

Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Обзор литературы

Бочкарева Е. В.¹, Рожкова Н. И.^{2,3}, Бутина Е. К.¹, Ким И. В.¹, Молчанова О. В.¹, Микушин С. Ю.^{2,3}, Ипатов П. В.¹, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.

Москва; ²МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ "НМИЦ радиологии" Минздрава России. Москва;

³ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы". Москва, Россия

В мире ведется поиск новых простых и экономически доступных гендер-специфических маркеров для улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска у женщин. Целью настоящего обзора является анализ связи маммографической плотности (МП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Показано, что при низкой МП, т.е. высоком относительном содержании жира в молочной железе, наблюдается более высокая частота основных факторов риска ССЗ: артериальной гипертензии, гиперлипидемии, гипергликемии, избыточной массы тела, а также увеличение объема жировых депо, висцерального и эктопического жира. Низкая МП связана с более высоким 10-летним риском таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий, реваскуляризация, сердечная недостаточность, и может служить предиктором их развития. Включение МП в модель оценки риска ССЗ Framingham Risk Score повышает ее точность. Выявление низкой МП, как маркера высокого сердечно-сосудистого риска, позволяет использовать маммографию для раннего выявления и профилактики двух наиболее опасных заболеваний среди женского населения — рака молочной железы и ССЗ.

Ключевые слова: маммография, плотность молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 05/06-2024

Рецензия получена 15/07-2024

Принята к публикации 02/08-2024



Для цитирования: Бочкарева Е. В., Рожкова Н. И., Бутина Е. К., Ким И. В., Молчанова О. В., Микушин С. Ю., Ипатов П. В., Драпкина О. М. Маммографическая плотность молочной железы и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Обзор литературы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(8):4064. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4064. EDN HHWMOF

Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review

Bochkareva E. V.¹, Rozhkova N. I.^{2,3}, Butina E. K.¹, Kim I. V.¹, Molchanova O. V.¹, Mikushin S. Yu.^{2,3}, Ipatov P. V.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Herzen Moscow Oncology Research Institute — branch of the National Medical Research Center of Radiology. Moscow; ³Peoples' Friendship University of Russia. Moscow, Russia

The world is searching for new simple and economically available gender-specific markers to improve cardiovascular risk stratification in women. The aim of this review was to analyze the association of mammographic density (MD) with cardiovascular disease (CVD). In low MD, i.e., high relative mammary gland fat content, there is a higher incidence of the main risk factors for CVD: hypertension, hyperlipidemia, hyperglycemia, excess body weight, as well as an increase in the volume of fat depots, visceral and ectopic fat. Low MD is associated with a higher 10-year risk of adverse cardiovascular events such as coronary artery disease, stroke, peripheral arterial disease, revascularization, and heart failure, and may serve as a predictor of their development. Including MD in the Framingham Risk Score model improves its accuracy. Identification

of low MD, as a marker of high cardiovascular risk, allows the use of mammography for early detection and prevention of the two most dangerous diseases among the female population — breast cancer and CVD.

Keywords: mammography, breast density, cardiovascular diseases, risk factors.

Relationships and Activities: none.

Bochkareva E. V. ORCID: 0000-0003-0836-7539, Rozhkova N. I. ORCID: 0000-0003-0920-1549, Butina E. K. ORCID: 0000-0003-2960-7044, Kim I. V.* ORCID: 0000-0001-5122-4723, Molchanova O. V. ORCID: 0000-0003-3623-5752, Mikushin S. Yu. ORCID: 0000-0002-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: ivkimivkim@gmail.com

[Бочкарева Е. В. — д.м.н., руководитель лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-0836-7539, Рожкова Н. И. — д.м.н., профессор, зав. Национальным центром онкологии репродуктивных органов, профессор кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики, лучевой терапии, ORCID: 0000-0003-0920-1549, Бутина Е. К. — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-2960-7044, Ким И. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0001-5122-4723, Молчанова О. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории медикаментозной профилактики в первичном звене здравоохранения, ORCID: 0000-0003-3623-5752, Микушин С. Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии, доцент кафедры клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-3495-4895, Ипатов П. В. — д.м.н., профессор, г.н.с., в.н.с. научно-организационного отдела, ORCID: 0000-0001-7724-6429, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

3495-4895, Ipatov P. V. ORCID: 0000-0001-7724-6429, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: ivkimivkim@gmail.com

Received: 05/06-2024

Revision Received: 15/07-2024

Accepted: 02/08-2024

For citation: Bochkareva E. V., Rozhkova N. I., Butina E. K., Kim I. V., Molchanova O. V., Mikushin S. Yu., Ipatov P. V., Drapkina O. M. Mammographic breast density and cardiovascular disease in women. A literature review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(8):4064. doi: 10.15829/1728-8800-2024-4064. EDN HHWMOF

АГ — артериальная гипертензия, БНСС — большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие, ДИ — доверительный интервал, ЖТ — жировая ткань, МЖ — молочная железа, МП — маммографическая плотность, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ССС — сердечно-сосудистые события, АСР — American College of Radiology, BI-RADS — Breast Imaging Reporting and Dated System, FRS — Framingham Risk Score, HR — hazard ratio (отношение рисков), OR — odds ratio (отношение шансов).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- В мире ведется разработка подходов по использованию маммографии не только для диагностики рака молочной железы (МЖ), но и для определения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. В качестве одного из потенциальных маммографических маркеров сердечно-сосудистого риска в последние несколько лет рассматривается маммографическая плотность (МП) МЖ.
- МП МЖ зависит от относительного содержания жира в этом органе, при низкой МП МЖ преимущественно состоит из жировой ткани.

