

ХИРУРГИЯ / SURGERY

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.17>

РОЛЬ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ В МАЛИГНИЗАЦИИ СТРУКТУР ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Статья с данными

Рева Г.В.^{1,*}, Щеглов Б.О.², Сорока А.К.³, Усов В.В.⁴, Рева И.В.⁵¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;² ORCID : 0000-0002-2262-1831;³ ORCID : 0000-0003-2403-4697;⁴ ORCID : 0000-0002-1182-7551;⁵ ORCID : 0000-0002-3727-393X;^{1, 2, 3, 4, 5} Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (revagal[at]yandex.ru)

Аннотация

На современном этапе папилломавирус является одним из основных этиологических агентов возникновения рака различной локализации. При этом известно, что наиболее агрессивным и прогностически неблагоприятным является рак желудка и пищевода, индуцированный папилломавирусной инфекцией. Ранняя диагностика чаще всего осуществляется с использованием эндоскопической техники со взятием биопсии в диагностических целях и для определения объема хирургического вмешательства. Однако в большинстве случаев обнаружение данной патологии на ранних стадиях крайне затруднительно. Это прежде всего связано с локализацией такого типа опухолей, с особенностями их инфильтрирующего роста с распространением не только в слизистую, но и в подслизистую оболочки. В данном исследовании рассмотрены не только возможности диагностики такого вида новообразований с помощью эндоскопических методов, но и роль в малигнизации тканей существующих онкогенных штаммов папиллома вирусов.

Ключевые слова: рак, папилломавирус человека, желудок, пищевод, HPV, HPV1, малигнизация, ЖКТ, эндосонография.

THE ROLE OF PAPILLOMAVIRUS INFECTION IN THE MALIGNIZATION OF GASTROINTESTINAL STRUCTURES

Data paper

Reva G.V.^{1,*}, Shcheglov B.O.², Soroka A.K.³, Usov V.V.⁴, Reva I.V.⁵¹ ORCID : 0000-0001-6502-4271;² ORCID : 0000-0002-2262-1831;³ ORCID : 0000-0003-2403-4697;⁴ ORCID : 0000-0002-1182-7551;⁵ ORCID : 0000-0002-3727-393X;^{1, 2, 3, 4, 5} Far eastern federal university, Vladivostok, Russian Federation

* Corresponding author (revagal[at]yandex.ru)

Abstract

At present, papillomavirus is one of the main etiological agents of various localized cancers. It is well known that the most aggressive and prognostically unfavorable is gastric and esophageal cancer induced by papillomavirus infection. Early diagnosis is most often performed using endoscopic technique, with biopsy sampling for diagnostic purposes and for determination of the volume of surgical intervention. However, in most cases, detection of this pathology in the early stages is extremely difficult. It is primarily related to the localization of such type of tumours, to the specifics of their infiltrating growth with spreading not only into mucosa, but also into submucosa. In this study, not only possibilities of diagnostics of such type of neoplasms using endoscopic methods but also the role of existing oncogenic strains of papillomaviruses in tissue malignization are discussed.

Keywords: cancer, human papillomavirus, stomach, esophagus, HPV, HPV1, malignization, GI tract, endosonography.

Введение

Хотя некоторыми исследователями была показана низкая роль папиллома вируса человека (ВПЧ) в развитии рака желудка [8], а наиболее достоверными этиологическими факторами представлены вирус Эпштейн-Барр и Н. pylori, как и дуоденогастральная рефлюксная болезнь (ДГР), которым отводится главная роль как факторов риска в малигнизации тканей в структуре желудочно-кишечного тракта, тем не менее, признано, что ВПЧ также является одним из основных онкогенных вирусов в мире [1], [2]. По мнению Syrjänen S. (2018), персистирующая ВПЧ-инфекция обязательна для злокачественной трансформации, связанной с ВПЧ. Однако для прогрессирования поражений, вызванных ВПЧ, в злокачественные требуются дополнительные кофакторы. В начале 1980-х годов были представлены первые доказательства того, что подгруппа рака ротовой полости и других видов рака головы и шеи может быть причинно связана с инфекцией ВПЧ [3]. Одной из мишеней данного этиологического агента является слизистая и подслизистая пищевода и желудка. При данной локализации рак в начальной стадии относится к труднодиагностируемым

