

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

**INFO-MED**



ISSN 1810-3936

Tipul de publicație - științifică /Categorია C/  
Hotărîrea CSPSDT a AȘM din 31.X.2013 nr. 270

# Oncologie generală

APARE  
SEMESTRIAL

**2**

(30)

**2017**

- Management
- Oncologie
- Chirurgie
- Reabilitare
- Neurologie



**Redactor-șef Ion MEREUȚĂ**

Vice-redactor Gh. ROTARU

Asistenți ai redactorului V. CARAUȘ, D. EFTODII

Redactor tehnic L. AXINTE

Asistent V. ȘVEȚ

**Colegiul de redacție:**

I. ABABII, Chișinău, RM  
Gh. GHIDIRIM, Chișinău, RM  
Gh. ȚÎBÎRNĂ, Chișinău, RM  
C. EȚCO, Chișinău, RM  
D. TINTIUC, Chișinău, RM  
M. CECAN, Chișinău, RM  
V. RUDIC, Chișinău, RM  
V. FRIPTU, Chișinău, RM  
M. BULANOV, Moscova, Rusia  
M. NECHIFOR, Iași, România  
A. PETROPOULUS, Grecia  
I. COCUBO, Japonia  
Vadim COJOCARU, Chișinău, RM  
Victor COJOCARU, Chișinău, RM  
A. TESTEMIȚANU, Chișinău, RM  
I. CORCIMARU, Chișinău, RM  
D. SOFRONI, Chișinău, RM  
S. SOFRONIE, România  
E. DIUG, Chișinău, RM  
S. GROPPA, Chișinău, RM  
V. BOTNARU, Chișinău, RM  
C. ANDRIUȚĂ, Chișinău, RM  
A. CERNÎI, SUA  
Gh. MUȘET, Chișinău, RM  
V. GHERMAN, SUA  
G. NEMSADZE, Tbilisi, Georgia  
M. MAGDEI, Chișinău, RM  
V. PUȘKARIOV, Kiev, Ucraina  
E. GUDUMAC, Chișinău, RM  
V. CAZACOV, Chișinău, RM  
Gr. CHETRARI, Bălți, RM  
N. TARAN, Chișinău, RM  
V. GHICAVÎI, Chișinău, RM  
V. HOTINEANU, Chișinău, RM  
P. IABLONSKI, St. Peterburg (Rusia)  
V. SAVIN, Chișinău, RM  
T. ȚÎRDEA, Chișinău, RM  
A. SAULEA, Chișinău, RM  
V. MITIS, Moscova (Rusia)  
Iu. TITOV, Moscova, Rusia  
I. CUVȘINOV, Chișinău, RM  
N. CAPROȘ, Chișinău, RM  
A. PĂDURE, Chișinău, RM  
N. GHIDIRIM, Chișinău, RM  
A. TĂNASE, Chișinău, RM  
Gr. ZAPUHLÎH, Chișinău, RM  
S. ȘTEPA, Chișinău, RM  
A. BOUR, Chișinău, RM  
N. GLADUN, Chișinău, RM  
D. CROITORU, Chișinău, RM  
V. CERNAT, Chișinău, RM  
L. PUTÎRSCHII, Minsk, Belarusi  
I. ARTENI, Chișinău, RM  
N. BODRUG, Chișinău, RM

**Adresa redacției:**

MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu, 30  
Institutul Oncologic din Moldova,  
Clinica oncologie, et.5  
prof. univ. Ion Mereuță, tel. 85.24.14  
www.ionmereuta.md, e-mail: veronicashvet@gmail.com

**Rechizite bancare:**

BC "Mobiasbanc"  
Filiala nr.4  
cod fiscal 39644014  
cod bancar MOBBMD 22810  
cod de decontare 22240014984654

## CUPRINS

<i>Șveț Veronica, Mereuță Ion</i> PROTECȚIA DREPTULUI DE AUTOR AL MEDICILOR	3
<i>Мереуца Ион, Монастырская Анастасия</i> НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	6
<i>Vudu Stela, Piterschi Carolina, Vudu Lorina</i> OBEZITATEA – FACTOR DE RISC PENTRU CARCINOGENEZĂ (REVISTA LITERATURII)	13
<i>Монастырская Анастасия</i> ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА — ОНКОГЕННЫЙ ВИРУС – КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)	19
<i>Ivanov M., Litovcenco A., Manole E.</i> PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE LA COPII ȘI ADULȚI CU TUMORI DE FOȘĂ POSTERIOARĂ CRANIANĂ. ANALIZA COMPARATIVĂ	28
<i>Bulai F., Sangheli M.</i> TULBURĂRILE COGNITIVE ÎN SCLEROZĂ MULTIPLĂ	37
<i>Гикавий В.И., Поветкин С.В., Бачинский Н.Г., Подгурски Л.А., Левашова О., Цуркан Л.М., Гушуилэ Г.И., Нестеров М.</i> ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕЕМСТВЕННОСТИ СТАЦИОНАРНОГО И АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	39

CERINȚELE DE PREZENTARE  
A LUCRĂRILOR PENTRU TIPAR

## CONTENTS

<i>Svet Veronica, Mereuta Ion</i> JUSTICE PROTECTION BY THE AUTHOR OF DOCTORS	
<i>Mereuta Ion, Monastyrskaia Anastasia</i> HEREDITARY CANCER OF THE BREAST AND OVARIES (LITERATURE REVIEW)	
<i>Vudu Stela, Piterschi Carolina, Vudu Lorina</i> OBESITY – A RISK FACTOR FOR CARCINOGENESIS (LITERATURE REVIEW).	
<i>Monastyrskaia Anastasia</i> HUMAN PAPILLOMAVIRUS - ONCOGENIC VIRUS - CLINICAL DIVERSITY, TREATMENT AND PREVENTION (LITERATURE REVIEW)	
<i>Ivanov M., Litovcenco A., Manole E.</i> CLINICAL, PARACLINICAL AND MORPHOPATOLOGICAL PARTICULARITIES IN CHILDREN AND ADULTS WITH CRANIAL POSTERIUM TUMOR TUMORS. COMPARATIVE ANALYSIS	
<i>Bulai F., Sangheli M.</i> COGNITIVE DISORDERS IN MULTIPLE SCLEROSIS	
<i>Ghikavyi V.I., Povetkin S.V., Bacinsky N.G., Podgursky L.A., Levashova O., Tsurcan L.M., Gushila G.I., Nesterov M.</i> PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL STUDY OF CONTINUITY OF INPATIENT AND OUTPATIENT STAGES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH COMBINED CARDIAC PATHOLOGY	

PAPER PRESENTATION  
REQUIREMENTS

Articolele au fost recenzate de specialiști de notorietate din domeniu

Veronica Șveț, doctorand, asistent universitar, IP USMF "N. Testemițanu",  
Ion Mereuță, doc. hab. în medicină, profesor universitar, Șef catedra de Oncologie, Hematologie  
și Radioterapie IP USMF "N. Testemițanu", Director al departamentului de jurisdicție  
profesională a Ligii Medicilor din Republica Moldova

## PROTECȚIA DREPTULUI DE AUTOR AL MEDICILOR

**Justice protection by the author of doctors is protected by the state. The scientific creation, the works, the innovations, the patents, the marks and other intellectual property have juridical relations and in the case and economic ones established by the Moldovan legislation in force. Relations between law authors are also established through contractual relations, agreements, notified statements. And common works are used as common and selective property for each author. In the case of problems with scientific, electronic, selling-buying works, innovations, plagiarism, intellectual theft, they can be settled in court.**

**Key words: justice, protection, the author, the doctor.**

Atât colaboratorii universitari, profesori, conferențieri, asistenți, cât și medicii practicieni paralel cu activitatea medicală exercită și o activitate științifică valoroasă. Unii ca competitori, alții ca cercetători științifici în centrele științifice medicale de nivel republican. Cercetarea științifică se folosește deseori în elaborarea noilor metode de tratament în altele cu elaborarea noilor tehnologii și invenții. Ca și în alte direcții ale dezvoltării științei omenești sau conturat 2 ramuri ale dreptului și în medicină – dreptul de autor și dreptul de proprietate industrială. Anume aceste drepturi și fortifică elaborările științifice, intelectuale, de creație mai ales cele private. Acest drept în fosta RSSM era reglementat în Codul civil. Ulterior în 23 noiembrie 1994 Parlamentul RM a adoptat Legea nr.293-XIII privind dreptul de autor și drepturile conexe, publicată în Monitorul Oficial nr.13 (34) din 2 martie 1995. Ea reglementează relațiile care apar în legătură cu cererea și valorificarea operelor literare, de artă și științifice (drept de autor) și drepturilor conexe.

Dreptul de autor în RM este reglementat de: Legea nr.293-XIII din 2 martie 1995 și modificările aduse prin Legea nr.29-XIII din 28 mai 1998; Codul cu privire la contravențiile administrative (art.512 „Încălcarea dreptului de proprietate asupra produselor muncii intelectuale”) Legea nr.51-XII din 14.04.1994; Codul penal (art.141 „Încălcarea dreptului de autor”) Legea nr.51- XII din 14.04.1993; Codul Civil, partea IVa „Dreptul de autor”; Decretul Președintelui Republicii Moldova nr.238 din 25.11.1991 „Cu privire la Agenția de Stat pentru Drepturile de Autor a RM”; Hotărârea

Guvernului RM „Cu privire la administrarea pe principii colective a drepturilor patrimoniale ale autorilor și tutorilor de drepturi conexe” (nr.524 din 24.07.1995); Hotărârea Guvernului RM „privind remunerația de autor pentru folosirea dreptului de autor și conexe în RM” (nr.713 din 23.10.1995) și multe alte hotărâri. De asemenea RM este membru la multiple Convenții internaționale – Stockholm, 1967; Berna, 1971; Roma, 1961; Geneva, 1952 și altele. Legislația în vigoare stipulează că autorul este persoana fizică prin a cărei muncă a fost creată opera. Opera este audiovizuală, colectivă, derivată, etc. De asemenea se stipulează metodele de comunicare, computer, demontare publică, etc. Opera colectivă „operă creată de două sau mai multe persoane fizice din inițiativa și sub conducerea unei persoane fizice sau juridice, cu condiția ca această operă să fie publicată de ultima sub numele său”. Sunt opere comune (de colaborare) sau copartinitale și opere colective. Operă derivată „produs al bazat pe altă operă (traducere, adaptare, înscenare, prelucrare, etc).

Opera derivată pornește de la una sau mai multe opere. Opera poate fi comunicată prin comunicare publică (informare generală) pe cale radioelectronică, satelit, prin cablu, etc. Poate fi și prin demontare publică – „demontare a originalului sau a unui exemplar al operei. De asemenea poate fi mediatizată și prin publicare (apariție) – editarea sau punerea în circulație a operelor cu consimțământul autorului într-un număr suficient. Legislație permite și alte metode de informare, în dependență de caracterul operei

(carte, film, audio, video, etc). Trebuie menționat că dreptul de autor se constituie din drepturi cu caracter patrimonial (economic) și nepatrimonial (personal, moral). Dreptul de autor este „o îmbinare de atribuții personale și economice ale creatorilor și o totalitate de legi și dispoziții care reglementează relațiile dintre autor și societate în legătură cu crearea și folosirea operei literare, științifice și artistice“. Dreptul de autor este un drept de proprietate, drept moral dar și cu efecte patrimoniale, este un drept subiectiv complex, este drept intelectual, drept de clientelă, drept al personalității. Opera la rîndul său trebuie să fie rezultatul unei activități creatoare a autorului, să aibă o formă concretă de exprimare, să fie adusă la cunoștința publicului.

Opera poate fi exprimată prin diferite forme – manuscris, oral (rostire publică, etc), audio sau video, de imagine (desen, schemă, foto, etc). Fiecare operă trebuie înregistrată, adică recunoscută paternitatea. Paternitatea aparține persoanei (persoanelor) sub a cărui nume a fost publicată opera, dacă nu există alte dovezi. Titularul are dreptul să folosească simbolul ocrotirii dreptului de autor, care se imprimă pe fiecare exemplar al operei și constă din trei elemente: a) litera latină „C“ inclusă într-un cerc – ©; b) numele (denumirea) titularului drepturilor exclusive de autor; c) anul primei publicări a operei. Înregistrarea de stat a operelor literare, de artă și științifice o efectuează Agenția de Stat pentru drepturile de autor. Autorul beneficiază de drepturi personale (morale): a) la paternitate (de a se considera autor), b) la nume – dreptul autorului de a decide sub ce nume se va valorifica opera, c) la integritatea operei, d) la stima reputației, e) de a publica opera.

Autorul beneficiază și de alte drepturi patrimoniale (economice). Autorului îi aparțin dreptul de a valorifica opera. Aceasta înseamnă: a) reproducerea operei; b) comercializarea ei; c) importarea operei; d) demonstrarea publică a operei; e) interpretarea publică a operei; f) traducerea operei; g) prelucrarea, adaptarea, aranjamentul și alte modificări, de asemenea drepturile de remunerare, contactare cu beneficiarii, etc. Fiecare medic, cercetător științific trebuie să cunoască drepturile de autor în cazul operelor comune. Cum ar fi copaternitatea – dreptul de autor asupra unei opere creată prin muncă comună a două sau mai multe persoane aparțin coautorilor, indiferent de faptul dacă

această operă constituie un tot unitar sau este formată din părți. Se consideră că o parte componentă a operei este de sine stătătoare, dacă ea poate fi folosită în mod independent de alte părți a operei. În acest caz, fiecare dintre coautori își menține dreptul de autor asupra părții elaborate de el, care are caracter de sine stătător, și are dreptul să dispună de ea cum crede de cuviință. Relațiile dintre autori se stabilesc, de regulă, prin înțelegere între ei. În caz că nu s-a procedat la înțelegere, dreptul de autor asupra operei îl exercită în comun toți autorii, iar remunerarea se împarte între ei în părți egale. Specific este dreptul de autor în cazul operelor integrante, derivate și colective. Autorul unei culegeri și a altor opere integrante beneficiază de dreptul de autor asupra selecției și sistematizării materialelor care constituie produs al activității lui creatoare.

Dreptul de autor al autorului nu poate prejudicia drepturile autorilor operelor care au fost incluse în opera integrată. Autorii operelor incluse în opera integrată sunt în drept să-și folosească operele lor independent de opera integrată, dacă contractul de autor nu stipulează altfel. Dreptul de autor al alcătuitorului nu constituie pentru alte persoane un impediment de a selecta și sistematiza aceleași materiale pentru a crea alte opere integrante. Culegerile care conțin diverse materiale informative (articole și informații, alocuțiuni și referate, diagrame, tabele, etc.) ale căror selecție și aranjare este un rezultat al muncii intelectuale, sunt ocrotite ca atare. Protecția nu se extinde asupra operelor datelor cifrice și conținutului materialelor informative incluse în culegere. În ce privește operele derivate, traducătorilor și altor autori ai operelor derivate le aparține dreptul de autor asupra traducerii, prelucrării, aranjamentului sau altei prelucrări realizate de ei. Dreptul de autor al traducătorilor și autorului operei derivate nu trebuie să prejudicieze drepturile autorilor ale căror opere au fost traduse, preluate, aranjate sau expuse altor prelucrări. Opera unui autor poate fi tradusă și de alți traducători sau autori de opere derivate. Specific este și dreptul de autor asupra operei colective. Persoanele fizice și juridice care editează enciclopedii, dicționare, culegeri de lucrări științifice periodice și continue, ziare, reviste și reviste periodice dispun de dreptul exclusiv de valorificare a acestor opere colective în întregime. Aceste persoane sunt în drept să-și



indice numele (denumirea) sau să ceară o atare indicare în cazul oricărei valorificări a acestor opere colective. Autorii operelor incluse în publicații colective își mențin fiecare drepturile exclusive de valorificare a operelor lor și pot dispune de ele independent de opera colectivă în întregime, dacă contractul de autor nu stipulează altfel.

Dreptul de autor asupra operei colective aparține alcătuitorului (persoane fizice sau juridice), autorii operelor incluse în opere colective (colaboratori) își mențin fiecare drepturile exclusive de valorificare a operelor și pot dispune de lele independent de opera colectivă în întregime, dacă contractul nu prevede altfel. Dreptul de autor poate fi moștenit. Autorul poate indica succesorul drepturilor de autor asupra operelor sale după deces. Dreptul de autor e valabil pe tot timpul vieții autorului plus 50 de ani după deces, termenul începând să curgă de la 1 ianuarie anul următor decesului autorului și a coautorilor operei create în copaternitate. Drepturile personale (morale) ale autorului sunt protejate pe termen nelimitat. La expirarea termenelor de ocrotire a dreptului de autor, opera devine un bun public. Operele care au devenit bunuri publice pot fi valorificate la decizia Guvernului.

Dreptul de autor în cazul operelor realizate ca urmare a îndeplinirii obligațiilor de serviciu de asemenea este specific. Drepturile morale asupra operei create ca urmare a îndeplinirii unei misiuni de serviciu date de patron sau a indicatorilor de serviciu (operă de serviciu) aparțin autorului operei de serviciu. Dreptul de valorificare a operei de serviciu printr-un procedeu condiționat de scopul misiunii aparțin pe un termen de 3 ani patronului, din însărcinarea căruia a fost creată opera de serviciu, dacă contractul nu stipulează altfel. După expirarea acestui termen drepturile patrimoniale revin autorului. Principiile remunerării se stipulează într-un contract dintre părți. La valorificare se indică numele autorului și, la cerință, numele patronului. Valorificarea operei autorului de către persoane se permite în conformitate cu contractele respective.

Opera autorului poate fi reprodusă fără consimțământul autorului numai în cazurile stabilite de lege, în interesul statului și populației. De asemenea opera poate fi reprodusă de către bibliotecă, arhive, instituții de învățământ non-profitabil. De asemenea este stipulat și

valorificarea liberă a operelor de autor – reproducerea în original a unui fragment, a câtorva fragmente, specificat în fiecare caz.

Reproducerea operelor în scopuri personale fără consimțământul autorului sau a altui titular al dreptului de autor, și fără plata remunerării se permite de lege numai a unui exemplar. Fiecare persoană fizică poate să scoată din țară un exemplar de operă a unui autor, fără consimțământul lui sau a titularilor dreptului de autor. Drepturile patrimoniale de autor pot fi transmise prin contracte de autor sau mai bine zis prin licențe exclusive. Ea prevede transmiterea drepturilor de valorificare a operei.

#### **Bibliografie:**

1. Anas G.L. The right of patient.//Humena Press, Tolok New Jersey, 1992.
2. Fruma Ioan. Responsabilitatea medicului.//Editura „H. Welthce“, Sibiu, 1994.
3. Jones M.A. Medical Negligence.//Sweat Maxwell, London, 1991.
4. Ozun R., Poenaru E. Medicină și adevăr.//Editura Medicală. București, 1976.
5. Pennearu J. La responsabilitate medicale.//Editions „Jirey“, 1977.
6. Scripcaru Gh., Astarăstoae V., Scripcaru C. Principii de bioetică, deontologie și drept medical.//Editura „Omnia“, Iași, 1994.
7. И.Е. Мереуца. Социально-экономическое реформирование здравоохранения в Республике Молдова./Кишинев, 1994.
8. Ion Mereuță. Sistemele sănătății în țările Uniunii Europene. 1996.
9. Ion Mereuță, E. Popușoi, C. Ețco, B. Untu, O. Lozan. Reglementarea activității medicale în Republica Moldova. // Chișinău, 1999.
10. Eugen Popușoi, Constantin Ețco. Valori morale în medicină. // Chișinău, 1999.
11. Teodor Țirdea. Filosofie și bioetică.//Chișinău, 2000.
12. Grazling A. Viitorul valorilor morale.//Traducere de Georgiana Herghel, București, 2000.
13. Sergiu Mămăligă. Dreptul de autor și drepturile conexe.// Chișinău, 2000.
14. Constantin Ețco, L. Goma, E. Reabov, S. Marin, N. Globa. Economia ocrotirii sănătății.
15. A. Nacu, I. Stoian, C. Țurcanu. Structura retrospectivă a dezvoltării psihiatriei în Republica Moldova.//Chișinău, 1995.
16. Năstase, I., G., (2009), Asigurarea prin lege a respectării drepturilor de proprietate industrială ale inventatorilor, Revista Calitatea, anul X, nr. 1-2, ianuarie-februarie, p. 67
17. Năstase, I., G., (2008), Implicațiile cercetării științifice, dezvoltării tehnologice și inovării în sistemul de securitate, Teză de doctorat, Ministerul Apărării Naționale, Universitatea Națională de Apărare, Colegiul de Război, București.
18. Năstase, I., G., (2010), Gestiunea Financiară a Întreprinderii. Metode de analiză, evaluare și calcul al eficienței economico-financiare a activelor imobilizate necorporale. Studii de caz – Brevetul de invenție, Ed. Pro Universitaria, București.
19. Năstase, I., G., Lepădatu, Gh., (2009), Interdependențe ale dezvoltării economice și tehnologice cu protecția mediului, Revista Calitatea, anul X, nr. 6, iunie, p. 40-45.

Мереуца Ион - доктор наук, профессор, Заведующий кафедры Онкологии, Гематологии и Радиотерапии USMF „N.Testemițanu” Республика Молдова  
Монастырская Анастасия – резидент, кафедры Онкологии, Гематологии и Радиотерапии USMF „N.Testemițanu” Республика Молдова

## НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ten million new cases of a cancer and more than 6,2 million death from diseases of this group are registered annually in the world. From 5 to 40% of malignant new growths of all anatomic localizations have a hereditary etiology, and this percent increases in connection with growth of the general incidence.

The syndrome of hereditary breast cancer (breast cancer) and ovarian cancer (OC) makes a significant contribution to oncological morbidity: it accounts for 5-7% of all cases of breast cancer and more than 10-15% of OC. Mutations in the classical genes of family breast cancer / BRCA1 and BRCA2 occur in about 20-30% of pedigrees.

Hereditary BC and OC are characterized by an autosomal dominant type of inheritance with high (incomplete) penetrance, early age of appearance and pronounced genotypic and phenotypic heterogeneity. Genetic testing is performed as a part of genetic counselling. The main inclusion criteria are multiple affected family members with breast/ovarian cancer, breast cancer at young age (under 35–50 years), ovarian cancer at any age, male breast cancer, morphological features of breast cancer (triple-negative, medullar tumors), ethnicity (Jewish ancestry).

**Key words:** cancer of a mammary gland; hereditary syndromes; a hereditary cancer of the mammary gland; contributing factors, genetic mutations, ovarian cancer.

Наследственные опухолевые синдромы - группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение практически фатальной предрасположенности к тому или иному виду рака. В отличие от «классических» генетических нозологий - муковисцидоза, фенилкетонурии и т. д., частота которых выражается сотыми долями процента, встречаемость наследственных видов форм рака представляется достаточно высокой; действительно, носительство онкоассоциированных мутаций наблюдается примерно у 1—2% людей (10,21). Синдром наследственного рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ) вносит существенный вклад в онкологическую заболеваемость: на его долю приходится 5-7% всех случаев РМЖ и более 10-15% РЯ (5,12).

