

Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря

Михалева Л.М.^{1,2}, Камалов А.А.^{3,4}, Марьин Г.Г.⁴, Карпов В.К.⁴, Акопян Э.П.^{1,2}, Османов О.А.⁴, Печникова В.В.^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт морфологии человека (НИИМЧ) имени академика А.П. Авцына Россия, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3

² Городская клиническая больница (ГКБ) № 31 Россия, 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42

³ Московский государственный университет (МГУ) им. М.В. Ломоносова Россия, 119991, г. Москва, Ленинские Горы, 1

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (РМАНПО) Россия, 109240, г. Москва, ул. Солянка, 14/3

РЕЗЮМЕ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – это небольшой эпителиотропный, безоболочечный, двухцепочечный ДНК-вирус, который относится к семейству Papillomaviridae. Инфекция, вызванная ВПЧ, является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем. Известно, что определенные типы ВПЧ относятся к канцерогенам для человека. По данным научной литературы, имеется достоверная информация о роли высокоонкогенных типов ВПЧ в развитии рака шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки.

Актуальным и перспективным направлением исследования в настоящее время является изучение роли ВПЧ-инфекции в раке предстательной железы (РПЖ) и раке мочевого пузыря (РМП). Однако научные данные о потенциальной патогенетической связи между этими явлениями остаются противоречивыми. Углубленное изучение вопроса о том, как вирусы герпеса и папилломы человека влияют на происхождение злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря, течение данных заболеваний и прогноз их развития, может стать источником информации для разработки новых подходов к их диагностике, профилактике и мониторингу заболеваемости. В данном обзоре проанализированы результаты современных исследований по проблеме участия онкогенных типов ВПЧ в канцерогенезе ПЖ и МП.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, канцерогенез.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Михалева Л.М., Камалов А.А., Марьин Г.Г., Карпов В.К., Акопян Э.П., Османов О.А., Печникова В.В. Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-153-161>.

The role of herpes and human papillomavirus infection in prostate and bladder carcinogenesis

Mikhaleva L.M.^{1,2}, Kamalov A.A.^{3,4}, Maryin G.G.⁴, Karpov V.K.⁴, Akopyan E.P.^{1,2}, Osmanov O.A.⁴, Pechnikova V.V.^{1,2}

¹ A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology
3, Tsyrypy Str., Moscow, 117418, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31
42, Lobachevskogo Str., Moscow, 119415, Russian Federation

³ Lomonosov Moscow State University
1, Leninskiye Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education
3–14, Solyanka Str., Moscow, 109240, Russian Federation

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a small epithelial, non-enveloped, double-stranded DNA virus that belongs to the Papillomaviridae family. HPV infection is one of the most common sexually transmitted infections, and certain types of HPV are known to be carcinogenic to humans. According to the scientific literature, there is reliable information about the role of highly oncogenic HPV types in the development of cervical, anal, vulvar, vaginal, penile, and oropharyngeal cancer.

Currently, a relevant and promising research area is the study of the role of HPV infection in prostate cancer (PC) and bladder cancer (BC), but scientific data on the potential pathogenetic relationship between these phenomena remain contradictory. An in-depth study of the question how herpes and human papillomavirus affect the origin of malignant tumors of the prostate and bladder, as well as the course of these diseases, and the prognosis of their development can become a source of information for development of new approaches to their diagnosis, prevention, and monitoring of morbidity. This literature review analyzes the results of modern studies on the role of oncogenic HPV types in the carcinogenesis of PC and BC.

Key words: human papillomavirus, prostate cancer, bladder cancer, carcinogenesis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Mikhaleva L.M., Kamalov A.A., Maryin G.G., Karpov V.K., Akopyan E.P., Osmanov O.A., Pechnikova V.V. The role of herpes and human papillomavirus infection in prostate and bladder carcinogenesis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 153–161. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-153-161>.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение этиологической роли инфекционных, прежде всего вирусных, агентов в канцерогенезе опухолей различной локализации является одной из актуальных современных проблем медицины. В настоящее время имеется достоверная информация о роли высокоонкогенных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии рака шейки матки, анального канала, вульвы, влагалища, полового члена и ротоглотки.

В зарубежной и отечественной литературе появляется все больше публикаций, которые подтверждают влияние ВПЧ и герпес-вирусов на возникновение

новообразований предстательной железы и мочевого пузыря. Это обстоятельство доказывает необходимость более глубокого и тщательного изучения роли данных вирусов в возникновении, течении и прогнозировании рака предстательной железы и рака мочевого пузыря. В данном обзоре проведен анализ современных исследований по указанной теме.

РОЛЬ ВПЧ ИНФЕКЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по распространенности раком и пятой ведущей причиной смерти от рака у мужчин [1]. За 2018 г.,

по данным Всемирной организации здравоохранения, было установлено 1,2 млн случаев заболевания и 358 тыс. смертей [2]. Каждый год в мире регистрируется более 550 тыс. новых случаев РПЖ. В США, Канаде и некоторых европейских странах отмечены наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний [3].