заболеваниям [4]. Основным методом его диагностики является биопсия, материалы которой могут быть генотипированы и проанализированы на экспрессию вирусных генов E6 и E7 [5]. Однако при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и попадании желудочного сока в пищевод с раздражением его стенок может возникнуть метаплазия плоского эпителия пищевода с заменой на цилиндрический эпителий – пищевод Барретта [6]. В терминальной стадии данное патологическое состояние может быть представлено в виде аденокарциномы пищевода или эзофагогастрального рака. На современном этапе неизвестны последствия поражения слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта после контаминации.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики, профилактики и лечения пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта ВПЧ инфекционной этиологии.

Методы и принципы исследования

Исследование проведено с учётом положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1996 – 2013). В процессе работы руководствовались требованиями ФЗ РФ №152-ФЗ «О персональных данных» (п.3, ст. 6), приказом МЗ РФ «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий» (№354 от 13.06.2013), строго соблюдали международные рекомендации по работе с материалом, полученном от человека (International ethical guidelines for biomedical research involving human subject, CIOMS). На все виды исследования получено разрешение Этического комитета ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» (протокол №4 от 16.09.2021 г.). Получена оценка факторов риска, влияющих на развитие ЖКТ патологии при анализе медицинских карт взрослого населения; изучен уровень показателей ЖКТ здоровья; проведен анализ эффективности комплекса лечебно-профилактических мероприятий основных заболеваний ЖКТ у лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в г. Владивостоке и Приморском крае. Взятие материала было разрешено на основании меморандума о сотрудничестве и предоставлении клинического и биопсийного материала патологоанатомическим бюро научной группы Рева Г.В. для научных исследований. Материал биоптатов ЖКТ с патологией получен в ходе диагностических мероприятий у пациентов, находившихся в хирургическом отделении клиники ФКУЗ МСЧ УВД России по Приморскому краю, взято 189 биоптатов. В работе для эндоскопического исследования нижних отделов ЖКТ применялись фиброволоконные аппараты фирмы Pentax (FG24V и FG29V, страна производитель Япония) с торцевым расположением оптики, фарцепты с чашечкообразными браншами стандартного типа (KW2415S, KW-1815S) для щипцовой биопсии, а также видеоэндоскопическая система Pentax Hi Line – эндоскопический комплекс ультравысокого разрешения стандарта HD+ нового поколения (Япония) с возможностями цифровой и программной обработки экспертного уровня. Контролем (группа сравнения) служил материал, полученный от 12 пациентов (6 мужчин и 6 женщин) разного возраста, не страдающих патологией ЖКТ и других органов и систем.

Материал на исследование ВПЧ брали у всех обследованных пациентов. Распределение и характеристика клинического материала представлены в таблицах 1, 2, 3.

Таблица 1 - Распределение клинического материала

Контроль				Полипы				Рак			
мужчины		женщины		мужчины		женщины		мужчины		женщины	
6		6		129		23		18		7	
Ж	ТК	Ж	ТК	Ж	ТК	Ж	ТК	Ж	ТК	Ж	ТК
2	4	1	5	87	42	7	16	11 (1 КЛ)	7 (2 КЛ)	3	4 (1 КЛ)
12				152				25			
12				177							
Итого				189							

Примечание: Ж-желудок; ТК-толстый кишечник; КЛ- консервативное лечение

Таблица 2 - Распределение пациентов по возрасту

Возрастные группы пациентов	Мужчины		Женщины	
	Полипы	Рак	Полипы	Рак
40-50 лет	3	1	1	1
51-60 лет	8	5	7	2
61-70 лет	109	7	7	2
Старше 70 лет	9	5	1	1
Итого	129	18	23	7