РМЖ самая частая злокачественная патология у женщин: его индивидуальный риск на протяжении жизни составляет примерно 10%. В ряде случаев РМЖ достаточно легко обнаруживается на ранних стадиях и полностью излечивается. К сожалению, даже

повсеместное внедрение скрининга лишь незначительно сократило смертность от РМЖ: это связано с недостаточной чувствительностью диагностических подходов, а также с высоким метастатическим потенциалом некоторых форм РМЖ [1]. РЯ встречается значительно реже РМЖ - не более чем у 1.5% жительниц планеты, однако практически всегда это заболевание обнаруживают на поздних неизлечимых стадиях. Опухоли яичника длительное время развиваются бессимптомно, а методы их обнаружения - ультразвуковое исследование и анализ уровня маркера СА-125 - отличаются невысоким уровнем надежности [2]. РМЖ и РЯ представляют собой заболевания одной и той же системы организма - репродуктивной, поэтому они характеризуются определенным сходством гормональных, метаболических и поведенческих факторов риска. Интересно, что эти два заболевания являются главными компонентами самого частого наследственного синдрома у человека - так называемого синдрома наследственного РМЖ/РЯ (breast-ovarian hereditary cancer syndrome) [3].

Наследственные РМЖ и РЯ характеризуются аутомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, ранним возрастом возникновения и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [3-6].

По данным многочисленных исследований, 20-50% наследственного рака молочной железы (НРМЖ) и 90-95% - наследственного рака яичников (НРЯ) у женщин, а также от 4 до 40% РМЖ у мужчин обусловлены терминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 [2,3,7,8]. С учетом синдромальной патологии НРМЖ и НРЯ могут быть ассоциированы также с мутациями в генах TP53, CHEK2, MLH1, MSH2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD5.

**Гены BRCA1, BRCA2**

Предрасположенность к РМЖ стала областью активных исследований, ознаменовавшихся в 90-е годы XX века открытием гена BRCA1 на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q21), а затем гена BRCA2 на длинном плече 13-й хромосомы (13q12—13).

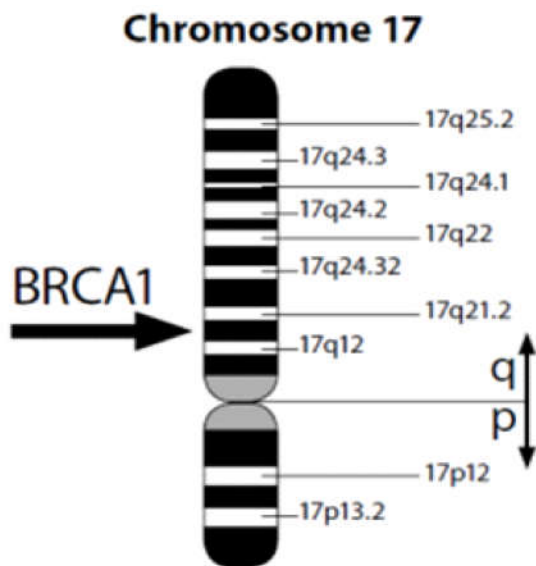


Рис. 1. Структура хромосомы 17

**Мутации в гене** непрерывно пополняется новыми вариантами мутаций, и в настоящее время в ней представлены данные о более 1 400 мутаций гена BRCA1 и около 1 100 мутаций гена BRCA2.

Многочисленные исследования пока-зывают, что мутации в BRCA1 приводят не только к высокому риску развития рака яичников в

течение жизни, но и накладывают особенности на его клиническое течение. У носительниц поврежденного BRCA1 гена зачастую наблюдается ранний возраст возникновения рака яичников, отмечаются первично-множественные опухоли с вовлечением как яичников, так и молочной железы. Семейный анамнез подобных пациенток характеризуется наличием рака молочной железы и яичников у кровных родственников.

**Мутации в BRCA1 гене обладают следующими характеристиками:**

1. Повышают до 65 % жизненный риск рака молочной железы;
2. Повышают от 40 до 60 % жизненный риск развития второго рака молочной железы;
3. Повышают до 39 % жизненный риск развития рака яичников;
4. Повышают риск других злокачественных эпителиальных опухолей (например, рака простаты, рака желудка).

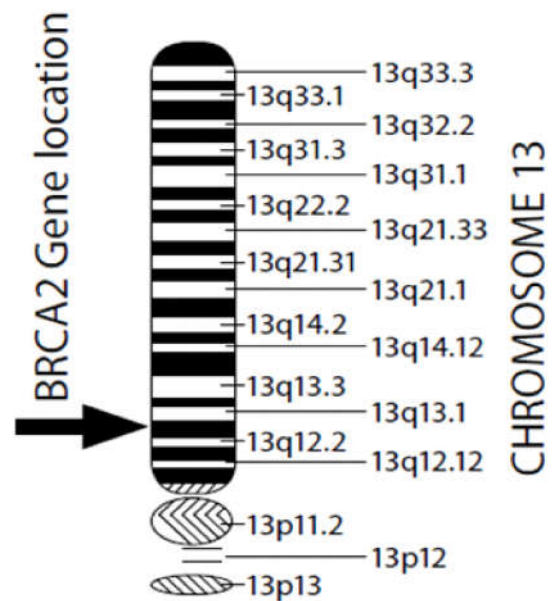


Рис. 2. Структура хромосомы 13

Нарушения гена BRCA2 выявлены в семьях, где не было обнаружено связи синдрома рака молочной железы и яичников с мутациями в гене BRCA1. По своим функциям BRCA2 также относится к генам-супрессорам опухолевого роста. В отличие от BRCA1 мутации BRCA2 могут носить не только генеративный, но и соматический характер и выявляться на поздних стадиях спорадического рака яичников. Продукты



генов BRCA1 и BRCA2 принимают участие в различных клеточных процессах, главным образом связанных с активацией транскрипции и репарации ДНК. Например, показано, что клетки с инактивированным геном BRCA2 характеризуются повышенной чувствительностью к мутагенам и более интенсивно накапливают хромосомные повреждения.

**Мутации в BRCA2 гене оказывают следующие воздействия:**

1. Повышают до 45% жизненный риск рака молочной железы у женщин и до 6% у мужчин;
2. Повышают до 11% жизненный риск рака яичников;
3. Повышают риск других злокачественных опухолей, таких как меланома, рак гортани, рак поджелудочной железы, рак желудка.

Отмечен более ранний возраст возникновения неоплазий у носителей BRCA1 [1].

Вероятность развития РМЖ у женщин – носительниц мутаций генов BRCA1 или BRCA2 на протяжении жизни чрезвычайно высока.

А. Antoniou и соавт. (2003) проводили анализ 22 исследований с включением 8 136 женщин с семейной историей заболевания РМЖ и/или раком яичников, 500 из которых являлись носителями патологического генотипа BRCA. Авторы сделали вывод о том, что кумулятивный риск развития РМЖ к 70 годам равен 65% у женщин с мутацией BRCA1 и 45% с мутацией BRCA2 (рис. 3, 4). При этом если РМЖ диагностирован у кого-либо из семьи в возрасте моложе 35 лет, кумулятивный риск достигает 87% в 70 лет у носителей мутаций гена BRCA1 и 55% у носителей мутаций BRCA2 (25, 11).

Распространенность мутаций неодинакова в разных географических регионах. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя («founder» эффект) — преобладание нескольких мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, специфичных для этнической группы (22, 33).

В странах Восточной Европы и в России широко распространены определенные

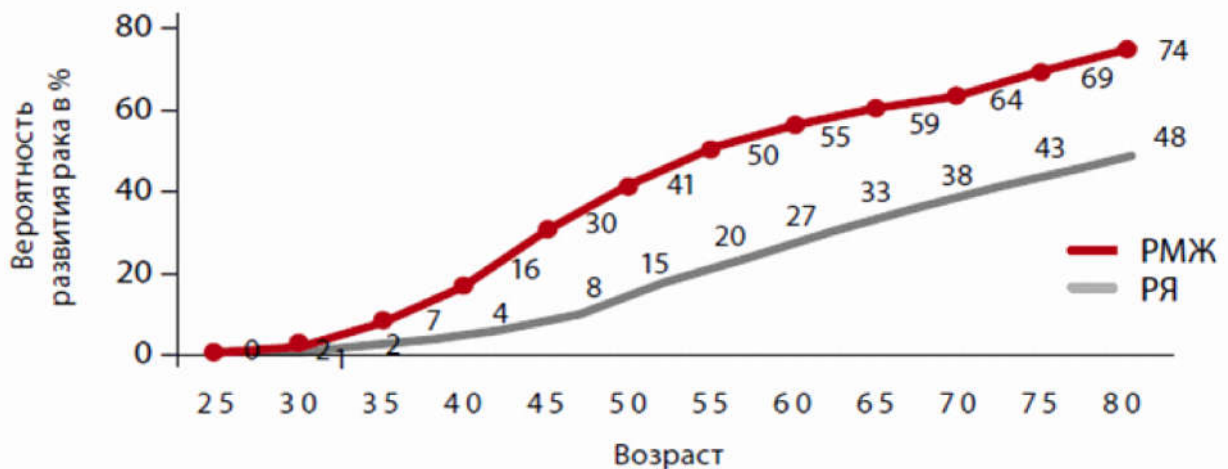


Рис. 3. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA1

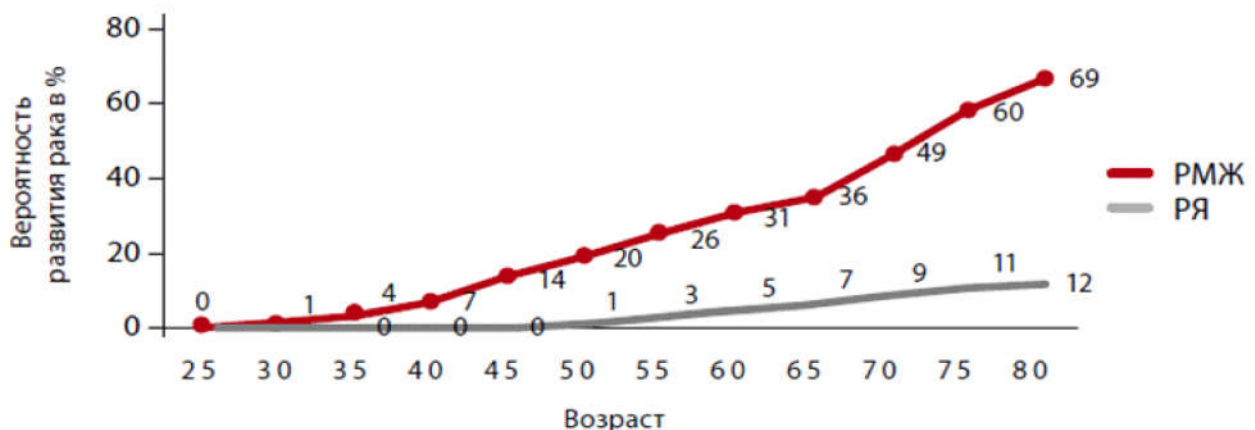


Рис. 4. Вероятность развития РМЖ и РЯ у носителей мутации BRCA2

мутации в гене BRCA1, что позволяет внедрять соответствующие молекулярные скрининговые программы и оптимизировать генетическое тестирование [7]. В российской популяции преобладают мутации в гене BRCA1, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, в то время как мутации, идентифицированные в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), уникальны.

В научной литературе выделены факторы риска развития наследственного рака молочной железы, которые имеют свою классификацию, описанную в работе В. В. Семиглазова и Э.Э. Топузова [6]. Факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма: менструальная, половая, детородная, лактационная функции; гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки (13, 5).

Эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими и предшествующими заболеваниями: ожирение; гипертоническая болезнь; сахарный диабет; атеросклероз; заболевание печени; заболевания щитовидной железы (гипотиреоз); дисгормональные гиперплазии молочных желез.

Генетические факторы (носители генов BRCA 1 или BRCA 2):

- РМЖ у кровных родственников (наследственные и «семейные» виды формы РМЖ);

- молочно-яичниковый синдром;

- синдромы: РМЖ + опухоль мозга, РМЖ + саркома, РМЖ + рак легкого + рак гортани + лейкоз, SBLA-синдром (саркома + РМЖ + лейкоз + карцинома коры надпочечников).

Генодеоматозы:

- болезнь Коудена — множественная трихотом-мома кожи + рак щитовидной железы + РМЖ;

- аденоматозный полипоз, рак толстой кишки + РМЖ;

- болезнь Блума — аутосомный наследственный генодерматоз + РМЖ.

Экзогенные факторы: ионизирующее излучение; курение; химические канцерогены, общие для всех локализаций опухолей; избыточное потребление животных жиров, высококалорийная диета; алкоголь. (28, 14)

Исследования показали, что женщины с более плотной тканью молочной железы, в которой содержится больше железистой и соединительной ткани, более подвержены риску развития рака, чем женщины, у которых ткань молочной железы менее плотная (и состоит большей частью из жировой ткани) [13, 21—23].

Из перечисленных выше факторов риска развития НРМЖ авторы выделяют: пол, возраст, раннее менархе и позднее наступление менопаузы, поздние первые или последние роды, отсутствие родов, пролиферативные заболевания половых органов, отягощенный семейный анамнез, генетические мутации [16, 24—25]. Отмечено, что у женщин имевших поздние первые роды (в возрасте более 30 лет) или не имевших родов, риск заболеть РМЖ в 2—3 раза выше, чем у рожавших до 20 лет. Каждые последующие роды в возрасте до 30 лет снижают риск заболеваемости РМЖ. и наоборот, ранние роды не оказывают защитного действия у женщин, имеющих мутации в генах BRCA 1 или BRCA 2. Рожавшие женщины имеющие мутации в генах BRCA 1 или BRCA 2 существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем нерожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [4, 7, 11, 26].

Однако наличия одного из этих факторов недостаточно, чтобы отнести женщину к группе риска. Определить вероятность развития РМЖ у каждой конкретной женщины можно только на основании оценки всех параметров, как способствующих, так и препятствующих возникновению заболевания (9, 17).

В современном аспекте проблемы НРМЖ наиболее значимым и перспективным считается идентификация и изучение молекулярно-генетических маркеров наследственной предрасположенности к раку молочной железы.

Мутации не выявлено — риск развития рака молочной железы и рака яичников находится в пределах общепопуляционных значений.

Выявление мутации в генах BRCA1, BRCA2 — риск развития рака молочной железы и рака яичников значительно превышает общепопуляционные значения.

BRCA1	185delAG	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск
	4153delA	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск
	5382insC	N/N – популяционный риск	N/ins – высокий риск
	3819delGTAAA	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск
	3875delGTCT	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск
	300 T > G	T/T – популяционный риск	T/G – высокий риск
	2080delA	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск
BRCA2	6174delT	N/N – популяционный риск	N/del – высокий риск

Отсутствие мутаций по исследуемым генетическим маркерам не исключает рака молочной железы и рака яичников и не отменяет общеклинического исследования при этом (самообследование, ежегодная маммография, осмотр маммолога), особенно в возрасте старше 35 лет.

Наличие мутаций в областях исследуемых генетических маркеров не обязательно означает, что пациент заболел раком. (15,30)

Критерии включения пациентов в группы риска с последующим генетическим тестированием с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа соответствующих национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [21,22] и США [23] можно выделить следующие общие моменты:

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (если доступен биологический материал);

2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологически отягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитываются количество и степень родства заболевших родственников, возраст постановки диагноза);

3. Показаниями для генетического тестирования пациента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двустороннего РМЖ, РМЖ у мужчины.

Онкологически отягощенный семейный анамнез является бесспорным и самым важным показанием к генетическому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отношении родственников пациента, использование только этого критерия недостаточно (18, 29).

Медико-генетическое консультирование на сегодняшний момент является обязательной составляющей онкологической помощи. При клинико-генетическом обследовании ставится и подтверждается генетический диагноз, оцениваются риски, изучается и определяется этиология и патогенез наследственного РМЖ и/или РЯ, разрабатываются индивидуальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (20, 31).

Следует отметить, что само по себе выявление генетической мутации в генах BRCA1 и BRCA2 лишь прогнозирует высокую степень риска развития рака молочной железы и яичников, но не позволяет точно оценить степень этого риска, предугадать возраст возникновения заболевания, а также его вид (рак молочной железы или яичников). При обнаружении мутаций необходимо обращение к врачу-генетику, онкологу-маммологу или в специализированные онкологические центры, где будет определен индивидуальный план диспансеризации и профилактического лечения, форма которого будет зависеть от возраста пациентки и клинической ситуации.

В некоторых странах (США, Нидерланды, Израиль) дополнительными критериями являются морфологические особенности

РМЖ (трижды негативный рак в возрасте моложе 40-60 лет), наследственная синдромальная патология (накопление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие), а также этническая принадлежность (евреи Ашкенази) [21-23].

При генетическом тестировании пациенток с трижды негативным РМЖ мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обнаруживаются в 10-16% случаев, причем для получения более корректных результатов рекомендовано не вводить ограничения по возрасту постановки диагноза. По данным канадского исследования, проведение генетического тестирования больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [24]. Одним из дополнительных критериев для выполнения генетического тестирования является наличие у больной редкого морфологического подтипа — медуллярного РМЖ, характеризующегося превалированием мутаций в гене BRCA1. (32)

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 включают: самообследование молочных желез — 1 раз в месяц с 18 лет; ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез, маммография в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) — 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учетом семейного анамнеза); трансвагинальное ультразвуковое

исследование органов малого таза (или в сочетании с доплерографией) — 1 раз в 6 месяцев с 25 лет; определение уровня маркеров СА-15.3, СА-125-1 раз в 6 месяцев с 25 лет; консультации гинеколога и маммолога — 1 раз в 6-12 месяцев с 18 лет (27, 19).

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный дополнительный к маммографии метод для женщин с высоким риском развития РМЖ. Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94%. В молодом возрасте ткань молочной железы характеризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при ее низкой плотности в программу скрининга целесообразно включать МРТ [25].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эффективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день является сочетание трансвагинального ультразвукового исследования и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA21 раз в 6 месяцев с 25 лет [26].

В мировой онкологической практике показан хороший эффект профилактических операций — мастэктомии и двусторонней сальпинго-овариэктомии, которые снижают и

Таб. 2. Программа наблюдения, рекомендованная носительницам мутаций в генах BRCA1 и BRCA2

Анализ	Возраст	Периодичность
Самостоятельная проверка	с 18 лет	ежемесячно
Проверка у врача с ручным обследованием (пальпацией)	С 21-15 лет	2-4 раза в год
УЗИ груди	с 25-25 лет	каждые 6 месяцев
МРТ груди	с 25-35 лет	каждый год
Маммография	с 25-35 лет	каждый год
Гинекологическая проверка + вагинальное УЗИ, уровень СА125	с 25-35 лет	каждые полгода-год
Колоноскопия	с 40-50 лет	каждые 3-5 лет
Проверка простаты	с 45 лет	каждый год



заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90-95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития и РЯ, и РМЖ. Она показана носительницам мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст — 35-40 лет) (27,28)

В ретроспективном исследовании Х С. Boughey и соавт. (2010) сообщается о более высоких показателях общей и безрецидивной выживаемости женщин с ранним РМЖ и отягощенным семейным анамнезом, перенесших контралатеральную профилактическую мастэктомию. В группе только лечебной мастэктомии общая 10-летняя выживаемость составила 74%, в то же время в группе с превентивной мастэктомией этот показатель достигал 83% [29]. В дополнение к лечебной эффективности профилактических мастэктомий V. R. Grann и соавт. (1998) показали и экономическую целесообразность использования превентивных операций по сравнению с наблюдением [30].

Выводы: В последние годы объем информации об аспектах наследственности рака груди существенно вырос. Эта информация открыла широкие возможности для претворения в жизнь программы наблюдения и предотвращения среди женщин из группы риска, а также для снижения заболеваемости и смертности от этого заболевания. Однако до сих пор существуют дилеммы, многие вопросы остаются открытыми и требуют продолжения исследований. Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 являются самой частой причиной наследственных случаев РМЖ и РЯ. Обнаружение мутации у пациенток, страдающих РМЖ или РЯ, а также выявление носителей данной мутации в семье способствует принятию важных решений касательно методов лечения, построению плана врачебного наблюдения и выполнению профилактических или снижающих риск действий. Даже если речь идет о проверках или методах лечения, связанных с некоторыми неудобствами — они могут предотвратить заболевание раком у членов семей и спасти жизни.

#### Литература:

1. Грудина Н. А., Голубков В. И., Тихомирова О. С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика* 2005; 41 (3): 405-10.
2. Lyevleva A. G., Suspitsin E. N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010; 298: 258-63.
3. Шубин В. П., Карпукhin А. В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников // *Медицинская генетика*. — 2011. — Т.10. — № 4. — с.39-47.
4. Young S. R., Pilarski R. T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 9:86, 2009.
5. Graeser M. K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27 (35):5887-92.
6. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H. et al. Genetic testing for familial/ hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*. 2011 Jun;2 (2):53-69.
7. Balmana J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5: v20—2.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic /familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012.
9. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304 (9): 967-75.
10. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23 (5):526-30.
11. Boughey J. C., Hoskin T. L., Degnim A. C. et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 (10):2702-9.
12. Byrski T., Gronwald J., Huzarski T., Grzybowska E., Budryk M., Stawicka M., Mierzwa T., Swiec M., Wisniewski R., Siolak M., Dent R., Lubinski J., Narod S. Pathologic complete response rates in young women with BRCA1 positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 375379.
13. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
14. Dent R., Warner E. Screening for hereditary breast cancer. *Semin Oncol*, 2007, 34, 392400.
15. Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34 (2):71-88.
16. Elsakov P., Kurtinaitis J., Petraitis S., Ostapenko V., Razumas M., Razumas T., Meskauskas R., Petrulis K., Luksite A., Lubicki J., Gyrski B., Narod S.A., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast and ovarian cancer in Lithuania. *Clin Genet*, 2010, 78, 373376
17. Fackenthal J.D., Olopade O.I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*, 2007, 7, 937948.
18. Ferla R., Calr V., Cascio S., Rinaldi G., Badalamenti G., Carrea I., Surmacz E., Colucci G., Bazan V., Russo A. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol*, 2007, 18 Suppl 6, vi93vi98.
19. Fong P.C., Boss D.S., Yap T.A., Tutt A., Wu P., MerguiRoelink M., Mortimer P., Swaisland H., Lau A., O'Connor M.J., Ashworth A., Carmichael J., Kaye S.B., Schellens J.H., de Bono J.S. Inhibition of poly(ADPribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*, 2009, 361, 12334.