Что добавляют результаты исследования?

- Современные литературные данные свидетельствуют о том, что низкая МП связана с более высоким 10-летним риском серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ишемическая болезнь сердца, инсульт, заболевания периферических артерий, реваскуляризация, сердечная недостаточность).
- При низкой МП наблюдается более высокая частота основных факторов риска ССЗ, в т.ч. увеличение объема жировых депо, висцерального и эктопического жира.
- Включение МП в модель оценки риска ССЗ Framingham Risk Score повышает ее точность.

Key messages

What is already known about the subject?

- The world is developing approaches to using mammography not only for diagnosing breast cancer (BC), but also for determining the risk of cardiovascular disease (CVD) in women. In the last few years, mammographic breast density (MD) has been considered as one of the potential mammographic markers of cardiovascular risk.
- The MD depends on the relative fat content in this organ; with a low MD, the breast predominantly consists of adipose tissue.

What might this study add?

- Current literature suggests that low MD is associated with a higher 10-year risk of major adverse cardiovascular events (coronary artery disease, stroke, peripheral arterial disease, revascularization, heart failure).
- With low MD, there is a higher frequency of the main risk factors for CVD, including an increase in the volume of fat depots, visceral and ectopic fat.
- Including MD into the Framingham Risk Score model improves its accuracy.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти в женской популяции [1], но, к сожалению, службы здравоохранения до сих пор не располагают эффективными и действенными методологиями для проведения широкомасштабного скрининга этих заболеваний среди женщин, что приводит к недооценке уровня риска и позднему началу профилактических мероприятий [2, 3]. Ведется поиск новых подходов к повышению точности прогнозирования ССЗ у женщин, среди которых в последние годы активно обсуждается проблема использования с указанной

целью некоторых маммографических параметров. Накоплены многочисленные данные о связи легко выявляемого при маммографии кальциноза артерий молочной железы (МЖ) с высокой заболеваемостью и смертностью от ССЗ среди женского населения [4–6]. В самые последние годы появились сведения о том, что еще один маммографический показатель — плотность МЖ может служить суррогатным маркером риска ССЗ [7, 8]. Результаты этих исследований дают основания рассматривать маммографию в качестве инструмента для совместного скрининга рака МЖ и ССЗ в женской популяции. Преимуществом такого подхода является отсут-

