены фолат-метионин-гомоцистеинового обмена могут являться ФР развития РМЖ, хотя результаты работ противоречивы [76–78]. Следует отметить, что в этих работах авторы отмечают ассоциации между полиморфизмами генов фолатно-метиониново-гомоцистеинового обмена и недостатком фолатов, витаминов группы В и риском развития РМЖ или его отдельных подтипов [79–81]. В японском исследовании, проведенном на группах из 456 больных с РМЖ и 912 женщин контрольной выборки, отмечено, что риск развития РМЖ связан с потреблением фолиевой кислоты и обратно пропорционален ее количеству в организме. Показана ассоциация полиморфного маркера A66G гена *MTRR* и генотипа TT гена *MTHFR* с повышенным риском РМЖ и корреляция этих маркеров с уровнем потребления фолиевой кислоты [82].

Таким образом, анализ показывает, что в женской популяции ССЗ и РМЖ действительно имеют общие модифицируемые ФР, что определяет перспективы дополнительных преимуществ немедикаментозных профилактических вмешательств (табл. 2).

Таблица 2 Модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных раком молочной железы		
Факторы риска	Сердечно-сосудистые заболевания	Рак молочной железы
Здоровое питание	↓	↓
Средиземноморская диета	↓	↓
Потребление алкоголя	↓↑*	↓
Низкая физическая активность	↑	↑***
Избыточная масса тела/ожирение	↑	↑***
Курение	↑	↑***, ***
Стресс	↑	↑
Недостаточность/дефицит витамина D	↑	↑
Гипергомоцистеинемия, недостаточность фолатов	↑	↑***
Примечание. ↑ — повышение риска; ↓ — снижение риска; ↑ — данные противоречивы; * дозозависимый эффект (см. текст); ** эффект различается в разных возрастных группах (см. текст); *** эффект может отличаться для различных типов РМЖ (см. текст).		

Тем не менее в случае РМЖ некоторые ФР оказывают свое влияние по-разному в отдельных возрастных популяциях женщин (подростковый возраст, пре- или постменопауза) и в разной степени в отношении отдельных типов РМЖ. Следует отметить, что в целом и особенно при РМЖ мы все еще не располагаем недостаточными данными об эффективности тех или иных профилактических вмешательств, ориентированных на обсуждаемые ФР. Подобные исследования продолжаются. Выявление ФР и уточнение механизмов их участия в развитии ССЗ и РМЖ, безусловно, будут способствовать лучшему пониманию того, как предотвратить эти заболевания.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. Росстат. М., 2017. 170 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
3. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2016; 37: 2768–2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
4. 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 ЭСЦЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 8.
5. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S. E., Cushman M., Das S. R. et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2017 update: a report from the American Heart Association [published corrections appear in Circulation // Circulation. 2017; 135: e146–e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
6. 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.
7. 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.
8. Mehta L. S., Watson K. E., Barac A., Beckie Th. M. et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation. 2018, February 20, 137 (8): e30–e66. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000556.
9. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K. et al. On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2016 update: a report from the American Heart Association [published correction appears in Circulation. 2016; 133: e599] // Circulation. 2015; 133: e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
10. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. Комитет экспертов. 2017; 289 с. <http://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf>.
11. Heidemann C., Schulze M. B., Franco O. H., van Dam R. M., Mantzoros C. S., Hu F. B. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women // Circulation. 2008; 118: 230–237. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771881.
12. Mozaffarian D. Nutrition and cardiovascular and metabolic disease. In: Bonow R. O., Mann D. L., Zipes D. P., Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Elsevier Saunders; Philadelphia: 2015.
13. Heidemann C., Schulze M. B., Franco O. H., van Dam R. M., Mantzoros C. S., Hu F. B. Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women // Circulation. 2008; 118: 230–237. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771881.

14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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. x.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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: 10.1059/0003-4819-156-9-201205010-00006.
32. 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.
33. 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.
34. 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>.
35. 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 ЭСЦЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 8.
36. Rosner B., Eliassen A. H., Toriola A. T., Hankinson S. E., Willett W. C., Natarajan L., Colditz G. A. Short-term weight gain and breast cancer risk by hormone receptor classification among pre- and postmenopausal women // *Breast Cancer Res Treat*. 2015; 150: 643–653. DOI: 10.1007/s10549-015-3344-0.
37. Hashemi S. H., Karimi S., Mahboobi H. Lifestyle changes for prevention of breast cancer // *Electron Physician*. 2014 Jul 1; 6 (3): 894–905. DOI: 10.14661/2014.894–905.
38. Keum N., Greenwood D. C., Lee D. H., Kim R., Aune D., Ju W., Hu F. B., Giovannucci E. L. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies // *J Natl Cancer Inst*. 2015; 107: djv088. DOI: 10.1093/jnci/djv088.
39. Проект Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года. Дата публикации 26.06.2017 г. https://www.gnicpm.ru/UserFiles/Strategy_draft_26062017.pdf.