20. Fong P.C., Yap T.A., Boss D.S., Carden C.P., MerguiRoelvink M., Gourley C., De Greve J., Lubinski J., Shanley S., Messiou C., A'Hern R., Tutt A., Ashworth A., Stone J., Carmichael J., Schellens J.H., de Bono J.S., Kaye S.B. Poly(ADP)ribose polymerase inhibition: frequent durable responses in BRCA carrier ovarian cancer correlating with platinum-free interval. *J Clin Oncol*, 2010, 28, 25129.
21. Grudinina N.A., Golubkov V.I., Tikhomirova O.S., Brezhneva T.V., Hanson K.P., Vasilyev V.B., Mandelstam M.Y., Prevalence of widespread BRCA1 gene mutations in patients with familial breast cancer from St. Petersburg, Russ *J Genet*, 2005, 41, 318322.
22. Gudmundsdottir K., Ashworth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene*, 2006, 25, 58645874.
23. Iyevleva A.G., Suspitsin E.N., Kroeze K., Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Buslov K.G., Voskresenskiy D.A., Togo A.V., Kovalenko S.P., Stoep N., Devilee P., Imyanitov E.N. Nonfounder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett*, 2010, 298, 258263.
24. Urmancheyeva A.F., Maximov S.Y., Togo A.V., Imyanitov E.N. BRCA1 4153delA founder mutation in Russian ovarian cancer patients. *Hered Cancer Clin Pract*, 2006, 4, 193196.
25. Loginova A.N., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Budilov A.V., Zakharev V.M., Garkavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. Spectrum of mutations in BRCA1 gene in hereditary forms of breast and ovarian cancer in Russian families. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136, 276278.
26. Lynch H. T., Casey M. J., Snyder C. L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3 (2):97-137.
27. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19 (6):1723-31.
28. Oldenburg R.A., MeijersHeijboer H., Cornelisse C.J., Devilee P. Genetic susceptibility for breast cancer: how many more genes to be found? *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 63, 125149.
29. Porhanova N.V., Sokolenko A.P., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Tkachenko N.N., Matsko D.E., Imyanitov E.N. Ovarian cancer patient with germline mutations in both BRCA1 and NBN genes. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 186, 122124.
30. Roa B.B., Boyd A.A., Volcik K., Richards C.S. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in BRCA1 and BRCA2. *Nat Genet*, 1996, 14, 185187.
31. Smirnova T.Y., Pospekhova N.I., Lyubchenko L.N., Tjulandin S.A., Garkavtseva R.F., Ginter E.K., Karpukhin A.V. High incidence of mutations in BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian cancer. *Bull Exp Biol Med*, 2007, 144, 8385.
32. Uglanitsa N., Oszurek O., Uglanitsa K., Savonievich E., Lubicki J., Cybulski C., Debnia T., Narod S.A., Gronwald J. The contribution of founder mutations in BRCA1 to breast cancer in Belarus. *Clin Genet*, 2010, 78, 377380.
33. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая Онкология* 2010; 11 (4): 258-66.

Stela Vudu, cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”,  
Carolina Piterschi – cercetător științific, laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae  
Testemițanu”, Lorina Vudu, dr. șt. med., conf. univ., cercetător științific coordonator,  
laboratorul de endocrinologie IP USMF „Nicolae Testemițanu”

## OBEZITATEA – FACTOR DE RISC PENTRU CARCINOGENEZĂ (REVISTA LITERATURII)

**The rising incidence of obesity and its comorbidities is a major global challenge. About 20% of cancers worldwide are due to overweight and a sedentary lifestyle [3]. Epidemiological data report an association of obesity and increased risk of cancer based on gender, tumor location, geographical situation etc.**

**Weight loss, physical activity, pharmacological strategies may be useful in the prevention and treatment of obesity and obesity-related cancer.**

**Key words: obesity, obesity-related cancer, therapeutic strategies.**

Ultimele decenii sunt caracterizate printr-o permanentă creștere a ratei persoanelor cu exces ponderal atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. Morbiditatea și mortalitatea asociate excesului ponderal reprezintă o problemă de sănătate care a atins proporții epidemice la nivel mondial [1]. Astfel, incidența în creștere a obezității și comorbidităților asociate acesteia reprezintă o provocare globală majoră.

Noțiunea de exces ponderal se referă la o greutate a corpului peste limitele “normei”, fiind

determinat prin calcularea indicelui de masă corporală (IMC – reprezintă greutatea în kilograme împărțită la pătratul înălțimii în metri).

Excesul ponderal este definit atunci când IMC este cuprins între 25 și 29,9 kg/m<sup>2</sup>, iar în obezitate IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. Obezitatea severă este definită ca un IMC >40kg/m<sup>2</sup> (sau e<sub>≥</sub>35 kg/m<sup>2</sup>, în prezența comorbidităților).

Prevalența obezității are o tendință de creștere mondială. Datele epidemiologice raportează atât o relație între obezitate și patologiiile cardiovasculare și diabet, dar și multiple tipuri de

cancer, deși mecanismele prin care obezitatea induce carcinogeneza variază în dependență de situsul tumoral [2]. Aproximativ 20% din cazurile de cancer la nivel global se datorează excesului de greutate și unui stil de viață sedentar [3]. Corelația puternică între cancer și obezitate, asociată extinderii epidemiei acesteia, sugerează creșterea numărului de cazuri noi de cancer în viitor. Se presupune că până în anul 2030 numărul adulților obezi în SUA va atinge 65 milioane, ceea ce va contribui la apariția a 492,000-669,000 cazuri suplimentare de cancer [4].

Pe parcursul ultimului deceniu, datele epidemiologice au relatat o asociere a obezității și riscului crescut de cancer în dependență de sex, localizarea tumorii, situația geografică, subtipul histologic și fenotipul molecular [5].

Aceste constatări indică mecanisme biologice specifice în dependență de sex, localizarea tumorii, etc care stau la baza asocierii între obezitate și cancer, și este puțin probabil că există un mecanism unic. Au fost studiate trei direcții principale în acest sens – insulina și insulin-like growth factor-I, steroizii sexuali și adipokinele [6].

Pentru a evalua gradul de asociere între obezitate și diferite tipuri de cancer, precum și deosebiri care survin în dependență de sex și etnie, Renehan AG și colegii au efectuat o meta-analiză a 221 seturi de date (141 articole), inclusiv 282,137 cazuri de boală. La bărbați, un IMC

crescut cu 5 kg/m<sup>2</sup> a fost intens asociat cu adenocarcinomul esofagian (RR 1.52, p<0.0001), cancerul tiroidian (1.33, p=0.02), de colon (1.24, p<0.0001) și renal (1.24, p <0.0001). La femei, un IMC crescut cu 5 kg/m<sup>2</sup>, a fost intens asociat cu cancerul endometrial (1.59, p<0.0001), al vezicii biliare (1.59, p=0.04), adenocarcinomul esofagian (1.51, p<0.0001), și renal (1.34, p<0.0001). S-a evidențiat o asociere mai puțin pronunțată (RR<1.20) între un IMC crescut și cancerul rectal, dar și melanomul malign la bărbați; cancerul mamar în perioada de menopauză, pancreatic, tiroidian și de colon la femei; leucemie, mielom multiplu, precum și limfom non-Hodgkin la ambele sexe. Asocierea a fost mai intensă la bărbați decât la femei în cazul cancerului de colon (p<0.0001). Aceste asocieri au fost, în general, similare cu datele studiilor din America de Nord, Europa și Australia, precum și regiunea Asia-Pacific, dar în rândul populației regiunii Asia-Pacific s-a observat o asociere mai puternică între un IMC crescut și cancerul mamar în perioada de premenopauză (p=0.009) și postmenopauză (p=0.06). Studiul a concluzionat că un IMC crescut este asociat cu un risc sporit de dezvoltare a tumorilor maligne frecvente, cât și mai rar întâlnite (tabel.1). Pentru unele tipuri de cancer, asociațiile diferă între sex și origine etnică [7].

Un studiu realizat în anul 2015 de către un grup de cercetători europeni [8] și care a evaluat

Tabelul 1.

	<b>Bărbați</b>	<b>Femei</b>
<b>O asociere puternică între IMC și riscul de dezvoltare a cancerului</b>	Cancer colorectal	Cancer colorectal
	Adenocarcinom esofagian	Cancer endometrial
	Cancer renal	Adenocarcinom esofagian
	Cancer de pancreas	Cancer al vezicii biliare
	Cancer tiroidian	Cancer renal
		Cancer de pancreas
		Cancer mamar în postmenopauză (riscul cel mai crescut la femeile din regiunea Asia-Pacific)
<b>O asociere mai slabă între IMC și riscul de dezvoltare a cancerului</b>	Leucemie	Leucemie
	Melanom malign	Cancer tiroidian
	Mielom multiplu	Cancer mamar în premenopauză (doar pentru populația regiunii Asia-Pacific)
	Limfom non-Hodgkin	Limfom non-Hodgkin
	Cancer rectal	

incidența cazurilor de cancer ce pot fi atribuite unui IMC înalt, pentru anul 2012, la nivel global, a estimat că 481000 sau 3.6% din toate cazurile noi de cancer la adulți erau atribuite unui IMC înalt. Incidența a fost mai mare la femei decât la bărbați (5.4% vs 1.9%). Ponderea cazurilor ce pot fi atribuite obezității a fost mai mare în țările cu un indice foarte înalt și înalt de dezvoltare umană, decât în cele cu dezvoltare moderată și joasă. Cancerul de corp uterin, mamar în perioada de postmenopauză și de colon au constituit 63.6% din tumorile ce pot fi asociate unui IMC înalt. O pătrime (aproximativ 118000) din toate cazurile de cancer asociate unui IMC înalt în 2012, pot fi atribuite unei creșteri a IMC încă din 1982 [8].

Polednak a efectuat o meta-analiză în rezultatul căreia a estimat incidența cancerului care poate fi atribuit obezității în populația SUA în anul 2007. Conform datelor acestuia, 33966 cazuri noi de cancer la bărbați (4%) și 50355 la femei (7%) pot fi relaționate cu obezitatea [9]. Rata estimată în studiul lui Polednak a fost mai mare, comparativ cu datele constatate recent în 30 de țări europene, unde incidența a fost de 2,5% la bărbați și 4,1% la femei [10].

Obezitatea poate influența nu numai riscul de dezvoltare a cancerului, dar și rata de supraviețuire.

Într-un studiu prospectiv la care au participat mai mult de 900000 de adulți din SUA (404576 bărbați și 495477 femei), care nu aveau cancer la momentul înrolării, s-a demonstrat că printre persoanele cu masă corporală foarte mare (IMC<sup>2</sup> > 40) rata mortalității din cauza oricărui tip de cancer a fost cu 52% mai mare la bărbați și cu 62% mai mare la femei, comparativ cu rata mortalității la bărbați și femei cu greutate normală [11].

Mecanismele moleculare care explică cum obezitatea crește riscul de dezvoltare a cancerului nu sunt pe deplin înțelese.

Obezitatea este intens implicată în modificările funcției fiziologice a țesutului adipos, inducând insulinorezistență, inflamație cronică și dereglarea secreției de adipokine. Insulinorezistența, nivelul crescut de leptină, steroizii sexuali endogeni, nivelul scăzut de adiponectină și inflamația cronică sunt factori care influențează carcinogeneza și evoluția cancerului [12].

Obezitatea provoacă modificări secundare, care, diminuând sensibilitatea față de insulină și dereglând metabolismul lipidic, ar putea favoriza dezvoltarea cancerului [13].

Ipoteza *insulină – cancer* postulează că hiperinsulinemia cronică este asociată cu concentrații scăzute de insulin-like growth factor binding protein1 (IGFBP-1) și IGFBP-2, ceea ce duce la creșterea nivelului de IGF-1 și modificări concomitente în mediul celular, care favorizează formarea tumorii. Un alt factor care influențează nivelul de IGF-1 liber este insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3). De remarcat este faptul că, acumularea de grăsime viscerală duce la scăderea nivelului de IGFBP-3 în plasmă [14], ceea ce va duce la creșterea nivelului de IGF-1 liber. Mai mult decât atât, IGFBP-3 exercită efect protector direct împotriva dezvoltării cancerului, inducând apoptoza prin mecanisme dependente de p53 și proteinele din familia Bcl-2 [15]. Totuși, situația este probabil mult mai complexă, deoarece hiperinsulinemia este asociată și cu modificări la nivel de sisteme moleculare (de exemplu, steroizi sexuali și adipocitokine) [16, 17].

Obezitatea dereglează rolul dinamic al adipocitelor în homeostazia energiei, ceea ce duce la inflamație și alterarea semnalizării adipokinelor (de exemplu, leptina și adiponectina) [13]. Rolul primar al adipokinelor este de a contribui la menținerea homeostaziei metabolice, dar s-a demonstrat și capacitatea lor de a modula inflamația, angiogeneza, proliferarea și apoptoza [18]. Leptina este o proteină bioactivă secretată de adipocite, dar și de alte țesuturi, și are rolul de reglator energetic în controlul sațietății, stimulând sistemul nervos central, dar și modularea nivelului de glucoză și insulină prin activare în țesuturile periferice [19]. Leptina stimulează un set specific de receptori din familia clasei I de citokine. Adiponectina face parte din familia de proteine complement-1q, secretate în mare parte de adipocite [20]. Adiponectina prezintă o corelație negativă cu indicele de masă corporală, precum și cu procentajul de grăsime corporală [21, 22, 23].

Leptina și adiponectina afectează comportamentul celular într-un mod invers. Nivelul crescut de leptină și nivelul scăzut de adiponectină s-au dovedit a fi asociate cu obezitatea și cu un risc considerabil crescut pentru diabet, boli cardiovasculare și unele tipuri de cancer. Receptori către adiponectină au fost depistați la nivel de formațiuni tumorale gastrice, de colon, prostată, mamar, pancreatice, ș.a. [24, 25, 26, 27]. Studiile sugerează că adiponectina stimulează apoptoza prin inducerea expresiei p53 și Bax și prin diminuarea expresiei Bcl-2 [28],

inhibă angiogeneza și migrarea celulară [29, 30], exercită un rol antiinflamator [31]. Leptina stimulează proliferarea, migrarea și invazia celulelor tumorale [32]. Valori crescute de leptină (comparativ cu valorile normale sau preoperatorii) s-au determinat la pacienții cu cancer hepatocelular [33], cancer de prostată [34] și cancer mamar [35, 36].

Leptina eliberată de țesutul adipos adiacent poate induce și o stimulare tumorală locală [37], sugerând că prezența țesutului adipos adiacent tumorii, influențează considerabil micromediul.

Totuși, mecanismele moleculare prin care adiponectina și leptina afectează comportamentul celulei canceroase necesită cercetări ulterioare (fig. 1).

Cele mai frecvente tipuri de cancer asociate obezității au o bază hormonală și includ cancerul mamar, de prostată, endometrial, de colon și a vezicii biliare. [12, 38, 39].

Conversia androstendionului, secretat de glandele suprarenale, în estronă de către aromataza țesutului adipos servește o sursă importantă de estrogeni pentru femei în perioada de postmenopauză. Acești estrogeni au un rol important în dezvoltarea cancerului endometrial și mamar [40].

Studiul EPIC, dar și alte studii epidemiologice au demonstrat că valorile plasmatice crescute de androgeni sunt asociate cu un risc mai mare de cancer mamar la femei, atât în perioada premenopauzală cât și în cea postmenopauzală, astfel sugerând că androgenii pot influența relația

*obezitate – cancer mamar* [41, 42]. Nivelul plasmatic crescut al androstendionului și al testosteronului de asemenea poate corela cu riscul cancerului endometrial la femei în perioada pre- și postmenopauzală. [39, 41, 42].

Sunt suficiente dovezi care confirmă că legătura între IMC crescut și cancer este cauzală, iată de ce continuarea paternelor curente care contribuie la creșterea masei corporale, va duce la mărirea numărului de cazuri noi de cancer în societate [8]. Consecințele pentru sănătatea publică din SUA sunt profunde: mai mult de 90000 decesuri pe an din cauza cancerului ar putea fi evitate, dacă IMC-ul populației adulte ar putea fi menținut sub 25, pe tot parcursul vieții [11]. Aceste constatări accentuează necesitatea unui efort global pentru reducerea numărului persoanelor cu IMC mare. Cea mai bună cale de a obține o masă corporală sănătoasă este de a echilibra aportul de energie și consumul acesteia. Excesul de grăsimi poate fi redus prin diminuarea aportului caloric și sporirea activității fizice. Activitatea fizică poate diminua riscul diferitor tipuri de cancer prin mai multe mecanisme, inclusiv scăderea nivelului de hormoni sexuali și a inflamației, precum și prin ameliorarea funcției imune [43]. Există mai multe studii care relatează beneficiile activității fizice atât pentru starea fizică, cât și psihică a pacienților [44].

Studiile epidemiologice sugerează că modificarea aportului caloric sau a calității regimului alimentar poate influența semnificativ riscul de dezvoltare sau progresare a cancerului [6]. Echilibrul energetic negativ poate fi un factor

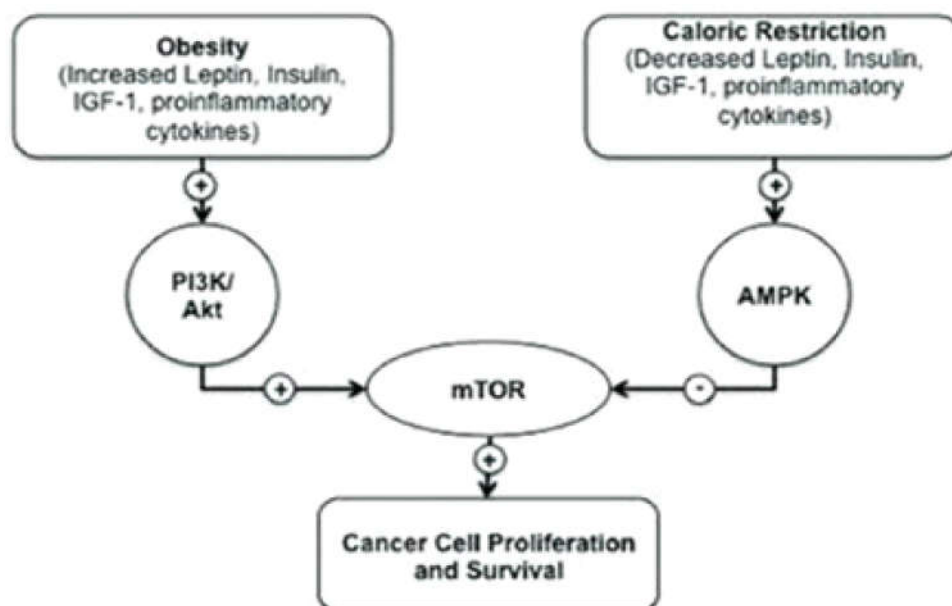


Fig. 1. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogeneză



important în diminuarea susceptibilității pentru cancer, datorită efectelor directe sau indirecte asupra nivelului de insulină, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) [45] și biomarkerilor inflamației [46]. Un argument important în favoarea acestei abordări a fost relatat într-un studiu clinic, care a demonstrat că pierderea ponderală la persoanele obeze, prin respectarea unei diete cu aport caloric foarte redus pe parcursul a 28 zile, a contribuit la ameliorarea profilului expresiei genelor inflamatorii la nivel de țesut adipos subcutan, cu efecte evidente la nivelul stromei vasculare [47]. Deci, pierderea ponderală și activitate fizică pot fi considerate ca strategii în prevenirea cancerului și ameliorarea supraviețuirii, în special în caz de cancer mamar și colorectal [48, 49].

Pentru ameliorarea statutului metabolic și inhibarea procesului canceros tot mai pe larg este discutată implicarea metforminei. Siguranța clinică, profilul farmacodinamic bine determinat, precum și prețul accesibil al metforminei, îi permite să devină un candidat potrivit pentru dezvoltare ca și agent antitumoral [50].

Efectele anticanceroase ale metforminei sunt explicate prin mai multe mecanisme: cel

indirect – inhibă gluconeogeneza la nivel hepatic, stimulează utilizarea glucozei la nivel muscular, crește sensibilitatea către insulină, scade nivelul glicemiei și insulinemiei, care are un efect mitogen; și cel direct – activarea proteinkinazei AMPK, implicată în reglarea metabolismului energetic celular, cu reducerea semnalului mTOR ("ținta rapamicinei,") și blocarea sintezei celulelor canceroase (fig. II) [51].

În concluzie, pierderea ponderală, activitatea fizică, strategiile farmacologice pot fi utile în prevenirea și tratamentul obezității, precum și a cancerului asociat acesteia.

La nivel populațional, creșterea gradului de educare și conștientizare, precum și promovarea schimbărilor politice, vor diminua ponderea obezității și impactul acesteia asupra sănătății publice, în special, asupra riscului de dezvoltare și evoluție a cancerului. Organizațiile guvernamentale și non-guvernamentale, industria alimentară, mass-media, școlile, profesioniștii din domeniul sănătății, au responsabilitatea de a colabora și de a crea un mediu cât mai puțin favorabil pentru dezvoltarea obezității și complicațiilor acesteia.