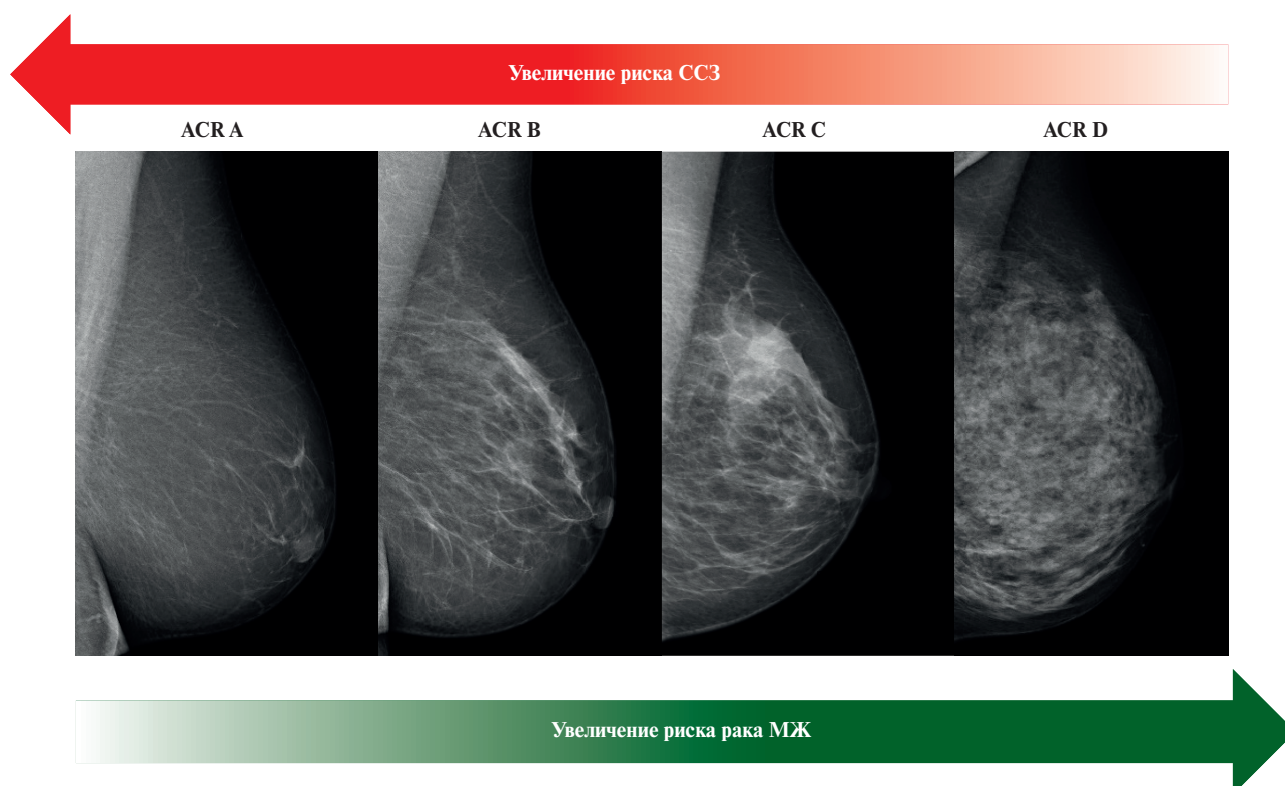


Рис. 1 Связь плотности МЖ (категории по ACR BI-RADS) с риском CC3 и рака МЖ.

Примечание: МЖ — молочная железа, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ACR — American College of Radiology, BI-RADS — Breast Imaging Reporting and Dated System, ACR A — жировая ткань, ACR B — небольшие зоны железистой ткани, ACR C — преимущественно железистая ткань, ACR D — железистая ткань.

ствие необходимости в дополнительных экономических затратах и увеличении лучевой нагрузки на пациента.

Цель обзора — проанализировать данные литературы о связи маммографической плотности (МП) МЖ с риском CC3 у женщин, включая патофизиологические механизмы и проблемы визуализации.

Методологические подходы

Представлен несистематический обзор по проблеме выявления связи МП МЖ с риском CC3 у женщин. Для достижения цели обзора проведен поиск оригинальных статей из баз данных PubMed и eLibrary без ограничения срока публикации. Поиск данных выполнен в марте 2024г по ключевым словам: маммография (mammography), плотность молочной железы (breast density), сердечно-сосудистые заболевания (cardiovascular diseases), сердечно-сосудистый риск (cardiovascular risk). Не включались публикации, содержащие сведения только о факторах риска CC3, без информации о конкретных заболеваниях. В результате поиска были найдены 4 оригинальные статьи, из которых 2 статьи содержали данные одномоментных исследований и 2 статьи — данные проспективных исследований. Помимо этого, в обзоре представлены первоисточники по вопросам оценки МП МЖ, связи этого показателя с объемом и распределением жи-

ровой ткани (ЖТ) в организме, патофизиологической роли висцеральной и эктопической ЖТ.

Результаты

МП обусловлена соотношением в МЖ железистой и ЖТ [9]. ЖТ, в отличие от железистой, рентгенологически прозрачна, поэтому чем выше доля ЖТ, тем меньше МП МЖ [10]. МП является признанным независимым фактором риска рака МЖ (рисунок 1). Действительно, у женщин с плотной МЖ риск развития рака МЖ > в 4 раза по сравнению с женщинами с невысокой плотностью МЖ [11]. Помимо этого, высокая МП является ограничением маммографии, снижающим ее чувствительность, поскольку оказывает маскирующий эффект при выявлении рака МЖ [12].

Плотность МЖ визуально оценивается и классифицируется рентгенологами в соответствии с различными системами оценки, среди которых наиболее распространенной является 4-категорийная шкала BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Dated System) Американской коллегии радиологов (American College of Radiology — ACR) [13]. По данной шкале в зависимости от соотношения ЖТ и железистой ткани выделяют 4 категории плотности МЖ: ACR A — МЖ практически полностью представлена ЖТ и имеет наименьшую МП (от 0 до 25%); ACR B — преимущественно состоит из ЖТ,

