

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие (<i>Каприн А.Д., Рожкова Н.И.</i>)	7
Участники издания	9
Методология создания и программа обеспечения качества	14
Список сокращений и условных обозначений	17
РАЗДЕЛ I. Общие сведения	19
Введение (<i>Рожкова Н.И.</i>).....	21
Глава 1. Клиническая эпидемиология и первичная профилактика заболеваний молочной железы (<i>Рожкова Н.И., Киселев В.И., Семикопенко В.А., Хайленко В.А., Нелюбина Л.А., Муйжнек Е.Л.</i>).....	23
Общие сведения о необходимости первичной профилактики заболеваний молочных желез	25
Социологическое исследование о необходимости систематического обследования женщин	26
Виды профилактики	29
Молекулярно-генетические механизмы наследственной предрасположенности к раку молочной железы и генетические мутации	30
Эпидемиология рака молочной железы и стратегии снижения риска заболевания.....	41
РАЗДЕЛ II. Диагностика	65
Глава 2. Скрининговые методы исследования молочной железы (<i>Рожкова Н.И., Семикопенко В.А., Киреева М.Н.</i>).....	67
Методы отбора женщин в группу риска	67
Клиническое обследование	72
Глава 3. Лучевые методы исследования (<i>Рожкова Н.И., Дабагов А.Р., Бурдина И.И., Запирова С.Б., Прокопенко С.П., Якобс О.Э., Мазо М.Л.</i>).....	73
Маммография.....	74
Другие рентгенологические методики исследования молочных желез	78
Глава 4. Технологии ультразвукового исследования (<i>Зубарев А.В., Мазо М.Л., Якобс О.Э., Микушин С.Ю., Рожкова Н.И.</i>)	86
Цветовое доплеровское картирование.....	87
Энергетическое доплеровское картирование.....	87
Нативное контрастирование	88
Контрастное усиление	88
Контрастные гармоники	89
Динамическая контрастная эхография.....	89
Трехмерные изображения.....	90
Соноэластография	90
Методика радиальной протоковой эхографии	91
Автоматизированная система объемного ультразвукового сканирования молочных желез	92
Применение высокочастотных датчиков и специальных компьютерных программ обработки изображений.....	94
Глава 5. Магнитно-резонансная томография и спектроскопия, скинтимаммография, позитронно-эмиссионная томография, лазерная маммография при заболеваниях молочной железы.....	99
Рентгеновская компьютерная томография	99

Магнитно-резонансная томография при заболеваниях молочных желез (<i>Панов В.О.</i>).....	100
Магнитно-резонансная спектроскопия при заболеваниях молочных желез (<i>Меладзе Н.В.</i>)	122
Сцинтимammoграфия (<i>Рожкова Н.И.</i>).....	124
Позитронная эмиссионная томография	125
Лазерная маммография.....	126
Глава 6. Инвазивные технологии в маммологии	
(<i>Рожкова Н.И., Прокопенко С.П.</i>)	129
Инвазивные методики без применения контрастных препаратов.....	129
Инвазивные методики с использованием контрастных веществ	144
Глава 7. Организация обследования молочной железы (структура кабинетов, предназначенных для скрининга и лучевой диагностики заболеваний молочной железы, таблицы технического оснащения)	
(<i>Рожкова Н.И., Якобс О.Э.</i>)	153
Порядок раннего выявления заболеваний молочной железы в смотровых кабинетах амбулаторий, поликлиник, женских консультаций	153
Организация деятельности кабинета бездозовой лучевой диагностики заболеваний молочной железы	154
Организация деятельности рентгеномаммографического кабинета общего назначения.....	156
Организация деятельности рентгенооперационного блока рентгеномаммографического кабинета.....	160
Организация деятельности кабинета ультразвуковой диагностики заболеваний молочной железы	162
Организация деятельности сонооперационного блока	162
Примерные расчетные нормы времени врача на исследование молочной железы с помощью инвазивных и неинвазивных лучевых методов.....	164
Положение о медицинском электронном архиве материалов рентгеномаммографического кабинета и порядок его деятельности	165
Глава 8. Технические средства, приемники изображения, режимы экспонирования, радиационная безопасность, информационные технологии....	167
Требования к помещению (<i>Якобс О.Э.</i>)	167
Радиационная безопасность при обследовании молочной железы (<i>Ставицкий Р.В.</i>)	169
Классические приемники изображения (кассеты, экраны, пленки) и фотообработка маммографических пленок (<i>Рюдигер Ю.</i>)	170
Компьютеризация рентгенологических исследований на основе современных медицинских информационных систем (<i>Дабагов А.Р.</i>)	172
Функциональность и интеграция	175
Методики и технологии обработки радиологической информации.....	176
Компьютеризованная диагностика и SmartCAD: новые принципы построения	178
Радиологические комплексы и их интеграция	179
Новые направления развития медицинской информационной системы. Конвергентные архитектуры и «облака» в современной медицинской информатике	181

Глава 9. Обследование молочных желез. Диагностические алгоритмы. Классификация системы документирования и обработки маммографических изображений (Рожкова Н.И.)	183
Глава 10. Морфологическая диагностика опухолей молочной железы (Волженко Н.Н.)	192
Глава 11. Лабораторные методы исследования (Боженко В.К., Кудинова Е.А., Троценко И.Д.)	209
Общеклинические методы анализа	209
Молекулярные маркёры при раке молочной железы	217
Глава 12. Неизмененные молочные железы в рентгенологическом и ультразвуковом изображении (Рожкова Н.И.)	239
Глава 13. Основные синдромы. Заболевания молочной железы (Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., Запирова С.Б., Бурдина И.И., Якобс О.Э., Мазо М.Л., Шевченко С.А.)	245
Синдром узлового образования в молочной железе	245
Синдром диффузных изменений в молочной железе	269
Синдром втянутого соска	275
Синдром непальпируемого образования в молочной железе	278
Синдром оперированной молочной железы	284
Синдром оставшейся молочной железы	284
Синдром отеочной молочной железы	288
Синдром патологической секреции из соска молочной железы	290
Синдром увеличения молочной железы у мужчин	298
Синдром узлового образования в подмышечной области	300
РАЗДЕЛ III. Лечение и реабилитация	309
Глава 14. Современные варианты лечения доброкачественных заболеваний. Вторичная профилактика заболеваний молочной железы (Рожкова Н.И., Бурдина И.И., Муйжнек Е.Л., Киселев В.И.)	311
Клиническая картина	314
Лечение	315
Глава 15. Хирургическое лечение рака молочной железы (Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Ермощенкова М.В., Сухотько А.С.)	330
Классификация TNM рака молочной железы. Обзор изменений 7-го издания «Руководства по TNM-классификации стадий злокачественных опухолей» и «Справочника» AJCC (Зикиряходжаев А.Д., Сухотько А.С., Ермощенкова М.В.)	330
Регионарная лимфаденэктомия (Сарибекян Э.К., Зикиряходжаев А.Д.)	341
Стандартные операции при раке молочной железы (Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К.)	342
Онкопластические резекции при раке молочной железы (Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В.)	346
Одномоментные реконструктивно-пластические операции при раке молочной железы (Зикиряходжаев А.Д., Ермощенкова М.В.)	358
Проблема симметрии в реконструкции молочной железы	374
Глава 16. Лучевая терапия при раке молочной железы (Хмелевский Е.В.)	375
Потребность в лучевой терапии при раке молочной железы	375
Радиобиологические особенности рака молочной железы	375
Лучевая терапия при органосохраняющем лечении раннего рака молочной железы	376