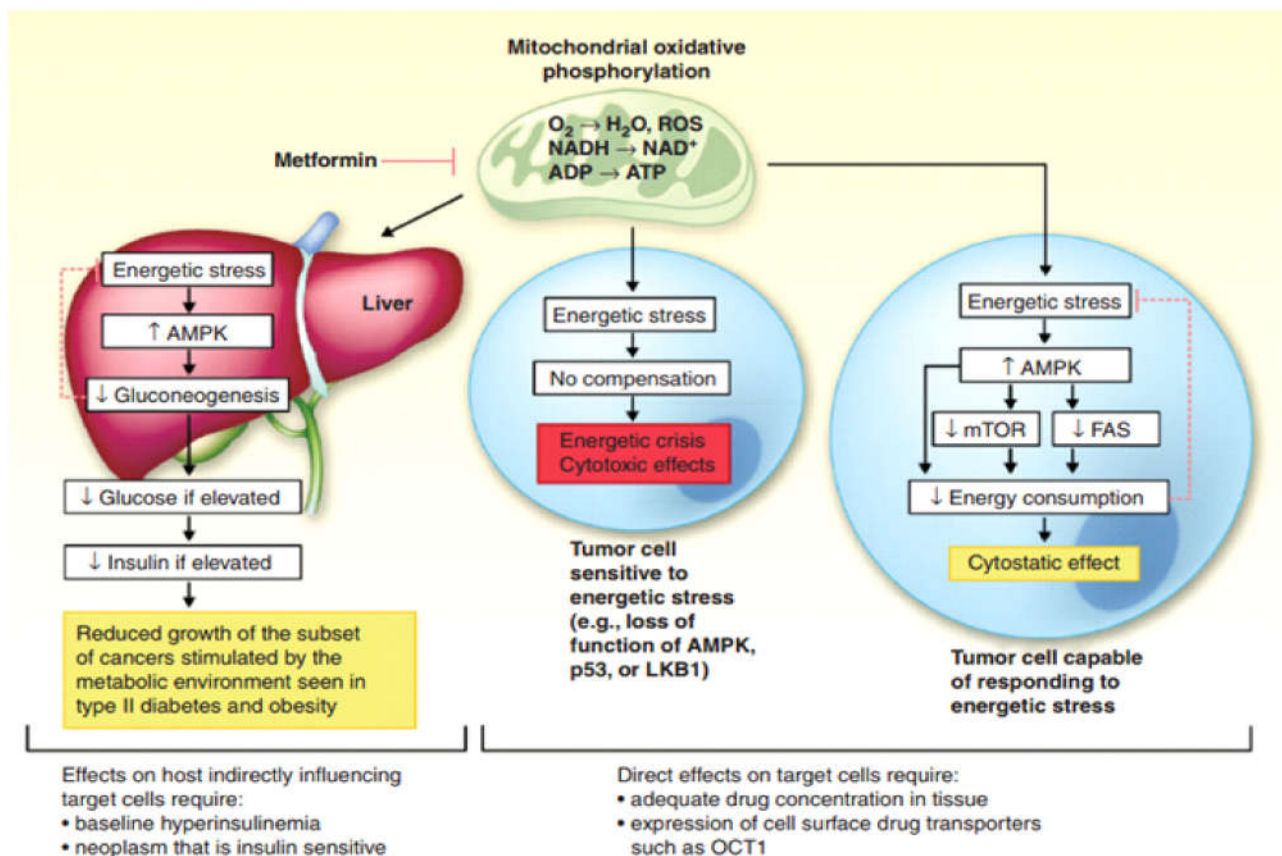


Fig. II. Obezitatea – factor de risc pentru carcinogeneză



**Bibliografie:**

1. WHO. World Health Statistics 2011. Geneva: World Health Organization
2. Calle E.E., Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*. 2004; 4: 579-59.
3. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010; 15(6):556-65.
4. Wang Y.C., McPherson K., Marsh T. et al. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378:815-25.
5. Renehan A.G., Zvahlen M., Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15: 484-498.
6. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013; 2013: 291546.
7. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zvahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
8. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *The Lancet Oncology*. 2015;16(1): 36-46.
9. Polednak A.P. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev*. 2008;32:190-199.
10. Renehan A.G., Soerjomataram I., Tyson M., et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer*. 2010;126:692-702.
11. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
12. Khandekar M. J., Cohen P., Spiegelman B.M. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11:886-895 .
13. De Pergola G., Zamboni M., Pannacciulli N., et al. Divergent effects of short-term very low calorie diet (VLCD) on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) serum concentrations in premenopausal obese women. *Obesity Research*. 1998;6(6):408-415.
14. Gallagher E.J., LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010;21(10):610-618.
15. Renehan A.G., Frystyk J., Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006;17(8):328-336.
16. Pugeat M., Crave J.C., Elmidani M. et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40: 841-849.
17. Vona-Davis L., Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007; 14(2):189-206.
18. Bjorbaek C., Kahn B.B. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:305-331.
19. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev*. 2005;26:439-51.
20. Cnop M., Havel P.J., Utzschneider K.M., et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia*. 2003;46(4):459-469.
21. Barb D., Williams C.J., Neuwirth A.K., Mantzoros C.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:858-66.
22. Arita Y., Kihara S., Ouchi N., Takahashi M. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;257:79-83.
23. Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(15):5699-5704.
24. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. et al. Adiponectin and breast cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(3):1102-1107.
25. Dal Maso L., Augustin L.S., Karalis A. et al. Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(3):1160-1163.
26. Wei E.K., Giovannucci E., Fuchs C.S., Willett W.C., Mantzoros C.S. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1688-1694.
27. Dieudonne M-N., Bussiere M., Dos Santos E. et al. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;345(1):271-279.
28. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA*. 2004;101(8):2476-2481.
29. Man K., Ng K.T., Xu A., Cheng Q. et al. Suppression of liver tumor growth and metastasis by adiponectin in nude mice through inhibition of tumor angiogenesis and downregulation of Rho kinase/IFN-inducible protein 10/matrix metalloproteinase 9 signaling. *Clin Cancer Res* 2010;16:967-77.
30. Byrne G.J., Ghellal A., Iddon J. et al. Serum soluble vascular cell adhesion molecule-1: role as a surrogate marker of angiogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(16):1329-1336.
31. Strong A.L., Ohlstein J.F., Biagas B.A. et al. Leptin produced by obese adipose stromal/stem cells enhances proliferation and metastasis of estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res*. 2015;17:112.
32. Stefanou N., Papanikolaou V., Furukawa Y. et al. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. *BMC Cancer*. 2010;10: 442.
33. Gade-Andavolu R., Cone L.A., Shu S. et al.. Molecular interactions of leptin and prostate cancer. *Cancer J*. 2006;12(3):201-6.
34. Catalano S., Marsico S., Giordano C. et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(31):28668-28676.
35. Hu X., Juneja S.C., Maihle N.J, Cleary M.P. Leptin - a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(22):1704-1711.
36. VanSaun M. N.. Molecular Pathways: Adiponectin and Leptin Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(8): 1926-1932.
37. Bianchini F., Kaaks R., Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncology*. 2002;3(9): 565-574.
38. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Oncologist*. 2010; 15(6):556-65.
39. Reeves G.K., Pirie K., Beral V. et al Million Women Study Collaboration *BMJ*. 2007; 335(7630):1134.
40. Bray G.A. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr*. 2002;132(11 Suppl):3451-55.
41. Kaaks R., Rinaldi S., Key T.J., et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrine-Related Cancer*. 2005;12(4):1071-1082.

42. Kaaks R., Berrino F., Key T. et al. Serum sex steroids in pre-menopausal women and breast cancer risk within the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(10):755–765.

43. Kushi L.H., Doyle C., McCullough M., Rock C.L., et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1):30-67.

44. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nature Reviews Cancer. 2008;8(3):205–211.

45. Pallavi R., Giorgio M., Pelicci P.G. Insights into the beneficial effect of caloric/ dietary restriction for a healthy and prolonged life. Front Physiol. 2012; 3:318.

46. Imayama I., Ulrich C.M., Alfano C.M., Wang C. et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal

women: a randomized controlled trial. Cancer Res. 2012;72(9):2314-26.

47. Clément K., Viguerie N., Poitou C. et al. Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. FASEB J. 2004; 18(14):1657-69.

48. Wu Y., Zhang D., Kang S. Breast Cancer Res Treat. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. 2013; 137(3):869-82.

49. Boyle T., Keegel T., Bull F., Heyworth J., Fritschi L. J. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. Cancer Inst. 2012; 104(20):1548-61.

50. Dowling R.J.O., Goodwin P.J. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. BMC Med. 2011; 9: 33.

51. Dowling R.J.O., Niraula S., Stambolic V., Goodwin P.J.J. Metformin in cancer: translational challenges. Mol Endocrinol. 2012;48(3):31-43.

Монастырская Анастасия – резидент, кафедра онкологии, гематологии и радиотерапии  
USMF „N.Testemițanu”, Република Молдова

## **ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА — ОНКОГЕННЫЙ ВИРУС – КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

**Papilloma viral infection is found in all parts of the globe and highly contagious.**

**PVI is a highcontagiosus infection, Last time human papillomavirus takes attention of different spetialists, because it initiates malignant desises. The article contanes the characteristic of human papillomavirus, that cause the malignance tissue. The frequent occurrence of HPI among women of childbearing age, the possibility of vertical transmission of the virus, a feature of the course of infection during pregnancy, the irrationality of therapy – determine the interest in studying this problem.**

**High prevalence of human papilloma viral infection, lack of organized screening, an organized cytological registry and quality-controlled cytology can be the reasons of the low success rate in implementation of cancer prevention programs. There is a need of studies of human papilloma virus (HPV) prevalence, a need of national screening programs, development of laws regulating use of HPV vaccine.**

**Key words: Human papillomavirus, cancer, vaccine, prevention.**

Вирусные инфекции — не новинка для человечества, и с многими из них мы научились и справляться и жить. Однако, среди них имеются и такие, которые выдвинулись на первые позиции по уровню заболеваемости и по опасности последствий. Особенное место в списке таких инфекционных болезней занимает ВПЧ – вирус папилломы человека.(10)

Папилломавирусная инфекция человека (ПВИ) Human papillomavirus infection (HPV) - инфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызванное папилломавирусами. Заболевания, вызываемые папилло-

мавирусами, чрезвычайно широко распространены.

Практически все люди в какой-то мере за свою жизнь сталкиваются с папилломавирусами (вспомним бородавки на руках в детстве и подошвенные бородавки), но в 80-годы XX века стали появляться тревожные сообщения о связи инфицированием папилломавирусами и онкологическими заболеваниями шейки матки у женщин, которые вскоре были доказаны убедительной статистикой (17, 28). Эта инфекция вызывает множество различных заболеваний, в основном разные виды

бородавок, которые нам знакомы под различными названиями: кондиломатоз; вирусная бородавка; папилломатоз; ПВИ (папилломавирус) (3,15). Все эти болезни имеют источником различные типы одного и того же вируса, фактически означая одно и то же заболевание, поражающее внешний слой кожи, а также слизистые оболочки органов человека.

Широкая распространенность заболевания обусловлена тем, что большинство зараженных даже не догадываются о своем статусе носителя болезни, и распространяют ее, заражая каждого нового партнера. По разным подсчетам, папилломавирусом заражено от 70 до 95% жителей земного шара. А ведь ВПЧ – это не только “особый вид бородавки” — вирус папилломы, внедряясь в организм человека, является причиной некоторых видов онкологических заболеваний. Поэтому каждому стоит вооружиться знаниями об этой болезни, чтобы предотвратить заражение и себя и близких людей (11, 4).

По данным многочисленных эпидемиологических исследований по оценке распространенности ВПЧ, ДНК ВПЧ определяется:

- у здоровых женщин в 3–10%,
- при различных клинических формах, остроконечных кондиломах в 50–80%,
- при доброкачественных поражениях шейки матки в 12–35%,
- при цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (ЦИН) от 19% до 90%,
- при внутриэпителиальных карциномах в 58–89%,
- при ранних стадиях дисплазии ВПЧ обнаруживается чаще, чем на поздних.

При проведении массовых скрининговых исследований ВПЧ обнаруживается у 40–50% сексуально активных мужчин и женщин. D.R. Brown, O. Legge (2002) считают, что вероятность заражения ВПЧ при половом контакте составляет до 60-67 %.

Наибольшая распространенность ВПЧ-инфекции отмечается у женщин в возрасте до 30 лет. Популяционные исследования в Англии показали, что частота обнаружения ВПЧ в группе женщин 20-29, 30-39, 40-49, 50-64 года составляет 33, 15, 9 и 6% соответственно.

Распространенность ВПЧ обусловлена социально-экономическими, поведенческими,

медико-гигиеническими условиями. Так, например, минимальная частота инфицированности ВПЧ (5%) наблюдается в Испании. На Филиппинах этот показатель составляет 9,2%, в Мексике, Бразилии, Марокко и Парагвае – странах с традиционновысокой заболеваемостью РШМ – 17%, 17%, 20,5% и 20% клинически здоровых женщин соответственно являются носителями ВПЧ. Наибольший уровень инфицирования наблюдается в Аргентине и Гондурасе и приближается к 40%, в Канаде – 21,8%, в Швеции (12,8%), Дании (15,4%), Японии (10,7%). Среди здоровых женщин наиболее часто встречается ВПЧ 16 типа, в 1,5-2 раза реже выявляется ВПЧ 18 типа. Суммарно, на долю этих двух типов приходится 45% от общего числа выявляемых типов ВПЧ. В Российской Федерации признаки ВПЧ-инфекции выявляются у 15-34% женщин общей популяции и у 44,9% пациенток, обследуемых на наличие заболеваний, передающихся половым путем (13, 28).

Так же около половины взрослых мужчин в мире заражены вирусом папилломы человека (ВПЧ). Как сообщает WebMD, эти данные были получены в ходе международного исследования, которое финансировалось американским Национальным институтом рака (National Cancer Institute).

В исследовании приняли участие более 1100 мужчин из США, Бразилии и Мексики в возрасте 18-70 лет. За каждым участником врачи наблюдали в среднем более двух лет. Раз в полгода мужчины сдавали анализы на папилломавирусную инфекцию.

Наличие инфекции было выявлено у 50 процентов добровольцев. Риск заражения ВПЧ у мужчин, которые имели более 50 партнерш, в 2,4 раза превысил аналогичный показатель среди участников, занимавшихся сексом с одной женщиной. Кроме того, добровольцы, практиковавшие анальный секс с тремя и более мужчинами, в 2,6 раза больше рисковали заразиться онкогенными типами папилломавируса, чем те, у кого не было гомосексуальных связей в недавнем прошлом (31, 9).

Онкогенные штаммы ВПЧ являются причиной 70 процентов случаев рака шейки матки, а также около 60 процентов случаев рака рта и глотки. У большинства зараженных

папилломавирусная инфекция со временем проходит сама. Исследователи выяснили, что наиболее длительно ВПЧ сохраняется в организме мужчин, относящихся к возрастной группе от 18 до 30 лет.

У 44% школьников имеются бородавки и 80% являются носителями вируса папилломы человека.

В ходе исследования с участием 71 ребенка в возрасте 10-11 лет, проведенного в Нидерландах, изучалась распространенность носительства вируса папилломы человека (ВПЧ).

Результаты показали, что у 44% детей имелись бородавки, которые, чаще всего, были вызваны HPV2, HPV27, и HPV57.

При исследовании визуально неизменной кожи в области лба, спины, рук и подошв ВПЧ был обнаружен у 80% детей. При этом, наиболее часто обнаруживались HPV1 (59%), HPV2 (42%), HPV63 (25%), и HPV27 (21%).(29,4)

ВПЧ - Болезнь вызывается вирусами из семейства папилломавирусов, включающих 27 видов из 5 родов (*Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gamma papillomavirus*, *Mu papillomavirus* и *Nu papillomavirus*) [1] и более 600 типов (штаммов) [2].

ПВИ известна давно, со средних веков, но только в последние десятилетия были накоплены научные данные о строении и свойствах папилломавирусов (ПВ). Это мелкие безоболочечные 20-гранные ДНК-содержащие вирусы, характерная особенность которых заключается в способности вызывать пролиферацию эпителия кожи и/или слизистых оболочек. (6,17).

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) не размножаются в культуре клеток, поэтому сведения о биологии вирусов получены с помощью молекулярно-генетических технологий и эпидемиологических исследований. Диаметр вируса 55 нм, геном ВПЧ представлен длинной двуспиральной циркулярной ДНК с размером 8 тысяч пар основ. В зависимости от времени экспрессии гены ВПЧ делятся на ранние и поздние, соответственно они кодируют ранние E1-E7 и поздние L1- и L2-протеины [3, 4].

В настоящее время известно уже более 200 типов (штаммов) ПВЧ . Из них более 40

вызывают поражение половых органов и перианальной области мужчин и женщин и появление остроконечных кондилом. Одни из них безвредны, другие вызывают бородавки, некоторые вызывают рак (18, 32).

Папилломавирусы являются антропонозными возбудителями - т.е. передача их возможна только от человека к человеку (7).

Есть вероятность сохранения вирусов в отшелушивающих клетках кожи определенное время - поэтому для некоторых заболеваний, вызываемых вирусом вероятен контактно-бытовой путь заражения (бородавки) при условии микроразрывов кожи. Основным путем заражения вирусами папилломы человека низкого и высокого онкогенных типов является половой путь заражения (включая орально - генитальные контакты и анальный секс). Возможно заражение папилломавирусом новорожденных при родах, что является причиной возникновения ларингеального папилломатоза у детей и аногенитальных бородавок у младенцев. (22,3,14)

Фактором риска ПВИ является тот факт, что женщина имеет большое количество сексуальных партнеров и не ведет упорядоченную половую жизнь, а также то, что девушка-подросток начала половую жизнь очень рано. К факторам риска относятся также использование женщиной тех сексуальных партнеров, кто игнорирует барьерную контрацепцию, в частности презервативы. (20,5) Также факторами риска являются другие инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), применение оральных контрацептивов, курение и недостаточность гормонального баланса, некоторые медицинские вмешательства (аборт, введение внутриматочных контрацептивов). Также повышается риск заражения у беременных женщин.

Более восприимчивы к поражению вирусом люди, в организме которых имеется недостаточность клеточного иммунитета, недостаточное содержание ряда витаминов, в частности фолиевой кислоты. (12,8)

Длительность инкубационного периода болезни может продолжаться разный период времени — от одного месяца до одного года. Но в среднем он длится от трех до шести



месяцев. В большинстве случаев (до 90%) в течение 6–12 месяцев происходит самоизлечение, в других случаях отмечается длительное хроническое рецидивирующее течение с возможной малигнизацией процесса (в зависимости от типа вируса) (19, 20).

Попав в организм вирусы папиллом инфицируют базальный слой эпителия, причем наиболее пораженным участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий (2, 27).

В зараженной клетке вирус существует в двух формах - episомальной (вне хромосом клетки) - которая считается добро-

качественной формой и интросомальной - интегрированной (встраиваясь в геном клетки) - которую определяют как злокачественную форму паразитирования вируса.

При интегрированной форме происходит так называемая индукция мутаций, приводящая к селекции клона клеток с мутантной ДНК, которая содержит ДНК вируса. Под воздействием пока невыясненных факторов происходит размножение клона мутантных клеток, что клинически проявляется ростом опухоли (25, 30, 6).

Для папилломавирусной инфекции характерно скрытое (латентное) течение. Человек может одновременно

Таб. 1

Состояние	Проявление	Диагностика
Персистенция (латентное течение)	Вирус существует в episомальной форме не вызывая патологических изменений в клетках, клинических проявлений нет	ПЦР тест на ВПЧ
Папилломы, бородавки, кондиломы (клинические проявления)	Вирус существует в episомальной форме, однако происходит усиленное размножение клеток базального слоя, что ведет к появлению разрастаний, которые клинически определяются как бородавки или папилломы.	Клинические проявления ПЦР тест на ВПЧ ПАП тест - кондиломатозная атипия Гистологическое исследование - явление гиперкератоза
Неоплазия (дисплазия)	Вирус существует в интегрированной форме - при этом происходят изменения в структуре клеток, получившие название койлоцитоз.	ПЦР тест на ВПЧ ПАП тест - койлоцитоз, аномальные клетки Гистологическое исследование Кольпоскопия
Карцинома	Вирус существует в интегрированной форме, значительное количество измененных "атипичных" клеток, свидетельствующих о злокачественности процесса (инвазионный рак).	Клинические проявления ПЦР тест на ВПЧ ПАП тест - койлоцитоз, атипичные клетки Гистологическое исследование Кольпоскопия



Таб. 2

Группа	Типы	Заболевания
Неонкогенные папилломавирусы	1,2,3,4,7,10,28,41	подошвенные бородавки плоские бородавки вульгарные бородавки.
Онкогенные папилломавирусы низкого риска	5,6,7,8,11,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,42,43,44	аногенитальные бородавки ларингеальный папилломатоз бородавчатую эпидермоплазию.
Онкогенные папилломавирусы высокого риска	16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 и 68	бовеноидный папулез интраэпителиальной неоплазии шейки матки.

заражаться несколькими типами папилломавирусов. Под влиянием различных факторов происходит активация вируса, его усиленное размножение и болезнь переходит в стадию клинических проявлений. По данным разных авторов клинические проявления папилломавирусной инфекции наблюдаются у 1-5% инфицированных ВПЧ (24, 13).

По онкогенной опасности для человека условно выделяют три группы типов папилломавирусов (Таб. 2).

Неонкогенные папилломавирусы никогда не вызывают озлокачествление вызванного ими процесса.

Онкогенные папилломавирусы низкого риска при определенных условиях (достаточно редко) могут вызвать озлокачествление вызванного процесса.

Онкогенные папилломавирусы высокого онкогенного риска под влиянием различных факторов вызывают озлокачествление вызванного ими процесса и являются доказанным этиологическим фактором цервикального рака.

#### Какие заболевания вызывают неонкогенные ВПЧ?

Около 30% бородавок исчезают в течение шести месяцев, 66% исчезают самопроизвольно в течение 2 лет, а 75% за три года.

#### Вульгарные бородавки (Common warts)

Вызываются папилломавирусом 2 типа (HPV-2). Заражение происходит контактно-



бытовым путем, преимущественно в детском и подростковом возрасте. Представляют собой эпидермально-дермальные папулы (узелки) серовато-бурого цвета с характерной "бородавчатой" поверхностью (сосочковые разрастания с ороговением).

Преимущественная локализация тыльная поверхность кистей и пальцев рук. В подавляющем большинстве случаев происходит самоизлечение.

#### Плоские бородавки (Plane warts)

Вызываются папилломавирусом 3 и 5 типа (HPV -3,5), представляют собой узелки до 3



мм в диаметре с плоской поверхностью. Локализация тыл кистей и лицо. Часто появляются в подростковом возрасте - поэтому получили название - юношеские. В большинстве случаев происходит самоизлечение.

#### Подошвенные бородавки (Plantare warts)



Вызываются папилломавирусом 1 типа (HPV - 1) и реже 2 типа (HPV-2). Возникают на местах давления

обувью. Представляют собой утолщение рогового слоя величиной 5-10 мм, неправильной формы, при надавливании болезненны.

Самоизлечение происходит редко, требуется местное - чаще оперативное (выскабливание) лечение.

Различают 2 вида подошвенных бородавок:

- Тип *verruca*, связанный с инфицированием HPV-1 в виде глубоких, резко болезненных бородавок с экзофитным ростом.

- Тип *mosaic*, вызванный HPV-2, с эндофитным ростом в виде поверхностных "мозаичных", слившихся друг с другом, умеренно болезненных бородавок

Какие заболевания вызывают онкогенные ВПЧ низкого риска?

### **Остроконечные кондиломы (Condylomata acuminata)**



Вызываются папилломавирусом (HPV 6, 11) типа. Наиболее частое проявление папилломавирусной инфекции человека.

Представляют собой образования тестоватой консистенции, имеющие дольчатое строение, по форме напоминающие "петушиный гребень" или "цветную капусту" и расположены на узком основании ("ножке").

Локализация у мужчин - крайняя плоть, венечная борозда головки полового члена, у женщин - преддверие влагалища, малые и большие половые губы, область заднего прохода.

### **Бородавчатая эпидермодисплазия (Epidermodysplasia Verruciformis)**



Проявляется множественными полиморфными плоскими папулами розового, красного цвета с умеренно

бородавчатой поверхностью. Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте. Считается что предрасполагающим фактором является наследственность.

Различают две группы эпидермодисплазии:

- С высоким онкогенным риском (HPV-5, 8, 47). Более чем в 90% рак кожи, ассоциированный с эпидермоплазией, содержит эти вирусы

- С низким онкогенным риском (HPV - 14, 20, 21, 25).