Таблица 1

Исследования по проблеме связи между МП МЖ с риском ССЗ

Исследование, год, ссылка, страна, дизайн, длительность наблюдения, название*	Пациенты (n), возраст, лет, критерии исключения	Методы		Основные результаты и выводы
		Определение МП	Стандартизация	
Тран TX, et al., 2023 [16], Республика Корея, Ретроспективное когортное, 10,9 лет	n=4268578, 52,5±8,3 лет, без ИБС, инсульта, онкологических заболеваний	Визуально, ACR [13]	По компонентам FRS†	В общей популяции женщины с МП категории ACR A имели наиболее высокий кумулятивный инцидент ССЗ за весь период наблюдения (p<0,001). Женщины с менее плотной МЖ по сравнению с женщинами с наиболее плотной МЖ (ACR D), имели более высокий риск ССЗ: HR (95% ДИ) составило, соответственно, при МП категории C — 1,12 (1,09-1,14), категории B — 1,19 (1,17-1,22), категории A — 1,29 (1,26-1,32). Добавление категории МП к FRS сопровождалось увеличением NRI на 7,15%; 95% ДИ: 6,85-7,69 (p<0,001). Наибольшим показателем NRI был в группе низкого сердечно-сосудистого риска. Резюме: МП МЖ является независимым предиктором возникновения ССЗ среди женщин. Добавление МП МЖ к FRS повышает точность прогноза ССЗ, особенно у лиц с низким риском.
Al-Mohaisen M, et al., 2022 [17], Саудовская Аравия, Одномоментное	n=1406, 53,8 лет, без рака МЖ	Визуально, ACR	Возраст, ИМТ, статус ожирения	При МП наиболее низкой категории ACR A по сравнению с ACR B, C, D чаще встречалась АГ: 56,1 vs 46,3; 30,8; 20,6%; СД: 43,6 vs 37,9; 27,6; 9,3%; гиперхолестеринемия (ХС >4,9 ммоль/л): 65,4 vs 51,7; 42,2; 32,0%; имелись более высокий ИМТ: 34,5 vs 33,5; 30,9; 26,8 кг/м² и уровень триглицеридемии (p<0,001 для всех показателей). При ACR A вероятность наличия гиперхолестеринемии увеличивается в 1,6 раза (OR=1,60; 95% ДИ: 1,00-2,54, p=0,048). При сочетании "ожирения с ACR A" вероятность АГ увеличивается > чем в 5 раз: OR=5,37; 95% ДИ 2,77-10,43 (p<0,001) Резюме: Низкая плотность МЖ (ACR A) ассоциирована с увеличением ИМТ и имеет такой же характер связи с факторами риска ССЗ, что и ожирение. Предлагается рассматривать МП категории ACR A, как новый <i>неантропометрический</i> индекс/маркер ожирения или нарушенного распределения жира в организме.
Sardu C, et al., 2021 [18], Италия, Проспективное, 10 лет, BRECARD	n=3272, 47,4±4,2 лет, отобрано методом PSM из 16763 чел. по 818 чел. категорий ACR A-D, без менопаузы, ССЗ/ЦВЗ, хронических воспалительных, онкологических, неопластических заболеваний, кальциноз артерий МЖ	Компьютеризированный планиметрический метод расчета плотности МЖ в % с последующим определением категории ACR	ИМТ, отношение окружности талии/бедер, СД, гиперлипидемия, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, курение, ЧСС, фоликулоstimулирующий гормон, маркеры воспаления	Частота БНСС в группе ACR A составила 19,6% и была выше, чем женщин с ACR B — 7,6%; ACR C — 3,3%; ACR D — 2% (p<0,05 для всех показателей). Наличие до наступления менопаузы ACR A ассоциируется с более высокой 10-летней вероятностью БНСС: HR=3,234; 95% ДИ: 1,259-7,889 (p=0,004). Женщины с ACR A имели более высокий 10-летний кумулятивный риск БНСС: $\chi^2=225,28$ (p<0,01) (лог-ранговый тест Мантелла-Кокса). Женщины с ACR A имели более высокий ИМТ, отношение окружности талии/бедер, среди них чаще выявлялась дислипидемия, АГ, СД или предиабет, курение; маркеры воспаления; более низкий уровень эстрадиола, фоликулоstimулирующего гормона (p<0,05 для всех показателей). Резюме: Женщины в пременопаузе с МП МЖ ACR A имеют более высокий риск БНСС, чем женщины с более плотной МЖ. Авторы рекомендуют проводить маммографию женщинам с избыточным весом для определения плотности МЖ с целью прогнозирования вероятности БНСС.

Таблица 1. Продолжение

Исследование, год, ссылка, страна, дизайн, длительность наблюдения, название*	Пациенты (n), возраст, лет, критерии исключения	Методы		Основные результаты и выводы
		Определение МП	Стандартизация	
Grassman F, et al., 2021 [19], Швеция.	n=57867, 55,6 лет,	Автоматическое определение плотности МЖ в % по методу STRATUS [20]	Возраст, курение, ИМТ, липид-снижающие, антигипертензивные, гормональные, контрацептивные препараты, физическая активность, алкоголь, возраст первых родов, менопауза, образование	Изучена связь МП МЖ с наличием и исходами кардиометаболических заболеваний, коды по МКБ-10: I20-I25 (ИБС), I34, I52.0 (другие болезни сердца). При наибольшей МП МЖ риск кардиометаболической смерти был ниже по сравнению с группами с меньшей МП: HR=0,64 (95% ДИ: 0,46-0,90) (p=0,010). Высокая исходная МП связана с более низкой вероятностью новых случаев СД — OR=0,67 (95% ДИ: 0,52-0,85), АГ — OR=0,85; 95% ДИ: 0,78-0,94; неспецифической боли в груди — OR=0,88; 95% ДИ: 0,81-0,97; заболеваний периферических артерий — OR=0,70; 95% ДИ: 0,56-0,88 (p<0,01 для всех показателей). Резюме: Мамографические особенности МЖ могут быть новым и доступным инструментом для оценки кардиометаболического здоровья женщин, проходящих маммографический скрининг.