По прогнозам исследователей, в 2030 г. количество заболевших РПЖ в мире составит 1,7 млн, а число смертельных исходов от него – около 500 тыс. [4]. В России отмечен неуклонный рост заболеваемости РПЖ. По данным за 2018 г., впервые выявлено 42 518 новых случаев РПЖ. Стандартизованный показатель соответствовал 41,45 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2008 по 2018 г. составил 87,70% при среднем темпе роста за 2018 г. 5,92% [5].

ФАКТОРЫ РИСКА

Рак предстательной железы традиционно считается болезнью пожилых людей. Заболевание довольно редко встречается у мужчин до 45 лет, после чего отмечается рост РПЖ с максимальными показателями в возрастной группе 65–74 года [6]. К факторам риска также относят наследственность, принадлежность к негроидной расе или к этнической группе латиноамериканцев, а также ожирение, употребление алкоголя и высокий уровень тестостерона [7].

Помимо перечисленных факторов, в патогенезе РПЖ большое значение имеют инфекционные агенты [8]. По данным клинических и эпидемиологических исследований, инфекции могут приводить к хроническому воспалению, которое индуцирует воспалительное микроокружение, способствующее пролиферации злокачественных клеток, ангиогенезу и метастазированию, а также разрушает адаптивные иммунные реакции и изменяет ответ на гормональные и химиотерапевтические агенты [9, 10].

Инфекция, вызванная ВПЧ, является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), во всем мире [11]. ВПЧ – это небольшой эпителиотропный, безоболочечный, двухцепочечный ДНК-вирус, который относится к семейству Papillomaviridae. По данным множества эпидемиологических исследований, Международным агентством по исследованию рака были определены типы ВПЧ, относящиеся к канцерогенам для человека. К таким типам относятся: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 [8]. Высокоонкогенные типы ВПЧ могут вызвать рак различных локализаций, таких как шейка матки, анальный канал, вульва/влагалище, половой член и ротоглотка [12–15].

В изучении канцерогенеза, ассоциированного с ВПЧ, установлено, что наиболее известными являются исследования, посвященные ВПЧ-индуцированному раку шейки матки. При длительной вирусной нагрузке онкогенными штаммами происходит озлокачествление эпителиальных клеток. Под действием экспрессированных вирусных онкогенов *E6* и *E7* возникает инактивация супрессоров опухолевого роста *p53* и *RB* (гена ретинобластомы). Ввиду изменения нормальных функций данных супрессоров клетка начинает бесконтрольно делиться, что приводит к опухолеобразованию. Супрессия противоопухолевых свойств данных белков зависит от активности вируса: у вирусов с высокой активностью образуются комплексы «E6–p53» и «E7–pRb», сохраняющие стабильность, а инфицированные клетки, как правило, малигнизируются [16]. Известно, что ВПЧ-инфекция является одной из причин интрапростатического воспаления, и есть данные, показывающие, что хроническое воспаление участвует в регуляции клеточных событий также при канцерогенезе предстательной железы [17–20].

В 1990 г. P.J. McNicol и J.G. Dodd впервые идентифицировали ДНК ВПЧ в тканях предстательной железы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [21]. На сегодняшний день проводится все больше исследований для изучения связи между инфекцией ВПЧ и РПЖ.

В 2017 г. Г.М. Волгарева и соавт. провели исследование, целью которого было изучение операционного материала от 17 пациентов с РПЖ на предмет присутствия онкогена *E7* ВПЧ типа 16 методом ПЦР. При микроскопическом анализе операционного материала наличие раковой опухоли в предстательной железе было подтверждено у 16 из 17 больных. В 16 случаях был выявлен мелкоацинарный рак, у одного пациента – умеренно дифференцированная аденокарцинома. Тестирование ПЦР позволило обнаружить наличие ДНК *E7* ВПЧ типа 16 в лизатах, полученных с препаратов от семи из 17 обследованных больных. Положительным оказался результат при тестировании пяти наблюдений рака, а также двух наблюдений простатической интраэпителиальной неоплазии (*Prostatic intraepithelial neoplasia*) [22].

В 2019 г. Г.М. Волгарева и соавт. провели анализ той же группы пациентов для выявления у них ВПЧ типа 18. Онкоген *E7* был обнаружен в тканях, удаленных у больных РПЖ в двух случаях из 17. В совокупности с ранее полученными данными этот результат позволяет предположить, что ВПЧ типов 16 и 18 являются основными типами ВПЧ, ответственными за развитие рака шейки матки, и нередко присутствуют в предстательных железах больных РПЖ [16].