40. Gray J. M., Rasanayagam S., Engel C., Rizzo J. State of the evidence 2017: an update on the connection between breast cancer and the environment // *Environmental Health*. 2017; 16: 94. DOI: 10.1186/s12940-017-0287-4.
41. Parada H., Bradshaw P. T., Steck S. E. et al. Postdiagnosis Changes in Cigarette Smoking and Survival Following Breast Cancer // *JNCI cancer spectrum*. 2017; 1 (1): pxx001. DOI: 10.1093/jncics/pxx001.
42. Kawai M., Malone K. E., Tang M.-T. C., Li C. I. Active smoking and risk of estrogen receptor positive and triple-negative breast cancer among women 20–44 years of age // *Cancer*. 2014; 120 (7): 1026–1034. DOI: 10.1002/cncr.28402.
43. Butler E. N., Tse C.-K., Bell M. E., Conway K., Olshan A. F., Troester M. A. Active smoking and risk of Luminal and Basal-like breast cancer subtypes in the Carolina Breast Cancer Study // *Cancer causes & control: CCC*. 2016; 27 (6): 775–786. DOI: 10.1007/s10552-016-0754-1.
44. Jones M. E., Schoemaker M. J., Wright L. B., Ashworth A., Swerdlow A. J. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort // *Breast Cancer Res*. 2017, Nov 22; 19 (1): 118. DOI: 10.1186/s13058-017-0908-4.
45. Nyante S. J., Gierach G. L., Dallal C. M. et al. Cigarette smoking and postmenopausal breast cancer risk in a prospective cohort // *British Journal of Cancer*. 2014; 110 (9): 2339–2347. DOI: 10.1038/bjc.2014.132.
46. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации РАЭ, МЗ РФ // *Проблемы эндокринологии*. 2016, 4, с. 60–84. DOI: 10.14341/probl201662460–84.
47. Forman J. P., Giovannucci E., Holmes M. D. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension // *Hypertension*. 2007; 49: 1063–1069.
48. Shekarriz-Foumani R., Khodaie F. The correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D deficiency with risk of breast neoplasms: a systematic review // *Iran J Cancer Prev*. 2016; 9: e4469. DOI: 10.17795/ijcp-4469.
49. Kim J. S., Haule C. C., Kim J. H. et al. Association between Changes in Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Breast Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy // *Journal of Breast Cancer*. 2018; 21 (2): 134–141. DOI: 10.4048/jbc.2018.21.2.134.
50. Welsh J. Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer // *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Sep 15; 453: 88–95. DOI: 10.1016/j.mce.2017.04.026.
51. Sergeev I. N. Vitamin D and cellular Ca²⁺ signaling in breast cancer // *Anticancer Res*. 2012; 32: 299–302.
52. Iqbal M. U. N., Khan T. A. Association between vitamin D receptor (Cdx2, Fok1, Bsm1, Apa1, Bgl1, Taq1, and Poly (A)) gene polymorphism and breast cancer: a systematic review and meta-analysis // *Tumour Biol*. 2017; 39: 1010428317731280. DOI: 10.1177/1010428317731280.
53. Wang D., Vélez de-la-Paz O. I., Zhai J. X. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies // *Tumor Biol*. 2013, 34: 3509. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0929-2>.
54. Shekarriz-Foumani R., Khodaie F. The Correlation of Plasma 25-Hydroxyvitamin D Deficiency With Risk of Breast Neoplasms: A Systematic Review // *Iran J Cancer Prev*. 2016, Jun; 9 (3): e4469. DOI: 10.17795/ijcp-4469.
55. Stoll F., Akladios C. Y., Mathelin C. Vitamin D and breast cancer: is there a link? // *Gynecol Obstet Fertil*. 2013; 41: 242–50.
56. Ordóñez-Mena J. M., Schöttker B., Fedirko V., Jenab M. et al. Pre-diagnostic vitamin D concentrations and cancer risks in older individuals: an analysis of cohorts participating in the CHANCES consortium // *Eur J Epidemiol*. 2016 Mar; 31 (3): 311–23. DOI: 10.1007 / s10654-015-0040-7.
57. Welsh J. E. Vitamin D and Breast Cancer: Past and Present // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2018; 177: 15–20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.025>.
58. Chiriac V. F., Baban A., Dumitrascu D. L. Psychological stress and breast cancer incidence: a systematic review // *Clujul Med*. 2018; 91 (1): 18–26. DOI: 10.15386/cjmed-924.
59. Heikkilä K., Nyberg S. T., Theorell T., Fransson E. I., Alfredsson L., Bjorner J. B. et al. Work stress and risk of cancer: Meta-analysis of 5700 incident cancer events in 116,000 European men and women // *BMJ*. 2013; 346: f165.
60. Schoemaker M. J., Jones M. E., Wright L. B., Griffin J. et al. Psychological stress, adverse life events and breast cancer incidence: a cohort investigation in 106,000 women in the United Kingdom // *Breast Cancer Res*. 2016, Jul 15; 18 (1): 72. DOI: 10.1186/s13058-016-0733-1.
61. Sun H. L., Dong X. X., Cong Y. J., Gan Y. et al. Depression and the risk of breast cancer: A meta-analysis of cohort studies // *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 3233–3239.
62. Akyürek Ö., Akbal E., Güneş F. Increase in the risk of ST elevation myocardial infarction is associated with homocysteine level // *Arch Med Res*. 2014; 45: 501–506.
63. Wu Y., Huang Y., Hu Y., Zhong J. et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China // *Herz*. 2013; 38: 779–784.
64. Alam N., Khan H. I., Chowdhury A. W., Haque M. S. et al. Elevated serum homocysteine level has a positive correlation with serum cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction // *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2012; 38: 9–13.
65. Homocysteine Studies Collaboration Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA*. 2002; 288: 2015–2022.
66. Humphrey L. L., Fu R., Rogers K., Freeman M., Helfand M. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 1203–1212.
67. Robinson K. Low circulating folate and vitamin b6 concentrations risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease // *Circulation*. 1998. Vol. 97. P. 437–443.
68. Van Beynum I. M. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for ischemic stroke in children // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 2070–2072.