Примечание: * — при наличии, † — компоненты FRS: возраст, ИМТ, систолическое и диастолическое артериальное давление, холестерин общий и липопротеинов высокой плотности, глюкоза, антигипертензивная, липид-снижающая терапия, курение. АГ — артериальная гипертония, БНСС — большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических артерий, инсульт/транзиторная ишемическая атака, реваскуляризация, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний), ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МЖ — молочная железа, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, МП — маммографическая плотность, СД — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, АCR — American College of Radiology, FRS — Framingham Risk Score, HR — hazard ratio (отношение рисков), NRI — Net Reclassification Improvement, OR — odds ratio (отношение шансов), PSM — Propensity Score Matching, BRECARD — BREast Density in Premenopausal Women is Predictive of Cardiovascular Outcomes at 10 Years of Follow-up, KARMA — The Karolinska Mammography Project for Risk Prediction of Breast Cancer.

есть небольшие зоны железистой ткани (25-50%), ACR C — преимущественно состоит из железистой ткани (50-75%), ACR D — очень плотная МЖ, практически полностью состоит из железистой ткани и имеет самую высокую плотность (>75%) (рисунки 1). Реже применяются также 6-категорийная шкала Бойда (Boyd NF) [14] и 5-категорийная система Табара (Tabar L) [15].

К настоящему времени известно 4 крупных исследования по сопоставлению МП МЖ с риском ССЗ [16-19] (таблица 1).

Наиболее крупное по числу наблюдений исследование Tran TXM, et al. (2023) [16], выполненное на основе Национальной базы данных медицинской информации Национальной службы медицинского страхования Республики Корея, охватывает 4268578 женщин ≥40 лет, прошедших скрининговую маммографию (популяционный скрининг рака МЖ) в 2009-2010гг, с последующим наблюдением до 2020г (таблица 1). Параметры МП МЖ по BI-RADS были сопоставлены с уровнем сердечно-сосудистого риска (ССР) по Фремингемской шкале риска (Framingham Risk Score, FRS) и 10-летним инцидентом сердечно-сосудистых событий (ССС), включающим ишемическую болезнь сердца, цереброваскулярную болезнь, заболевания периферических артерий, сердечную недостаточность. Оказалось, что в группе женщин с высоким ССР МП категории ACR A (МЖ, состоящая преимущественно из ЖТ) встречалась достоверно чаще, чем в группах умеренного и низкого риска: 51,0, 49,2 и 23,2%, соответственно. Всего за период наблюдения (в среднем, 10,9 лет) зарегистрировано 135475 СССР, при этом, чем ниже была МП на начальном этапе наблюдения, тем выше был риск неблагоприятных исходов. По сравнению с группой женщин с чрезвычайно плотной МЖ (МП категории ACR D), отношение рисков (hazard ratio — HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) развития СССР составило при МП категории ACR C — 1,12 (1,09-1,14), при МП категории ACR B — 1,19 (1,17-1,22) и МП категории ACR A (МЖ преимущественно состоит из ЖТ) — 1,29 (1,26-1,32), соответственно.

Добавление категории МП МЖ к FRS показало увеличение индекса улучшения реклассификации (Net Reclassification Improvement — NRI) на 7,15%; 95% ДИ: 6,85-7,69 (p<0,001), при этом наиболее значимое улучшение реклассификации было отмечено в группе низкого ССР. В работе делается заключение, что МП МЖ является независимым предиктором возникновения ССЗ среди женщин.

В одномоментном исследовании [17], включающем значительную по численности группу женщин (n=1406), установлена связь низкой плотности МЖ с наличием артериальной гипертонии (АГ), а также с увеличением частоты факторов риска ССЗ — гиперхолестеринемии (уровень хо-

лестерина $\geq 4,9$ ммоль/л), сахарного диабета (СД), избыточной массы тела, с более высоким уровнем триглицеридов в крови ($p < 0,001$ для всех факторов) (таблица 1). У женщин с ожирением и наличием МП категории ACR A наблюдалось 5-кратное увеличение риска АГ: отношение шансов (odds ratio, OR)=5,37; 95% ДИ: 2,77-10,43 ($p < 0,001$). Поскольку низкая плотность МЖ была связана с увеличением индекса массы тела и при этом имела аналогичный ожирению характер связи с другими факторами риска ССЗ, авторы предлагают рассматривать МП категории ACR A как новый *неантропометрический* индекс/маркер ожирения или нарушенного распределения жира в организме.

Наиболее убедительная доказательная база, подтверждающая целесообразность использования показателя МП МЖ в качестве предиктора ССЗ, представлена в многоцентровом методически четко спланированном исследовании BRECARD (BREast Density in Premenopausal Women is Predictive of CARDiovascular Outcomes at 10 Years of Follow-up) [18], включающем большую когорту женщин ($n=3272$), не имеющих менопаузы на начальном этапе наблюдения, и сформированную методом Propensity Score Matching из 4-х подгрупп, равных по численности (по $n=818$), женщин с категорией МП ACR A, B, C и D (таблица 1). Длительность проспективного наблюдения составила 10 лет.

