

© Коллектив авторов, 2022
УДК 616-006.6
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17081>
ISSN – 2073-8137

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ

А. М. Данишевич¹, Л. Г. Жукова¹, М. В. Воронцова³,
Т. С. Лисица⁴, М. М. Литвинова^{1,2}, Н. А. Бодунова¹, И. Е. Хатьков¹

¹ Клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация

⁴ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Российская Федерация

PERSONALIZED MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRCA1/2-ASSOCIATED BREAST CANCER: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT

Danishovich A. M.¹, Zhukova L. G.¹, Vorontsova M. V.³,
Lisitsa T. S.⁴, Litvinova M. M.^{1,2}, Bodunova N. A.¹, Khatkov I. E.¹

¹ A. S. Loginov Clinical Scientific Practical Center, Moscow, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

³ National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russian Federation

⁴ Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

Рак молочной железы является одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения. Как известно, успех лечения опухолей молочной железы напрямую зависит от стадии, в которой новообразование было диагностировано. Учитывая быстрые темпы роста и агрессивный характер наследственных форм рака молочной железы, внедрение методов прецизионной медицины на базе онкологической клиники, а именно медикогенетического консультирования и ДНК-диагностики, становится все более востребованным. В представленном обзоре подробно описаны клинические особенности наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы, основные этапы медикогенетического консультирования и возможности молекулярно-генетической диагностики, а также рассмотрены наиболее актуальные международные и российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике развития злокачественных новообразований у данной группы пациентов.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, герминальные мутации, гены BRCA1/2, индивидуализированное лечение, профилактика рака, клинические рекомендации, ДНК-диагностика

Breast cancer is one of the most pressing problems in healthcare worldwide. It is widely known that the success of breast tumors treatment directly depends on the stage at which the neoplasm was diagnosed. Given the rapid growth rates and aggressive nature of inherited breast cancer forms, the introduction of precision medicine methods on the basis of cancer clinics, namely medical genetic counseling and DNA diagnostics, is becoming more and more popular. This review describes in detail the clinical features of hereditary BRCA-associated breast cancer, the main stages of medical and genetic counseling and the possibilities of molecular genetic diagnosis, as well as the most relevant international and Russian national clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of malignant neoplasms in this group of patients.

Keywords: hereditary breast cancer, germinal mutations, BRCA1/2 genes, individualized treatment, cancer prevention, clinical recommendations, DNA diagnostics

Для цитирования: Данишевич А. М., Жукова Л. Г., Воронцова М. В., Лисица Т. С., Литвинова М. М., Бодунова Н. А., Хатьков И. Е. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ BRCA1/2-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОТ ДИАГНОСТИКИ К ЛЕЧЕНИЮ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):328-335. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17081>

For citation: Danishovich A. M., Zhukova L. G., Vorontsova M. V., Lisitsa T. S., Litvinova M. M., Bodunova N. A., Khatkov I. E. PERSONALIZED MANAGEMENT OF PATIENTS WITH BRCA1/2-ASSOCIATED BREAST CANCER: FROM DIAGNOSIS TO TREATMENT. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):328-335. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17081> (In Russ.)

ДРМЖ – двусторонний РМЖ
ЗГТ – заместительная гормональная терапия
ЗНО – злокачественное новообразование
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
МГК – медико-генетическое консультирование
МРГЖ – рак грудной железы у мужчин
ПГД – предимплантационная генетическая диагностика
ПМЗНО – первично-множественное злокачественное новообразование
ПСОЭ – профилактическая сальпингоовариоэктомия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РМЖ – рак молочной железы
РМЭ – радикальная мастэктомия
РООМ – Российское общество онкомаммологов
РПЖ – рак поджелудочной железы
РПРЖ – рак предстательной железы
РЯ – рак яичников

ТНРМЖ – тройной негативный РМЖ
BRCA – ассоциированный с раком молочной железы (Breast Cancer Associated)
ER – рецепторы эстрогена
ESMO – European Society for Medical Oncology
MLPA – мультиплексная лигандная зондовая амплификация (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification)
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NGS – высокопроизводительное секвенирование (Next generation sequencing)
PARP – ингибиторы поли (АДФ-рибоза)-полимеразы (Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors)
PR – рецепторы прогестерона
RUSSCO – Российское общество клинической онкологии
USPSTF – United States Preventive Services Task Force

В Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдается неуклонный рост заболеваемости злокачественными опухолями. Так, в 2018 году в России впервые зарегистрировано 624 709 случаев злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации, что на 1,2 % больше, чем в 2017 году. Наибольший удельный вес (39,2 %) в структуре онкологической заболеваемости женского населения в 2017 году составили ЗНО репродуктивной системы. На долю рака молочной железы (РМЖ) пришлось 21,1 % (70 569 новых случаев) от всех ЗНО, таким образом, РМЖ неизменно остается лидирующей формой рака у женщин. Диагноз рак яичников (РЯ) впервые установлен 14 567 пациенткам, что соответствует 4,3 % (9-е место). Кумулятивный риск развития РМЖ и РЯ до 75 лет составил 6,0 % и 1,3 % соответственно. Средний возраст диагностики РМЖ – 61,4 года, РЯ – 59,3 года [1].

Как известно, около 10 % РМЖ и 20 % РЯ возникают по причине носительства герминальных мутаций в генах, вовлеченных в процесс канцерогенеза [2]. Основная цель настоящего обзора заключалась в освещении клинических особенностей наследственного *BRCA1/2*-ассоциированного рака молочной железы, рассмотрении существующих алгоритмов и методов молекулярно-генетической диагностики, новшеств в лечении и современных возможностей профилактики рака у данной группы пациентов.