В 2016 г. F. Atashafrooz и соавт. провели работу, в которой оценили частоту встречаемости различных типов ВПЧ при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) в провинции Керман (Иран), используя методы ПЦР. Целью исследования являлось выявление связи ВПЧ-инфекции с возникновением РПЖ. Полимеразная цепная реакция показала, что ДНК ВПЧ была обнаружена в 20% из 100 образцов предстательной железы с раком ($n = 20$), 80% (16 пациентов) из которых имели высокоонкогенные типы ВПЧ, 40% (8 пациентов) – ВПЧ типов 16 и 18, у 30% (6 пациентов) определены ВПЧ типов 31, 33, в 10% (2 пациента) выявлен ВПЧ типа 54. ДНК высокоонкогенных типов ВПЧ была обнаружена только в 2% образцов предстательной железы с доброкачественной гиперплазией.

Данное исследование подтвердило роль ВПЧ-инфекции высокоонкогенных типов при заболеваниях предстательной железы у иранских пациентов и корреляцию между наличием ДНК ВПЧ и карциномой предстательной железы. В частности, ВПЧ типов 16 и 18 могут играть важную роль в возникновении рака предстательной железы [23].

В том же году L. Huang и соавт. исследовали образцы тканей предстательной железы от 75 пациентов с РПЖ и 73 – с доброкачественной гиперплазией. Иммуногистохимическое исследование выявило положительное окрашивание на ВПЧ типов 16 и 18 в 16 наблюдениях РПЖ (21,3%) и семи образцах ДГПЖ (9,5%) со статистически значимым различием между двумя группами ($p = 0,049$). ПЦР в сочетании с иммуноблоттингом показали наличие ВПЧ типа 16 в 17 (22,6%) и ВПЧ типа 18 (17,8%) в 13 наблюдениях, в том числе четыре положительных эпизода ВПЧ типов 16 и 18 в группе РПЖ.

В контрольной группе ДГПЖ выявлено шесть образцов, инфицированных ВПЧ типа 16 (8,2%), трех – ВПЧ типа 18 (4,1%), при этом отсутствовали пациенты с ВПЧ-инфекцией типов 16 и 18, что значительно ниже, чем в группе РПЖ. Кроме того, не было обнаружено существенных различий между результатом иммуногистохимического исследования и ПЦР в сочетании с иммуноблоттингом ($p = 0,069$). Также авторы установили, что инфицированность ВПЧ типов 16 и 18 коррелирует с клинической стадией и шкалой Глисона при РПЖ ($p < 0,05$), но не с возрастом пациента, уровнем простатического специфического антигена (ПСА) и наличием метастазов в лимфатических узлах ($p > 0,05$) [24].

В 2017 г. W.K. Glenn и соавт. провели исследование, в котором выявляли ВПЧ методом ПЦР в биопсийных образцах предстательной железы

52 мужчин с ДГПЖ, у которых через 1–10 лет развился рак простаты. Скрининг на ВПЧ с использованием ПЦР был проведен среди 28 из 52 образцов. Гены *L1* ВПЧ были выявлены у 13 пациентов с ДГПЖ и 8 – с РПЖ. Гены ВПЧ *E7* были идентифицированы в 23 случаях (82%) с ДГПЖ и в 19 (68%) с РПЖ. Одинаковые типы ВПЧ присутствовали у пациентов как с ДГПЖ, так и с РПЖ, выявленным позднее в девяти эпизодах [25].

Вирус папилломы человека 16-го типа был определен в 15% случаев ДГПЖ и 3% – РПЖ. Вирус папилломы человека 18-го типа был обнаружен у 26% образцов предстательной железы с доброкачественной опухолью и у 16% – с раком предстательной железы. Высокая достоверность данных секвенированных РНК для ВПЧ типов 16 и 18 была выявлена в 12 (2%) из 502 транскриптомов РПЖ Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas, TCGA). Онкопротеин *E7* был положительным в 23 (82%) из 28 образцов с ДГПЖ, но только в 8 (29%) из 28 – с РПЖ. Более выраженная экспрессия ПСА была в 26 (50%) из 52 образцов РПЖ по сравнению с образцами ДГПЖ у тех же пациентов.

Это исследование подтверждает, что ВПЧ высокоонкогенных типов присутствуют в тканях предстательной железы с доброкачественной гиперплазией до развития ВПЧ-положительного рака простаты у тех же пациентов. Кроме того, гораздо более выраженная экспрессия онкопротеина *E7* в образцах с ДГПЖ свидетельствует о том, что онкогенная активность ВПЧ является ранним явлением в онкогенезе простаты [25].

В 2018 г. O. Medel-Flores и соавт. провели научную работу, целью которой являлось выявление связи между возникновением РПЖ и ВПЧ у жителей Мексики. Были изучены 356 парафиновых блоков от неродственных мужчин с РПЖ или ДГПЖ, при этом последние служили контрольной группой. Обнаружение ВПЧ проводили с помощью ПЦР с использованием универсальных праймеров, а вирусные генотипы определяли с помощью секвенирования или мультиплексной ПЦР [26].