69. Virtanen J. K. Homocysteine as a risk factor for CVD mortality in men with other CVD risk factors: the kuopio ischaemic heart disease risk factors (KIHD) study // Intl. med. 2005. Vol. 257. P. 255–262.
70. Veeranna V., Zalawadiya S. K., Niraj A. et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk // J Am Coll Cardiol. 2011, Aug 30; 58 (10): 1025–1033.
71. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // J Am Med Assoc. 2002; 288: 2015–2022.
72. Wald D. S., Law M., Morris J. K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis // BMJ. 2002; 325: 1202–1208.
73. Kim Y. I. Folate and carcinogenesis: Evidence, mechanisms, and implications // J Nutr Biochem. 1999; 10: 66–88.
74. Blount B. C., Mack M. M., Wehr C. M., MacGregor J. T. et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: Implications for cancer and neural damage // Proc Natl Acad Sci USA. 1997; 94: 3290–3295.
75. Lin J., Lee I. M., Song Y., Cook N. R. et al. Plasma homocysteine and cysteine and risk of breast cancer in women // Cancer Res. 2010; 70, 2397–2405.
76. Lewis S. Yu., Harbor R. M., Harris R., Smith G. D. Meta-analyses of the observational and genetic associations of levels of homocysteine and breast cancer // J. Natl Cancer Inst. 2006. V. 98. № 22. P. 1607–1622.
77. Lissowska J., Gaudet M. M., Brinton L. A. et al. genetic polymorphisms in a single-carbon pathway of metabolism and the risk of breast cancer: a control study and a meta-analysis // Int. J. Cancer. V. 120. № 12. P. 2696–2703.
78. BrAvatara V. The controversial roles of methylene tetrahydro-polymorphisms of folate reductase and folic acid in the mammary gland of cancer disease // Int. J. Food. Sci. Nutr. 2015. V. 66. № 1. P. 43–49.
79. Babyshkina N., Malinovskaya E., Nazarenko M. et al. Effect of folate-associated SNP on clinical function, response to neoadjuvant treatment and survival in pre- and postmenopausal of the breast patients // Gene. 2013. V. 518. № 2. P. 397–404.
80. Ding X. P., Feng L., Ma L. MTHFR C677T polymorphisms and risk of ovarian cancer: meta-analysis. Asian Pacific J Cancer Prev. 2012. V. 13. № 8. P. 3937–3942.
81. Naushad S. M., Pavani A., Rupasri Y. et al. association of aberrations in a single-carbon metabolism, a molecular phenotype and cancer of breast cancer // Mol. Carcinog. 2012. V. 51. Appendix 1: E32–41.
82. Suzuki T., Matsuo K., Hirose K. et al. One-carbon metabolism polymorphisms associated with metabolism, and the risk of developing breast cancer // Carcinogenesis. V. 29. № 2. P. 356–362.

И. В. Друк^{*} 1, доктор медицинских наук, профессор

А. Р. Ибрагимова^{*}

М. Р. Ибрагимова^{*}

А. С. Лялюкова^{}**

И. М. Радюкова^{*}**, кандидат медицинских наук

О. Ю. Кореннова^{**}**, доктор медицинских наук

И. В. Ашвиц^{*}, кандидат медицинских наук

*** ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, Омск**

**** ФГБУ ЗСМЦ ФМБА РФ, Омск**

***** БУЗОО ООД, Омск**

****** БУЗОО ГККД, Омск**

¹ Контактная информация: drukinna@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания и первичный рак молочной железы: коморбидность и модифицируемые факторы риска/ И. В. Друк, А. Р. Ибрагимова, М. Р. Ибрагимова, А. С. Лялюкова, И. М. Радюкова, О. Ю. Кореннова, И. В. Ашвиц

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2019; Номера страниц в выпуске: 23-29

Теги: онкологическая патология, гипертензия, ожирение, гиперхолестеринемия