Эпидемиология и патогенез. Синдром наследственного *BRCA1/2*-ассоциированного РМЖ и/или РЯ (Breastovarian cancer syndrome, OMIM #604370, #612555) является одним из наиболее изученных онкологических синдромов, который характеризуется аутосомнодоминантным типом наследования и высокой неполной пенетрантностью. В качестве пускового механизма инициации злокачественной трансформации клетки при этом синдроме задействованы патогенные герминальные мутации в генах *BRCA1* (17 хромосома) и *BRCA2* (13 хромосома), которые известны как гены-онкосупрессоры, участвующие в репарации двунитевых разрывов ДНК посредством гомологичной рекомбинации [3].

Белки комплекса анемии Фанкони, включая А, С, Е, F и G, образуют конститутивный комплекс в ядре нормальных клеток человека. В ответ на повреждение ДНК или во время S-фазы клеточного цикла этот комплекс опосредует моноубиквитилирование (Ub) FANCD2 по лизину 561 (K561). Активированный FANCD2 транслоцируется в хроматин и очаги репарации ДНК. Эти очаги содержат белок BRCA1 и белковый комплекс BRCA2-FANCD1. Известно, что BRCA2-FANCD1 связывается непосредственно с RAD51 и с ДНК и участвует в гомологически направленной репарации ДНК [4].

Картирование генов *BRCA1* и *BRCA2* (Breast Cancer Associated) в 1994–1995 гг. стало одним из выдающихся открытий и расширило представление о молекулярных механизмах биологии наследственных форм РМЖ и РЯ. Стоит отметить, что мутации в генах *BRCA1/2* могут наследоваться из поколения в поколение или возникать «de novo» в гонадах родителя в результате взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. В целом до 50 % наследственных форм РМЖ и до 90 % РЯ ассоциированы с мутациями в генах *BRCA1/2* [5]. Носительство мутаций в этих генах также обуславливает повышенный риск развития рака поджелудочной железы (РПЖ), желудка, толстой кишки, меланомы, РМЖ как у женщин, так и у мужчин, и рака предстательной железы (РПРЖ) у мужчин (табл. 1) [6]. Частота встречаемости мутаций в генах *BRCA1/2* в общей популяции составляет 1:300–1:800, однако у евреев-ашкенази они выявляются чаще (1:40) [8].

Таблица 1
Риск развития *BRCA*-ассоциированного рака различных локализаций в сравнении с соответствующим риском в общей популяции [17, 18, 46]

Локализация злокачественного новообразования	Риск развития рака в общей популяции, %	Нарушенный ген	Риск развития рака до 70 лет в случае наличия мутации, %
ЖЕНЩИНЫ			
РМЖ	12,5	<i>BRCA1</i>	55,0–80,0
		<i>BRCA2</i>	45,0
РЯ	1,3	<i>BRCA1</i>	40,0
		<i>BRCA2</i>	11,0–17,0
РПЖ	1,5	<i>BRCA1/2</i>	2,3–5,9
МУЖЧИНЫ			
МРГЖ	0,1	<i>BRCA1</i>	1,0–2,0
		<i>BRCA2</i>	5,0–10,0
РПРЖ	3,7	<i>BRCA1</i>	9,5–20,0
		<i>BRCA2</i>	20,0–40,0
РПЖ	1,5	<i>BRCA1/2</i>	2,3–5,9

В настоящий момент идентифицировано более 3500 мутаций в генах *BRCA1/2* [9]. Преимущественно они возникают в сайтах сплайсинга, но также встречаются нонсенс-мутации, инсерции и делеции со сдвигом рамки считывания, в результате которых наблюдается преждевременная остановка синтеза белка. Только 2 % представлено миссенс-вариантами и около 15–27 % – дупликациями, протяженными делециями и инсерциями. Наиболее часто патогенные

варианты детектируются в 11 экзоне генов *BRCA1* и *BRCA2*, который в обоих генах занимает приблизительно 60 % всей кодирующей части. Локализация молекулярного дефекта в структуре гена влияет на вероятность развития и особенности онкологического процесса у пациента. В частности, отмечены более низкий риск развития РМЖ и РЯ при поражении центральной и терминальной части генов *BRCA1* и *BRCA2* [10].

Превалирование определенных мутаций указанных генов в отдельно взятой популяции связано с эффектом «основателя» [9]. Так, у евреев-ашкенази наиболее часто выявляются варианты 185delAG (с.66_67AG, p.Glu23fs, rs80357914), 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756Profs, rs80357906) в гене *BRCA1* и 6174delT (с.5946del, p.Ser1982fs, rs80359550) в гене *BRCA2* [8]. Для российской популяции спектр «мажорных» мутаций значительно шире и включает варианты 185delAG (с.66_67AG, p.Glu23fs, rs80357914), 4153delA (с.4035del, p.Glu1346fs, rs80357711), 5382insC (с.5266dupC, p.Gln1756Profs, rs80357906), 3819delGTAAA (с.3695_3699GTAAA, p.Val1234fs, rs80357609), 3875delGTCT (с.3752_3755GTCT, p.Ser1253fs, rs80357868), 300T>G (с.181T>G, p.Cys61Gly, rs28897672), 2080delA (с.1961del, p.Lys654fs, rs80357522) в гене *BRCA1* и 6174delT (с.5946del, p.Ser1982fs, rs80359550) в *BRCA2*, которые охватывают до 85 % всех возможных изменений в этих генах [11]. В России из двух генов чаще наследственные дефекты выявляются в гене *BRCA1*. Патогенный вариант 5382insC является преобладающим и обнаруживается в 57–68 % случаев, мутация 4153delA занимает второе место и встречается в 12,5 % случаев. В целом не менее 30 % больных РМЖ россиянок с клиническими признаками наследственного заболевания являются носительницами мутаций в генах *BRCA1/2* [11].