Микроскопический анализ позволил идентифицировать койлоциты в материале, который впоследствии анализировали с помощью ПЦР *in situ* на наличие ВПЧ, а также иммуногистохимическим методом на выявление экспрессии p16-INK4A. ПЦР *in situ* является модификационным методом классической ПЦР, который обладает не меньшей чувствительностью, но вместе с тем позволяет визуализировать инфицированные клетки и оценить их относительное количество. Результаты показали, что высокоонкогенные ВПЧ были обнаружены в 37 из 189 (19,6%)

образцов РПЖ по сравнению с 16 из 167 (9,6%) ДГПЖ ($p = 0,01$).

Эти данные предполагают, что высокоонкогенные ВПЧ могут играть роль в развитии РПЖ. Типы 52 и 58 ВПЧ были наиболее частыми генотипами (33 и 17% соответственно), обнаруженными в изученной популяции. Койлоциты, представляющие собой патогномичный признак инфекции, обнаружены во всех ПЦР *in situ* ВПЧ-положительных образцов. Также ученые наблюдали повышенную экспрессию p16-INK4A в ВПЧ-положительных образцах по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами, косвенно подтверждая присутствие онкопротеина E7.

Эти результаты демонстрируют, что ВПЧ играет важную роль в развитии рака предстательной железы. Выявление высокоонкогенных ВПЧ составило 81,4% (83% в группе ДГПЖ и 79% – в группе РПЖ), а низкоонкогенных ВПЧ в 4 раза ниже – всего 19% (17% в группе с ДГПЖ и 21% – в группе с РПЖ). Генотипы вирусов, наблюдаемые в образцах в порядке уменьшения распространенности, распределялись следующим образом: ВПЧ 52 (33,3%), ВПЧ 58 (17,17%), ВПЧ 11 (12,7%), ВПЧ 18 (10,8%), ВПЧ 16 (7,8%), ВПЧ 33 (6,9%), ВПЧ 6 (5,9%) и ВПЧ 31 (4,0%) [26].

В 2020 г. G.I. Russo и соавт. провели метаанализ 30 исследований, изучающих связь между ВПЧ типов 16 и 18 с повышением значений ПСА у 6 321 обследованного. У всех мужчин с повышенным значением ПСА ($p < 0,01$) был положительный результат на ВПЧ типа 16. Было проведено семь исследований с участием 2 391 пациента с повышенным ПСА в сыворотке крови и с 4 059 пациентами контрольной группы. Все работы изучали связь между инфекцией ВПЧ типа 18 и повышением значения ПСА. Результаты исследований не выявили повышения значения ПСА ($p = 0,9$) у мужчин с положительным ВПЧ типа 18. Этот метаанализ позволяет предположить, что инфекция ВПЧ типа 16 может являться фактором риска для роста значения ПСА, тогда как аналогичной связи для ВПЧ типа 18 выявлено не было [27].

В 2019 г. M. Moghoofei и соавт. проанализировали результаты 24 исследований, проведенных с января 1990 по декабрь 2016 г., которые включали 5 546 пациентов с РПЖ, для оценки гетерогенности основных параметров, отражая область исследования, тип образца, источник ДНК ВПЧ, метод обнаружения, календарный период публикации и оценку по шкале Глисона [28]. Для выявления связи между распространенностью ВПЧ и риском развития РПЖ рассчитывали объединенное отношение шансов (ООШ) и соответствующий им 95%-й доверительный интер-

вал. Была выявлена значимая положительная ассоциация между ВПЧ-инфекцией и риском развития РПЖ (ООШ = 1,281).

Генотип типа 16 чаще встречался у пациентов с РПЖ, что значительно увеличивало риск развития рака (ООШ = 1,60). Риск развития РПЖ значительно увеличивался в возрасте 65 лет и старше (ООШ = 3,564). Результаты данного метаанализа свидетельствуют в пользу потенциальной патогенетической связи между ВПЧ-инфекцией и повышенным риском развития РПЖ, подтверждая, что ВПЧ-инфекция может играть определенную роль в риске развития РПЖ [28].

РОЛЬ ВПЧ-ИНФЕКЦИИ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря (РМП) является седьмой наиболее распространенной формой рака в мире. Распространенность является самой высокой среди мужчин, где РМП является четвертым среди распространенных раков [29]. В России заболеваемость РМП с каждым годом возрастает. В 2018 г. впервые выявлено 13 479 новых случаев РМП, стандартизованный показатель составил 13,2 на 100 тыс. населения. Прирост заболеваемости с 2008 по 2018 г. 28,12% при среднем темпе прироста 2,44% за 2018 г. [5].

Гистологически 94% РМП являются уротелиальными карциномами. Остальные случаи включают плоскоклеточную карциному (2%), аденокарциному (2%), мезенхимальные, а также другие опухоли (2%) [30]. Плоскоклеточная карцинома и уротелиальная карцинома с плоскоклеточной дифференцировкой часто представляют собой опухоли высокой степени злокачественности, связанные с плохим прогнозом и худшим исходом после хирургического вмешательства, облучения и химиотерапии, по сравнению с уротелиальными карциномами [31].