Показано, что у женщин, имеющих до наступления менопаузы наименее плотную МЖ (МП категории ACR A), т.е. практически полностью состоящую из ЖТ, 10-летняя частота больших неблагоприятных ССС (БНСС) составила 19,6%, что в несколько раз превышало этот показатель у женщин с более плотной МЖ: 7,6, 3,3 и 2% для МП категорий ACR B, C и D, соответственно ($p < 0,05$). Наличие до наступления менопаузы МП категории ACR A ассоциировалось с 3-кратным увеличением 10-летнего риска БНСС: HR=3,234; 95% ДИ: 1,259-7,889 ($p=0,004$).

На начальном этапе наблюдения у женщин с МП категории ACR A имелись также: более высокая частота факторов риска ССЗ — повышенное артериальное давление, дислипидемия, СД 2 типа, предиабет, курение; глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), маркеров воспаления (лейкоциты, гранулоциты, С-реактивный белок, интерлейкин-1, 6, фактор некроза опухоли альфа); более низкий уровень гормонов репродуктивной системы — эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона ($p < 0,05$ для всех показателей), что указывает на связь низкой плотности (параметров плотности) МЖ с основными патогенетическими механизмами ССЗ. Наличие высокого риска БНСС у женщин с преимущественно "жировой грудью" обосновывает, по мнению авторов, возможность использования маммографии вне рамок онкомаммоскрининга, со специальной целью — для прогнозирования

риска БНСС у женщин с избыточным весом в зависимости от категории МП.

В проспективном исследовании [19], включающем большую когорту женщин, прошедших скрининговую маммографию и не имеющих на начальном этапе рака и пластических операций на МЖ ($n=57867$), изучена связь МП с развитием кардиометаболических заболеваний в соответствии с кодами международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): I20-I25 (ишемическая болезнь сердца), I34, I52.0 (другие болезни сердца). В отличие от исследований [16-18], в данной скрининговой программе определяли относительную вероятность развития ССЗ у женщин с наиболее плотной МЖ (МП категории ACR D) по сравнению с женщинами, имеющими менее плотную МЖ (категории ACR A, B, C). Высокая МП была связана с более низкой вероятностью смерти от кардиометаболических заболеваний: HR=0,64 (95% ДИ: 0,46-0,90) ($p=0,010$), а также с более низкой вероятностью новых случаев (низким инцидентом) АГ, заболеваний периферических артерий, СД 2 типа и неспецифических болей в грудной клетке ($p < 0,01$ для всех показателей).

Таким образом, в исследовании [19] был выявлен такой же характер связи между плотностью МЖ, как и в других исследованиях по данной проблеме [16-18, 20]: более высокий риск ССЗ наблюдался при низкой МП и наименьший риск ССЗ — у женщин с плотной МЖ.

В исследовании Grassmann F, et al. [19] парадоксальной находкой явилась более высокая частота нарушений ритма сердца у женщин с наиболее плотной МЖ: OR=1,19 ($p < 0,01$). Потенциальным объяснением этой связи может быть частый прием в период менопаузы женщинами с плотной МЖ гормон-заместительной терапии [21], повышающей риск аритмий [22].

Связь более высокого риска ССЗ с низкой плотностью МЖ, т.е. с преобладанием объема ЖТ над железистой в структуре данного органа, может быть обусловлена несколькими патогенетическими механизмами. Так, уменьшение с возрастом плотности ("старение") ткани МЖ, особенно при переходе к менопаузе, является следствием общего биологического процесса — снижения уровня циркулирующих половых гормонов [23], приводящего к дольковой инволюции, постепенному уменьшению площади протокового эпителия и, как следствие, к уменьшению объема плотной железистой ткани [24, 25]. Параллельно с этим вызванное менопаузой снижение уровня гормонов репродуктивной системы приводит к сосудистой дисфункции и нарушениям липидного обмена, оказывая негативное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы [26].

Установлена связь низкой МП МЖ с увеличением объема жировых депо и распределением жира в организме. Имеется выраженная положительная

корреляция между неплотной МЖ, обусловленной преобладанием ЖТ, и индексом массы тела [27], а также с гиноидным типом ожирения у молодых женщин [28].

Особенно важно, что объем ЖТ в МЖ и низкая МП положительно коррелируют с объемом не только подкожного, но также эктопического и висцерального жира [29, 30]. При этом необходимо учитывать, что избыточное накопление жира в висцеральных депо (висцеральное ожирение), является наиболее значимым фактором, определяющим негативное влияние ожирения на здоровье человека [31]. Висцеральное ожирение приводит к нарушениям метаболизма печени: снижению связывания инсулина, увеличению продукции липопротеинов, богатых триглицеридами, и выработки глюкозы в печени [32]. Избыток висцерального жира сопровождается увеличением продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа и интерлейкин-6) и сниженным образованием защитного адипокина адипонектина — антиатерогенного, антидиабетического и противовоспалительного белка [33]. В целом, увеличение объема висцеральной ЖТ связано с хроническим вялотекущим воспалением и нарушением регуляции эндокринной и иммунной системы, что приводит к инсулинорезистентности, протромботическому и провоспалительному состоянию, приводящим к повреждению эндотелия, развитию атеросклероза и, следовательно, к возникновению и прогрессированию ССЗ [34, 35].