Клинические особенности *BRCA*-ассоциированного РМЖ и РЯ. Средний возраст манифестации *BRCA*-ассоциированного РМЖ приходится на 40–43 года [12]. Кумулятивный риск развития РМЖ для носителей мутаций в возрастной группе 20–30 лет не превышает 1,0–1,8 %. После 30 лет отмечается ежегодное возрастание риска появления РМЖ: в группе 25–29 лет в среднем повышение риска составляет 0,1 % в год, а в возрасте 30–34 года – 0,7 % и 0,4 % при мутации в *BRCA1* и *BRCA2* соответственно. Кумулятивный риск развития РМЖ у женщины – носительницы мутаций в генах *BRCA1/2* до 70 лет, по разным данным, колеблется в пределах 84–87 %. Важно обратить внимание на то обстоятельство, что в течение 25 лет после обнаружения первого случая РМЖ риск развития рака контрлатеральной молочной железы значительно (до 63 %) повышен, тогда как в общей популяции только 11 % пациентов заболевают вновь [13].

В большинстве случаев (до 80 %) *BRCA*-ассоциированный РМЖ представлен низкодифференцированным базальноподобным инвазивным протоковым раком с высоким индексом Ki67. Патогномичным признаком для наследственного *BRCA1*-ассоциированного РМЖ является отсутствие экспрессии HER2/neu, рецепторов эстрогена (ER), рецепторов прогестерона (PR), то есть тройной негативный молекулярный фенотип опухоли (ТНРМЖ), который встречается при 69 % неоплазм [12, 14]. При медулярном РМЖ герминальные мутации в гене *BRCA1* диагностируются лишь в 15 % случаев, тогда как в гене *BRCA2* таковых ранее не выявлялось. РМЖ, обусловленный мутацией в гене *BRCA2*, фенотипиче-

ски имеет сродство со спорадическими формами и в 75 % случаев характеризуется высоким уровнем экспрессии ER и PR [12].

Рост риска развития РЯ у пациенток – носительниц мутаций в генах *BRCA1/2* наблюдается с 30 лет – 0,1 % в год, в возрасте 45–49 лет он достигает 1,45 %. Совокупный риск возникновения РЯ у носительниц мутации в гене *BRCA1* значительно выше, чем при *BRCA2*-мутациях – 63 % и 27 % соответственно. Средний возраст диагностики *BRCA1/2*-ассоциированного РЯ колеблется в пределах от 60 до 62 лет [12]. Патоморфологических различий среди *BRCA1*- и *BRCA2*-ассоциированных опухолей яичников не выявлено. До 90 % случаев гистологически представлены серозной аденокарциномой высокой степени дифференцировки [15].

Рак грудной железы у мужчин (МРГЖ) составляет примерно 1 % от всех случаев РМЖ [16]. Около 15 % наблюдаемых случаев обусловлены наследуемыми мутациями в генах *BRCA1/2*, причем 65 % мутаций диагностируются в гене *BRCA2* [14]. Пик заболеваемости у таких мужчин отмечается в среднем в 56–60 лет [17]. *BRCA2*-ассоциированный МРГЖ, как правило, представлен В-люминальным подтипом с высоким уровнем экспрессии Ki67, отсутствием PR, а также, как правило, сопровождается отягощенным семейным анамнезом онкологической патологии у родственников I–II степени родства. Показатели общей и безрецидивной выживаемости у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* несколько ниже в сравнении с обладателями генотипа «дикого типа» [17].

Оценка риска и особенности медико-генетического консультирования при *BRCA*-ассоциированном РМЖ. В настоящее время существуют многочисленные онлайн-ресурсы, такие как BOADICEA, BRCAPRO и др., которые позволяют врачам-клиницистам оценить индивидуальный риск развития ЗНО различных локализаций. Вместе с тем в условиях больниц онкологического профиля медико-генетическая консультация (МГК) остается незаменимым этапом в персонализированном подходе к лечению и профилактике рака в данной группе пациентов. При сравнении наиболее значимых клинических рекомендаций касательно показаний для назначения ДНК-анализа и алгоритма проведения молекулярно-генетической диагностики на наличие мутаций в генах *BRCA1/2* обращает на себя внимание отсутствие в России некоторых важных критериев в списке показаний, что снижает эффективность идентификации лиц из высокой группы риска (табл. 2). На первичной МГК врач-генетик выясняет личную историю, отягощенность семейного анамнеза, этническую принадлежность, а также обозначает необходимость проведения ДНК-диагностики для пациента и его ближайших родственников. При подозрении на наследственную форму заболевания выполняется забор биоматериала (чаще периферической крови) и последующее молекулярно-генетическое тестирование. На повторном приеме обсуждается значение выявленных генетических находок, составляется план индивидуального наблюдения за пациентом и, при необходимости, рассматриваются рекомендации по лечению.