Лучевая терапия в сочетании с мастэктомией при II–III стадии рака молочной железы	381
Консервативное лечение неоперабельного рака молочной железы	382
Лучевая терапия рецидивов рака молочной железы	384
Постлучевые повреждения при раке молочной железы.....	385
Перспективные направления совершенствования лучевой терапии рака молочной железы	387
Глава 17. Лекарственное лечение рака молочной железы (Добровольская Н.Ю., Возный Э.К., Понкратова Ю.А.)	391
Неoadъювантная системная лекарственная терапия	393
Адъювантное системное лечение.....	398
Лечение метастатического рака молочной железы.....	411
Глава 18. Сочетание рака молочной железы со злокачественными новообразованиями различных локализаций (первично-множественный рак молочной железы) (Борисов В.И., Гуров С.Н., Понкратова Ю.А.).....	436
Рак молочной железы как одна из первично-множественных опухолей	436
Принципы лечения первично-множественных злокачественных новообразований.....	442
Двусторонний первично-множественный рак молочных желез	443
Первично-множественный рак молочной железы и женских половых органов	445
Первично-множественный рак молочной и щитовидной желез.....	449
Рак молочной железы и опухоли желудочно-кишечного тракта	451
Глава 19. Реабилитация (третичная профилактика) (Кондаков А.В., Рожкова Н.И.)	459
Особенности обследования молочной железы у женщин, перенесших эндопротезирование (Бурдина И.И.).....	459
Реабилитация после комплексного лечения рака молочной железы. Третичная профилактика (Рожкова Н.И., Кондаков А.В.).....	464
Приложения	484
Приложение 1. Оснащение типового кабинета реабилитации	484
Приложение 2. Положение о кабинетах реабилитации и восстановительного лечения	484
Предметный указатель	488

ПРЕДИСЛОВИЕ

В настоящее время надежды на увеличение продолжительности жизни и обеспечение ее качества не только связаны с высокими технологиями наномедицины, биомолекулярными исследованиями, но и в значительной степени зависят от правильной организации, систематизации и внедрения многочисленных новых методов исследования, а также формирования новых принципов обучения специалистов.

Бурный технический прогресс требует высоких темпов освоения новейших технологий. Новые тенденции междисциплинарной интеграции радиологических методик с молекулярно-биологическими нанотехнологиями и биомоделированием привели к необходимости увеличения объема знаний и расширения спектра задач, стоящих перед врачом не только в своей узкой области, но и в изучении технологических возможностей смежных дисциплин.

Одной из самых актуальных проблем, нуждающихся в активной междисциплинарной интеграции для решения, можно назвать рост заболеваемости раком молочной железы.

В 2013 г., после 30-летнего перерыва, в России вернулись к широкомасштабной диспансеризации населения. В ходе диспансеризации впервые были диагностированы около 30 000 случаев онкологических заболеваний. За 10 лет одногодичная летальность от рака молочной железы снизилась на 26%, в результате чего продолжительность жизни увеличилась до 71,6 года.

В связи с этим следующей задачей становится выработка комплекса мер по мотивации населения к сохранению здоровья и долголетия, формированию ответственного отношения к своему здоровью, созданию инфраструктурных, информационно-образовательных и законодательных условий для ведения здорового образа жизни каждого гражданина со своевременным подключением индивидуализированных программ профилактики.

Динамичное развитие медицинской науки, внедрение в практику новых, высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения квалификации и обновления знаний на протяжении всей профессиональной деятельности (образование через всю жизнь).

Существующая система последипломного образования и периодической сертификации специалистов позволяет решить эту задачу лишь частично. Экспоненциально возрастающий объем научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству образовательных и справочных руководств, особенно с внедрением в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах. Имеющиеся руководства для врачей не в полной мере соответствуют современным потребностям целевой аудитории.

В последние годы библиотека пополнилась трудами, освещающими эти проблемы, но сохраняется дефицит литературы по вопросам организации маммологической службы, распознавания самых ранних признаков болезни, стандартизованного подхода к лечению наиболее распространенных заболеваний, а также по профилактике болезней.

Национальное руководство, предлагаемое вашему вниманию, должно стать основой информационного обеспечения непрерывного профессионального образования врачей, занимающихся проблемами заболеваний молочной железы.

Основные цели руководства – повышение образовательного уровня врачей, повышение качества медицинской помощи за счет использования наиболее безопасных и экономически эффективных вмешательств (методов диагностики, лечения и профилактики) с доказанной клинической эффективностью.

В руководство входят типовые планы ведения больных, в которых содержится перечень диагностических и лечебных мероприятий, проводимых у больного с установленным клиническим диагнозом для того, чтобы достичь максимально возможных, с учетом современного уровня развития медицинских знаний, результатов лечения. Планы основаны на клинических рекомендациях и позволяют врачу выработать оптимальную схему ведения больного, обеспечивающую безопасное и эффективное лечение.

Работа над изданием проводилась при участии ведущих специалистов страны под руководством Российской ассоциации маммологов. В национальном руководстве рассмотрены все аспекты клинической маммологии: организации маммологической службы, эпидемиологии, гистологической классификации патологических процессов, современной системы лучевой диагностики, хирургических методов лечения, химиотерапии, гормональной и лучевой терапии, реабилитации и профилактики. Благодаря объединению в авторском коллективе ведущих специалистов России, занимающихся проблемами патологии молочной железы, удалось создать руководство, отражающее согласованную позицию по актуальным вопросам современной клинической маммологии. Рекомендации по диагностике, лечению и реабилитации основаны на большом опыте клинической работы.

Мы надеемся, что информация, изложенная в руководстве, послужит стандартом в диагностике и лечении различных заболеваний молочной железы, будет способствовать дальнейшему снижению заболеваемости, повышению эффективности лечения, снижению смертности от злокачественных новообразований, улучшению качества и продолжительности жизни женщин.

А.Д. Каприн — доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН, член-корреспондент РАО, генеральный директор ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»
Минздрава России, заслуженный врач РФ

Н.И. Рожкова — доктор медицинских наук, профессор,
руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов МНИОИ
им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ,
лауреат премии Совета Министров СССР

МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ПРОГРАММА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА

Национальные руководства — первая в России серия руководств по медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для практической деятельности и непрерывного медицинского образования.

В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения заболеваний.

Почему необходимы национальные руководства?

Динамичное развитие медицинской науки, быстрое внедрение в клиническую практику новых высокотехнологичных методов диагностики и лечения требуют от врача непрерывного повышения профессионализма и обновления знаний на протяжении всей его профессиональной жизни. Данная задача лишь частично решается системой последипломного образования и периодической сертификацией специалистов. Быстро возрастающий объем научной медицинской информации предъявляет особые требования к качеству используемых учебных и справочных руководств, особенно с учетом внедрения в широкую клиническую практику достижений медицины, основанной на доказательствах. Имеющиеся на сегодня руководства для врачей и фармакологические справочники не в полной мере отвечают современным потребностям врачебной аудитории.

Ниже приведено описание требований и мероприятий по их обеспечению, которые были использованы при подготовке национального руководства по маммологии.

КОНЦЕПЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ПРОЕКТОМ

Для работы над проектом была создана группа управления в составе руководителя и менеджеров проекта.

Для разработки концепции и системы управления проектом его менеджеры провели множество консультаций с отечественными и зарубежными специалистами — руководителями профессиональных обществ, ведущими разработчиками клинических рекомендаций, организаторами здравоохранения, представителями страховых компаний и компаний, производящих лекарственные средства и медицинское оборудование.

В результате разработаны концепция проекта, сформулированы этапы, их последовательность и сроки исполнения, требования к этапам и исполнителям; утверждены инструкции и методы контроля.

ЦЕЛЬ

Обеспечить врача всей современной информацией в области маммологии, необходимой для непрерывного медицинского образования, что позволит значительно повысить качество специализированной медицинской помощи в Российской Федерации.

ЗАДАЧИ

- Проанализировать все современные источники достоверной высококачественной информации.
- На основе полученных данных составить обобщающие материалы с учетом особенностей отечественного здравоохранения по следующим направлениям:
 - ✧ клинические рекомендации;
 - ✧ диагностические методы;
 - ✧ лекарственные средства.

- Подготовить издание, соответствующее всем современным требованиям к национальному руководству по отдельной специальности.

АУДИТОРИЯ

Национальное руководство по маммологии предназначено врачам-маммологам, хирургам, врачам общей практики, а также аспирантам, ординаторам, интернам и студентам старших курсов медицинских вузов.

ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ

Создание команды управления, команды разработчиков концепции, выбор тем, поиск литературы, написание авторских материалов, экспертиза, редактирование, независимое рецензирование с получением обратной связи от рецензентов (специалистов, практикующих врачей, организаторов здравоохранения, производителей лекарственных средств, медицинского оборудования, представителей страховых компаний и др.), публикация, внедрение, получение обратной связи и дальнейшее улучшение.

СОДЕРЖАНИЕ

Как и все книги серии, национальное руководство по маммологии включает описание методов диагностики и лечения, клинических форм заболеваний с особенностями у разных групп пациентов.

РАЗРАБОТЧИКИ

Авторы-составители — практикующие врачи, сотрудники лечебно-профилактических и научно-исследовательских учреждений России, профессора и преподаватели кафедр.

Главные редакторы — А.Д. Каприн, Н.И. Рожкова.

Редакторы издательства — практикующие врачи с опытом работы в издательстве не менее 5 лет.

Руководители проекта — опыт руководства проектами с большим числом участников при ограниченных сроках создания, владение методологией создания специализированных медицинских руководств.

Всем специалистам были предоставлены описание проекта, формат статьи, инструкция по составлению каждого элемента содержания, источники информации и инструкции по их использованию, пример каждого элемента содержания.

В инструкциях для составителей указывались необходимость подтверждения эффективности (польза/вред) вмешательств в независимых источниках информации, недопустимость упоминания каких-либо коммерческих наименований.

Приведены международные (некоммерческие) названия лекарственных средств, которые проверялись редакторами издательства по Государственному реестру лекарственных средств. В требованиях к авторам-составителям было подчеркнуто, что материалы должны кратко и конкретно отвечать на клинические вопросы. После редактирования текст согласовывали с авторами.

Со всеми разработчиками руководитель проекта и ответственные редакторы поддерживали непрерывную связь по телефону и электронной почте с целью решения оперативных вопросов.

Мнение разработчиков не зависело от производителей лекарственных средств и медицинской техники.

Таким образом, руководство в удобной и доступной форме содержит все необходимые для практической деятельности и непрерывного медицинского образования сведения по маммологии.

Все приведенные материалы рекомендованы Маммологической ассоциацией России и ведущими научно-исследовательскими институтами.

РЕКЛАМА

В инструкциях для авторов, научных редакторов и рецензентов подчеркивалась необходимость использования при работе над национальным руководством только достоверных источников информации, не зависящих от мнения производителей лекарственных средств и медицинской техники, что в конечном счете обеспечило отсутствие информации рекламного характера в авторских материалах руководства.

Реклама производителей лекарственных средств и медицинской техники в этом издании представлена в следующих видах:

- цветная рекламная вставка;
- тематический врез, публикуемый на сером фоне.

ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ

Замечания и пожелания по содержанию книги «Маммология. Национальное руководство», 2-е изд., перераб. и доп. можно направлять по адресу: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12; электронный адрес: gio@geotar.ru.

Дополнительную информацию о проекте «Национальные руководства» можно получить на интернет-сайте: <http://www.geotar.ru>.

Раздел I

Общие сведения

ВВЕДЕНИЕ

Одним из важных разделов в области охраны здоровья женщин можно назвать совершенствование маммологической службы, поскольку рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных опухолей у женщин.

Распространенность и рост смертности от РМЖ делают задачу раннего распознавания чрезвычайно актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте, поскольку это касается в большинстве случаев женщин детородного возраста, занимающих наиболее активные жизненные позиции в сфере общественного производства.

Особую обеспокоенность вызывают угрожающие тенденции омоложения РМЖ. Так, за последние 10 лет, с 2002 по 2012 г., частота возникновения РМЖ у женщин в возрасте от 19 до 39 лет возросла на 34%. Эта опасная тенденция заставляет искать пути ускорения внедрения современных технологий скрининга, ранней диагностики, лечения, а также оптимизации мероприятий по профилактике — предупреждению заболеваний репродуктивных органов.

Мировой опыт свидетельствует, что выявление опухоли до ее клинических проявлений позволяет выполнять органосберегающее лечение и обеспечивает 20-летнюю выживаемость 92–98% пациентов. Концепция скрининга в здравоохранении — активного выявления болезни — в настоящее время широко применяется в передовых странах Европы и Америки. Уже десятки лет здесь функционируют программы по обследованию женщин в целях раннего выявления РМЖ с государственным финансированием, с активным участием общественных и благотворительных организаций. Благодаря этой деятельности, по данным *J.L. Kelsey* (1991), возросла выявляемость ранних форм рака молочной железы и существенно снизилась смертность. С учетом этого в большинстве стран мира принята программа маммографического скрининга для женщин в возрасте 40–55 лет и старше (*Holland W.W., Stewart S., Masseria C.* «Основы политики скрининга в Европе», Всемирная организация здравоохранения, 2008).

Так, в Бельгии с 2000 г. функционирует 11 сертифицированных скрининговых центров для обследования женщин возрастной группы 50–69 лет. В Дании подобная программа охватывает лишь 29% населения. В Испании с 1990 г. работают программы выявления РМЖ во всех автономных областях. В Италии скрининг РМЖ входит в пакет обязательной медико-санитарной помощи. В Нидерландах существует национальная программа. В Финляндии в рамках акта общественного здравоохранения женщин в возрасте 50–55 лет раз в 2 года приглашают пройти скрининг. Во Франции, согласно закону об общественном здравоохранении, скринингом охвачено 80% женщин в возрасте 50–74 лет. В Швеции руководство Национального органа здравоохранения и благосостояния рекомендует маммографию женщинам 40–74 лет. В Венгрии маммография осуществляется с 2002 г. для женщин 45–65 лет с интервалом раз в 2 года с хорошими показателями посещаемости. В целом проводимый скрининг в Европе дал позитивные результаты снижения смертности женщин в этих возрастных группах на 25–40%.

Зарубежный опыт показал, что внедрение системного скрининга привело к снижению смертности от РМЖ в США на 23%, в Великобритании — на 20% при общей тенденции роста заболеваемости РМЖ во всем мире.

В России внедрение скрининга идет, но медленными темпами. Причин тому много, они носят объективный и организационный характер. Это недостаток финансирования, разный уровень технического и кадрового обеспечения лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) России, большая удаленность территорий,

а также нехватка подготовленных кадров для внедрения новых технологий, низкая активность санитарно-просветительной работы.

Тем не менее к настоящему времени в России достигнуты определенные успехи в решении проблемы ранней диагностики и лечения заболеваний молочной железы. Минздравом России были выделены значительные средства, благодаря чему в России функционирует более 2500 маммографических кабинетов, на 33% увеличилось число выявленных заболеваний у женщин, проходящих проверочное обследование. Одногодичная летальность от РМЖ снизилась на 26% (в 2001 г. — 11,6%; 2012 г. — 8,3%), общая летальность — на 28% (в 2002 г. — 5,4%; 2012 г. — 3,9%).

Для оптимизации развития маммологической службы в 2013 г. создан головной Национальный центр онкологии репродуктивных органов (маммология, гинекология, андрология) на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, который комплексно решает проблему онкологических заболеваний репродуктивных органов.

Этому способствует и деятельность Российской ассоциации маммологов, под эгидой которой уже более 15 лет совместно с кафедрой клинической маммологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФПК МР РУДН функционирует школа по клинической и эстетической маммологии. Здесь в рамках междисциплинарной интеграции осуществляется обучение специалистов, занимающихся проблемами заболеваний молочной железы. Участие российских специалистов во Всемирном движении борьбы против РМЖ также способствует привлечению внимания к проблеме и позволяет более активно осуществлять информационно-просветительную работу, благотворительные акции обучения самообследованию женщин.

Вслед за успехами диагностики стали активно развиваться и внедряться высокоэффективные лечебные технологии, включающие органосохраняющие и функционально щадящие способы хирургического и онкомикрохирургического вмешательства в сочетании с современными оптимизированными программами лучевого, лекарственного и гормонального лечения с учетом последних достижений молекулярной биологии, вакцинотерапии и генной терапии.