Хорошо известными факторами риска РМП являются хронические урологические заболевания, наличие сопутствующей патологии, снижающей иммунитет (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит и др.), профессиональные вредности у работников промышленных производств, курение сигарет, употребление алкоголя, радиационное облучение, а также семейный онкологический анамнез. Факторами риска, специфически связанными с плоскоклеточным РМП, являются хроническое раздражение мочевого пузыря, вызванное длительным использованием катетеров, и перенесенная шистосоматозная инфекция [32]. Недавно ВПЧ был рассмотрен в качестве возбудителя плоскоклеточного РМП [33].

В связи с этим в последнее время проводится все больше исследований в данной области.

В 2019 г. В. Javanmard и соавт. провели исследование, в котором определяли ДНК ВПЧ в опухолевой ткани и моче при различных стадиях РМП. Средний возраст 110 пациентов составил $61,6 \pm 10$ лет, 14 пациентов были женского пола (12,7%) [34]. Авторы полагают, что отбор проб мочи для выявления ВПЧ так же надежен, как и отбор опухолевой ткани, который можно рассматривать как прогностический. ПЦР для общего праймера ВПЧ в ткани опухоли мочевого пузыря была положительной в 3 (9,4%), 22 (38,6%) и 15 (71,4%) опухолях мочевого пузыря Ta, T1 и T2 стадий соответственно ($p < 0,001$).

ПЦР для ВПЧ типа 16 в ткани опухоли мочевого пузыря была положительной в 2 (6,3%), 10 (17,5%) и 13 (61,9%), а ПЦР для ВПЧ типа 18 – в 1 (3,1%), 14 (24,6%) и 12 (57,1%) опухолях Ta, T1 и T2 стадий соответственно ($p < 0,001$). 37 (33,6%) образцов мочи были положительными для общего ВПЧ с использованием ПЦР и ВПЧ типов 16 и 18 были положительными в 17 (15,5%) и 14 (12,7%) образцах мочи соответственно. Данное исследование свидетельствует о том, что ВПЧ-инфекция может быть ассоциирована с развитием поздних стадий карцином мочевого пузыря [34].

В 2018 г. К.Р. Jørgensen и соавт. провели работу, в которой оценивали связь между ВПЧ, онкопротеином p16INK4a и плоскоклеточным РМП [35]. Пациенты были разделены на три группы на основании гистологического диагноза. Всего было включено 100 пациентов: 50 с плоскоклеточным РМП, 25 – с уротелиальными карциномами и 25 – с уротелиальной карциномой с плоскоклеточной дифференцировкой. У пациентов была выявлена общая распространенность ВПЧ: 12/100 (12%), при этом у 9/50 (18%) пациентов с плоскоклеточным РМП.

В целом избыточная экспрессия p16INK4a наблюдалась у 52/100 (52%) пациентов. Однако сопутствующий ВПЧ и повышенный показатель p16INK4a были обнаружены только у 4/100 (4%) пациентов. В результате исследования продемонстрировано наличие ВПЧ у пятой части пациентов с плоскоклеточным РМП, что может иметь значительную роль в канцерогенезе плоскоклеточного РМП [35].

В 2018 г. U.K. Mette и соавт. (Индия) изучили материал от 50 пациентов с уротелиальной карциномой мочевого пузыря [36]. В качестве контроля были включены еще 10 человек, которые были госпитализированы для трансуретральной резекции предстательной железы по поводу доброкачественной ее гиперплазии и (или) уретерореноскопии по поводу мочекаменной болезни. Средний возраст пациентов

составил 54,1 года. Образцы ткани анализировали на наличие ДНК ВПЧ типов 16 и 18 с ПЦР. Патоморфологическое исследование опухолевой ткани проводили для оценки степени дифференцировки опухоли.

В общей сложности у 28 (56%) пациентов были диагностированы высокодифференцированные опухоли, а у 22 (44%) – низкодифференцированные. У 18 (36%) пациентов наблюдалась T2 или более высокая стадия заболевания. Все биопсии с опухолью и контрольные образцы были ВПЧ-отрицательными. Распространенность ВПЧ в уротелии оказалась очень низкой, независимо от стадии и степени заболевания, и, следовательно, вряд ли он является возбудителем уротелиального рака мочевого пузыря в индийской популяции. Однако роль других типов ВПЧ в этиологии РМП требует уточнения и дальнейших исследований по данной теме [36].

РОЛЬ ГЕРПЕСВИРУСОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В настоящее время обсуждается также вопрос о роли семейства герпесвирусов в этиологии опухолей мочевого пузыря и предстательной железы. Герпесвирусы – многочисленная группа крупных вирусов с линейной геномной ДНК размером до 20 тыс. нуклеотидных пар. Имея более чем 25 групп, только шесть достоверно могут вызывать заболевания у человека: вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, вирус герпеса типа 3 (вирус куриной оспы), вирус герпеса типа 4 (вирус Эпштейна – Барр, ВЭБ), вирус герпеса типа 5 (цитомегаловирус, ЦМВ) и вирус герпеса типа 6. В литературе все чаще появляются данные об онкомодулирующем эффекте цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, а также вируса Эпштейна – Барр.