Высказывается предположение [18], что большой объем ЖТ в МЖ, по аналогии с висцеральным жиром, может обладать метаболической активностью, и благодаря этому механизму являться специфическим для женщин независимым патогенетическим фактором развития ССЗ, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, представленные крупные исследования показали, что повышенное содержание жира в МЖ, оцениваемое по показателю МП, имеет патогенетическую связь с ССЗ и может служить предиктором их развития (рисунок 1). На примере FRS показано, что включение плотности МЖ в модель оценки риска ССЗ повышает её прогностическую точность [16], особенно в группе низкого ССР. Эти данные имеют важное практическое значение для совершенствования инструментов прогнозирования ССЗ у женщин, поскольку недооценка уровня риска среди женского населения является серьезной про-

блемой для профилактической кардиологии и клинической медицины.

Важный организационно-методический аспект использования МП в качестве маркера риска ССЗ — необходимость внедрения в скрининговые программы методов автоматического определения этого показателя на основе технологий искусственного интеллекта, поскольку оценка плотности МЖ в высшей степени субъективна и зависит от опыта и привычек рентгенологов, что приводит к существенной межоператорской вариабельности получаемых данных [36, 37]. Уже разработан ряд полностью автоматизированных программ, которые могут применяться в качестве дополнений к маммографическим системам, и обеспечивать надежную и воспроизводимую оценку этого показателя [38, 39].

В настоящее время при проведении маммографии показатель МП обычно учитывается только как фактор риска для рака МЖ, а кальциноз артерий МЖ вообще рассматривается как случайная доброкачественная находка, редко упоминаемая во врачебном заключении. Вместе с тем, эти два биомаркера, определяемые с помощью маммографии, могут быть использованы для улучшения стратификации ССР, что особенно важно у женщин в период до наступления менопаузы, и исследования в этом направлении должны быть продолжены. Использование этих маркеров открывает новые возможности для разработки методологии проведения популяционного скрининга ССЗ среди женщин; в связи с этим следует добиваться систематического и стандартизированного представления информации о МП и кальцинозе артерий МЖ, как части рутинной интерпретации данных маммографии.

Заключение

Результаты представленных исследований демонстрируют новые аспекты использования маммографии как скрининговой методики, а также большой потенциал научно-практического сотрудничества между кардиологами и специалистами по визуализации МЖ в области профилактики и лечения двух наиболее распространенных и опасных заболеваний среди женского населения — рака МЖ и ССЗ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. Eur Heart J. 2019;20(41):12-85. doi:10.1093/eurheartj/ehz859.
2. DeFilippis AP, Young R, Carrubba CJ, et al. An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort. Ann Intern Med. 2015;162:266-75. doi:10.7326/M14-1281.
3. Koh TJW, Tan HJH, Ravi PRJ, Sng JWZ, et al. Association Between Breast Arterial Calcifications and Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2023; 39(12):1941-50. doi:10.1016/j.cjca.2023.07.024.
4. Bochkareva EV, Butina EK, Bayramkulova NK, et al. Association of breast arterial calcification and carotid atherosclerosis as a marker of cardiovascular risk. Rational Pharmacotherapy in Cardiology.