Достижения диагностики и терапии ставят на качественно более высокий уровень возможности проведения патогенетической профилактической работы и восстановительно-реабилитационного лечения, направленных не только на увеличение продолжительности, но и на повышение качества жизни пациентов.

Таким образом, решение большинства вопросов по проблеме развития маммологической службы должно исходить из тенденций современного развития медицины, в которых заложена принципиально новая методология, основанная на необходимости разумной кооперации со смежными дисциплинами, в том числе и в образовательном процессе, для подготовки врачей нового типа и обновления знаний учителей.

Глава 1

Клиническая эпидемиология и первичная профилактика заболеваний молочной железы

На данном этапе развития маммологической службы приоритетным направлением является развитие профилактических мероприятий для предупреждения болезней.

Широкомасштабное внедрение современных технологий профилактики заболеваний молочной железы и реабилитации в конечном итоге снижает процент инвалидизации, смертности, увеличивает качество и продолжительность жизни населения, обеспечивая тем самым улучшение демографических и социальных показателей, ускорение решения проблемы сохранения женского здоровья.

К важным вопросам профилактики следует отнести мотивацию формирования потребности в здоровье (*health motivating*) — побуждение индивидов к действиям, направленным на укрепление, сохранение и восстановление здоровья.

Под **охраной здоровья** (*health protecting* — «защита здоровья») (Министерство здравоохранения РФ — МЗ РФ) понимают совокупность мер политического, экономического, правового, социального, культурного, научного, медицинского, санитарно-эпидемиологического характера, направленных на сохранение и укрепление здоровья каждого человека, семьи и общества в целом, поддержание активной долголетней жизни, предоставление медицинской лечебно-профилактической помощи.

В основе укрепления и охраны здоровья населения лежит **профилактика заболеваний** (*diseases preventing*) — система мер медицинского и немедицинского характера, направленная на предупреждение, снижение риска развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, предотвращение или замедление их прогрессирования, уменьшение их неблагоприятных последствий (МЗ РФ).

Систему профилактических мер, реализуемую через систему здравоохранения, называют **медицинской профилактикой**.

По отношению к населению различают следующие виды медицинской профилактики:

- индивидуальную — проведение профилактических мероприятий с отдельными индивидуумами;

24 КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- групповую — проведение профилактических мероприятий с группами лиц со сходными симптомами и факторами риска (ФР);
- общественную — охватывает большие группы населения, общество в целом.

Различают примордиальную, первичную, вторичную и третичную профилактику, или реабилитацию (восстановление здоровья).

Примордиальная профилактика — совокупность мер, направленных на недопущение ФР возникновения заболеваний, связанных с неблагоприятными условиями жизнедеятельности, окружающей и производственной среды, образа жизни.

Первичная профилактика [*primary prevention* (МЗ РФ)] — комплекс медицинских и немедицинских мероприятий, направленных на предупреждение развития отклонений в состоянии здоровья и заболеваний, общих для всего населения отдельных региональных, социальных, возрастных, профессиональных и иных групп и индивидуумов.

Первичная профилактика включает следующие компоненты:

- принятие мер по снижению влияния вредных факторов на организм человека (улучшению качества атмосферного воздуха, питьевой воды, структуры и качества питания, условий труда, быта и отдыха, уровня психосоциального стресса и других факторов, влияющих на качество жизни), проведение экологического и санитарно-гигиенического скрининга;
- формирование здорового образа жизни;
- меры по предупреждению развития соматических и психических заболеваний и травм, в том числе профессионально обусловленных, несчастных случаев, дорожно-транспортного травматизма, инвалидизации, а также смертности;
- выявление в ходе профилактических медицинских осмотров вредных для здоровья факторов, в том числе и поведенческого характера, для принятия мер по их устранению в целях снижения уровня ФР;
- проведение иммунопрофилактики различных групп населения;
- оздоровление лиц и контингентов населения, находящихся под воздействием неблагоприятных для здоровья факторов с применением мер медицинского и немедицинского характера.

Таким образом, один из важнейших компонентов первичной профилактики — формирование здорового образа жизни. **Здоровый образ жизни** (*healthy life style*) (МЗ РФ) — категория общего понятия «образ жизни», включающая благоприятные условия жизнедеятельности человека, уровень его культуры и гигиенических навыков, позволяющих сохранять и укреплять здоровье, предупреждать развитие его нарушений и поддерживать оптимальное качество жизни.

Формирование здорового образа жизни предусматривает:

- создание постоянно действующей информационно-пропагандистской системы, направленной на повышение уровня знаний всех категорий населения о влиянии на здоровье всех негативных факторов и возможностях уменьшения этого влияния;
- санитарно-гигиеническое воспитание населения;
- снижение распространенности курения и потребления табачных изделий, алкоголя, профилактика потребления наркотиков и наркотических средств;
- привлечение населения к занятиям физической культурой, туризмом и спортом, повышение доступности этих видов оздоровления.

Важная роль в формировании здорового образа жизни принадлежит его пропаганде. Цель пропаганды здорового образа жизни — формирование гигиенического поведения населения, базирующегося на научно обоснованных санитарно-гигиенических нормативах, направленных на сохранение и укрепление здоровья, обеспечение высокого уровня трудоспособности, достижение активного долголетия.

Для реализации этой цели должны быть решены следующие задачи:

- обеспечение необходимой медико-гигиенической информацией о здоровом образе жизни всех социальных и возрастных групп населения;
- стимулирование деятельности государственных органов и общественных организаций по созданию условий для здорового образа жизни населения;
- вовлечение всех медицинских работников в санитарно-просветительную работу и воспитательную деятельность;
- организация всенародного движения за формирование здорового образа жизни, объединение усилий с национальными движениями такого рода в зарубежных странах.

Важнейшим направлением формирования здорового образа жизни можно считать пропаганду факторов, способствующих сохранению здоровья, таких как гигиена труда, здоровая сексуальность, рациональное питание, личная гигиена, гигиена отдыха, оптимальный двигательный режим, физкультура и спорт, умение справляться со стрессами, закаливание, гигиена супружеских отношений, в том числе планирование семьи, психогигиена, медико-социальная активность, гигиена окружающей среды. Пропаганда мер по профилактике факторов, пагубно влияющих на здоровье, должна быть настойчивой политикой.

Гигиеническое воспитание и обучение граждан следует осуществлять в процессе воспитания и обучения в дошкольных и других образовательных учреждениях, при подготовке, переподготовке и повышении квалификации работников посредством включения в программы обучения разделов о гигиенических знаниях.

К числу комплексных показателей, характеризующих образ жизни конкретного индивида, относят уклад, уровень, качество и стиль жизни.

Уклад жизни — национально-общественный порядок жизни, быт, культура, обычаи.

Обусловленные конкретными историческими реалиями **обычаи** — это действия, формирующиеся в стереотипно повторяющихся ситуациях. Они, в свою очередь, создают **привычки** — закономерно повторяющиеся действия, выполнение которых стало потребностью.

Понятие **уровня жизни** включает потребление продуктов питания, образование, занятость, условия труда, жилищные условия, социальное обеспечение, одежду, рекреацию, свободное время, права человека. При этом количественные показатели уровня жизни — не конечная цель, а лишь инструмент создания лучших условий жизни для формирования своего **стиля жизни** — психологических индивидуальных особенностей поведения, а также высокого **качества жизни**.

Готовность к реализации подобного проекта в целях решения поставленных задач определяет новый вектор развития онкологии репродуктивных органов, ставя на качественно более высокую ступень организацию этого важного направления развития отечественного здравоохранения в соответствии с современными тенденциями концентрации материальных и кадровых ресурсов, оптимизации проблем управления в здравоохранении.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О НЕОБХОДИМОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Для решения проблем клинической маммологии необходима поэтапно функционирующая система, где каждое звено несет свой смысл, за которым адекватно следуют другие этапы обследования, дообследования для уточненной диагностики, своевременного лечения и реабилитации.

Несмотря на активное внедрение новых технологий, в силу ряда причин сохраняются высокие показатели выявления запущенных форм заболеваний, что не позволяет снизить смертность и улучшить качество жизни женщины.