В последние годы проводится все больше исследований о роли различных вирусов в канцерогенезе ПЖ. По данным исследования Т.Т. Андабекова и соавт. (2010 г.), РПЖ низкой степени дифференцировки наблюдался у пациентов с положительным анализом на ЦМВ ($p < 0,05$) [37]. Причем у данной категории больных пятилетняя выживаемость после радикальной простатэктомии без рецидива была ниже (38,1%) по сравнению с ЦМВ-отрицательными мужчинами (96,3%) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни умерших пациентов с ЦМВ, подвергшихся комбинированному лечению, была меньше, чем у неинфицированных больных: 27,71 и 76,6 мес соответственно ($p < 0,05$). Данные проведенного исследования показывают, что инфицированность ЦМВ является важным критерием риска

рецидива заболевания, что следует учитывать при выборе пациентов с РПЖ, нуждающихся в хирургическом лечении [37].

О.Б. Лоран и соавт. (2015) были обследованы 54 пациента (44 мужчины и 10 женщин) с РМП и один пациент с обнаруженной папилломой мочевого пузыря [38]. При патоморфологическом исследовании в 72,2% случаев (39 больных) был обнаружен уротелиальный рак с высокой степенью злокачественности, в 25,9% (14 больных) – рак с низким потенциалом злокачественности, в одном случае (1,8%) – папиллома мочевого пузыря. У 15 пациентов (27,8%) был установлен рецидив заболевания. Всем пациентам, участвующим в исследовании, также были проведены анализы крови на иммуноглобулин (Ig) G и IgM к простому герпесу I и II типа, ЦМВ, ВЭБ. Результаты исследования выявили высокие титры анти-ЦМВ IgG у больных РМП. Более того, уровень данных антител у пациентов с рецидивирующим характером опухоли, высокой степенью анаплазии и высокой стадией заболевания был намного выше. Имелась статистически достоверная взаимосвязь между наличием ДНК ЦМВ в опухоли и уровнем анти-ЦМВ IgG, а также стадией процесса, уровнем ранних антител и антител к нуклеарному антигену к ВЭБ. Кроме того, была выявлена взаимосвязь между уровнем анти-ЦМВ IgG и стадией процесса, рецидивами опухоли, уровнем ранних антител к ВЭБ, а также значительного изменения уровня анти-ВПГ и II IgG [38].

В 2018 г. И.В. Косова и соавт. обследовали и провели анализ 100 пациентов (72 мужчин и 28 женщин) 38–90 лет с диагнозом «рак мочевого пузыря». В этом исследовании были выполнены молекулярно-генетические, иммуноферментные методы диагностики наличия вирусных инфекций (ВПГ типа 1 и 2, ЦМВ, ВЭБ, а также ВПЧ высокого онкогенного риска), а также патоморфологическое (оценка лимфоцитарно-плазмочитарного инфильтрата, активности воспаления, цитопатических изменений), иммуногистохимическое исследования (CD31, EGFR, Ki67, p63, p53, CD44, Vcl-2).

В ходе данного исследования была выявлена связь между изученными показателями наличия сочетанной вирусной инфекции у больных РМП. Экспрессия EGFR и уровень анти-ВЭБ Ig-VCA ($p = 0,032$), пролиферативная активность ($p = 0,05$), p53 ($p = 0,025$) коррелировали у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани, а также наличие ЦМВ имело взаимосвязь с очаговой гиперплазией в виде фолликулов ($p = 0,012$), койлоцитозом ($p = 0,028$), наличием лейкоцитов ($p = 0,012$) и эозинофилов ($p = 0,012$). Инфицированность опухолевых

тканей высокоонкогенными штаммами ВПЧ влияло на пролиферативную активность ($p = 0,05$), койлоцитоз и факторы неангиогенеза ($p = 0,008$). Повышение пролиферативной активности, экспрессии факторов апоптоза, ростовых факторов и факторов неангиогенеза у пациентов с наличием вирусных ДНК в опухолевой ткани свидетельствует о неблагоприятном течении опухолевого процесса [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Углубленное изучение вопроса о том, как вирусы герпеса и папилломы человека влияют на происхождение злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря, а также на течение данных заболеваний и прогноз их развития, может стать источником информации для разработки новых подходов к их диагностике, профилактике и мониторингу заболеваемости. Кроме того, в дальнейшем полученные данные могут быть использованы в практической медицине. Это, в свою очередь, может значительно улучшить ситуацию с пятилетней выживаемостью пациентов.