Эти типы вирусов обычно определяются при доброкачественных поражениях кожи

### **Ларингеальный папилломатоз (Laryngeal papillomatosis)**



Вызывается HPV - 11 т и п а . З а р а ж е н и е происходит обычно при родах, хотя не исключен и путь передачи при орально-генитальных

контактах. Наиболее часто заболевают дети в возрасте до 5 лет и младенцы. Основные симптомы - осиплость голоса и затруднение глотания. В тяжелых случаях отмечается обтурация верхних дыхательных путей

### **Какие заболевания вызывают онкогенные ВПЧ высокого риска?**

#### **Бовеноидный папулез (Bowenoid papulosis)**



Вызывается HPV-16 типа (реже - 18, 31-35, 39, 42, 48, 51-54) и проявляется куполообразными и плоскими папулами и

пятнами с гладкой, бархатистой поверхностью, цвет элементов в местах поражения слизистой коричневатый или оранжево-красный, серовато-белый, а поражения на коже имеют цвет от пепельно-серого до коричневато-черного.

Бовеноидный папулез развивается у мужчин, имеющих множество половых партнеров - что свидетельствует о половом пути заражения. Течение обычно доброкачественное, часто происходит самоизлечение, тенденция к инвазивному росту отмечается редко.

### **Что такое неоплазия (дисплазия) шейки матки?**



Дисплазия шейки матки патологический процесс, начинающийся в переходном метапластическом эпителии и который выражается в

появлении атипичных клеток на фоне повышенной пролиферации базальных и парабазальных клеток. Наиболее часто дисплазии вызываются ВПЧ 16, 18, 31, 33 и 35 типов. Дисплазии шейки матки являются предраковым заболеванием. Из-за бессимптомного течения женщины с дисплазией не обращаются вовремя за медицинской помощью. Поэтому в развитых странах мира существуют программы так называемого скрининга цервикального рака, включающего в себя цитологическое исследование по Папаниколау (Pap-test) и при его аномальных результатах кольпоскопию с гистологическим исследованием (21, 33).

#### **Методы диагностики ПВИ:**

□ цитологический метод — обнаружение койлоцитов, трансэпителиальной лимфоцитарной инфильтрации и базально-клеточной гиперплазии в биоптате считается подтверждением ПВИ гениталий [3]; в настоящее время зарекомендовала себя жидкостная онкоцитология, которая обладает большей информативностью и специфичностью;

□ метод ПЦР в реальном времени для определения ДНК 12 типов ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ 16-го, 18-го, 31-го, 33-го, 35-го, 39-го, 45-го, 51-го, 52-го, 56-го, 58-го, 59-го типов) в соскобе цервикального канала, уретры или в моче [3];

□ кольпоскопия, при которой зона вероятного поражения обрабатываются 3% уксусной кислотой, в итоге очаги становятся бело-серыми;

□ серологический метод диагностики — выявление антител против вирусоспецифичных протеинов E2, E6 и E7, наличие которых является маркером текущей инфекции; для этого используется ELISA-тест с высокоочищенными рекомбинантными протеинами E6 и E7. Снижение концентрации этих антител является показателем успешно проводимой терапии ПВИ и цервикальных неоплазий [3];

□ различные варианты гибридизации нуклеиновых кислот со специфическими зондами и последующим выявлением ДНК ВПЧ с помощью моноклональных антител к ДНК/РНК комплексу;

□ гистологическое исследование.

Лечение ПВИ предполагает следующие мероприятия: деструкция, предупреждение развития осложнений, уменьшение числа рецидивов, улучшение качества жизни пациентов. Лечение направлено на устранение клинических признаков ВПЧ: любых разновидностей бородавок или патологии шейки матки при наличии атипичных клеток в мазках и биоптатах.

Традиционные методы лечения бородавок общеизвестны и включают крио-, электро-, радиоволновую и лазерную хирургию, а также обработку цитотоксическими веществами (подофиллин, подофиллотоксин, 5-фторурацил) и химическими веществами (Солкодерм, Веррукацид, Дуофил и др.), вызывающими цитолиз и некроз ткани [3, 28].

Особенностью инфекции считают тот факт, что в силу эпителиофильности вируса в крови он не обнаруживается, а выработка антител иммунной системой отмечается далеко не во всех ситуациях инфицирования, по оценке экспертов — приблизительно в половине случаев. При этом уровень антител очень низок и не способен обеспечить длительную надежную защиту от развития заболевания, ДНК ВПЧ сохраняется в эпителии долгое время и при воздействии факторов риска может привести к развитию предрака и рака шейки матки, а также вульвы и влагалища. Поэтому Международная организация по исследованиям в области рака (IARC) заявляет, что предотвращение заражения и персистенции ВПЧ однозначно можно считать профилактикой РШМ. Другими словами, вакцина против ВПЧ является вакциной против РШМ. (26,23)

Наибольшие успехи достигнуты в создании профилактической вакцины. Профилактическая квадριвалентная вакцина против ВПЧ разных типов является методом первичной профилактики РШМ, экзофитных кондилом, заболеваний вульвы, влагалища, пениса и, возможно, части анальных раков. Она уже стала большим достижением современной медицины, зарегистрирована в целом ряде стран, в их числе и РФ. Квадριвалентная вакцина внесена в Национальные календари многих стран, утверждена для тотальной профилактической вакцинации девочек 10-11 лет в США, Австралии и некоторых странах Евросоюза. Данная вакцина призвана

помогать иммунной системе распознать и разрушить ВПЧ на ранней стадии контакта с возбудителем, тем самым предотвратить развитие клинических симптомов при инфицировании и обеспечить элиминацию из организма клеток, пораженных вирусом (16, 11).

В настоящее время вакцины против ВПЧ активно применяются во многих странах мира. В ряде зарубежных стран прививка против ВПЧ включена в Национальные программы иммунизации. В США вакцинация проводится среди всех девочек в возрасте 11-12 лет, во Франции – в 11 лет, в Германии – в 12-17 лет, в Австрии – в возрасте 9-17 лет. Мировой опыт применения этих вакцин в течение нескольких лет показал их безопасность и высокую профилактическую эффективность.

Прививку делают три раза. Интервал между первой и второй – два месяца, между второй и третьей – четыре месяца. Но можно сделать и по более плотной схеме: вторую – через месяц и третью – через два месяца после второй. При наступлении беременности, третья доза вакцины переносится на послеродовой период. В том случае, если на протяжении 12 месяцев были проведены все три прививки, вакцинация является успешной и законченной (5, 1, 31). Результаты клинических испытаний свидетельствуют о том, что существующие сегодня две вакцины от вируса папилломы человека безопасны и очень эффективны в профилактике инфекции ВПЧ 16 и 18. Обе вакцины более эффективны, если вакцинация проводится до воздействия ВПЧ. Поэтому предпочтительнее проводить вакцинацию до первого сексуального контакта.

Вакцины не лечат инфекцию ВПЧ или связанную с ВПЧ болезнь (такую как рак). В некоторых странах введена вакцинация мальчиков с учетом того, что она позволяет предотвращать генитальный рак как у мужчин, так и у женщин, а одна из имеющихся вакцин также позволяет предотвращать развитие генитальных кондилом у мужчин и женщин. Кроме того, вакцинация мальчиков служит для предотвращения циркуляции вируса папилломы человека в популяции подростков и молодых взрослых. ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию девочек в возрасте 9-13 лет, так как это является самой

эффективной с точки зрения затрат мерой общественного здравоохранения против рака шейки матки.

Вакцинация против ВПЧ не заменяет скрининг на рак шейки матки. В странах, где прививка от вируса папилломы человека введена в действие, может быть также необходимо развитие программ скрининга. К концу 2013 года прививка от ВПЧ была введена в 55 странах. После проведенного полного курса вакцинации защитные антитела определяются у более чем 99% привитых.

Современные математические модели показывают, что при охвате девочек 12-13 лет полным курсом первичной иммунизации (3 дозы) вакциной против папилломавирусной инфекции, можно прогнозировать снижение рисков развития рака шейки матки на 63%, цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени тяжести (предрак) – на 51%, цитологических нарушений в возрастных когортах до 30 лет – на 27%.

Реальные последствия широкомасштабной вакцинации, которая приведет к реальному снижению заболеваемости и смертности от злокачественной патологии, ассоциированной с ВПЧ, по оценкам ученых, станут достоянием наших знаний не ранее, чем через два десятилетия.(10,17)

Как показывают результаты математического моделирования, внедрение вакцины позволит существенно снизить заболеваемость РШМ в развитых странах. Так, если вакцинировать 75-100% населения Германии, то заболеваемость РШМ снизится на 53-70% – эффект через 15 лет (A. Schneider et al., 2006). По прогнозам многих исследователей, вакцинация пока полностью не может заменить скрининговые программы, однако позволит значительно снизить заболеваемость и смертность от ВПЧ-ассоциированных заболеваний, сократить расходы здравоохранения за счет увеличения интервала в скрининговых программах.

В связи с новыми знаниями в сфере генитальной папилломавирусной инфекции и изобретения вакцины против ВПЧ многие вопросы тактики ведения женщин пересматриваются и меняются. Конечно, создание вакцин против папилломавирусов открывает новые возможности профилактики заболеваний, которые ассоциированы



с данным возбудителем. Как указывается ВОЗ, вакцины против ВПЧ могут служить важным дополнением и отправной точкой при введении в действие разработанной ВОЗ «Глобальной стратегии профилактики и борьбы с инфекциями, передаваемыми половым путем: 2006-2015 годы», одобренной 59 сессией Всемирной Ассамблеи здравоохранения в мае 2006 г. Программа вакцинации против ВПЧ дает также возможность усилить профилактические меры против ИППП в целом, поскольку в ходе ее реализации подростков убеждают отложить начало половой жизни на поздний срок и пользоваться презервативами. Вопросы внедрения вакцин в практику тесно связаны с развитием образовательных программ как среди медицинского персонала, так и среди населения (2, 8).

**Выводы:** Папилломавирусы человека (HPV, от англ. human papillomaviruses) относятся к онкогенным вирусам, вызывают образование опухолей: от безобидных до смертельно опасных. Онкогенный эффект связан с их способностью нарушать дифференцировку и индуцировать пролиферацию эпителиоцитов кожи и слизистых оболочек.

От момента заражения до момента выявления злокачественной опухоли у пациента проходят многие годы, а в ряде случаев - десятилетия.

Анализ литературных данных о течении ПВИ, механизмах канцерогенеза, методах диагностики показал, что основное внимание специалистов должно быть направлено на профилактику развития заболеваний, ассоциированных с ПВИ, и рака шейки матки. В связи с этим встает вопрос об усовершенствовании скрининговых программ, их широкого использования количественных тестов в практике, что позволит прогнозировать течение ПВИ, своевременно провести лечебные мероприятия и предотвратить развитие процесса малигнизации

#### Литература:

1. Cason J., Mant C. A. High risk mucosal human papillomavirus infection during infancy and childhood // *J. Clin. Virol.* 2005; 32: 52–58.
2. Castellsague X., Drudis T. et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother — to — child transmission

of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain // *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 74.

3. Clifford G., Franceschi S., Diaz M., Mucoz N., Villa L. L. Chapter 3: HPV type — distribution in women with and without cervical neoplastic diseases // *Vaccine.* 2006; 24 (3): 26–34.
4. De Villiers E. M., Fauquet C., Broker T. R. et al. Classification of papillomaviruses // *Virology.* 2004; 324 (1): 17–27.
5. Ferenczy A. *Genital Infections & Neoplasia Update 1998;* (Juli, 1): 12-3.
6. Franco E.L., Duarte-Franco E., Ferenczy A. Cervical cancer: Epidemiology, prevention, and role of HPV. // *Canadian Med. Acc. J.* - 2001. - Vol. 164, № 7. - P. 1017-1024.
7. Gissman L., *Grundlagen der HPV vakzinerung Book of abstracts, HPV conference, Hannover, Lune 2-5, 2005.*
8. Green G. E., Bauman N. M., Smith R. J. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis / *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2000; 33 (1): 187–207.
9. Mbulaiteye S. M., Biggar R. J., Goedert J. J., Engels E. A. Immune deficiency and risk for malignancy among persons with AIDS // *J. acquir. immune Defic. Syndr.* 2003; 32: 527–533..
10. Nagai Y, Maehama T, Asato T. et al. // *Gynecol. Oncol.* - 2000. - Vol. 79, N 2. - P. 294299.
11. Pfister H., Fuchs P.G. // *Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. Intervirology.* - 1994.
12. Snijders PJF, van den Brule AJC, Mejer CJLM. The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *Jornal of Pathology;* 2003; 201: 1-6.
13. Syrjanen K., Syrjanen S. *Papillomavirus Infection in Human Pathology.* - New York, 2000.
14. Tunstall-Pedoe H. Preventing chronic diseases. A vital investment: WHO global report. Geneva: World Health Organization, 2005, pp. 200 // *Int J Epidemiol.* 2006; 35 (4).
15. Walboomers J. M. M., Jacobs M. V., Manos M. M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* 1999; 189: 12–19.
16. Wu R. Sun S., Steinberg B. M. Requirement of STAT3 activation for differentiation of mucosal stratified squamous epithelium // *Molecular Med.* 2003; 9 (3/4), 77–84.
17. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: From basic studies to clinical application // *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2, 342–350.
18. Башмакова М. А., Савичева А. М. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1999. 12 с.
19. Бычкова О. С., Коколина В. Ф. Современные представления о папилломавирусной инфекции у детей и подростков: эпидемиология, этиология и патогенез (обзор литературы) // *Репродуктивное здоровье детей и подростков.* 2010; 2: 30–36.
20. Гомберг М. А., Соловьев А. М. Рекомендации пациентам с папилломавирусной инфекцией при отсутствии ее клинических проявлений // *Медицинский совет.* 2009; № 3; с. 12–18.
21. Зароченцева Н. В., Белая Ю. М., Алабердина М. В. Тактика ведения девочек-подростков с аногенитальными кондиломами // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2013. № 3. С. 88–92.
22. Злокачественные образования в России в 2015 г. Заболеваемость и смертность / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, В. Г. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена», 2016.
23. Касихина Е. И. Папилломавирусная инфекция сегодня: клиническое разнообразие, лечение и профилактика // *Лечащий Врач.* 2011; 10: 6–8.
24. Коколина В. Ф., Малиновская В. В. Папилломавирусная инфекция. Пособие для врачей. М., 2008. 44 с.

25. Молочков А. В. Иммуноterapia генитальной папилломавирусной инфекции // Лечащий Врач. 2009, № 5.

26. Молочков В. А., Киселев В. И., Рудых И. В., Щербо С. Н. Папилломавирусная инфекция: клиника, диагностика, лечение: пособие для врачей. М.: МОНИКИ, 2004.

27. Папилломавирус. <https://ru.wikipedia.org/wikipedia>.

28. Папилломавирусная инфекция. <http://medside.ru/papillomavirusnaya-infektsiya-virus-papillomyi-cheloveka>.

29. Почтаренко О. В. Опыт применения виферона 1 млн МЕ и метода радиоволновой хирургии при лечении поражений аногенитальной области вирусом папилломы человека // Врач и аптека XXI века. 2007. № 3. С. 28–29.

30. Рахматуллина М. Р., Нечаева И. А. Клинические аспекты папилломавирусной инфекции аногенитальной области у детей // Вестник дерматологии и венерологии. 2007; 6: 45–47.

31. Роговская С. И. Папилломовирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 144.

32. Файзуллина Е. В. Папилломавирусная инфекция: современная точка зрения на проблему // Практическая медицина. 2009; 5 (37): 58–64.

33. Халдин А. А., Баскакова Д. В. Место Виферона в комплексной терапии заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека (обзор литературы) // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 38–41.

Ivanov M., Student, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Litovcenco A., Dr. hab., IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău  
Manole E., Dr. med., Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## **PARTICULARITĂȚILE CLINICE, PARACLINICE ȘI MORFOPATOLOGICE LA COPII ȘI ADULȚI CU TUMORI DE FOSĂ POSTERIOARĂ CRANIANĂ. ANALIZA COMPARATIVĂ**

**Cerebellar pathology, especially cerebellar tumors have an important spreading - posterior fossa tumors in children constitute up to 60% of all intracranial tumors; infratentorial 82% of all tumors are localized in the cerebellum.**

**The aim of this study was to highlight the correlations between clinical features (classical triad of symptoms), the results of ophthalmoscope, laboratory and histopathology examinations in patients (children, adults) with cerebellar tumors located in the posterior fossa. We retrospectively analyzed the clinical data of 62 patients with cerebellar expansive processes in age from 0-18 years (31 children) and 18-75 years (31 adults).**

**The comparative results have revealed the presence of five histological types of tumors of posterior fossa attesting both, children and adults: medulloblastoma, astrocytoma, oligodendroglioma, ependymoma and neurofibroma, the clinical picture is more expressive in children with tumors of the posterior fossa histological type medulloblastoma, because of the flexibility of the fibers forming the cranial sutures and fontanelles, allowing the tumor to grow in volume, having no clinical manifestation until are producing the obstruction of fourth ventricle and prevent the movement of the CRL, after what induce the intracranial hypertension (ICH) and respective clinical manifestations.**

**Key words: central nervous system, cerebellar tumors, posterior fossa, incidence, children, adults, intracranial hypertension, histology.**

### **INTRODUCERE**

Tumorile sistemului nervos central sunt un grup eterogen de neoplasme, histologic diferite, fiind limitate la creier, măduva spinării, meninge, nervi cranieni și paraspinali. În 2002, Agenția Internațională pentru Cercetare a prezentat un raport privind incidența tumorilor SNC fiind de 6,3 la 100.000 de persoane în țările dezvoltate și 9,9 la 100.000 în țările în curs de dezvoltare. În unele grupuri cauza decesului sunt tumorile primare la copii, iar grupul ce a supraviețuit în 50% cazuri

prezintă deficit al funcției cognitive asociate tumorii sau tratamentului [1].

Cu toate că tumorile SNC sunt rare, ele sunt o cauză semnificativă a morbidității și a mortalității, în special la copii și adulți tineri în cazul în care acestea reprezintă, respectiv, aproximativ 30% și 20% din decesele cauzate de cancer. Ele sunt, de asemenea, o cauza a mortalității excesive în raport cu alte tipuri de cancer. Cele mai frecvente tumori ale SNC la copii sunt astrocitoame pilocitice, embrionare și gliomele maligne, iar la

adulți sunt meningioamele, tumori hipofizare și gliomele maligne [2].

În urma unui studiu descriptiv, pacienții cu tumori al sistemului nervos central, care au fost tratați prin rezecție neurochirurgicală cu diagnosticul ulterior histopatologic s-a stabilit că la copii și adolescenți preponderent este afectat sexul masculin, la 55% cazuri, iar în conformitate cu tipul histologic cel mai des predominau tumori infratentoriale tip astrocitomul și meduloblastoma în 50% cazuri [1]. La adulți ratele de incidență în SUA au fost, la fel mai mari la sexul masculin decât la feminin. Gliomul și tumorile nespecifice au fost cele mai frecvente tipuri histologice, reprezentând 55,4% și 32,8%, respectiv[3].

Fosa cerebrală posterioară este cea mai largă și cea mai adâncă dintre cele trei fose cerebrale (anterioară, mijlocie și posterioară). Cerebelul este implicat în multe aspecte complexe ale comportamentului uman și atunci când funcția îi este perturbată, acest lucru poate duce la sechele semnificative atât la copii, cât și la adulți [4].

Patologia cerebelului, în special tumorile cerebelare au o răspândire destul de importantă – tumorile fosei posterioare constituie la copii până la 60% din toate tumorile intracraniene; din toate tumorile infratentoriale 82% sunt localizate în cerebel. Studiile au evidențiat că în Republica Moldova incidența tumorilor cerebelare în anii 2010-2011 a fost de 1,54 la 10000 copii cu vârsta de până la 18 ani, aproximativ 17,7% din acești copii au decedat [5].

Incidența relativă a tumorilor de fosă posterioară este următoarea:

1. Astrocitomul cerebelar 30%
2. Meduloblastomul (PNET infratentorial) 30%
3. Ependimomul 20%
4. Gliomul 10%
5. Alte tumori 10%:
  - (a) papilomul de plex coroid;
  - (b) hemangioblastomul;
  - (c) epidermoid, dermoid;
  - (d) chordoma.

Cinci tipuri de tumori majore infratentoriale se manifestă cu deficite neurologice focale, iar la tumorile cerebelare ce se extind în ventriculul IV se asociază hidrocefalia, prin împiedicarea circulației lichidului cefalorahidian (LCR) [6].

#### MATERIALE ȘI METODE

Lotul de pacienți examinați sunt 62 de persoane cu procese expansive cerebeloase în vârstă de la 0-18 ani (31 copii) și 18-75 ani (31 adulți) (diagramele 1-2), diagnosticați în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, or. Chișinău și IMSP Institutul Mamei și Copilului, or. Chișinău. Diagnosticul a fost stabilit în baza investigațiilor clinice, oftalmoscopice, paraclinice (CT, IRM) și examenul histopatologic postoperator.

Pentru studiu s-au analizat datele pacienților, din anul 2013 până în 2016, cu diferite tipuri histologice de tumori, localizate atât în emisferele cerebeloase, vermis, ventriculul IV, unghi ponto-cerebelos (UPC), cât și în tot cerebelul, divizați în 2 grupuri: copii și adulți.

#### SCOPUL STUDIULUI

Evidențierea corelațiilor dintre particularitățile clinice, rezultatelor examinărilor paraclinice și

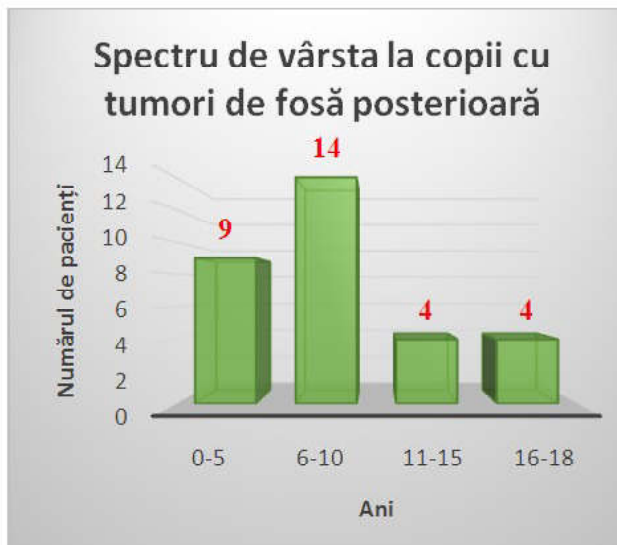


Diagrama 1. Spectru de vârstă la copii cu tumori de fosă posterioară.