Распространенность рака молочной железы и рост смертности от этого заболевания делают задачу его профилактики, раннего распознавания чрезвычайно актуальной не только в медицинском, но и социальном аспекте, поскольку касаются в большинстве случаев женщин детородного возраста, занимающих активные жизненные позиции в сфере общественного производства.

К настоящему времени достаточно хорошо разработана система диагностики и современного лечения заболеваний молочной железы. Вместе с тем постоянно растущее число лечебно-диагностических технологий опережает возможности своевременной корректировки программ реабилитационного и восстановительного лечения больных РМЖ.

Оздоровительная практика сегодня недостаточна и бессистемна. В рамках диспансеризации населения проводят не оздоровление, а выявление скрытой патологии. Объем профилактической деятельности относится к объему лечебной работы как 1:10. Неутешительные показатели заставляют искать пути выхода из сложившейся ситуации. Известно, что болезнь дешевле и легче предупредить, чем лечить.

Эти обстоятельства, а также приказы МЗ РФ диктуют необходимость сменить приоритеты на профилактическую направленность и ускорить разработку новой концепции оздоровления и повышения качества жизни женщин. Именно поэтому основные усилия медиков и общества должны быть направлены на профилактику.

Неутешительные результаты предыдущего опыта в этом направлении заставляют искать новые пути с учетом бурного технического прогресса, расширения наших возможностей, увеличения объема знаний о причинах и предпосылках возникновения ряда болезненных состояний, что позволяет разработать систему мер, предупреждающих развитие болезни.

В связи с этим представленная концепция системы профилактики построена с учетом готовности женщины заниматься своим здоровьем. Для этого разработаны новые организационные формы информационно-просветительной работы: лекции, семинары, школы женского здоровья, круглые столы, обучение приемам самообследования и факторам ответственного отношения к здоровью, включающим диету (сбалансированность качества и количества пищи), психологический комфорт дома и на работе, а также использование медикаментозных средств, способствующих повышению иммунитета и выносливости.

СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ О НЕОБХОДИМОСТИ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ ЖЕНЩИН

Подтверждением необходимости этой работы послужили исследования, проводимые нами совместно с региональным благотворительным общественным фондом «Качество жизни» (вместе с Меских Е.В., 2010). Были изучены результаты социологического исследования «Профилактика заболеваний молочной железы». Цели исследования — изучение отношения к заболеваниям молочной железы и современным методам их выявления, анализ социально-психологической готовности женщин к диагностике и профилактике РМЖ.

Методом простого случайного отбора был проведен опрос 185 респондентов-женщин старше 35 лет по стандартизированному вопросу в течение 10–15 мин. Среди контингента опрошенных в возрастной группе 32–37 лет были 21,6% всех участниц опроса, 38–43 года — 27%, 44–49 лет — 27,6%, 50 лет и старше — 19,5%. Полученное распределение полностью и достаточно равномерно покрывало весь диапазон возрастов, характерный для группы риска относительно РМЖ.

Весьма значительная доля (90,8%) респондентов была с высшим образованием, что отражало реальный качественный состав опрошенных.

С точки зрения семейного положения рассматриваемую выборку составляли: незамужние работницы ОАО «Банк «УралСиб» (11,4% общего числа опрошенных); женщины, состоящие в гражданском браке (8,1%); замужние респондентки (53,5%); находящиеся в разводе (21,6%), а также вдовы (3,8%). Умолчали о своем брачном статусе 1,6% участниц опроса.

Позитивные суждения по поводу жизни составляли большую часть (более 50% всех оценок). Это касалось таких ценностей, как жилье (55,1% опрошенных удовлетворены в целом), здоровье (удовлетворена лишь каждая третья — 35,7%). Удовлетворенность здоровьем снижалась вместе с возрастом респонденток (с 40% представителей категории «не старше 43 лет» до 31–33% в более старших возрастных группах).

Социологическая информация об оценке качества жизни позволяла определить особенности проведения медико-психологических тренингов в ходе реализации программы профилактики заболеваний молочной железы.

Важно также отношение женщин к самой болезни и методам ее диагностики. Представление о РМЖ было у 34,1% участниц опроса, 63,8% имели смутные представления о заболевании.

Уровень знаний о РМЖ возрастал с накоплением жизненного опыта участниц опроса и с практикой проведения обследования молочных желез (самостоятельно или в медицинском учреждении); большие познания декларировали 41,7% среди тех, кому за 50 лет. Практически такая же картина складывалась и с точки зрения частоты медицинских обследований.

По мнению респонденток, влияние на возникновение РМЖ оказывали следующие факторы (оценка по пятибалльной шкале):

- наследственность — 4,4;
- повреждения молочной железы — 4,2;
- стресс — 4,2;
- гормональные нарушения — 4,2;
- гинекологические заболевания — 4,1;
- плохая экологическая обстановка — 4,0;
- ослабленная иммунная система — 3,8;
- прием гормональных препаратов — 3,6;
- операции на молочной железе — 3,6;
- вредные привычки (курение, алкоголь) — 3,6;
- избыточная масса тела, ожирение — 2,7;
- неправильное питание — 2,5;
- судьба — 2,0.

Другой важной темой были знания симптомов РМЖ, то есть возможность выявления этого заболевания. Около 96,8% респонденток в качестве главного признака рака назвали уплотнение в молочной железе. Среди дополнительных симптомов были названы втянутый сосок, симптом апельсиновой корки, выделения из соска при надавливании, увеличение подмышечных лимфатических узлов. Поведенческим стереотипом женщин было ожидание отчетливых симптомов как убедительного повода для обращения к врачу.

Восприятие опасности РМЖ как серьезного заболевания показали 98,9% опрошенных. Распространенным заболеванием назвали 80,5%, а 68,1% испытывали страх при мысли о РМЖ. Около 56,8% опрошенных полагали, что РМЖ полностью излечим при условии его ранней диагностики.

Несмотря на понимание серьезности и распространенности РМЖ, знания не препятствовали самореализации женщины в профессиональной сфере и не ухудшали отношения к больной со стороны окружающих.

Таким образом, уровень восприятия опасности рака позволял говорить о необходимом фундаменте устойчивой мотивации, как положительной (быть здоровой), так и отрицательной (не пропустить начало болезни), к диагностике заболеваний.

С точки зрения стратегии тренингов страх перед угрозой РМЖ создает вполне благоприятный фон для востребованности методик профилактики этого заболевания с перспективой формирования культуры правильного отношения к раку.

Стереотипы восприятия рака позволили разработать эффективную методику тренинга, опирающуюся на реальные образы и психологические установки лиц из группы риска.

Знания о современных методах диагностики РМЖ, в том числе маммографии, показали 78,4% респонденток, об ультразвуковом исследовании (УЗИ) — 64,9% женщин. Биопсия была известна половине опрошенных. Около 14,6% участниц опроса ничего не знали о таком способе предварительной диагностики, как самообследование, хотя часть (85,4%) владеет им. Респондентки были настроены на пользу диспансеризации и необходимость регулярных осмотров.

По мнению 92,4% участниц опроса, начало системы профилактики должно включать обязательные ежегодные медицинские осмотры. Также 71,9% опрошенных считали необходимым регулярное самообследование молочных желез. Это диктует необходимость проведения тренингов, специальных занятий в школах женского здоровья, на которых можно было бы получить необходимые знания.

На вопрос о востребованности информации 73% опрошенных отметили дефицит знаний. Что касается лечения РМЖ, то лишь 22,7% респонденток готовы ознакомиться с материалами на эту тему. Наименее всего востребована информация о последствиях РМЖ (8,1%).

Анализ информационных предпочтений участниц опроса показал основные каналы получения информации, среди которых наиболее важна роль консультации с врачом для 74,6% участниц исследования. Интернет в качестве информационного канала уступает беседам с врачами; журналы и газеты востребованы 57,5% женщин; телевидение, как и печатная периодика, собирает аудиторию, равную почти половине опрошенных (47%). Интерес к теме здоровья заметно проявлялся и на уровне межличностного общения (30,8% респонденток в ходе непосредственного общения). Роль радио в распространении информации составляла лишь 5,9% всей выборки. Тренинги, как и ряд других каналов информирования о здоровье, на сегодняшний день практически не участвовали в создании информационного поля.