- 2023;19(5):435-43. (In Russ.) Бочкарева Е. В., Бутина Е. К., Байрамкулова Н. Х. и др. Ассоциация кальциноза артерий молочной железы и атеросклероза сонных артерий — маркера сердечно-сосудистого риска. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2023;19(5):435-43. doi:10.20996/1819-6446-2023-2950.
5. Amin NP, Martin SS, Blaha MJ, et al. Headed in the right direction but at risk for miscalculation: a critical appraisal of the 2013 ACC/AHA risk assessment guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63:2789-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.0102-7.
6. Lee SC, Phillips M, Bellinge J, et al. Is breast arterial calcification associated with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0236598. doi:10.1371/journal.pone.0236598.
7. Margolies LR. Mammography, Breast Density, and Major Adverse Cardiac Events: Potential Buy-One-Get-One-Free Lifesaving Bonus Finding. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):439-41. doi:10.1016/j.jcmg.2020.09.008.
8. Magni V, Capra D, Cozzi A, et al. Mammography biomarkers of cardiovascular and musculoskeletal health: A review. *Maturitas*. 2023;167:75-81. doi:10.1016/j.maturitas.2022.10.001.
9. Pettersson A, Graff RE, Ursin G, et al. Mammographic density phenotypes and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(5):dju078. doi: 10.1093/jnci/dju078.
10. Nazari SS, Mukherjee P. An overview of mammographic density and its association with breast cancer. *Breast Cancer*. 2018; 25(3):259-67. doi:10.1007/s12282-018-0857-5.
11. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(6):1159-69. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0034.
12. Freer PE. Mammographic breast density: impact on breast cancer risk and implications for screening. *Radiographics*. 2015; 35(2):302-15. doi:10.1148/rg.352140106.
13. Sickles EA, D'Orsi CJ, Bassett LW. ACR BI-RADS® Mammography. ACR BI-RADS® Atlas, 5th, American College of Radiology, Reston, VA, USA, 2013. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Bi-Rads>.
14. Boyd NF, Byng JW, Jong RA, et al. Quantitative classification of mammographic densities and breast cancer risk: results from the Canadian National Breast Screening Study. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(9):670-5. doi:10.1093/jnci/87.9.670.
15. Gram IT, Funkhouser E, Tabár L. The Tabár classification of mammographic parenchymal patterns. *Eur J Radiol*. 1997;24(2): 131-6. doi:10.1016/s0720-048x(96)01138-2.
16. Tran TXM, Chang Y, Kim S, et al. Mammographic breast density and cardiovascular disease risk in women. *Atherosclerosis*. 2023;387:117392. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.117392.
17. Al-Mohaissen M, Alkhedeiri A, Al-Madani O, et al. Association of mammographic density and benign breast calcifications individually or combined with hypertension, diabetes, and hypercholesterolemia in women ≥40 years of age: a retrospective study. *J Investig Med*. 2022;70(5):1308-15. doi:10.1136/jim-2021-002296.
18. Sardu C, Gatta G, Pieretti G, et al. Pre-Menopausal Breast Fat Density Might Predict MACE During 10 Years of Follow-Up: The BRECARD Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(2):426-38. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.028.
19. Grassmann F, Yang H, Eriksson M, et al. Mammographic features are associated with cardiometabolic disease risk and mortality. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3361-70. doi:10.1093/eurheartj/ehab502.
20. Eriksson M, Li J, Leifland K, et al. A comprehensive tool for measuring mammographic density changes over time. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;169(2):371-9. doi:10.1007/s10549-018-4690-5.
21. Azam S, Lange T, Huynh S, et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control*. 2018;29(6):495-505. doi:10.1007/s10552-018-1033-0.
22. Barber M, Nguyen LS, Wassermann J, et al. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):878-94. doi:10.1093/cvr/cvz020.
23. Burton A, Maskarinec G, Perez-Gomez B, et al. Mammographic density and ageing: A collaborative pooled analysis of cross-sectional data from 22 countries worldwide. *PLoS Med*. 2017;14(6):e1002335. doi:10.1371/journal.pmed.1002335.
24. Henson DE, Tarone RE, Nsouli H. Lobular involution: the physiological prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98(22):1589-90. doi:10.1093/jnci/djj454.
25. Boyd NF, Stone J, Martin LJ, et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer*. 2002;87(8): 876-82. doi:10.1038/sj.bjc.6600537.
26. Maas AHEM, Rosano G, Cifkova R, et al. Cardiovascular health after menopause transition, pregnancy disorders, and other gynaecologic conditions: a consensus document from European cardiologists, gynaecologists, and endocrinologists. *Eur Heart J*. 2021;42(10):967-84. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1044.
27. Hudson S, Vik Hjerkind K, Vinnicombe S, et al. Adjusting for BMI in analyses of volumetric mammographic density and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):156. doi:10.1186/s13058-018-1078-8.
28. Dorgan JF, Klifa C, Shepherd JA, et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res*. 2012;14(4):R107. doi:10.1186/bcr3228.
29. Schautz B, Later W, Heller M, et al. Associations between breast adipose tissue, body fat distribution and cardiometabolic risk in women: cross-sectional data and weight-loss intervention. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(7):784-90. doi:10.1038/ejcn.2011.35.
30. Janiszewski PM, Saunders TJ, Ross R. Breast volume is an independent predictor of visceral and ectopic fat in premenopausal women. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(6):1183-7. doi:10.1038/oby.2009.336.
31. Neeland IJ, Ross R, Després JP, et al. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715-25. doi:10.1016/S2213-8587(19)30084-1.
32. Neeland IJ, Hughes C, Ayers CR, et al. Effects of visceral adiposity on glycerol pathways in gluconeogenesis. *Metabolism*. 2017;67:80-9. doi:10.1016/j.metabol.2016.11.008.
33. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
34. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126(10):1301-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
35. Manrique-Acevedo C, Chinnakotla B, Padilla J, et al. Obesity and cardiovascular disease in women. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(6): 1210-26. doi:10.1038/s41366-020-0548-0.
36. Ooms EA, Zonderland HM, Eijkemans MJ, et al. Mammography: interobserver variability in breast density assessment. *Breast*. 2007;16(6):568-76. doi:10.1016/j.breast.2007.04.007.
37. Alomaim W, O'Leary D, Ryan J, et al. Variability of Breast Density Classification Between US and UK Radiologists. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019;50(1):53-61. doi:10.1016/j.jmir.2018.11.002.
38. Lehman CD, Yala A, Schuster T, et al. Mammographic Breast Density Assessment Using Deep Learning: Clinical Implementation. *Radiology*. 2019;290(1):52-8. doi:10.1148/radiol.2018180694.
39. Magni V, Interlenghi M, Cozzi A, et al. Development and Validation of an AI-driven Mammographic Breast Density Classification Tool Based on Radiologist Consensus. *Radiology. Artif Intell*. 2022;4(2):e210199. doi:10.1148/ryai.210199.