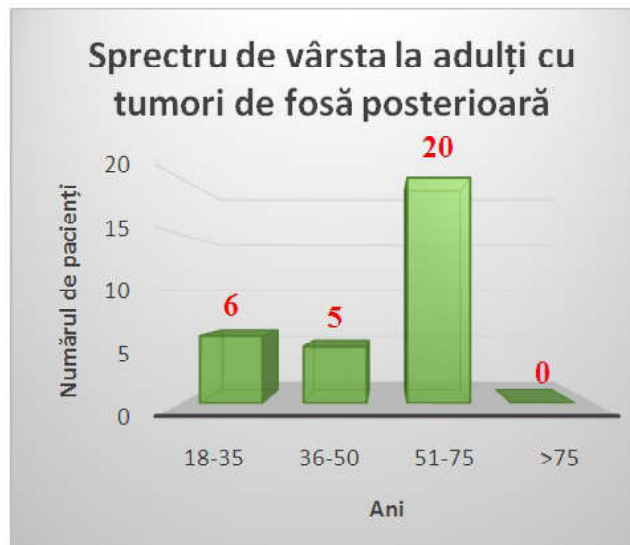


Diagrama 2. Spectru de vârstă la adulți cu tumori de fosă posterioară.

histopatologice la pacienți (copii, adulți) cu tumori cerebelare localizate în fosa posterioară.

### REZULTATE OBȚINUTE ȘI DISCUȚII

**Etiologia** tumorilor de fosă posterioară este necunoscută, cu toate acestea, factorii genetici, cum ar fi disfuncția unor gene supresoare tumorale (gena p53) și activarea unor oncogene, pot juca un rol în dezvoltarea lor. Radiațiile ionizante este singurul factor de risc nechivoc care a fost identificat pentru neoplasme gliale și a meningelui. Utilizarea telefoanelor celulare, expunerea la cabluri de înaltă tensiune, utilizarea coloranților de păr, traumatisme craniene și expunerea prin alimentație la N-nitro-compuși sau alți factori nutritivi toți sunt factori cauzali spre a crește riscul de tumori cerebrale; cu toate acestea, datele sunt contradictorii și neconvingătoare [7].

Toți pacienții studiați au fost divizați în 2 grupe: copii și adulți cu tumori cerebelare. Unul din criteriu de comparație a acestor două grupe a fost repartizarea regională conform teritoriului RM, pentru evidențierea prezenței factorului de risc, în special cel al iradierii în urma exploziei de la Cernobîl din 1986. O frecvență sporită a numărului tuturor anomaliilor, inclusiv a sindromului Down, a defectelor membrilor și a herniei embrionare, a fost constatată la populația din zona de sud a Republicii Moldova. În această zonă nivelul fondului radiației gama a fost mai mic, însă s-a depistat o cantitate mai sporită de pesticide, folosite în agricultură, în comparație cu zona de nord. Frecvența depistării dereglărilor sistemului

nervos a fost identică atât în partea de nord, cât și în partea de sud a Republicii Moldova.

În prezent, unii autori din Belarus, Ucraina și Federația Rusă au demonstrat că pentru perioada tardivă de după Cernobîl este caracteristică dezvoltarea sindroamelor de dezadaptare și a celor imunopatologice cu transformarea dereglărilor funcționale în procese patologice cronice. Este confirmat faptul că perioada de 10-15 ani după ANC poate fi considerată ca latentă în ceea ce privește posibilitatea apariției și a dezvoltării tumorilor maligne somatice cu sporirea frecvenței maladiilor cancerigene în dinamică [8].

În urma rezultatelor obținute se observă o incidență crescută a tumorilor de fosă posterioară la copii în zona de sud (36%) a RM, ceea ce confirmă o probabilitate ca factor de risc fiind iradierea în urma exploziei de la Cernobîl din 1986 a persoanelor în vârstă de maturizare reproductivă, copii cărora născuți cu predispunere spre formațiuni oncogene asupra SNC. Răspândirea teritorială a tumorilor cerebelare la adulți a evidențiat un număr sporit în zona de Centru a RM (49%), fapt ce demonstrează acțiunea și altor factori cauzali în apariția tumorilor.

**Clinic**, tumorile cerebrale pot provoca simptome neurologice atât focale, cât și generalizate. Simptomele generalizate reflectă creșterea presiunii intracraniene și constau în dureri de cap, greață, vărsături, paralizia nervilor cranieni. Simptome și semne focale, cum ar fi hemipareze și afazie, reflectă localizare concretă tumorii intracraniene [7].

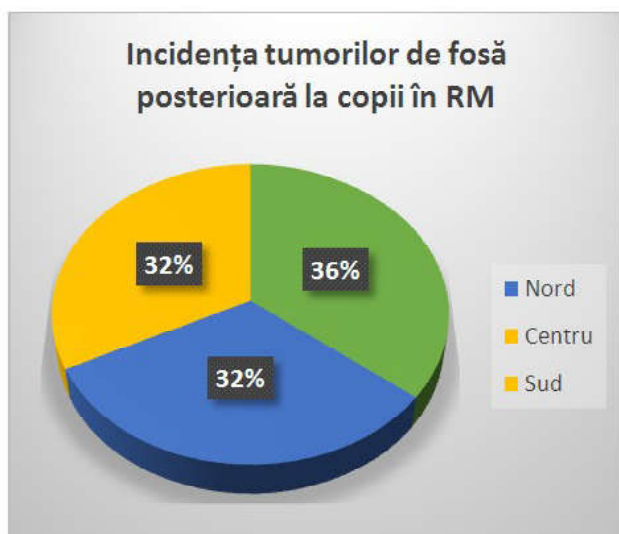


Diagrama 3. Incidența tumorilor de fosă posterioară la copii repartizată conform regiunilor RM

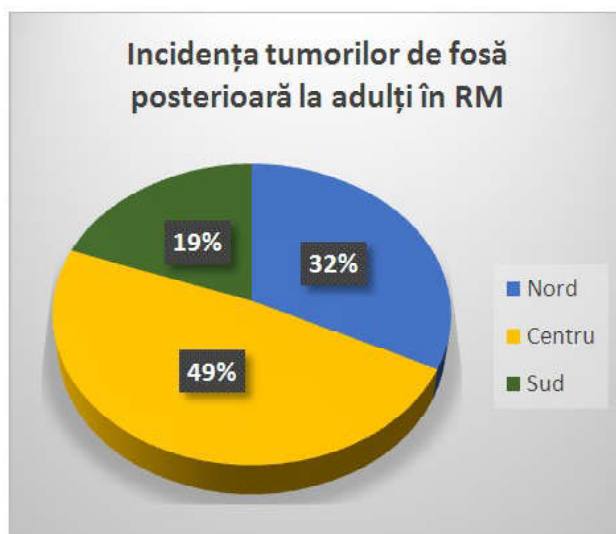


Diagrama 4. Incidența tumorilor de fosă posterioară la adulți repartizată conform regiunilor RM



Conform studiilor efectuate, tabloul clinic a tumorilor cerebelare la copii se exprimă prin apariția triadei clasice de manifestări asociată creșterii presiunii intracraniene: cefalee accentuată dimineța, vomismente, grețuri; inclusiv prezența ataxiei cerebelare cu 1-2 luni înainte de depistare a procesului tumoral propriu zis. La examinarea ulterioară oftalmologică a fundului de ochi s-a determinat prezența stazei papilare la 25 copii, lipsa stazei papilare s-a depistat în tumori de emisferă cerebelară (6 copii) neafectând circulația LCR la nivelul ventriculului IV. Reieșind din aceste rezultate, la 80,6% cazuri primele manifestări clinice în tumori de fosă posterioară la copii este prezent sindromul de hipertensiune intracraniană. Sindromul de hipertensiune intracraniană ce include 3 simptome principale (cefalee, vomismente, staza papilară) și 7 simptome secundare (tulburări vegetative, psihice, vestibulare, endocrine, suferința de nervi cranieni, semne de iritație meningiană, crize convulsive) evoluează diferit după agentul etiologic, factorii de agravare ce intervin, anumite caracteristici individuale legate de vârstă, sex, antecedente și coexistențe patologice etc. Respectiv, la copii cu tumori cerebelare, sindromul de hipertensiune intracraniană (HIC) manifestat în marea majoritatea cazurilor prin triada de simptome principale, a evoluat inițial doar prin agravarea simptomelor și nu apariția unor noi, însă la adulți

primele acuze sunt prezentate și de simptome secundare a sindromului HIC la 8 pacienți (în 25,8% cazuri) ca: crize convulsive, hipertensiune arterială, bradicardie, atacuri de panică etc.

În cadrul studiului ne-am propus să sistematizăm datele referitor la tipul (diagrama 5) și localizarea histologică a tumorilor cerebelare atât la copii, cât și la adulți.

Rezultatele noastre demonstrează că la copii (31 cazuri) după criteriul histologic cel mai des întâlnit au fost următoarele tumori: I. Meduloblastom – 38,7% (12 pacienți); II. Astrocitom – 19,3% (6 pacienți); III. Ependimom – 16,1% (5 pacienți); IV. Hemangioblastom – 6,4% (2 pacienți); V. Neuroblastom, Oligodendrogliom, Gangliocitom, Glioblastom, Neurofibrinom câte 16,1% (5 pacienți). La adulți incidența meduloblastoamelor este mai mică decât la copii ce constituie 3,2% cazuri (1 pacient). Incidența înaltă la adulți se întâlnește în cazul meningioamelor întâlnite în 29,03% cazuri (9 pacienți). (fig.2)

Tumora primitivă neuroectodermală (PNET) este cea mai frecventă tumoră embrionară. Aproximativ 85% din PNET apar în cerebel, și în acest caz poartă numele de meduloblastoame. Meduloblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă a creierului, prezentă în copilărie, cu o incidență anuală de 0,5-0,7 cazuri la 100.000 de copii cu vârste sub 15 ani. Majoritatea (80%) se dezvoltă în vermis și în partea mediană a

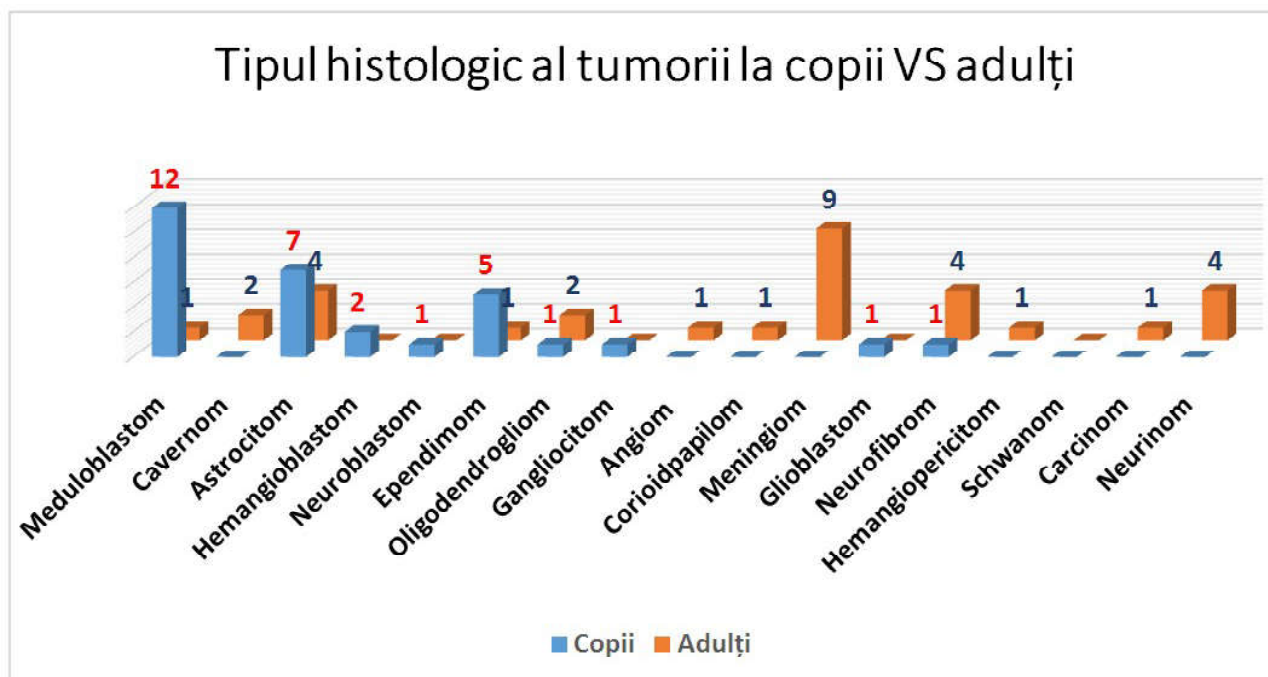
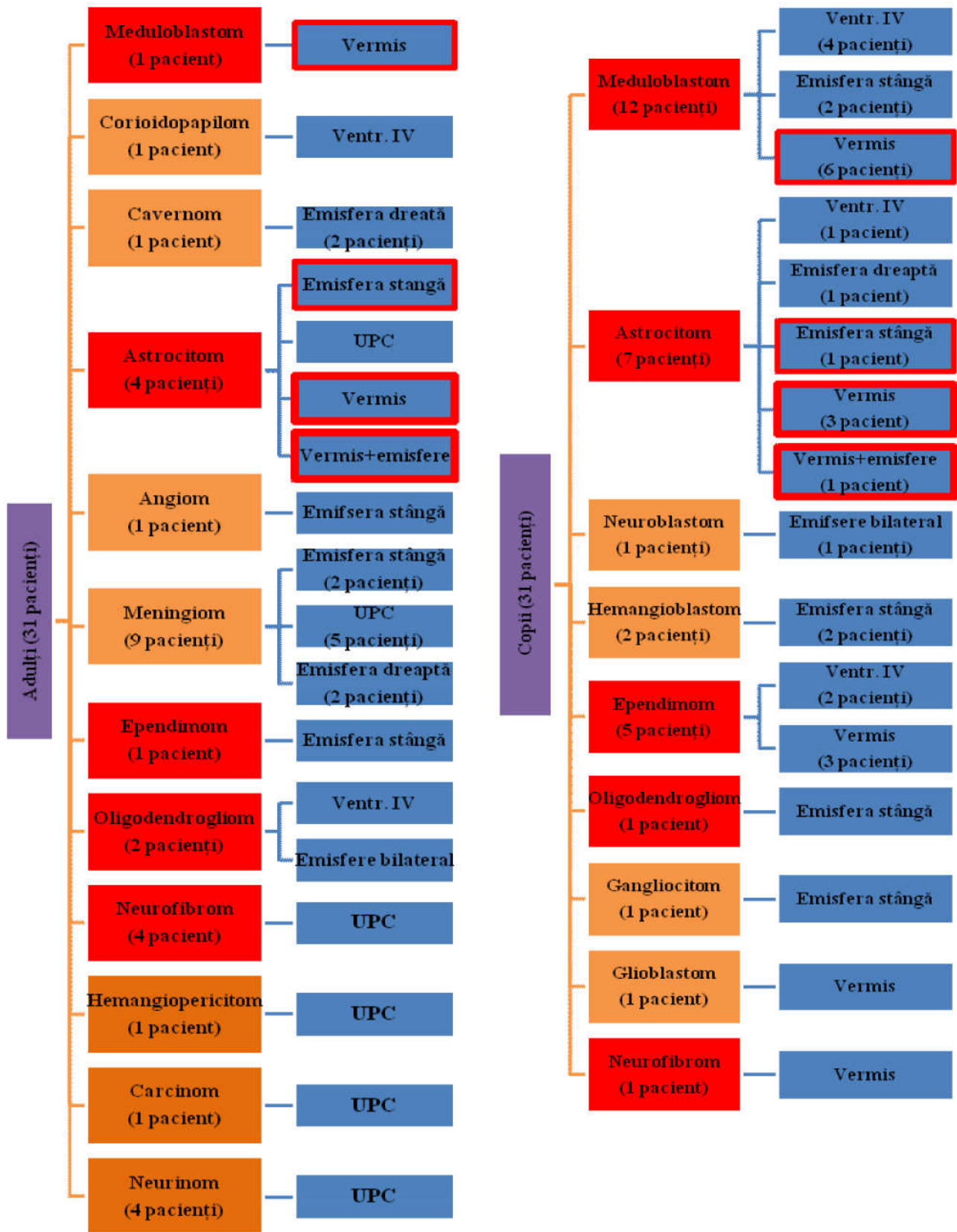


Diagrama 5. Tipul histologic al tumorilor de fosă posterioară la copii și adulți.





\*UPC – unghi ponto-cerebelar

Fig. 3 Localizarea tumorilor de fosă posterioară, în dependență de tipul histologic, la copiii și adulți.



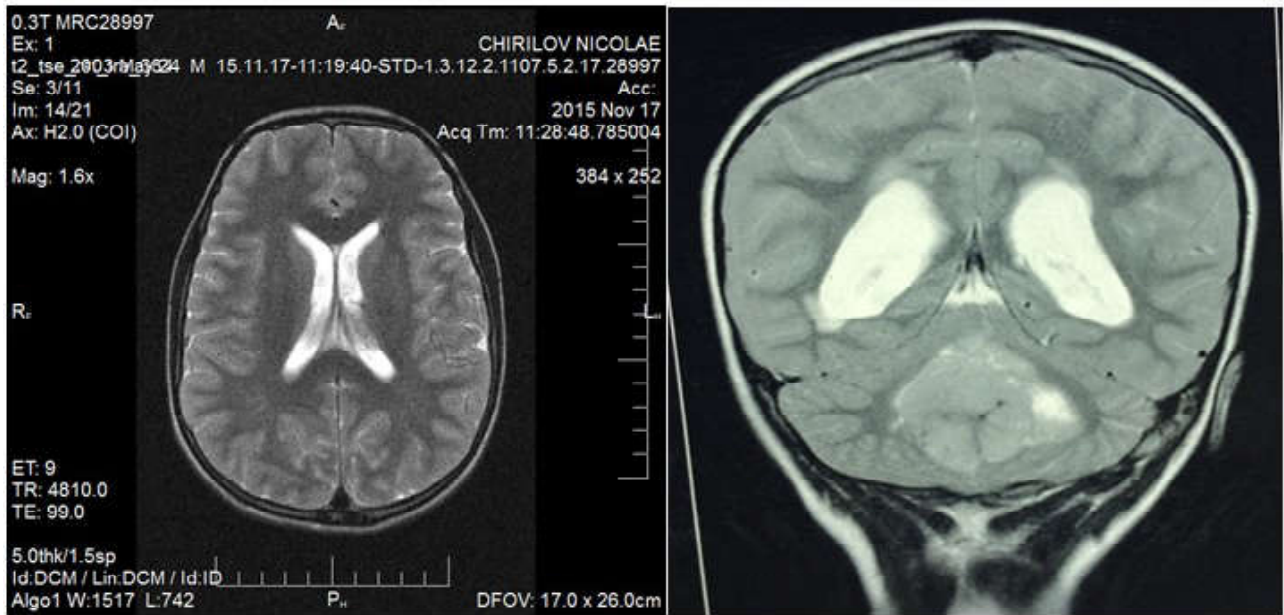


Fig.4. IRM. Formațiune de volum la nivelul fosei cerebrale posterioare cu stenozarea ventriculului IV. Hidrocefaliei interne, obstructive, decompensată (pacient 12 ani).

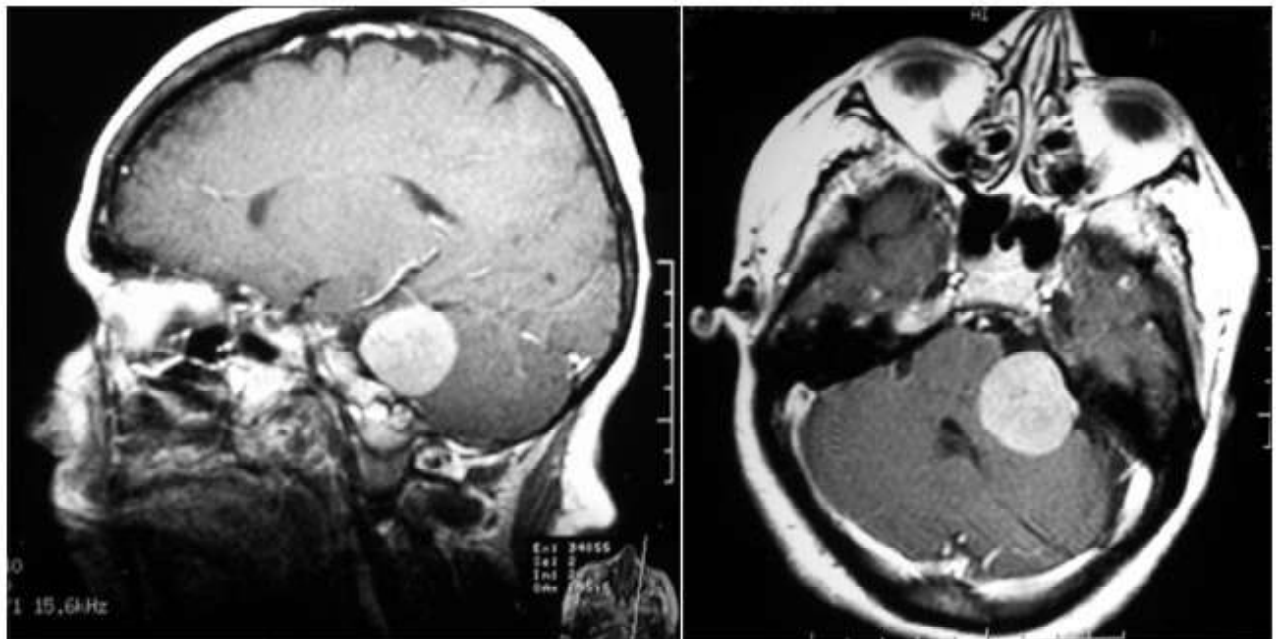


Fig.5. IRM cerebral. Proces tumoral de fosă posterioară (meduloblastom), adult 42 ani.

evoluție progresivă de câteva luni, obstrucție LCR ! manifestări clinice acute: cefalee, edem papilar, alterarea conștiinței. Prezența sindromului HIC la copii s-a evidențiat doar în tumori cu localizare în vermis (4 cazuri), la adulți fiind absent. La examenul paraclinic imagistic (IRM) s-a determinat formațiune de volum intra-axială solidă polichistică cu prezența hidrocefaliei ocluzive (fig.6).

Ependimoamele constituie 5-10% dintre toate tumorile cerebrale. Cele mai multe ependimoame (70%-80%) provin din fosa posterioară și, din

cauza unei predilecții relative pentru unghiul cerebello-pontin și porțiunea laterală a trunchiului cerebral inferior, determină frecvent deficite multiple a nervilor cranieni, incluzând paralizia nervilor cranieni VI și VII, pierderea auzului și dificultăți de deglutiție [6].