Таким образом, краткий анализ полученных результатов проведенных исследований показал следующее.

- Участницы опроса обладают относительно невысоким уровнем знаний о РМЖ.
- Женщины имеют недостаточные знания о причинах РМЖ.
- Женщины имеют искаженное представление о симптомах РМЖ, что препятствует обращению к врачу на ранних стадиях заболевания.
- Большинство участниц исследования считают РМЖ достаточно опасным заболеванием, с которым связаны негативные эмоции. При этом женщины не придают особого значения ближайшим последствиям РМЖ. В ходе тренингов целесообразно акцентировать внимание целевой аудитории на излечимости РМЖ при диагностике на ранних стадиях. Это создает благоприятный психологический фон для востребованности методов профилактики этого заболевания.
- Участницы опроса достаточно хорошо осведомлены об основных приемах диагностики РМЖ, однако каждая седьмая респондентка ничего не знает о самообследовании. В рамках программы профилактики необходимо давать информацию о возможных способах диагностики и особенностях их применения.

- Принимая решение о необходимости диагностики, женщины доверяют советам врачей или ориентируются на собственные симптомы болей и наличие уплотнения.
- Из перечня возможных лечебных учреждений, в которых можно пройти обследование, женщины явное предпочтение отдают медицинскому центру. В ходе реализации профилактической программы необходима информация о специализированных медицинских учреждениях, проводящих все виды диагностики.
- Анализ мнения опрошенных создает благоприятный фон для реализации программ профилактики РМЖ, повышает ответственность за здоровье.
- Препятствиями для регулярных обследований, по мнению опрошенных, служат хронический дефицит времени и отсутствие обязательного регулярного обследования (диспансеризации) при обращении в медицинское учреждение.
- Первоосновой профилактики служит обязательность ежегодных медицинских осмотров, обеспечивающих периодичность обследований. Важный фактор профилактики — регулярное самообследование молочных желез. Содержательная информация о самообследовании будет востребована в ходе тренинговых мероприятий.
- Женщины в первую очередь нацелены на получение тех знаний, которые помогут им предотвратить развитие заболевания, и практически отказываются от сведений, раскрывающих тяжесть заболевания и его лечение.
- Самую большую нагрузку в распространении информации о здоровье несут непосредственные консультации с врачами. Этот информационный канал вызывает наибольшее доверие у женщин.
- Для адресной работы с отдельными группами женщин необходим развернутый портрет группы риска относительно РМЖ на основании фактического исследования с использованием данных медицинских карт.
- Для получения достоверной и регулярной информации о положении дел в сфере профилактики РМЖ целесообразно наличие координационного центра с организацией долгосрочного исследования, проводимого по единой методологии в режиме мониторинга.

Подобные исследования чрезвычайно важны, поскольку дают представление о состоянии знаний населения о возможных заболеваниях молочной железы, путях решения возникших проблем, указывают наиболее оптимальные пути для скорейшего внедрения современных способов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний молочной железы.

ВИДЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Известно, что при первичном скрининге максимальное количество выявленных женщин из группы риска по РМЖ составляет 30–42%.

Динамический скрининг в течение 12 лет приводит к выявлению 68% больных РМЖ в популяции и снижает смертность от этого заболевания в разных возрастных группах на 24–46%.

В 18% случаев рак выявляют в межскрининговый период, что заставляет вести поиск оптимальных ритмов и интервалов динамического контроля в зависимости от выявленного клинического состояния и репродуктивного статуса, используя наиболее щадящие методы обследования.

Предлагаемая концепция системы профилактики основана на сочетании общепринятого медицинского подхода, учитывающего ФР, использования современных диагностических технологий и мероприятий общественного здравоохранения, которые включают обучение самообследованию, принципам рационального

питания, лечебного движения (лечебная физкультура), повышение психоэмоциональной устойчивости через творческое самовыражение с помощью различных видов искусства. Это помогает каждой здоровой женщине и женщине с ФР найти свой путь к сохранению здоровья.

Профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на обеспечение высокого уровня здоровья людей, их профессионального долголетия, устранение каких бы то ни было причин заболеваний, улучшение условий труда, быта и отдыха населения, охрану окружающей среды.

Профилактические мероприятия подразделяют на индивидуальные и общественные.

- **Индивидуальная профилактика** включает меры по предупреждению болезней, сохранению и укреплению здоровья, которые осуществляет сам человек (практически это соблюдение норм здорового образа жизни). Формирование индивидуального подхода осуществляет квалифицированный специалист, который определяет комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, включающих организацию рационального питания, регулярное выполнение физических упражнений и регуляцию настроения.
- **Общественная профилактика** включает систему политических, социальных, экономических, законодательных, воспитательных, санитарно-технических, санитарно-гигиенических, противоэпидемических и медицинских мероприятий, планомерно проводимых государством и общественными организациями для всестороннего развития физических и духовных сил граждан, устранения факторов, вредно действующих на здоровье.

Помимо этого профилактические мероприятия подразделяют на первичные, вторичные и третичные.

- **Первичная профилактика** — мероприятия, направленные на предупреждение возникновения болезни, устранение ее причин.
- **Вторичная профилактика** — мероприятия, направленные на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания доброкачественной природы, предупредив возможность более агрессивного течения с переходом в заболевание злокачественной природы.
- **Третичная профилактика** — мероприятия, направленные на предотвращение ухудшения течения или осложнений заболевания после проведенного лечения.

Одно из важнейших направлений здравоохранения — предупреждение болезней и борьба против ФР, которые необходимо знать.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ

Известно, что рак — это результат генетических мутаций — необратимых изменений структуры генома, приобретенных при воздействии внешних или внутренних факторов или передаваемых по наследству (герминальных).

Знание молекулярно-генетических механизмов малигнизации имеет большое значение не только с научной, но и с практической точки зрения, так как позволяет разработать диагностические методы по выявлению мутантных форм того или иного гена, ответственных за опухолевую клеточную трансформацию, и, таким образом, с высокой долей вероятности прогнозировать развитие злокачественной опухоли. Кроме того, опираясь на эти знания, можно существенно повысить эф-

фективность профилактики наследственных онкологических заболеваний, а также расширить перспективы по разработке новых противоопухолевых лекарственных средств направленного действия.

Яркой иллюстрацией важности молекулярно-генетической составляющей в развитии рака репродуктивных органов являются результаты исследований, посвященных проблеме наследственного (семейного) рака молочной железы (РМЖ). Установлено, что женщины, в семейном анамнезе которых регистрировали РМЖ у родственников первой линии родства (у матери, сестры, дочери), имеют риск возникновения РМЖ в 3–5 раз больший, чем в целом по популяции. При наличии у родственников билатерального РМЖ подобный риск увеличивается в 9 раз.

В результате многолетних усилий фундаментальной биомедицинской науки с интервалом в один год были идентифицированы и клонированы гены, обуславливающие развитие семейного РМЖ. Это гены *BRCA1* (хромосома 17q21) и *BRCA2* (хромосома 13q12). Было установлено, что мутации в этих генах, происходящие в герминальных (половых) клетках, детерминируют наследственную предрасположенность к развитию РМЖ и рака яичников (РЯ) и повышают риск развития этих заболеваний соответственно до 55–85% и 40. Есть данные, что врожденные генетические нарушения ответственны приблизительно за 10% случаев РЯ и 90% этих генетических нарушений составляют мутации генов *BRCA1* или *BRCA2*. Мутации в генах *BRCA1/BRCA2* могут вызывать и другие формы рака.

Итак, предположение о возможной мутации генов *BRCA1/BRCA2* возникает у врача-генетика, если среди ближайших родственников пациентки обнаруживают двух больных РМЖ и более, если заболевание развивается в возрасте до 45 лет, при опухолях в двух молочных железах или при РМЖ с множественными опухолевыми очагами, а также при наличии РЯ.