На сегодняшний день в России не существует унифицированного алгоритма ДНК-диагностики пациентов с целью верификации мутаций в генах *BRCA1/2*. Поэтому при подозрении на наследственную форму РМЖ, а также всем пациенткам с РЯ принято назначать ДНК-тестирование для выявления мутаций, расположенных в «горячих» точках генов. Чаще всего анализ осуществляется с помощью полимеразной

цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. При отсутствии наиболее частых мутаций 185delAG, 4153delA, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA в гене *BRCA1* и 6174delT в *BRCA2* рекомендуется дальнейший поиск редких вариантов генов *BRCA1/2* посредством исследования всей кодирующей части методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing). Для выявления протяженных делеций и генных перестроек, которые также могут быть причиной развития опухолевого процесса, выполняется мультиплексная лигазная зондовая амплификация (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA) [11]. Учитывая

аутосомно-доминантный тип наследования, риск передачи заболевания из поколения в поколение составляет 50 %, что относится к области высокого генетического риска. По этой причине при выявлении у пациента герминальной мутации генов *BRCA1* или *BRCA2* всем родственникам I и II степени родства рекомендована ДНК-диагностика с поиском обнаруженной мутации. Для этих целей, в зависимости от выявленной мутации, обычно используется метод секвенирования по Сэнгеру либо ПЦР в реальном времени. В связи с возрастными особенностями манифестации рака выполнение исследования целесообразно с 18 лет [18].

Таблица 2

Сравнительная характеристика международных и российских клинических рекомендаций по проведению молекулярно-генетической диагностики на мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*

	NCCN	ESMO	USPSTF	RUSSCO	POOM
Показания	I. РМЖ в сочетании с ≥ 1 условием: 1) в возрасте ≤ 45 лет; 2) в возрасте 46–50 лет ≥ 1 критерия: – второй мета/синхронный РМЖ; – родственник I степени родства с РМЖ; – родственник I степени родства с РПРЖ высокой степени злокачественности (≥ 7 по шкале Глисона); – недостаточно информации о семье; 3) ТНРМЖ, диагностированный в ≤ 60 лет; 4) РМЖ в любом возрасте при условии, что: – ≥ 1 родственника I–II степени родства болен РМЖ в ≤ 50 лет, РЯ, РМЖ у мужчин, метастатический РПРЖ, РПЖ; – ≥ 2 первичных РМЖ (мета/синхронные) у пациента и/или родственника I–II степени родства; 4) принадлежность к евреям-ашкенази. II. РЯ, рак фаллопиевых труб, метастатическое поражение брюшины в любом возрасте. III. МРГЖ. IV. РПЖ. V. Метастатический РПРЖ. VI. РПРЖ высокой степени злокачественности (≥ 7 по шкале Глисона) в сочетании с: – ≥ 1 родственника I–II степени родства с РЯ, РПЖ, метастатический РПРЖ в любом возрасте или РМЖ в ≤ 50 лет и/или – ≥ 2 родственников I–II степени родства с РМЖ или РПРЖ (любой индекс по шкале Глисона) и/или – этническая принадлежность к евреям-ашкенази. VII. ПМЗНО, в том числе сочетание РМЖ и РЯ. VIII. Индивидуум без описанных критериев, но ≥ 1 родственника I–II степени родства имеет ≥ 1 вышеперечисленных критериев	1. ≥ 3 случаев РМЖ и/или РЯ среди родственников, один из которых < 50 лет. 2. Два случая РМЖ в возрасте < 40 лет. 3. РМЖ и МРГЖ в молодом возрасте. 4. РМЖ у потомков евреев – выходцев из Германии в возрасте < 60 лет. 5. ДРМЖ в молодом возрасте. 6. РМЖ и РЯ у одного пациента. 7. Морфологические особенности РМЖ (медулярная карцинома, ТНРМЖ)	1. РМЖ до 50 лет. 2. ДРМЖ. 3. РМЖ и РЯ в семейном анамнезе. 4. Множественные случаи РМЖ в семье. 5. РМЖ у ≥ 1 члена семьи мужского пола. 6. ≥ 1 члена семьи с двумя случаями ЗНО, связанного с <i>BRCA</i>-синдромом (РМЖ, РЯ, рак маточных труб или брюшины). 7. Принадлежность к евреям-ашкенази	1. Отягощенный семейный анамнез (≥ 1 члена семьи с двумя основными типами рака, связанного с <i>BRCA</i>). 2. РМЖ ранее 40 лет. 3. ТНРМЖ ранее 50 лет. 4. Всем большим серозными и эндометриальными карциномами высокой степени злокачественности. 5. РПЖ, если в семье были ЗНО (≥ 1 близкой родственницы с РЯ в любом возрасте или РМЖ до 50 лет или два родственника с РПЖ, РЯ, РМЖ или РПРЖ)	1. В семьях, где: – > 3 случаев РМЖ или РЯ у родственников I линии родства; – ≥ 2 случаев РМЖ до 50 лет; – РМЖ у мужчин; 2. У представителей популяции ашкенази

При выявлении клинических критериев, указывающих на наличие у пациента синдрома наследственного рака молочной железы и/или яичников, работниками National Comprehensive Cancer Network (NCCN) рекомендована диагностика всей кодирующей части генов *BRCA1/2* или, при необходимости, мультигенное тестирование с помощью технологии NGS. Исключением являются евреи-ашкенази, для которых на первом этапе целесообразно тестирование трех частых патогенных вариантов генов *BRCA1/2*, наиболее часто представленных в их популяции [18].

В исследовании 3826 больных РМЖ, проведенном на базе ФГБУ «Российский научный центр рентгенологии» Минздрава России, при ПЦР-диагностике с использованием «стандартной» панели, включающей мутации в «горячих» точках, в группе больных с клиническими признаками наследственного заболевания мутации в гене *BRCA1* диагностированы в 17,6 % случаев. Из них частота выявления варианта 5382insC составила 12,6 %. В то же время вариант 6174delT в гене *BRCA2* выявлен не был. При

последующем обследовании генов *BRCA1* и *BRCA2* больных, у которых не были выявлены частые мутации, с помощью метода NGS в 14 % случаев идентифицированы редкие, не характерные для российской популяции, патогенные генетические варианты [19].