Проведенный анализ имеющейся литературы показал актуальность проведения диагностики инфицирования вирусами герпеса и папилломы человека у мужской популяции населения с целью своевременного лечения. Несомненно, это станет одним из звеньев профилактики развития злокачественных опухолей предстательной железы и мочевого пузыря.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015; 136 (5): e359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
2. The Global Cancer Observatory. URL: <http://gco.iarc.fr>
3. Прилепская Е.А., Мальцев Е.Г., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Раснер П.П., Васильев А.О., Садченко А.В., Дьяков В.Я., Пушкарь Д.Ю. Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов радикальной простатэктомии – позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной. *Онкоурология*. 2015; 11 (4): 54–58. DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-4-54-58.
4. Schröder F.H., Roobol M.J. Prostate cancer epidemic in sight? *Eur. Urol*. 2012; 61 (6): 1093–1095. DOI: 10.1016/j.euro.2012.03.019.
5. Злокачественные новообразования в России в 2018 году: под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019: 250.
6. Delongchamps N.B., Singh A., Haas G.P. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006; 13 (3): 158–168. DOI: 10.1177/107327480601300302.

7. Сиразиев А.М., Хасанова Г.Р., Ульянин М.Ю. Факторы риска рака предстательной железы. *Медицинский альманах*. 2019; 3-4 (60): 110–114. DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-110-114.
8. Chen C.J., Hsu W.L., Yang H.I., Lee M.H., Chen H.C., Chien Y.C., You S.L. Epidemiology of virus infection and human cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2014; 93: 11–32. DOI: 10.1007/978-3-642-38965-8_2.
9. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420 (6917): 8607. DOI: 10.1038/nature01322.
10. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454 (7203): 436–444. DOI: 10.1038/nature07205.
11. Heidegger I., Borena W., Pichler R. The role of human papilloma virus in urological malignancies. *Anticancer Res*. 2015; 35 (5): 2513–2519.
12. Gillison M.L., Chaturvedi A.K., Anderson W.F., Fakhry C. Epidemiology of human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 2015; 33 (29): 3235–3242. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995.
13. Gao G., Smith D.I. Human papillomavirus and the development of different cancers. *Cytogenet. Genome Res*. 2016; 150 (3-4): 185–193. DOI: 10.1159/000458166.
14. Stratton K.L., Culkin D.J. A contemporary review of HPV and penile cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2016; 30 (3): 245–249.
15. Nelson V.M., Benson A.B. 3rd. Epidemiology of anal canal cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am*. 2017 26 (1): 9–15. DOI: 10.1016/j.soc.2016.07.001.
16. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д. Обнаружение онкогена E7 вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы. *Российский биотерапевтический журнал*. 2019; 18 (1): 37–41. DOI: 10.17650/1726-9784-2019-18-1-37-41
17. Jiang J., Li J., Yunxia Z., Zhu H., Liu J., Pumill C. The role of prostatitis in prostate cancer: meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e85179. DOI: 10.1371/journal.pone.0085179.
18. Sfanos K.S., Isaacs W.B., De Marzo A.M. Infections and inflammation in prostate cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol*. 2013; 1 (1): 3–11.
19. Caini S., Gandini S., Dudas M., Bremer V., Severi E., Gherasim A. Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2014; 38 (4): 329–338. DOI: 10.1016/j.canep.2014.06.002.
20. Taverna G., Pedretti E., Di Caro G., Borroni E.M., Marchesi F., Grizzi F. Inflammation and prostate cancer: friends or foe? *Inflamm. Res*. 2015; 64 (5): 275–286. DOI: 10.1007/s00011-015-0812-2.
21. McNicol P.J., Dodd J.G. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay. *J. Clin. Microbiol*. 1990; 28 (3): 409–412. DOI: 10.1128/JCM.28.3.409-412.1990.
22. Волгарева Г.М., Ермилова В.Д., Хачатурян А.В., Татарский В.В., Матвеев В.Б., Павлова Л.С. Детекция с помощью полимеразной цепной реакции генетического материала вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от больных раком предстательной железы. *Онкоурология*. 2017; 3 (4): 51–54. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-51-54 /
23. Atashafrooz F., Rokhbakhsh-Zamin F. Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, Southeast of Iran. *Asian Pac. J. Cancer Prev*. 2016; 17 (8): 3953–3958.
24. Huang L., Wu M.G., He J., Wei Z.S., Lü W.X., Song X.J., Zhang Y., Wu S.X., Yin Y.L., Fan Y.Y. Correlation of high-risk HPV 16/18 infections with prostate cancer. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2016; 22 (6): 501–505. PMID: 28963837.
25. Glenn W.K., Ngan C.C., Amos T.G., Edwards R.J., Swift J., Lutze-Mann L., Shang F., Whitaker N.J., Lawson J.S. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer. *Infect Agent Cancer*. 2017; 12: 46. DOI: 10.1186/s13027-017-0157-2.
26. Medel-Flores O., Valenzuela-Rodríguez V.A., Ocadiz-Delgado R., Castro-Muñoz L.J., Hernández-Leyva S., Lara-Hernández G., Silva-Escobedo J.G., Vidal P.G., Sánchez-Monroy V. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population. *Genet. Mol. Biol*. 2018; 41 (4): 781–789. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2017-0331.
27. Russo G.I., Calogero A.E., C21ondorelli R.A., Scalia G., Morgia G., La Vignera S. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Male*. 2020; 23 (2): 132–138. DOI: 10.1080/13685538.2018.1455178.
28. Moghoofei M., Keshavarz M., Ghorbani S. et al. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis. *Asia Pac. J. Clin. Oncol*. 2019; 15 (5): e59–67. DOI: 10.1111/AJCO.13124.
29. Jørgensen K.R., Jensen J.B. Human papillomavirus and urinary bladder cancer revisited. *APMIS*. 2020 Feb.; 128 (2): 72–79. DOI: 10.1111/apm.13016.
30. National clinical guidelines for treatment of bladder tumors in Denmark. Denmark: Danish Bladder Cancer Group (DaBlCa); 2017. URL: https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_dablacadata_aarsrapport_2017_v2_endelig.pdf
31. Huang W., Williamson S.R., Rao Q., Lopez-Beltran A., Montironi R., Eble J.N., Grignon D.J., Idrees M.T., Emerson R.E., Zhou X.J., Zhang S., Baldrige L.A., Hahn N.M., Wang M., Koch M.O., Cheng L. Novel markers of squamous differentiation in the urinary bladder. *Hum. Pathol*. 2013; 44 (10): 1989–1997. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.04.005.
32. Westenend P.J., Stoop J.A., Hendriks J.G. Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder. *BJU Int*. 2001; 88 (3): 198–201. DOI: 10.1046/j.1464-410x.2001.02230.x.
33. Kim S.H., Joung J.Y., Chung J., Park W.S., Lee K.H., Seo H.K. Detection of human papillomavirus infection and p16 immunohistochemistry expression in bladder cancer with squamous differentiation. *PLoS One*. 2014; 9 (3): e93525. DOI: 10.1371/journal.pone.0093525.
34. Javanmard B., Barghi M.R., Amani D., Fallah Karkan M., Mazloomfard M.M. Human papilloma virus DNA in tumor tissue and urine in different stage of bladder cancer. *Urol. J*. 2019; 16 (4): 352–356. DOI: 10.22037/uj.v0i0.4181.
35. Jørgensen K.R., Høyer S., Jakobsen J.K., Jensen T.K., Marcussen N., Wrist Lam G., Hasselager T., Thind P.O., Toft B.G., Steiniche T., Jensen J.B. Human papillomavirus and squa-