Помимо генов *BRCA*, имеются и другие гены, мутации или определенные аллельные варианты которых могут способствовать развитию опухолей молочной железы и некоторых других локализаций. Однако этот вклад не столь значителен, как в случае генов *BRCA1/BRCA2*.

Для гена *BRCA1* обнаружено до 700 различных мутаций, характерных для жительниц определенных географических регионов. При этом если одни и те же мутации в гене *BRCA2* у российских пациенток встречаются очень редко, то в гене *BRCA1* преобладает особая мутация, которая характерна не только для женщин европейской части России, но и для женщин, проживающих в других странах Европы.

Показано, что в России частота мутаций гена *BRCA1* у пациенток с семейным РМЖ примерно на порядок выше, чем мутаций гена *BRCA2*. Согласно статистике, мутации гена *BRCA1* обнаруживают в 16% семей с двумя близкими родственниками и более, страдающими злокачественными опухолями молочной железы при отсутствии РЯ. Мутации гена *BRCA1* встречаются приблизительно у 60% российских пациенток с семейными случаями РМЖ и РЯ.

Во всех случаях при развившемся РМЖ или РЯ обнаруживаются изменения в структуре гена *BRCA1*, нарушающие его нормальное функционирование, или регистрируется полная утрата аллеля дикого типа.

Следует подчеркнуть, что клиническое течение РМЖ у женщин с генетическими аномалиями генов *BRCA1* и *BRCA2* отличается от такового в популяции в целом. У таких больных чаще развивается гормононезависимый рак, склонный к рецидивам и имеющий худший прогноз. При этом, как уже было отмечено, опухоль у них формируется, как правило, в молодом возрасте (возрастные пики выявления РМЖ у носителей мутаций *BRCA1* — 35–39 лет, у носителей мутаций гена *BRCA2* — 43–54 года) с высокой частотой развития рака в противоположной железе и высокой степенью злокачественности.

Верно и обратное. Среди больных РМЖ с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников) мутации гена *BRCA1* встречались гораздо чаще. Варьируя в различных этнических группах, их частота составляла: 79% — у российских, 47% — у израильских, 29% — у итальянских и 20% — у американских женщин. При этом мутации гена *BRCA1* отмечали в 1,5–2 раза чаще, чем мутации *BRCA2*, за исключением Исландии, где преобладали поломки гена *BRCA2*.

Биологические функции генов/белков BRCA

Установлено, что как в гормоночувствительных, так и в гормонрезистентных клетках молочной железы белковые продукты экспрессии генов *BRCA* участвуют в репарации двухцепочечных разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также поддерживают стабильность генома в целом. В клетках с пониженной функцией генов/белков *BRCA* повышается частота анеуплоидии, амплификации центросом и хромосомных аномалий, что усиливает их чувствительность к последующим мутациям.

Кроме того, белки *BRCA1* и *BRCA2* могут взаимодействовать с различными факторами транскрипции и ремоделирующими белками хроматина и, таким образом, функционировать как регуляторы транскрипции генов, ответственных за деление и выживаемость клеток.

Есть также весьма убедительные данные, свидетельствующие о роли белка *BRCA1* в качестве супрессора инвазивной и метастатической клеточной активности при спорадических формах РМЖ.

Недавно группой американских исследователей была обнаружена новая, чрезвычайно важная функция белка *BRCA1*. Современными методами молекулярно-генетического анализа было показано, что белок *BRCA1* способен защищать клетки от оксидативного стресса посредством множественной активации экспрессии генов, ответственных за цитопротекторный антиоксидантный ответ. В их числе гены, кодирующие ферменты глутатион-S-трансферазу и оксидоредуктазу, а также другие антиоксидантные гены. Таким образом, было установлено, что в условиях *in vitro* гиперэкспрессия гена/белка *BRCA1* приводит к повышению устойчивости клеток к действию агентов-окислителей, а его дефицит, наоборот, усиливает чувствительность к воздействию оксидативных факторов. Более того, оказалось, что при оксидативном стрессе (вызванном, в частности, перекисью водорода) ген/белок *BRCA1* значимо влияет на окислительно-восстановительный внутриклеточный статус, повышая соотношение восстановленной и окисленной форм глутатиона. Крайне важным результатом, полученным авторами данной работы, был установленный ими факт *BRCA1*-опосредованной специфичной активации ядерного фактора *Nrf2*, контролирующего транскрипцию генов антиоксидантного ответа.

Процесс выявления молекулярных мишеней, опосредующих антиоксидантные свойства, в силу плеiotропности активности проявляющих эти свойства веществ, является весьма непростым, поэтому на сегодняшний день таких достоверно установленных мишеней известны единицы. К их числу принадлежит, в частности, вышеупомянутый фактор транскрипции *Nrf2* (или *nuclear factor erythroid-derived 2 like 2*), взаимодействующий с соответствующим антиоксидантным респонсивным участком ДНК и активирующий экспрессию широкого спектра белков-антиоксидантов.

Интерес к роли генов/белков *BRCA* возрос еще в большей степени в связи с недавно обнаруженным фактом их достоверного участия в развитии ненаследственного (спорадического) РМЖ. По предварительным данным, потеря гетерозиготности гена *BRCA1* в 17q21-области наблюдается более чем в половине случаев споради-

ческого РМЖ и РЯ. Согласно другим источникам, в 30–40% случаев sporадического РМЖ отмечают снижение экспрессии или полное отсутствие матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) для белка BRCA1 в опухолевой ткани. Более чем в половине случаев sporадического РМЖ отмечали снижение иммунореактивности белка BRCA1.

К настоящему времени имеется достаточно доказательств прогностической клинической значимости пониженной экспрессии белка BRCA1 у пациенток со sporадическим РМЖ. В частности, обнаружена общая корреляция между сниженной экспрессией BRCA1 и стадией онкозаболевания, а также степенью злокачественности (клеточной дифференцировки) опухоли. В опухолях высокой степени злокачественности (низкодифференцированных) с повышенным уровнем клеточной пролиферации определяют самый низкий уровень экспрессии белка BRCA1. В других исследованиях была обнаружена корреляция между низким уровнем экспрессии BRCA1 и степенью злокачественности опухоли, а также метастазированием и некоторыми прогностическими опухолевыми маркерами, такими как статус рецепторов эстрогена (Estrogen Receptor — ER) и повышенный уровень рецептора человеческого эпидермального фактора роста (Human Epidermal growth factor Receptor — C-erbB2, HER-2/neu).

Показано, что в 30–40% случаев sporадического РМЖ отмечается снижение экспрессии или полное отсутствие мРНК белка BRCA1 в опухолевой ткани; в 20% случаев имела место полная блокада экспрессии белка BRCA1.

Есть все основания считать, что главной причиной пониженной экспрессии генов и белков BRCA (вплоть до полной ее блокады) при sporадическом РМЖ является эпигенетическая модификация генов BRCA в виде промоторного метилирования, приводящая к их функциональной блокаде.

Механизм действия генов и белков BRCA в качестве регуляторов транскрипции в эстрогенозависимых тканях женской репродуктивной системы

В настоящее время существует несколько кандидатов на роль целевых генов, уровень экспрессии которых регулируют опухоль-супрессорные гены и белки BRCA и, соответственно, нормальное функционирование которых драматическим образом меняется в случае возникновения мутаций в генах-регуляторах BRCA.

Показано, в частности, что продукты экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 (белки BRCA1 и BRCA2) могут специфически взаимодействовать с другим опухоль-супрессорным геном — *p53* и, таким образом, стимулировать его транскрипционную активность.

Другой вероятный кандидат на роль целевого гена, активность которого регулирует ген BRCA1, — это ген, кодирующий эстрогеновый рецептор альфа (ER α). В настоящее время накоплено большое количество данных, не только подтверждающих факт регуляции ER α -транскрипционной активности посредством прямого взаимодействия эстрогенового рецептора с белком BRCA1, но и объясняющих, как именно это происходит. Считается, что в норме белок BRCA1, напрямую взаимодействуя с комплексом эстроген-эстрогеновый рецептор, сдерживает его транскрипционную активность, в результате чего имеет место умеренная экспрессия стимулирующих клеточную пролиферацию эстрогенозависимых генов (рис. 1.1).