Debutul manifestărilor neurologice la pacienți copii și adulți se manifestă identic prin dereglare de memorie, emotivitate, cefalee, care ulterior, în decurs de o lună se complică cu vomă repetate, cefalee persistentă, vertij, instabilitate la mers. Se



constată un proces expansiv masiv în fosa posterioră cu compresia ventriculului IV și bulbului rahidian, și hidrocefalie internă obstructivă secundară (fig.7). Ependimoamele tind să fie mai insidioase decât meduloblastoamele în perioada stabilirii diagnosticului, în ciuda localizării lor laterale în fosa posterioră [6].

Oligodendrogliomele sunt tumori ale celulelor gliale. Ele sunt rare la copii și sunt mai frecvente în emisferele cerebrale. Oligodendrogliomul constituie 4-7% din gliomul intracranian primar la adulți și 1% din tumorile primare ale sistemului nervos central la copii [10]. Fosa posterioră este o locație rară, marea majoritate apar în emisferele cerebrale. Tumora are tendința de a forma chist. Frecvența de calcifiere este scăzută. Prognosticul este bun în cazul în care tumora este rezecată în stadiu incipient [11].

Examinând lotul de pacienți adulți cu tumori tip histologic oligodendrogliom, am determinat

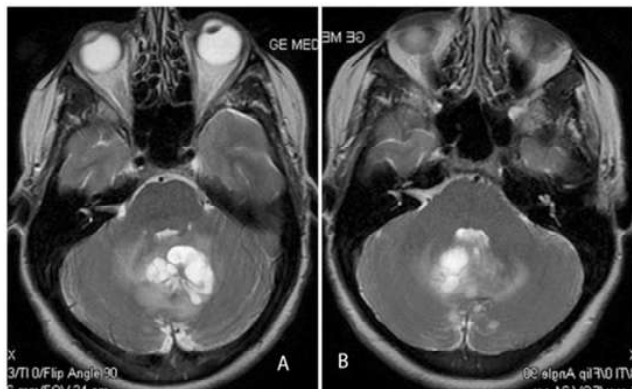


Fig. 6. IRM Pacient în vârstă de 57 de ani, de sex feminin, cu un astrocitom cerebelos, cu prezența hidrocefaliei ocluzive.

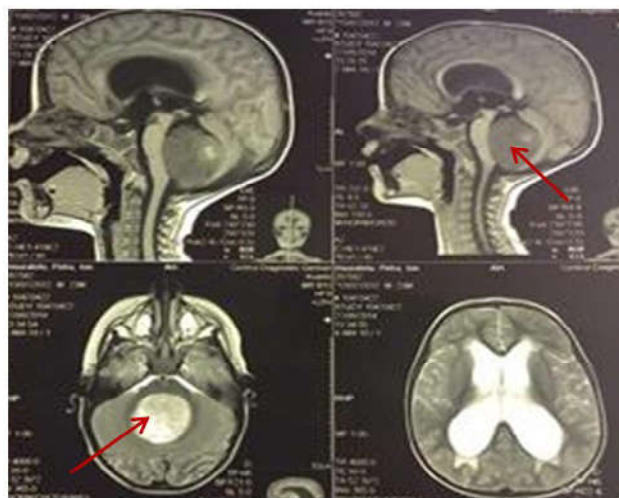


Fig. 7. IRM Proces tumoral de fosă posterioră tip ependimom (preoperator).

clinic prezența sindromului HIC (cefalee, vomă, stază papilară) în 100% cazuri, datorită creșterii rapide în volum al tumorii localizată în cerebel cu concreștere în ventriculul IV, ce s-a manifestat clinic printr-un debut acut.

Studiile anterioare de pacienți cu oligodendrogliomul a raportat o supraviețuire medie de aproximativ 10 de ani, care este mult mai lung decât media de supraviețuire a pacienților cu astrocitoame [6].

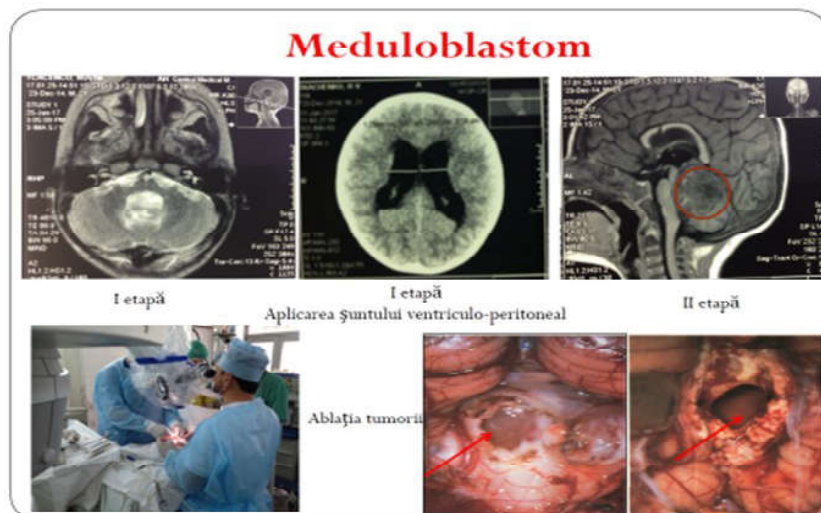
Neurofibrom – o tumoare benignă a nervului periferic, se dezvoltă din celulele Schwann și fibroblaste, cel mai adesea aceste tumori sunt asimptomatice. În baza studiilor efectuate s-a demonstrat că, la adulți în 100% cazuri, tumori tip histologic neurofibrom, sunt localizate la nivelul unghiului ponto-cerebelos (UPC), pe când la copii nu s-a atestat nici un caz cu o astfel de localizare. Clinic se prezintă prin afectarea nervilor vestibular, glosofaringian, vag, hipoglos, facial, optic, oculomotor și/sau trigemen.

**Tratamentul** efectuat în toate cazurile a fost unul chirurgical, bazat pe rezecția tumorii.

Rezecția totală sau subtotală a tumorii primare este corelată cu o supraviețuire mai bună, în special la pacienții fără diseminare secundară. Astfel, rezecția va determina evitarea drenajului cerebrospinal ventriculo-peritoneal la peste 60% dintre pacienții. Pot apărea complicații postoperatorii semnificative, ce includ meningita septică sau aseptică, pierderea postoperatorie de lichid cerebrospinal și creșterea morbidității neurologice prin lezarea directă a cerebelului sau trunchiului cerebral. Sindromul *mutismul cerebelos* a fost identificat la peste 25% dintre pacienții ca urmare a rezecției tumorii cerebeloase de linie mediană. Complicațiile legate de intervenția neurochirurgicală nu sunt relate cu claritate decât în cazurile de intervenție chirurgicală agresivă [6].

Rezecția totală a oligodendrogliomului oferă o mai bună rată de supraviețuire globală, indiferent de clasificare histologică. Pacienții la care s-a efectuat rezecție subtotală a tumorii, au un risc crescut de recidivă și sunt supuși unui tratament ulterior mai agresiv chirurgical [12].

Pacienții peste vârsta de 3 ani cu boală cu risc mediu sunt tratați convențional prin *iradiere craniospinală* (2400 cGy) și local prin radioterapie cu voltaj crescut (5580 cGy), asociată cu chimioterapie adjuvantă. Copiii peste vârsta de 3 ani cu meduloblastom cu *high-risk* au în



Imaginea 1. Etapele tratamentului chirurgical al tumorii de fosă posterioară (meduloblastom).

aproximativ 50% la 60%, 5 ani de supraviețuire după tratamentul cu doze mari de iradiere craniospinală (3.600 cGy) și similare doze de radioterapie locală, cu cele utilizate la copiii cu risc mediu de boală, asociate cu chimioterapie în cursul și după terapia de iradiere.

Tratamentul copiilor sub vârsta de 3 ani, cu meduloblastom este problematică. Din cauza imaturității cerebrale și a efectelor nocive rezultante ale iradierii totale a SNC la copilul mic, există o semnificativă rețineră de folosire a terapiei cu radiații [6].

Tratamentul radiologic este cel mai eficient pentru astrocitoame; cu toate acestea, diagnosticarea precoce și tratamentul nu asigură 100% supraviețuirea și poate provoca invaliditate. Trei studii randomizate au abordat efectul de radioterapie asupra astrocitoamelor cu grad scăzut de malignitate.

Două studii clinice au demonstrat supraviețuirea și progresia bolii la pacienți care au primit radioterapie focală la o doză scăzută (50,4 sau 45,0 Gy) și cei care au primit o doză mare (64,8 sau 59,4 Gy). Cu toate acestea, dozele mai mari de radiații au fost asociate cu o incidență mai mare a oboselii sau stare generală de rău, insomnie, și apatie după luni de radioterapie, sugerând ca dozele mai mici este tratamentul preferențial [7].

## CONCLUZII

1. Semnele de debut ale tumorilor de fosă craniană posterioară diferă prin prezența predominantă a semnelor clasice ale sindromului

de hipertensiune intracraniană la copii și a simptomelor secundare ale acestuia (crize convulsive, manifestări vegetative) la adulți. Sindromul HIC a fost manifestarea obligatorie (100% cazuri) în cazul oligodendrogliomelor indiferent de vârsta pacienților.

2. Structura histologică a tumorilor de fosă craniană posterioară este dominată de meduloblastoame cerebelare la copii (38.7%) și meningioame la adulți (29%). Tumorile de unghi ponto-cerebelos au fost notate exclusiv la adulți, fiind dominate de neurofibroame. La adulți, în 100% cazuri, tumori tip histologic neurofibrom, sunt localizate la nivelul unghiului ponto-cerebelos (UPC), pe când la copii nu s-a atestat nici un caz cu o astfel de localizare.

## BIBLIOGRAFIA:

- Gustavo Anaya-Delgado, Pedro Pablo de Juambelz-Cisneros, et al. Prevalence of central nervous system tumours and histological identification in the operated patient: 20 years of experience. In.: Cirugía y Cirujanos. 2016. Vol. 84(6). P.447-453
- Katharine A. McNeill. Epidemiology of Brain Tumors. In.: Neurol. Clin. 2016. Vol. 34. P. 981-998
- Piñeros M., Sierra M. et al. Descriptive epidemiology of brain and central nervous system cancers in Central and South America. In.: Cancer Epidemiol. 2016 . Vol. 44. P. 141-149.
- Lanier J.C., Abrams A.N. Posterior fossa syndrome: Review of the behavioral and emotional aspects in pediatric cancer patients. In.: Cancer. 2017. Vol. 123(4). P.551-559.
- Litovcenco A. Funcțiile cognitive la copii cu tumori cerebelare. Chișinău, 2012. 203 p.
- Popeia D. Tumorile Sistemului Nervos Central la copil și adolescent. // Revista română de pediatrie. 2009. București. vol. LVIII, nr. 2. P.64.
- Lisa M., De Angelis M.D. Brain tumors. In.: N. Engl. J. Med., 2001. Vol. 344(2). P.114-123.
- Bahnarel I., Corețchi L., Moldovanu M. Efectele medicobiologice ale accidentului nuclear de la Cernobil. // www.asm.md/administrator/fisiere/editii/f11.pdf
- Ciurea A.V., Claudiu P. Meduloblastomul la copii. Aspecte clinice și terapeutice. In.: Revista de Neurologie și Psihiatrie a Copilului și Adolescentului din România. Nr. 2/2011 (Vol. XVI). P. 34-46.
- Ellenbogen JR., Perez S., et al. Cerebellopontine angle oligodendroglioma in a child: first case report. In.: Childs. Nerv. Syst. 2014 Vol. 30(1). P.185-187.
- Kitoh A, Itoh Y, Banno T. Infratentorial oligodendroglioma: report of a case. In.: No Shinkei Geka. 1984. Vol. 12(13):1523-1527.
- Wu C.T., Tsay P.K., et al. Oligodendrogliomas in Children: Clinical Experiences With 20 Patients. In.: J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2016. Vol. 38(7). P.555-558.

Bulai F., Student, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Sangheli M., *Dr.med., conf. univ.* Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

## TULBURĂRILE COGNITIVE ÎN SCLEROZĂ MULTIPLĂ

**Multiple Sclerosis is a chronic inflammatory, demyelinating, immune-mediated and neurodegenerative disease of Central Nervous Sistem (CNS), characterized by inflammation, demyelination and axonal degeneration [1]. Multiple sclerosis is the most common cause of chronic neurological disability in young adults, with permanent disability after 10–15 years of evolution and is the second most common neurologic cause of neurological deficits, after head trauma [8], about 2.5 million people affected worldwide, 350,000 in Europe and 747 cases in Republic of Moldova, with incidence 21.0 per 100 000 [8, 12].**

**Keywords: Multiple Sclerosis, cognitive impairment.**

### INTRODUCERE

Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune inflamatorie cronică, demielinizantă, imun mediată și neurodegenerativă a sistemului nervos central (SNC), caracterizată prin episoade de inflamație, demielinizare focală și degenerare axonală [1]. Scleroza multiplă afectează aproximativ 2,5 milioane de populație în întreaga lume, 350.000 în Europa și 747 pacienți, cu incidența 21.0 la 100 000 în Republica Moldova [8, 12]. SM este cea mai frecventă cauză de handicap neurologic cronic la adulții tineri, după 10-15 ani de evoluție [4] și a doua cauză cea mai frecventă de insuficiență neurologică, după traumatism cranio-cerebral [12].

În evoluția bolii datorită caracterului polimorf pot apărea o gamă largă de deficiențe funcționale și handicap [5], disfuncția cognitivă fiind o trăsătură comună în SM ce afectează aproximativ 43%-72% dintre pacienți [6, 7]. Cele mai frecvente funcții cognitive afectate în SM reprezintă viteza de procesare a informației, memoria, preponderent fiind afectată memoria de lucru și memoria pe termen lung și atenția [2, 10]. Alte domenii predominante ale deficitului cognitiv includ: funcția executivă, percepția vizuală și fluența verbală. Cu toate acestea, inteligența generală și funcția linguală sunt relativ păstrate [11], iar demența este rară, declinul cognitiv sever și răspândit fiind întâlnit în <10% [5, 6]. Disfuncția neuropsihică afectează sever viața pacienților în ceea ce privește capacitatea de a păstra locurile de muncă, participarea în activitățile sociale și profesionale, totodată aceste persoane au nevoie de asistență mai mare în activitățile zilnice decât pacienții intacti cognitiv [5]. Depistarea precoce

și evaluarea performanțelor cognitive va permite insituirea cât mai rapidă a tratamentului cu scopul îmbunătățirii capacității cognitive prin practică, exerciții fizice compensatorii și strategii de adaptare [16].

**Scopul studiului:** evaluarea particularităților tulburărilor cognitive la pacienții cu Scleroză Multiplă în corelație cu forma de evoluție și gradul dizabilității la acești pacienți.

**Obiectivele studiului:** evaluarea particularităților disfuncțiilor cognitive la pacienții incluși în studiu. Analiza disfuncțiilor cognitive în concordanță cu forma de evoluție și prezentarea clinică a Sclerozei Multiple. Stabilirea corelației dintre gradul de dizabilitate fizică și performanța la testele neuropsihologice. Evaluarea influenței duratei bolii asupra funcției cognitive. Stabilirea funcțiilor cognitive cu cea mai mare rată de incidență.

### Materialul și Metode

A fost efectuat un studiu selectiv ce ne-a permis analiza tulburărilor cognitive în Scleroză Multiplă clinic și imagistic definită conform criteriilor McDonald (2010) la 25 de pacienți. Pentru obținerea materialului au fost examinați pacienții internați în perioada septembrie-martie 2016-2017. Design-ul a inclus: acuzele pacienților, anamneza bolii, examenul obiectiv, efectuarea testului: MOCA (Montreal Cognitive Assessment), interpretarea RMN-ului, aprecierea statusului dizabilității (EDSS), procedeele statistice.

Criteriile de includere în studiu au fost: diagnosticul de SM confirmat clinic și imagistic conform criteriilor McDonald 2010 (anexa 2) și vârsta e"18 ani.



Criteriile de excludere în studiu au fost: pacienții cu alte maladii demielinizante, refuzul pacienților de a participa la studiu.

### Rezultate

1. Conform repartiției după latitudine: 68% dintre pacienți cu SM sunt domiciliați în regiunea Centru, 24 % din pacienți sunt de la Nordul republicii și doar 8 % sunt domiciliați la Sudul țării.

2. Conform mediului de trai, s-a evidențiat o prevalență mai remarcabilă în mediul urban 68 % și doar 32 % mediul rural. Cu un raport Rural/Urban 1:2,12.

3. În urma efectuării testului MOCA un rezultat mai mic decât norma s-a depistat la 19 pacienți (76%) din lotul de studiu, 6 pacienți (24%) au avut rezultatele bune la test.

4. Conform repartizării după sex, lotul de cercetare a fost format din 12 femei (63,15%) și 7 bărbați (36,84%), raportul bărbați/femei fiind de 1/1,71.

5. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între extremele 19-63 ani, vârsta medie fiind  $37,57 \pm 2,51$  ani. Vârsta pacientelor femei se încadrează în limitele 21-63 ani, cu vârsta medie  $40,08 \pm 3,18$  ani, vârsta pacienților bărbați corespunde intervalului 19-44 de ani, vârsta medie  $33,28 \pm 2,96$  ani,  $t=5,543$ ,  $p<0,001$ .

6. Scorul EDSS al pacienților variază de la 1.0 la 7.5, media fiind 4.07. I lot SMRR- au obținut un scor de 3.35, scorul minim fiind de 1.0, iar cel maxim de 5.0. II lot SMSM- au obținut un scor de 4.75, scorul minim fiind de 2.5, iar cel maxim de 7.5. III lot SMPP- au obținut un scor de 4.70, scorul minim fiind de 4.5, iar cel maxim de 5.0. IV lot SMPR- au obținut un scor de 5.50, scorul minim fiind de 3.5, iar cel maxim de 7.5.

7. Conform formei clinice, lotul a fost divizat în: SMRR-10 pacienți ( $52,63 \pm 9,54\%$ ), punctajul mediu la testul MOCA- 22 puncte. SMSM- 4 pacienți ( $21,05 \pm 7,37\%$ ), punctajul mediu la testul MOCA- 19 puncte. SMPP-3 pacienți ( $15,78 \pm 6,35\%$ ), punctajul mediu la testul MOCA- 21 puncte. SMPR – 2 pacienți ( $10,52 \pm 5,16\%$ ), punctajul mediu la testul MOCA- 18 puncte. Astfel, modificările cognitive apar în toate tipurile de SM, formele progresive de SM sunt mai frecvente și mai severe comparativ cu scleroza multiplă recurent-remisivă, conform studiilor [9]. COMI și colab săi au raportat o prevalență mai mare a deteriorării cognitive în SMSM decât SMPP (57% față de 7%); Huijbregts a descris forma SMSM mult mai gravă și mai frecvent afectată decât

forma PPMS, care, la rândul său, este mai implicată decât forma SMRR [3]. Pacienții cu forma SMPP prezintă o gamă largă de deficiențe cognitive în: viteza de procesare a informației, atenția, memoria de lucru, funcția executivă și memoria verbală episodică, în timp ce deficiențele la pacienții cu SMRR au fost limitate la viteza de procesare a informațiilor și memoria de lucru [15].

8. Media duratei bolii la pacienții a fost de 7,68 ani, minim de 1 an, maxim 26 de ani. Influența duratei bolii asupra funcționării cognitive, este încă un lucru controversat [13]. Unii autori subliniază faptul că deficiențele cognitive sunt aproape invariabil o complicație a etapelor ulterioare ale bolii, atunci când există o pierdere axonală cu implicarea unor suprafețe mari de substanța albă, există deconectare între mai multe arii corticale de asociere, și deconectare între ariile corticale și subcorticale, dar afectarea funcției cognitive pare a fi prezentă chiar și în fazele incipiente ale bolii. Studiile de urmărire efectuate pe termen lung indică faptul că funcția cognitivă scade pe măsură ce boala progresează [7]. Achiron și colab săi într-un studiu au divizat subiecții în cohorte de 5 ani după anul de diagnostic și au constatat o scădere în toate domeniile cognitive, începând cu al cincilea an după diagnosticare [3].

9. Conform frecvenței funcțiilor afectate la testul MOCA, cea mai frecvent afectată funcție cognitivă a fost memoria, care a creat dificultăți pentru 94,73% (18 pacienți), urmată de limbaj 89,47% (17 pacienți), funcția viziospațială/executivă- 78,94% (15 pacienți), capacitatea de abstractizare - în 73,68% cazuri (14 pacienți), atenția - la 13 pacienți (68,42%), iar cel mai puțin a fost afectată capacitatea de denumire, întâlnită doar la 5 pacienți (26,31 %).

10. Conform prezenței focarelor demielinizante la RMN cea mai afectată a fost regiunea supratentorială întâlnită în 100% cazuri. Atrofia cerebrală a fost depistată cel mai frecvent în formele clinice progresive, pentru care a fost înregistrat și un scor EDSS mai înalt. Totodată, în forma SMRR nu s-au depistat cazuri de atrofia. Atrofia corticală și leziunile corticale fiind predictorii majori ale disfuncției cognitive în SM [14].

### Concluzii

1. Scleroza Multiplă este o afecțiune inflamatorie și neurodegenerativă care cel mai frecvent afectează persoanele de vârstă tânără. Conform repartizării după sex, există o prevalență



mai mare a sexului feminin asupra celui masculin.

2. Modificările cognitive apar în toate formele de Scleroză Multiplă, însă în formele progresive ale bolii sunt mai sever exprimate.

3. Cel mai înalt scor EDSS a fost înregistrat la pacienții cu formele progresive ale bolii, iar scorul minim a fost înregistrat în forma SMRR.

4. Cu toate că tulburările cognitive pot apărea chiar și în etapa incipientă a bolii, funcția cognitivă tinde să scadă pe măsura progresării bolii, pacienții având o durată medie a acesteia de 7,58 ani.

5. Analiza pacienților potrivit testului MOCA a scos în evidență că cea mai frecvent afectată funcție cognitivă a fost memoria, iar cel mai puțin a fost afectată capacitatea de orientare, aceasta fiind păstrată la toți pacienții din lotul de studiu.

**Bibliografie:**

1. Alessandro S. Farias., Fernando Pradella., Andrea Schmitt., Leonilda M. B. Santos and Daniel Martins-de-Souza. Ten years of proteomics in multiple sclerosis. *Proteomics*, 2014; 14: 67–480.
2. Francesco Patti., Manuela De Stefano., Luigi Lavorgna., Silvia Messina., Clara GraziaChisari., Domenico Ippolito. Lesion Load May Predict Long-Term Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2015; 10(3).
3. Gabriele C. DeLuca., Richard L. Yates., Harry Beale., Sarah A. Morrow. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathology*, 2015; 25: 79-98.
4. Jeffrey A Cohen., Alexander Rae-Grant. *Handbook of Multiple Sclerosis*. Springer Healthcare, 2010, 65 p.