- mous cell carcinoma of the urinary bladder: DaBlaCa-10 study. *Scand. J. Urol.* 2018; 52 (5-6): 371–376. DOI:10.1080/21681805.2018.1531920.
36. Mete U.K., Shenvi S., Singh M.P., Chakraborti A., Kakkar N., Ratho R.K., Mandal A.K. Human Papillomavirus in Urothelial Carcinoma of Bladder: An Indian study. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2018; 8 (4): 217–219. DOI: 10.4103/ijabmr.IJAB-MR_91_18.
37. Андабеков Т.Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы: дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2010: 98.
38. Лоран О.Б., Сияякова Л.А., Гундорова Л.В., Косов В.А., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Дольнов И.А., Кононков И.В., Кандинова Ю.В. Роль некоторых вирусов в канцерогенезе рака мочевого пузыря. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2015; 3: 32–37.
39. Косова И.В., Лоран О.Б., Сияякова Л.А. и др. Сочетанная вирусная инфекция при раке мочевого пузыря. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (7): 30–36. DOI: 10.26442/2075-1753_2018.7.30-36.

Сведения об авторах

Михалева Людмила Михайловна, д-р мед. наук, профессор, директор НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; зав. патологоанатомическим отделением, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0003-2052-914X.

Камалов Армаис Альбертович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой урологии и андрологии, директор МНОЦ, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0003-4251-7545.

Марьян Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра эпидемиологии, РМАНПО, г. Москва. ORCID 0000-0003-2179-8421.

Карпов Валерий Кузьмич, канд. мед. наук, доцент, кафедра урологии и андрологии, врач высшей категории, заслуженный врач РФ, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0001-7644-4263.

Акопян Эмма Петросовна, науч. сотрудник, лаборатория клинической морфологии, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; врач-патологоанатом, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0002-1826-9169.

Османов Омар Асланович, аспирант, кафедра урологии и андрологии, МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва. ORCID 0000-0003-1453-9771.

Печникова Валентина Викторовна, аспирант, лаборатория клинической морфологии, НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына; врач-патологоанатом, ГКБ № 31, г. Москва. ORCID 0000-0001-5896-4556.

(✉) **Михалева Людмила Михайловна**, e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.12.2020

Подписана в печать 25.05.2021