На основании ранее опубликованных исследований, наиболее значимых клинических рекомендаций и собственного клинического опыта, полученного в течение работы с данной группой пациентов в ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова, используется алгоритм МГК и молекулярно-генетического тестирования при РМЖ, представленный на рисунке.

Не менее важную роль в процессе МГК при РМЖ или РЯ занимает обсуждение возможности наступления и вынашивания беременности, а также рождения здорового потомства после завершения лечения. Совокупность негативных эффектов проводимого лечения (гонадотоксическое действие химиотерапии, адъювантная гормонотерапия и др.) часто вызывает преждевременную недостаточность яичников и последующее бесплодие. В связи с этим до начала лечения рекомендованы забор и криокон-



Рис. Алгоритм медико-генетического консультирования и молекулярно-генетического тестирования при раке молочной железы

сервация ооцитов и/или эмбрионов. Использование витрификации максимально увеличивает шансы сохранить забранный материал для последующего использования в репродуктивных целях [20]. Выполнение предимплантационной генетической диагностики (ПГД) возможно, но учитывая, что герминальные мутации в генах *BRCA1/2* не являются летальными и не приводят к 100 % вероятности развития онкологического заболевания, этот вопрос остается дискуссионным с этической точки зрения [21]. Суррогатное материнство рекомендовано при высоких рисках рецидива опухоли, а в случае длительного применения тератогенных или цитотоксических препаратов возможно рассмотреть донорство яйцеклеток. По истечении 2 лет после достижения ремиссии может рассматриваться вопрос о возможной беременности и проведении экстракорпорального оплодотворения [22]. На протяжении всей беременности женщина должна находиться под пристальным наблюдением онколога и генетика.

Профилактика и особенности лечения *BRCA*-ассоциированного РМЖ. Основными и наиболее эффективными методами профилактики развития РМЖ и РЯ на данный момент являются динамическое наблюдение и превентивное хирургическое вмешательство.

В качестве базового метода скрининга РМЖ в различных странах применяется маммография, диагностическая способность которой в общей популяции достигает 79,9 %. У молодых женщин, из-за высокой плотности ткани молочных желёз, начальные рентгенологические признаки РМЖ могут быть схожи с доброкачественными новообразованиями. В этом случае эффективность маммографической диагностики не превышает 30 %. Вместе с тем *BRCA*-ассоциированный рак отличается быстрым темпом роста [23]. По этой причине в программе периодического обследования пациенток из данной группы рекомендовано применение комбинации методов УЗИ, МРТ с контрастированием и/или маммографии [24].

По рекомендациям NCCN скрининг должен включать [18]:

1. Самообследование молочных желез с 18 лет ежемесячно.

2. Клиническое обследование молочных желез начиная с 25 лет каждые 6–12 месяцев:

– 25–29 лет – МРТ с контрастированием (или маммография при отсутствии возможности выполнения МРТ) или в индивидуальном порядке, если в семейной истории был случай РМЖ раньше 30 лет;

– 30–75 лет – маммография и МРТ с контрастированием;

– с 30–35 лет – УЗИ органов малого таза, оценка уровня онкомаркера СА-125;

– после 75 лет – наблюдение основано на индивидуальных показаниях;

– для женщин, перенесших лечение РМЖ без

проведения двухсторонней профилактической мастэктомии, рекомендована маммография и МРТ с контрастированием по описанной выше схеме.

Рекомендации Российского общества онкомаммологов (РООМ) в свою очередь рассматривают следующий алгоритм наблюдения [25]:

1. В возрасте 25–50 лет – УЗИ молочных желёз 1 раз в 6 месяцев, при наличии технической возможности – 1 раз в год МРТ-маммография.

2. После 50 лет – маммография 1 раз в год.

Высокоэффективным методом профилактики РМЖ признана двусторонняя профилактическая мастэктомия, в связи с чем данная методика включена во многие зарубежные клинические рекомендации [22]. Превентивное вмешательство доказано снижает риск РМЖ до 90 % [26]. В России профилактическая подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией с целью профилактики выполняется только больным РМЖ с выявленной мутацией в генах *BRCA1/2* [27]. В случае отказа пациентки от оперативного вмешательства рассматривается возможность химиопрофилактики антиэстрогеновым препаратом Тамоксифеном [28, 29]. В результате исследования The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project установлено, что применение Тамоксифена снижает риск развития РМЖ на 62 % у носителей патогенных вариантов в гене *BRCA2*, в то время как при мутации в *BRCA1* такой эффект отсутствует [30]. Однако из-за небольшого количества пациентов (8 и 11 носителей мутации в гене *BRCA1* и *BRCA2* соответственно), принимавших участие в исследовании, полученные данные нельзя считать достаточно достоверными. До настоящего времени вопрос применения Тамоксифена для профилактики РМЖ у носителей мутации в генах *BRCA1/2* остаётся нерешённым.

В результате выполнения профилактической сальпингооовариэктомии (ПСОЭ) риск развития РЯ снижается на 85 %, риск РМЖ – на 50 % [31]. Согласно National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и

European Society for Medical Oncology (ESMO), проведение ПСОЭ целесообразно в возрасте 35–40 лет после завершения женщиной репродуктивных планов и в пределах 5 лет после установления диагноза РМЖ [18, 28]. В России нет подобных рекомендаций, что значительно усложняет индивидуализированный подход к профилактике РЯ. В качестве альтернативного метода, который на 40–50 % снижает риск развития РЯ у носительниц мутаций *BRCA1/2*, рассматривается назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Стоит обратить внимание, что риск возникновения РМЖ при приеме КОК не увеличивается [31]. В метаанализе с общим числом 1100 пациенток показано, что применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) после ПСОЭ не влияет на риск развития РМЖ [32]. Для женщин, перенесших ПСОЭ, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) рекомендует эстрогеновую ЗГТ до возраста предполагаемой физиологической менопаузы (51–52 года) [33]. В настоящий момент ведутся многочисленные исследования по поиску наиболее точных методов диагностики РЯ на самых ранних стадиях, но пока универсальной методики не разработано [34].