Примечание: использована возрастная морфологическая периодизация 1961 года

Таблица 3 - Количество материала с позитивной PCR диагностикой штаммов ВПЧ

Возрастные группы пациентов	Мужчины		Женщины	
	Полипы	Рак	Полипы	Рак
позитивная ПЦР диагностика штаммов ВПЧ	27	6	10	4
40-50 лет	0	1	1	1
51-60 лет	2	2	4	1
61-70 лет	23	1	5	1
Старше 70 лет	2	2	1	1
Итого в %	129	18	23	7
	26,55			

Статистическая обработка материала произведена с помощью компьютерного приложения к микроскопу Olympus BX52 фирмы Olympus и дополнительного анализа цифровых данных на IBM- II с использованием программ Excel 97 для Windows 98 и Statistica for Windows 97, с применением стандартного пакета компьютерных программ Statgraphics.

Основные результаты

В первую группу были включены 185 пациентов, которым была выполнена экстирпация по поводу полипов и операция для хирургического лечения рака желудка, во вторую группу были включены 4 пациента, получавших консервативное лечение при раке. Больным по показаниям назначали эрадикационную терапию, а также осуществляли зондовое питание, проводили коррекцию нарушений функции органов и систем. Лечение злокачественных новообразований толстой кишки выполняли по ОМС. Выполнены преимущественно лапароскопические операции при злокачественных новообразованиях толстой кишки, а также доброкачественных опухолях (ворсинчатые опухоли, латерально-распространяющиеся опухоли, GIST- опухоли). В результате анализа собственных данных и в соответствии с результатами других авторов, наиболее онкогенными штаммами ВПЧ являются разновидности со следующими субштаммами: чаще всего это 16 и 18, а реже 31 и 33 [7], [8]. Наиболее часто в медицинской практике при исследовании плоскоклеточного рака пищевода в биопсийном материале находятся иммортализованные линии эмбриональных эпителиальных клеток (fetal esophageal epithelial cell line – SHEE) пищевода человека, индуцированные генами E6E7 ВПЧ типа 18. Оценка морфологии клеток 10-го пассажа (SHEE10), 31-го пассажа (SHEE31), 61-го пассажа (SHEE61) и SHEE61A проводится с помощью электронной микроскопии, а для оценки клеточного цикла проводится проточная цитометрия с анализом предсказания сродства фактора транскрипции (the transcription factor affinity prediction – TRAP) онкогенных генетических каскадов с обнаружением онкобелка HPV18 E6 и E7 с помощью вестерн-блоттинга [9].

С точки зрения эндоскопии на начальных этапах диагностика онкологического процесса может показать только гиперкератоз отдельных отделов пищевода. При развитии аденокарциномы идет поражение дистальной трети, а при плоскоклеточном (сквамозно-клеточном) раке в проксимальных двух третях пищевода. При этом биопсия может показать отрицательный результат на дисплазию. В дальнейшем при инфильтративном онкологическом росте на слизистой начинают появляться полипы и бородавчатые структуры, увеличение охвата гиперкератозом других областей, а в биопсийном материале обнаруживаются множественные плоскоклеточные аномалии, отрицательные на дисплазию и положительные на штаммы ВПЧ. При подтверждении гистологического анализа и набора клинических симптомов (наличие окружных стенозов, прогрессирующих дисфагий), что является показанием к эзофагэктомии. Подтверждение гистологического анализа на фоне соответствующих клинических симптомов (наличие окружных стенозов, прогрессирующих дисфагий) является показанием к эзофагэктомии.