Известно, что функциональную основу ER составляют два трансактивационных домена (активных центра) — AF-1 и AF-2, опосредующих активацию (ингибирование) транскрипции эстроген-индуцибельных генов. Активность AF-1-

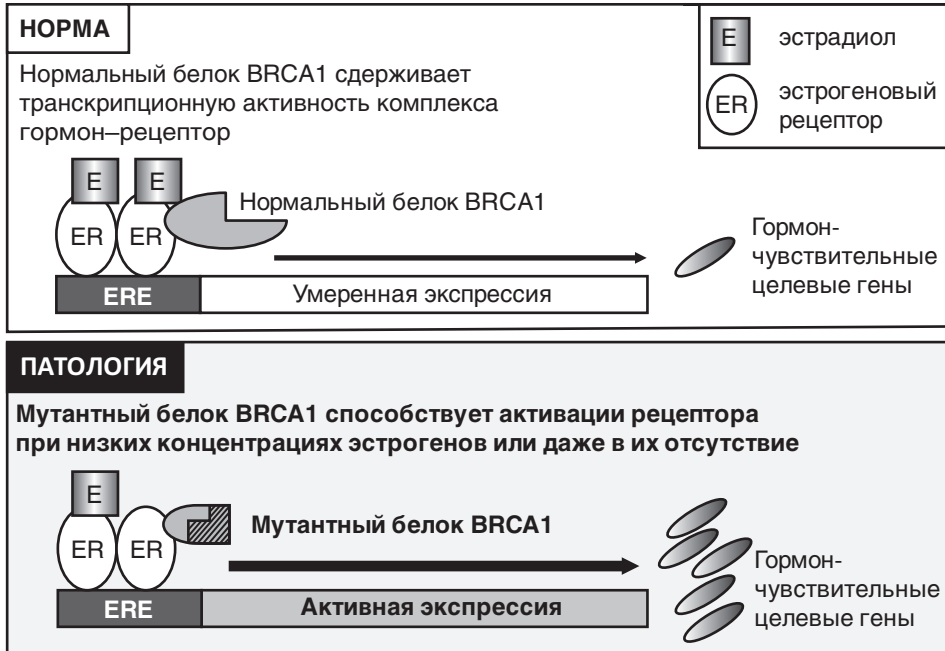


Рис. 1.1. Роль белка BRCA1 в развитии рака молочной железы

домена, расположенного в N-концевой ДНК-связывающей области молекулы рецептора, является конститутивной и не зависит от взаимодействия с эстрогенами. В отличие от него активация домена AF-2, расположенного в C-концевой области (области взаимодействия гормона с рецептором), носит гормонзависимый характер. Экспериментально установлено, что белок BRCA1 ингибирует активность домена AF-2 в ER α в эстрогенозависимых и эстрогенонезависимых опухолевых клетках молочной железы, а также в андрогенозависимых (LNCaP) и андрогенонезависимых (DU145) опухолевых клетках простаты. Показано, что BRCA1-опосредованное ингибирование активности ER может происходить также с участием коактиваторного белка p300. Последующие работы подтвердили двойной механизм регуляции активности ER α : через прямое взаимодействие белка BRCA1 с ER α и через ингибирование экспрессии белка-коактиватора p300.

В то же время мутантная форма белка BRCA1, экспрессирующаяся у носителей мутантного гена, проявляла резко сниженное сродство к ER, вследствие чего белок BRCA1 был уже не способен в должной мере осуществлять свои супрессорные функции.

Можно предположить, что утрата контроля над активацией эстрогеновых рецепторов со стороны мутантного белка BRCA1 является одной из причин развития опухолей в гормонзависимых тканях.

L. Zheng et al. экспериментально установили, что в фибробластах, дефектных по гену BRCA1, наблюдается спонтанная активация ER α в отсутствие гормонального сигнала. По существу, это означает, что белок BRCA1 контролирует лиганд-независимую репрессию ER α .

Отсюда следует, что при пониженной, по сравнению с нормой экспрессии гена/белка BRCA1 в организме создаются необходимые предпосылки для активации эстрогеновых рецепторов при очень низких концентрациях гормона эстрадиола или даже в его отсутствие.

Это означает, что как при нормальном содержании эстрогенов в крови, так и при резко сниженном их уровне (что наблюдают в постменопаузальном периоде) на фоне мутации гена *BRCA1* может происходить активация эстрогеновых рецепторов, в результате чего индуцируется транскрипция эстрогензависимых целевых генов и генерируются пролиферативные сигналы, вызывающие усиленное неконтролируемое клеточное деление, приводящее к онкозаболеванию.

Роль генов и белков *BRCA* в процессах созревания и дифференцировки стволовых клеток молочной железы

Установлено, что опухоли, развивающиеся на фоне мутации гена *BRCA1*, отличаются гормоннезависимым статусом и не экспрессируют эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы (Progesterone Receptor – PR), а также рецепторы HER-2/неу. В то же время для них характерна выраженная экспрессия маркёров базального эпителия. Все вместе это определяет особую злокачественность таких опухолей.

Данная закономерность легла в основу предположения о том, что ген *BRCA1* участвует в процессах созревания и дифференцировки стволовых клеток молочной железы. Это предположение впервые было высказано в 2004 г. независимо двумя группами исследователей. По их мнению, рак молочной железы развивается из стволовых клеток, которые по каким-то причинам не могут завершить процесс дифференцировки, но при этом сохраняют способность к самовоспроизведению и активной пролиферации (рис. 1.2).

Экспериментальные доказательства, подтверждающие справедливость этой гипотезы, были получены в работе, опубликованной четыре года спустя. В качестве модели авторы использовали систему культивирования *in vitro*, в которой стволовые клетки обладали способностью размножаться и образовывать так называемые маммосферы. Маммосферы представляют собой объемные флотирующие клеточные конгломераты, содержащие небольшое количество стволовых клеток,

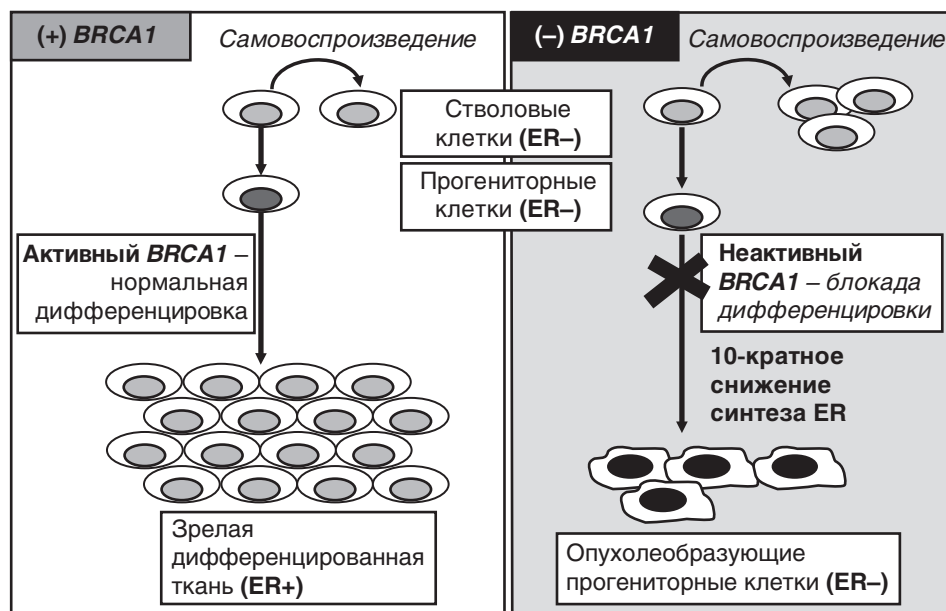


Рис. 1.2. Роль гена *BRCA1* в дифференцировке стволовых клеток