Лечение женщин с реализовавшимися РМЖ и РЯ требует мультидисциплинарного подхода. Молекулярно-генетическая диагностика у больных с клиническими признаками наследственного обусловленной формы РМЖ должна выполняться перед оперативным вмешательством [18]. При наличии герминальной мутации в генах *BRCA1/2* с целью снижения риска возникновения вторых первичных опухолей ipsilateralной молочной железы рационально проведение радикальной мастэктомии (РМЭ). Такой подход особенно оправдан у пациенток с ТНРМЖ, при нецелесообразности применения Тамоксифена и овариальной супрессии. Проведение лучевой терапии не рекомендовано, поскольку нельзя исключить повышение риска развития второго первичного РМЖ [35]. Профилактическую РМЭ контрлатеральной молочной железы следует выполнять с одномоментной реконструкцией.

Отдельной темой для обсуждения остается назначение препаратов платины в режиме нео- и адъювантной терапии РМЖ. На сегодняшний день проводились исследования, которые оценивали эффективность применения платиносодержащих схем только в неоадъювантном режиме. Подобный подход позволяет увеличить частоту достижения полной морфологической ремиссии, однако достоверного влияния на отдаленные результаты (безрецидивная и общая выживаемость) продемонстрировано не было [36]. Использование препаратов платины в комбинации с антицикллинами и таксанами в качестве адъювантной

схемы лечения не рекомендуется из-за отсутствия достоверных данных об увеличении выживаемости при *BRCA*-ассоциированном РМЖ [37].

Современные данные подтверждают гипотезу о том, что опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации подвержены ингибированию PARP (Poly-(ADP-ribose) polymerase inhibitors). В 2014 году Food and Drug Administration (FDA, США) одобрило использование Олапариба (Линпарза) при *BRCA*-ассоциированном РЯ, в случае, когда пациент получал три или более линий химиотерапии [38]. В дальнейшем показания к применению значительно расширились, и препарат был включен в рекомендации для назначения при Her2neu-негативном РМЖ и др. [37, 39]. В отличие от стандартной химиотерапии, Олапариб приводит к значительно более длительной выживаемости без прогрессирования и лучшему качеству жизни как в случае трижды негативного, так и *ER*-позитивного РМЖ [40, 41]. В текущих исследованиях оценивается эффективность Олапариба на ранних стадиях РМЖ, его терапевтический эффект в монорежиме и в комбинациях с химио- и иммунотерапией, а также при наличии соматических мутаций в генах *BRCA1/2* [42–44]. В настоящий момент ведется большое число клинических исследований по определению оптимального места в лечении *BRCA*-ассоциированных злокачественных опухолей и других PARP-ингибиторов (тазапариб, рупариб, веллапариб и нирапариб) [44–46].

Заключение. Герминальные мутации в генах *BRCA1/2* являются самой частой причиной развития наследственного РМЖ. Высокая генетическая распространенность к широкому спектру злокачественных новообразований других локализаций, таких как РЯ, РПЖ, РПРЖ и др., обуславливает необходимость выполнения ДНК-диагностики у всех пациентов с клиническими признаками наследственных форм онкологических заболеваний. Благодаря стремительному развитию молекулярно-генетических технологий, ДНК-тестирование с каждым годом становится все более доступной опцией для пациентов онкологического профиля, что способствует своевременной постановке достоверного диагноза. Выявление носительства герминальных мутаций в генах *BRCA1/2* позволяет сформировать персонализированный подход к лечению, составить индивидуальную программу профилактики и скрининга с целью раннего выявления ЗНО как для пациента, так и для его здоровых родственников. Такой подход является важным этапом на пути к снижению заболеваемости и улучшению показателей выживаемости больных РМЖ в России.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2018. [Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Zlokhachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost i smertnost). M.: MNIIOI im. P. A. Gertsena, 2018. (In Russ.)].
- Soukupová J., Lhotová K., Zemánková P., Vočka M., Janatová M. [et al.]. Contribution of massive parallel sequencing to diagnosis of hereditary ovarian cancer in the Czech Republic. *Klin. Onkol.* 2019;32(Suppl.2):2S72-2S78. <https://doi.org/10.14735/amko2019S72>
- Takaoka M., Miki Y. *BRCA1* gene: function and deficiency. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018;23(1):36-44. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>
- D'Andrea A. D., Grompe M. The fanconi anaemia/*BRCA* pathway. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3(1):23-34. <https://doi.org/10.1038/nrc970>
- Engel C., Fischer C. Breast cancer risks and risk prediction models. *Breast Care.* 2015;10(1):7-12. <https://doi.org/10.1159/000376600>
- Sopik V., Phelan C., Cybulski C., Narod S. A. *BRCA1* and *BRCA2* mutations and the risk for colorectal cancer. *Clin. Genet.* 2015;87(5):411-418. <https://doi.org/10.1111/cge.12497>
- Dhawan M., Ryan C.J., Ashworth A. DNA Repair Deficiency Is Common in Advanced Prostate Cancer: New Therapeutic Opportunities. *Oncologist.* 2016;21(8):940-945. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0135>
- Metcalfe K. A., Poll A., Royer R., Llacuachqui M., Tulman A. [et al.]. Screening for founder mutations in *BRCA1* and *BRCA2* in unselected Jewish women. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(3):387-391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0712>
- Kurian A. W. *BRCA1* and *BRCA2* mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010;22(1):72-78. <https://doi.org/10.1097/gco.0b013e328332dca3>