5. LîgaMekda., Guntis Karelis., Lana Vaindteine., Sandra Svilpe., GundegaGulbe., Angelika Gudreniece and JolantaKalniņa. Brief Cognitive Monitoring In Multiple Sclerosis PatientsIn Latvia. *Proceedings the Latvian Academy Of Sciences. Section B, Vol. 69 (2015), No. 5 (698), pp. 228–231.*

6. Maria Lúcia Brito Ferreira. Cognitive deficits in multiple sclerosis. *ArqNeuropsiquiatr*, 2010; 68(4): 632-641.

7. María Yaiza Pérez-Martín., Pablo Eguia-del Río., Montserrat González-Platas and Alejandro Jiménez-Sosa. Cognitive status in patients with multiple sclerosis in Lanzarote. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2016; 12: 1553–1559.

8. Marcoci C.a.c., Lisnic V., Gavriluc M., Odainic O., Sangheli M.a., Belenciuc A., Leone M.A., Casetta I.e., Pugliatti M.e. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Republic of Moldova. *Neuroepidemiology*, 2016; 46: 166-172

9. Martina Borghi., Marco Cavallo., Sara Carletto., Luca Ostacoli., Marco Zuffranieri. Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One*, 2013; 8(7).

10. Mitchell T. Wallin., Jeffrey A. Wilken., Robert Kane. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging and risk factors. *Journal of Rehabilitation Research & Development JRRD*, January/February 2006, Vol.43, N 1, 2006; p. 63-72.

11. Silvia Messina and Francesco Patti. Gray Matters in Multiple Sclerosis: Cognitive Impairment and Structural MRI. *Mult Scler Int.*, 2014; 8: 609-694.

12. Ugo Nocentini., Carlo Caltagirone., GioacchinoTedeschi. *Neuropsychiatric Dysfunction in Multiple Sclerosis*. Springer-Verlag Italia, 2012, 159 p.

13. Yelena Lapsin. Detecting cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessing the validity of a computer generated battery. *Institute of Medical Science University of Toronto* 2013, 99 p.

14. [http://www.medscape.com/viewarticle/568707\\_5](http://www.medscape.com/viewarticle/568707_5)

15. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008876.pub3/full>

16. [www.msif.org](http://www.msif.org)

<sup>1</sup>Гикавый В.И., профессор, ч.к. АНМ, д.м.н., <sup>2</sup>Поветкин С.В., профессор, д.м.н., <sup>1</sup>Бачинский Н.Г., профессор, д.м.н., <sup>1</sup>Подгурски Л.А., доцент, к.м.н., <sup>2</sup>Левашова О., доцент, к.м.н., <sup>1</sup>Цуркан Л.М., доцент, к.м.н., <sup>1</sup>Гушуилэ Г.И., старший преподаватель, <sup>3</sup>Нестеров М., врач

<sup>1</sup>ГУМФ «Н. Тестемичану», кафедра фармакологии и клинической фармакологии, г. Кишинэу

<sup>2</sup>КГМУ, кафедра клинической фармакологии, г. Курск

<sup>3</sup>Городская клиническая больница №1 «Н. Коротков», г. Курск

## ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВЕННОСТИ СТАЦИОНАРНОГО И АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННОЙ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**In the pharmacotherapy of patients with concomitant cardiovascular disease is important maintaining the continuity between the hospital and outpatient treatment. Pharmacoepidemiological study spent in hospitals in Kursk (Russia) and Chisinau (Moldova) has reported that during the pharmacotherapy of these patients were fulfilled the international and national recommendations for treatment of patients with coronary heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure with the use of the modern drugs from groups of beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, nitrates, antiplatelets, statins,**

**diuretics, myocardial cytoprotectors and there is adequate level of continuity between the hospital and outpatient stage of therapy in the both city: Kursk and Chisinau.**

**Keys words: pharmacoepidemiological study, beta-blockers, calcium channel blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, diuretics**

В последние годы достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), представляющих собой одну из актуальных проблем современной кардиологии как в России, так и в зарубежных странах.

Несмотря на разработку и публикацию международных и отечественных рекомендации по лечению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеются определенные различия между научными фактами и реальной клинической практикой лечения данной категории пациентов. Хотя известно, что выполнение рекомендаций, соответствующих современным достижениям медицины, является залогом положительного влияния на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в определенных случаях знания и опыт практикующего врача заставляют применять несколько нестандартные решения во благо больного.

При проведении фармакотерапии, указанного контингента больных важным является непрерывность лечебного процесса, соблюдение преемственности между стационарным и амбулаторными этапами терапии пациентов с сочетанной кардиальной патологией [3, 4, 6, 8].

**Цель исследования:** Изучить преемственность фармакотерапии на стационарном и амбулаторном этапах лечения больных ИБС, АГ, ХСН и провести анализ спектра назначенных лекарственных препаратов.

**Материал и методы:** Исследование основывалось на анализе амбулаторных карт пациентов с комплексной сердечно-сосудистой патологией, содержащих выписки из стационаров, в которых больные находились на лечении в связи с дестабилизацией состояния. Проводилось сопоставление схем фармакотерапии, реализованной на госпитальном и

амбулаторном (после выписки из стационара) этапах лечебного процесса. Фармакоэпидемиологический анализ носил сравнительный характер, обусловленный проведением исследования в двух городах: Курск (РФ) и Кишинэу (Республика Молдова).

При осуществлении выборки фармакотерапевтических данных из амбулаторных карт, применялся обезличенный вариант анкет (не использовали паспортные и административные сведения о пациентах), что обеспечивало соответствие проводимого исследования требованиям этических норм и законодательных положений по защите персональных данных.

Объем выборки составил 136 амбулаторных карт в медицинских организациях г. Курска и 130 карт в медицинских учреждениях г. Кишинэу. Полученные группы больных были сопоставимы между собой по возрасту:  $61,9 \pm 6,32$  лет (г. Курск),  $63,2 \pm 8,75$  лет (г. Кишинэу), ( $p > 0,05$ ); и структуре заболеваний. ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения II-III функциональный класс (ФК), регистрировалась в 100% случаев в обеих группах больных. Наличие АГ II-III степени отмечалось у 72,8% пациентов в Курской выборке и у 68,5% больных в г. Кишинэу. Хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA зарегистрирована соответственно в 95,6% и 92,3% случаев.

Из медицинской документации выборка сведений по лекарственному лечению осуществлялась в отношении следующих групп препаратов:

- бета-адреноблокаторы (БАБ)
- блокаторы кальциевых каналов (БКК)
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)
- антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)
- диуретики
- нитроглицерин
- ангиагреганты
- статины
- миокардиональные цитопротекторы

Статистический анализ структуры назначения лекарственных средств (ЛС) проводился по общепринятым методикам.

**Результаты исследования.**

Сравнительные данные по частоте и структуре назначаемых препаратов у пациентов в сочетанной патологией в условиях стационара и на амбулаторном этапе в медицинских организациях г. Курска отражены в таблице 1. Как на госпитальном, так и на амбулаторных этапах лечения больных, лидерами по частоте и структуре назначения являлись следующие группы препаратов: антиагреганты, БАБ, диуретики, ИАПФ, статины. Представительство каждого из остальных классов лекарственных средств в структуре назначения составляло от 2,2 до 7,2%.

Анализ структуры использования конкретных препаратов (по международному непатентованному наименованию) в каждой группе показал практическую идентичность приоритетов выбора ЛС, как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике. В группе БАБ лидерами являлись бисопролол (82,2% и 80,4% соответственно на госпитальном и поликлиническом этапах лечения) и метопролол (11,1% и 10,7% соответственно).

Диуретики были представлены преимущественно индапамидом (58,3% и 69,4% соответственно) и торасемидом (30,4% и 14,6% соответственно).

Из ИАПФ наиболее востребованными являлись периндоприл (39,1% и 39,7% соответственно), эналаприл (31,9% и 32,1%

соответственно) и лизиноприл (18,8% и 17,9% соответственно).

Среди БКК чаще всего использовали амлодипин (81,1% и 79,3% соответственно) и лерканидипин (9,5% и 10,3% соответственно).

Нитраты в основном применялись в виде изосорбида мононитрата (53,0% и 54,3% соответственно) и производных нитроглицерина (41,2% и 40,0% соответственно).

Основными представителями АРА на госпитальном и амбулаторном этапах лечения больных были лозартан (86,8% и 75,5% соответственно), и валсартан (8,3% и 16,4% соответственно).

Миокардиональные цитопротекторы в 78,6% случаев назначения в стационаре и 88% использования в поликлинике, были представлены триметазидином.

Антиагреганты включали два препарата: ацетилсалициловая кислота (81,6% и 82,1% соответственно) и клопидогрел (18,4% и 17,9% соответственно). Среди статинов лидером являлся аторвастатин (78,9% и 78,7% соответственно). Значительно реже использовались симвастатин (14,1% и 15,0% соответственно) и розувастатин (7,0% и 6,3% соответственно).

Сведения, касающиеся распределения анализируемых групп ЛС по структуре и частоте назначения в медицинских учреждениях г. Кишинэу представлены в таблице 2. В условиях стационарного лечения приоритетными классами препаратов были антиагреганты, БАБ, нитраты, диуретики,

Таблица 1.  
 Структура назначения различных групп лекарственных препаратов в поликлиниках и стационарах г. Курска

Группа препаратов	Структура назначения препаратов в поликлиниках (%)	Структура назначения препаратов в стационаре (%)
БАБ	17,3	19,1
БКК	5,5	2,9
Нитровазодилататоры	5,9	7,2
ИАПФ	14,7	14,9
Антиагреганты	19,2	20,0
Статины	14,0	14,6
Миокардиальные цитопротекторы	4,7	2,2
АРА	3,7	3,0
Диуретики	15,0	16,1

ИАПФ. На поликлиническом этапе сохранялось лидерство этих же групп, но БАБ переместились на третье, а нитраты на второе место. Доля остальных классов ЛС в структуре назначения варьировала от 0,9% до 6,9%.

Внутригрупповой анализ структуры назначения препаратов продемонстрировал следующие приоритеты на госпитальном и амбулаторном этапах лечения:

- среди БАБ – бисопролол (80,7% и 79,1% соответственно) и метопролол (14,5% и 13,4% соответственно);

- среди диуретиков – индапамид (64,3% и 70,1% соответственно), торасемид (17,9% и 9,4% соответственно) и фуросемид (11,6% и 5,2% соответственно);

- из числа ИАПФ – лизиноприл (55,4% и 50,0% соответственно), и рамиприл (35,4% и 26,9%);

- в группе БКК-амлодипин (90,5% и 88,9% соответственно) и верапамил (9,5% и 11,1% соответственно);

- АРА в основном были представлены лозартаном (92,3% и 94,5% соответственно);

- среди нитратов лидером являлся изосорбида динитрат (90,4% и 88,2% соответственно);

- из числа миокардиальных цитопротекторов – триметазидин (58,3% и 47,0% соответственно) и инозин (22,3% и 29,4% соответственно);

- в группе антиагрегантов ведущие места занимали ацетилсалициловая кислота (79,8% и 83,5% соответственно) и клопидогрел (20,2% и 16,5% соответственно);

- среди статинов - симвастатин (50,0% и 45,4% соответственно), аторвастатин (27,8% и 45,4% соответственно) и розувастатин (22,2% и 9,2% соответственно).

**Обсуждение.** В обеих выборках больных с комбинированной патологией, вошедших в исследование, зарегистрирована преимущество назначений ЛС (оцениваемая по доле классов препаратов в структуре их использования) на амбулаторном этапе в сопоставлении со стационарным лечением. В курской выборке, указанная преимущество отмечена в отношении всех рассматриваемых классов препаратов. В группе больных из Кишинэу, отмечалось более частое назначение БАБ в стационаре, по сравнению с нитратами, занимавшими второе место в структуре использования на амбулаторном этапе лечения [1, 7]. Также на госпитальном этапе терапии чаще применялись препараты метаболического действия (шестое место в структуре стационарных назначений) по сравнению с БКК, которые оказались более приоритетными в условиях амбулаторной практики. В каждой из изучавшихся когорт пациентов, анализ структуры назначений конкретных препаратов в группах ЛС, показал преимущество выбора приоритетных препаратов на поликлиническом этапе лечения по сравнению со стационарным. Однако в выборке больных из медицинских учреждений г. Кишинэу имелись некоторые особенности распределения отдельных ЛС по структуре использования в условиях

Таблица 2.

Структура назначения различных классов лекарственных препаратов в поликлиниках и стационарах г. Кишинэу

Группа препаратов	Структура назначения препаратов в поликлиниках (%)	Структура назначения препаратов в стационарах (%)
БАБ	17,2	18,6
БКК	4,6	4,7
Нитровазодилататоры	17,5	16,3
ИАПФ	13,3	14,5
Антиагреганты	24,0	18,9
Статины	2,8	4,0
Миокардиальные цитопротекторы	4,3	6,9
АРА	1	0,9
Диуретики	15,3	15,2



госпитальной и поликлинической практики. Так из группы нитровазодилаторов, используемых в стационаре, второе место занимали производные изосорбида мононитрата (6,8%), в то время как в амбулаторной практике чаще назначали производные нитроглицерина (11,8%). При рассмотрении ИАПФ было отмечено, что доля эналаприла в структуре назначений возрастала с 7,7% в стационаре до 19,2% в амбулаторных условиях. При этом доля рамиприла снижалась соответственно с 35,4% до 26,9% [3, 4, 11].

Среди статинов, используемых в стационаре, розувастатин назначался почти также часто (22,2%), как и аторвастатин (27,8%), в то время как в амбулаторной практике с равной частотой применялись аторвастатин и симвастатин (45,45 и 45,4%), доля розувастатина уменьшалась до 9,2%.

При сопоставлении структур назначения ЛС в группе больных г. Курска отмечалось более частое применение статинов, АРА и менее частое использование нитровазодилаторов по сравнению с выборкой пациентов г. Кишинэу.

Сравнение полученных нами результатов с литературными данными показало, концептуальную аналогию в распределении ЛС по частоте назначения у больных с ИБС, АГ, ХСН. Превалирующими в использовании препаратами были антиагреганты и БАБ, что согласуется с данными ряда авторов [5, 9, 11]. У больных медицинских учреждений г. Кишинэу, также как и в работе Соляник Е.В. и соавт. [10] отмечался более высокий уровень применения нитратов. Вместе с тем зарегистрирована недостаточная частота назначения статинов, уступавшая аналогичному показателю курской выборки больных, а также данным других авторов [9]. Изолированное рассмотрение структуры назначения препаратов гемодинамического действия принципиально совпадает с литературными сведениями, касающимися как классов ЛС, так и конкретных их представителей [2, 3, 4, 6, 8]. Вместе с тем проанализированная фармакотерапевтическая практика, не лишена недостатков. В частности, использование в определенном проценте назначений препаратов (инозин), не имеющих

доказательной базы по влиянию на прогноз у больных ИБС. Аналогичные данные приводят и другие исследователи. [9, 10]. Так же хотим отметить что единственные различия в преемственности и частоте использования отдельных групп медикаментов мы считаем обусловлены имеющимися: рекомендациями лечебной тактики утвержденные клиническими протоколами, национальным фармакотерапевтическим формуляром, реестром зарегистрированных в стране лекарств и их закупкой и утвержденным Национальной Комиссией Страховой Медицины списком компенсированных государством лекарств в Молдове.

**Заключение.** В исследованных регионах (г. Курск, г. Кишинэу) регистрируется достаточный уровень преемственности поликлинического и госпитального этапов лечения больных с сочетанной кардиальной патологией. В условиях типичной практики терапии изучавшихся когорт пациентов имело место выполнение основных положений национальных и международных рекомендаций касающихся больных ИБС, АГ, ХСН. Вместе с тем сохраняется в структуре назначения лекарственных средств определенная доля препаратов, не обладающих доказанным влиянием на прогноз пациентов с исследованной патологией.

#### Литература:

1. Клиническая фармакология, под ред. проф. В.И. Гикавого, Кишинэу 2009 г.
2. Коровина Е.В. Рациональное назначение антигипертензивных лекарственных средств на основе фармакоэпидемиологического анализа. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2015г., Волгоград, 172с.
3. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимова Э.Э., Смирнова Е.П., Белоусов Д.Ю. и группа исследователей (аналитическая группа исследования ПИФАГОР). Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). // Системные гипертензии. 2015; 12 (3): 11–18.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. // Качественная клиническая практика.-2010.- №1.- С.54-60.
5. Лунева Ю.В. и др. Сравнительная характеристика структуры назначения и реализации лекарственных средств у больных с сочетанной кардиальной патологией. // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. - №4.- С. 92-95
6. Мамедов М.Н., Дидигова Р.Т. Принципы ведения пациентов с артериальной гипертензией и ишемической

болезнью сердца: от национальных рекомендаций к клинической практике. // Фарматека.- 2010.-№13.-С.62-65.

7. Бачинский Н.Г., Гикавый В.И., Корецки Я.Г. Место бета-адреноблокаторов в комбинированной антигипертензивной терапии. Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2016, стр. 142.

8. Оганов Р.Г. и др. РЕЛИФ-Регулярное Лечение И профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть III // Кардиология 2008. № 48(40). С. 46–53.

9. Сапрыкин И.П. Сравнительная фармакоэпидемиология лекарственных средств, предназначенных для лечения

стабильной стенокардии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2007г., Волгоград, 24с.

10. Соляник Е. В. И др. Фармакоэпидемиологический мониторинг потребления антиангинальных препаратов в терапии стабильной стенокардии. // Фармакоэкономика.- 2011.-№4.-С.80-84.

11. Швец Г.И., Поветкин С.В. Фармакоэпидемиологические аспекты приверженности врачей лечебно-профилактических учреждений г.Орла назначению антигипертензивных препаратов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008.-№1- С. 6-9.

## **CERINȚELE DE PREZENTARE A LUCRĂRILOR PENTRU TIPAR**

Format A4, Times New Roman 14, Word 2000, două intervale, cîmpul de 2,5cm.

**1. FOAIA DE TITLU** este necesar să includă prenumele, numele, gradul științific al autorului, instituția ce prezintă lucrarea, adresa, numărul de telefon și adresa electronică.

**2. ARTICOLELE ȘTIINȚIFICE** ( în volum de pînă la 15 pagini) vor fi structurate în funcție de schema standard: introducere, materiale și metode, rezultatele studiului, discuții, concluzii și recomandări. Publicațiile de reviu și cele farmaceutice nu vor depăși ca volum 20 de pagini și 50 de referințe.

**3. REFERATELE** (în volum de pînă la 200 cuvinte) se prezintă în limba originalului și, de asemenea, în engleză, și trebuie să includă 3-6 cuvinte-cheie, la final.

**4. TABELELE** se prezintă pe foi separate, la două intervale, numerotate prin cifre romane, legenda fiind plasată la baza tabelului.

**5. DESENELE.** Pe verso pozei se indică numărul de ordine, denumirea articolului și numele autorului. Legendele desenelor se prezintă pe foi separate în conformitate cu numărul pozelor.

**6. BIBLIOGRAFIA** se prezintă pe foi separate, în ordinea referințelor din text, la două intervale.

- Lucrările propuse pentru tipar se prezintă în trei exemplare.

- Pe dischetă anexată se indică datele despre autor, denumirea articolului și a fișierelor.

- Materialele prezentate spre publicare urmează să fie însoțite de o scrisoare de motivare a autorului responsabil, care vine să confirme acordul tuturor semnătarilor asupra conținutului și a caracterului inovator al publicației.

- Publicațiile vor fi prezentate pe numele redactorului șef, prof. Ion Mereuță.

**ADRESA:** MD 2025, Chișinău, str. Testemițanu, 30, Institutul Oncologic din Moldova,

Clinica oncologie generală, et.5

prof. Ion Mereuță, tel.: +37322852414, e-mail: veronicashvet@gmail.com.

## **ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ РУКОПИСЕЙ**

Формат А4, Times New Roman 14, Word 2000, 2 интервала, поля по 2,5 см.

**1. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ** должен включать фамилию, имя, степени и звания автора, название учреждения, из которого работа выходит, адрес, номер телефона и электронный адрес.

**2. НАУЧНЫЕ СТАТЬИ** (до 15 страниц) должны включать: введение, материалы и методы, результаты, обсуждения, выводы и рекомендации. Обзорные и фармакологические статьи не превысят 20 страниц и 50 источников.

**3. РЕФЕРАТЫ** (до 150-200 слов) представляются на языке оригинала и на английском языке. В конце рефератов приводятся ключевые слова, от 3 до 6.

**4. ТАБЛИЦЫ** подаются на отдельных листах, через 2 интервала, обозначены римскими цифрами, с пояснениями снизу.

**5. РИСУНКИ.** На оборотной стороне фотографии указывается порядковый номер, название статьи, фамилию автора. Пояснения к фотографиям приводятся на отдельных листах, в соответствии с номером.

**6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** приводят на отдельных листах, в соответствии с ссылками в тексте.

- Рукописи приводятся в трех экземплярах.

- На представленной дискете указывается имя автора, название статьи и файлов.

- Рукописи подаются с сопровождающим письмом от имени ответственного автора, которое содержит подтверждение о соглашении всех авторов с содержанием и о первичном опубликовании материала.

- Рукописи подаются на имя главного редактора, профессора И. Мереуцэ.

**АДРЕС:** MD 2025, Кишинев, ул. Тестемитану, 30, Онкологический Институт Республики Молдова,

Клиника общей онкологии, эт. 5

профессор Ион Мереуцэ, тел.: +37322852414, e-mail: veronicashvet@gmail.com.

## **PAPER PRESENTATION REQUIREMENTS**

Printing standards: A4, printing-type 14 Times New Roman, Word 2000, double line spacing, 2,5cm margins.

**1. THE COVER PAGE** should include the author's name and scientific degrees, name of the institution presenting the paper, address, telephone number and E-mail.

**2. THE SCIENTIFIC ARTICLES** (up to 15 pages) should be structured according to the standard scheme: - introduction, materials and methods, results of the survey, discussions, conclusions and recommendations. Review papers and pharmacy articles should not exceed 20 pages and 50 references.

**3. EXECUTIVE SUMMARY** (up to 200 words) should be in the original language and English and should include 3 to 6 key words in the end.

**4. TABLES** should be presented on separate sheets with double line spacing and Roman numerals numbering; the legend should be placed at the foot of the table.

**5. FIGURES.** The back of each photograph should have a label showing the number, the title of the article and the author's name. Figure legends should be presented on separate sheets in accordance with the number of figures.

**6. REFERENCES** are listed on separate pages, as they appear in the text, with double line spacing.

- Three copies of the papers proposed for publication should be submitted;

- The floppy disk attached should contain data about the author, title of the article and files;

- Materials proposed for publication should be accompanied by the author's letter of intent confirming the approval of the signatories on the content and the innovative character of the publication.

- Manuscripts should be sent to Professor Ion Mereuta:

**ADDRESS:** Moldovan Oncology Institute, General Oncology Clinic

30 Testemitanu Street, Chisinau, MD 2025

Phone: +37322852414, email: veronicashvet@gmail.com.

**Articolele vor fi publicate numai după recenziile specialiștilor de notorietate**