10. Evans D. G., Shenton A., Woodward E., Lalloo F., Howell A., Maher E. R. Penetrance estimates for BRCA1 and BRCA2 based on genetic testing in a Clinical Cancer Genetics service setting: Risks of breast/ovarian cancer quoted should reflect the cancer burden in the family. *BMC Cancer*. 2008;8:155. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-155>
11. Любченко Л. Н., Батенева Е. И. Медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностика при наследственной предрасположенности к раку молочной железы и раку яичников. М.: ИГ РОНЦ, 2014. [Lyubchenko L. N., Bateneva Ye. I. Mediko-geneticheskoye konsultirovaniye i DNK-diagnostika pri nasledstvennoy predispozitsionnosti k raku molochnoy zhelezy i raku yaichnikov. M.: IG RONTs, 2014. (In Russ.)].
12. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I. L., Domchek S. M., Eccles D. [et al.]. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2012;21(1):134-147. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0775>
13. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J. Clin. Oncol*. 2007;25(11):1329-1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>
14. Lang G. T., Shi J. X., Hu X., Zhang C. H., Shan L. [et al.]. The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing. *Int. J. Cancer*. 2017;141(1):129-142. <https://doi.org/10.1002/ijc.30692>
15. Girolimetti G., Perrone A. M., Santini D., Barbieri E., Guerra F. [et al.]. BRCA-associated ovarian cancer: From molecular genetics to risk management. *Biomed. Res. Int*. 2014;2014:1-11. <https://doi.org/10.1155/2014/787143>
16. Yalaza M., Inan A., Bozer M. Male Breast Cancer. *J. Breast. Heal*. 2016;12(1):1-8. <https://doi.org/10.5152/tjph.2015.2711>
17. Kast K., Rhiem K., Wappenschmidt B., Hauke J., Bluemcke B. [et al.]. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. *J. Med. Genet*. 2016;53(7):465-471. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103672>
18. Daly M. B., Pilarski R., Berry P. M., Buys S. S., Dicson P. [et al.]. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/ familial high – risk assessment: breast and ovarian. NCCN, 2019.
19. Снигирева Г. П., Румянцева В. А., Новикова Е. И., Новицкая Н. Н., Телышева Е. Н. [и др.]. Алгоритм молекулярно-генетического обследования для выявления наследственного BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):54-65. [Snigireva G. P., Rumyantseva V. A., Novikova Ye. I., Novitskaya N. N., Telysheva Ye. N. [i dr.]. Algoritm molekulyarno-geneticheskogo obsledovaniya dlya vyyavleniya nasledstvennogo BRCA-assotsirovannogo raka molochnoy zhelezy. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. – *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):54-65. (In Russ.)].
20. Revelli A., Salvagno F., Delle Piane L., Casano S., Evangelista F. [et al.]. Fertility preservation in BRCA mutation carriers. *Minerva Ginecol*. 2016;68(5):587-601. Available at: <https://doi.org/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26997146/>. Accessed November 18, 2017.
21. Peccatori F. A., Mangili G., Bergamini A., Bergamini A., Filippi F. [et al.]. Fertility preservation in women harboring deleterious BRCA mutations: Ready for prime time? *Hum. Reprod*. 2018;33(2):181-187. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex356>
22. Kasum M., Beketić-Orešković L., Orešković S. Subsequent pregnancy and prognosis in breast cancer survivors. *Acta Clin. Croat*. 2014;53(3):334-341. <https://doi.org/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25509244/>
23. Weigel S., Heindel W., Heidrich J., Hense H. W., Heidinger O. Digital mammography screening: sensitivity of the programme dependent on breast density. *Eur. Radiol*. 2017;27(7):2744-2751. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4636-4>
24. Vreemann S., Gubern-Mérida A., Schlooz-Vries M. S., Bult P., Gils C. H. V. [et al.]. Influence of risk category and screening round on the performance of an MR imaging and mammography screening program in carriers of the BRCA mutation and other women at increased risk. *Radiology*. 2018;286(2):443-451. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170458>
25. Портной С. М., Любченко Л. Н. Рекомендации ROOM по диагностике и лечению наследственного РМЖ. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомаммологов», 2014. [Portnoy S. M., Lyubchenko L. N. Rekomendatsii ROOM po diagnostike i lecheniyu nasledstvennogo RMZh. Obshcherossyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossyskoye obshchestvo onkomammologov», 2014. (In Russ.)].
26. Breast Cancer: Breast Cancer Information & Overview. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer.html>. Accessed: 2017.
27. Будик Ю. А. Оценка эффективности мастэктомии у больных генетически обусловленным раком молочной железы. ФГБНУ «РОНЦ имени Н. Н. Блохина» МЗ РФ, 2015. [Budik Yu. A. Otsenka effektivnosti mastektomii u bolnykh geneticheskii obuslovlennym rakom molochnoy zhelezy. FGBNU «RONTs imeni N. N. Blokhina» MZ RF, 2015. (In Russ.)].
28. Paluch-Shimon S., Cardoso F., Sessa C., Balmana J., Cardoso M. J. [et al.]. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann. Oncol*. 2016;27:v103-v110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw327>
29. Жукова Л. Г., Зикиряходжаев А. Д., Королева И. А., Назаренко А. В., Пароконная А. А. [и др.]. Рак молочной железы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации, 2018. [Zhukova L. G., Zikiryakhodzhayev A. D., Koroleva I. A., Nazarenko A. V., Parokonnaya A. A. [i dr.]. Rak molochnoy zhelezy. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossyskoy Federatsii. Klinicheskkiye rekomendatsii, 2018. (In Russ.)].
30. King M. C., Wieand S., Hale K., Lee M., Walsh T. [et al.]. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in brca1 and brca2 national surgical adjuvant breast and bowel project (nsabp-p1) breast cancer prevention trial. *J. Am. Med. Assoc*. 2001;286(18):2251-2256. <https://doi.org/10.1001/jama.286.18.2251>
31. Tschernichovsky R., Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist*. 2017;22(4):450-459. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0444>
32. Marchetti C., De Felice F., Boccia S., Sassu C., Di Donato V. [et al.]. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2018;132:111-115. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.018>
33. Familial Breast Cancer: Classification, Care and Managing Breast Cancer and Related Risks in People with a Family History of Breast Cancer Clinical Guideline; National Institute for Health and Care Excellence Clinical guideline. 2013;1-253. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg164>. Accessed November 18, 2017.
34. Synowiec A., Wcisło G., Bodnar L., Gajowska-Bodnar A., Szczylik C. Screening for ovarian cancer in BRCA1/BRCA2 mutations carriers. *Ginek. Pol*. 2014;85(5):377-381. <https://doi.org/10.17772/gp/1735>
35. Bevers T. B., Ward H. J., Arun K. B., Golditz A. G., Daly B. M. [et al.]. NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. 2019; version 1.
36. Von Minckwitz G., Hahnen E., Fasching P. A., Mandeli J., Bleiweiss I., Tiersten A. Pathological complete response (pCR) rates after carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA (g BRCA) mutation and triple-negative breast cancer (TNBC): Results from GeparSixto. *J. Clin. Oncol*. 2014;32(Suppl. 15):1005-1005. https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.1005
37. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. *AstraZeneca Pharmaceuticals LP. LYNPARZA® (Olaparib) Tablets for Oral Use*. Wilmington, DE; 2017. www.fda.gov/medwatch
38. Kim G., Ison G., McKee A. E., Zhang H., Tang S. [et al.]. FDA approval summary: Olaparib monotherapy in patients with deleterious germline BRCA-mutated advanced ovarian cancer treated with three or more lines of chemotherapy. *Clin. Cancer Res*. 2015;21(19):4257-4261. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0887>
39. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. *AstraZeneca Pharmaceuticals LP. LYNPARZA® (Olaparib) Tablets for Oral Use*. Wilmington, DE; 2018. www.fda.gov/medwatch

40. Robson M., Ruddy K. J., Im S.-A., Senkus E., Xu B. [et al.]. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice (TPC). *Ann. Oncol.* 2017;28:v96. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx365.053>
41. Robson M., Im S.-A., Senkus E., Xu B., Domchek S. M. [et al.]. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(6):523-533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
42. Barber L. J., Sandhu S., Chen L., Campbell J., Kozarewa I. [et al.]. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J. Pathol.* 2013;229(3):422-429. <https://doi.org/10.1002/path.4140>
43. Domchek S. M., Postel-Vinay S., Im S. A., Park Y. H., Delord J.-P. [et al.]. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet. Oncol.* 2020;21(9):1155-1164. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7)
44. Litton J., Rugo H., Ettl J., Hurvitz S., Gonçalves A. [et al.]. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. In: *Cancer Research*. Vol 78. An Association for Cancer Research (AACR); 2018:GS6-07-GS6-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs6-07>
45. Tesaro Inc. A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation – positive Breast Cancer Patients (BRAVO) 2017. <https://doi.org/clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905592>
46. Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K., Barrowdale D., Dennis J. [et al.]. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(20):2.

Поступила 01.03.2021

Сведения об авторах:

Данишевич Анастасия Михайловна, врач-генетик Центра персонализированной медицины;
тел.: 84953043039; e-mail: a.danishевич@mknc.ru

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по онкологии;
тел.: 84953043039; e-mail: l.zhukova@mknc.ru

Воронцова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской тиреодологии, репродуктивного и соматического развития; тел.: 84991245832; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

Лисица Татьяна Сергеевна, биолог; тел.: 84955406171; e-mail: ttlnsc@gmail.com

Литвинова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, врач-генетик, заместитель заведующего кафедрой генетики по научной работе; тел.: 84953043039; e-mail: m.litvinova@mknc.ru

Бодунова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая Центром персонализированной медицины;
тел.: 84953043039; e-mail: n.bodunova@mknc.ru

Хатков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор;
тел.: 84953043039; e-mail: i.hatkov@mknc.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-06

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082>

ISSN – 2073-8137

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л. И. Дворецкий, И. С. Комарова, Н. В. Мухина, Н. А. Черкасова, Н. В. Дятлов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Российская Федерация

NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS OF THE ELDERLY AND SENILE AGE

Dvoretzky L. I., Komarova I. S., Mukhina N. V., Cherkasova N. A., Dyatlov N. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Обзор посвящен особенностям течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста. Приводятся данные об эпидемиологии, патогенетических механизмах развития, клинических проявлениях, течении и прогнозе заболевания среди гериатрических пациентов. Показана роль коморбидной патологии в течении и прогнозе новой коронавирусной инфекции у пожилых. Обсуждаются рекомендации лечения больных с акцентом на необходимость соблюдения строгих показаний к назначению антибактериальных препаратов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пожилой больной, иммуностарение, коморбидность, антибактериальная терапия