Использование фиброгастроуденоскопии (ФГДС) и эндосонографии на ранних стадиях рака желудка, как и пищевода, не дает специфических результатов исследования. Могут присутствовать эрозивные или полипозные изменения в кардиальном отделе желудка, которые не являются специфическими диагностическими маркерами развития онкологических патологий. Наибольшая эффективность диагностики может быть достигнута с применением прижизненного взятия материала с измененных участков слизистой и подслизистой желудка и проведения гистологического анализа на наличие железисто-плоскоклеточных изменений в органе. Хирургические вмешательства были выполнены у 95% пациентов, консервативное лечение – у 2% больных, исход благоприятный, прогноз положительный у 93% больных. Применение протокола fast track surgery (FTS) – «ускоренное восстановление после

хирургических операций» в сочетании с лапароскопическим доступом позволяло пациентам легче переносить хирургическое лечение и покинуть стационар через 5-6 дней после проведения операции.

При раннем раке прямой кишки (T1), ворсинчатых аденомах и латерально-распространяющихся опухолях были выполнены операции, сохраняющие прямую кишку и ее сфинктер – трансанальное иссечение с помощью «мягкого» порта SILS-port. Также выполнены сфинктерсохраняющие операции для исключения формирования постоянной колостомы. Трансанальные иссечения опухолей были применены при опухолях прямой кишки с глубиной поражения T1.

Нами отмечено, что полипы, как и липомы, миомы, гемангиомы, лимфангиомы, фибромы, невриномы и т. д. относятся к доброкачественным опухолям толстой кишки. Большая их часть бессимптомна, выявляются они случайно при ректороманоскопии, фиброколоноскопии. Опасны данные опухоли лишь при малигнизации, кровотечении, непроходимости. Наибольшее практическое значение имеют полипы, т. к. они встречаются чаще всего, до 92% всех доброкачественных опухолей. Частота заболеваемости населения полипами колеблется от 1,7 до 16,8%. Проблема социально значима, т. к. своевременное лечение полипов на доброкачественной стадии является профилактикой рака толстой кишки. Данные литературы свидетельствуют о том, что в 50% случаев отмечается наличие полипов ВПЧ этиологии, но при этом частота рецидивов возрастает не только соответственно увеличению размеров опухолей и степени ворсинчатой трансформации полипов, как и при множественных полипах, но также в зависимости от наличия агрессивных штаммов ВПЧ.

Заключение

Анализ известных на сегодняшний момент онкогенных штаммов ВПЧ, а также особенности гистологического материала, наблюдаемого при биопсии эзофагогастрального отдела, показал, что ВПЧ может выступать этиологическим агентом развития аденокарциномы или плоскоклеточного рака пищевода [10]. В проявлении онкологических процессов желудка штаммы вируса играют незначительную роль. Однако нарушение анатомо-физиологических показателей может являться причиной развития пищевода Барретта, который в свою очередь, может привести к развитию данного онкологического процесса. Mirzaei H., Goudarzi H., Eslami G., Faghiloo E. (2018) считают, что рак желудочно-кишечного тракта представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения, на которую приходится подавляющее большинство всех случаев смерти от рака как у мужчин, так и у женщин. С другой стороны, вирусные патогены долгое время считались этиологическими факторами возникновения некоторых видов рака у человека, включая опухоли желудочно-кишечного тракта [11]. В этом отношении вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна-Барра (EBV) и вирус Джона Каннингема (JCV) более активно участвуют в канцерогенезе желудочно-кишечного тракта; Таким образом, связь ВПЧ с раком ротоглотки и анального канала, а также связь EBV с раком желудка этиологически подтверждены эпидемиологическими и экспериментальными исследованиями.

По мнению большинства авторов, ВПЧ-инфекция приводит прямо и косвенно к геномной нестабильности в пользу преобразования и прогрессирования злокачественности клеток. Суммированные представления о молекулярных механизмах ВПЧ индуцированной неоплазии, с указанием роли 2 вирусных онкобелков: E6 и E7, дали возможность считать, что на основе глубокого понимания роли этих белков ВПЧ в неопластических процессах будет основана противовирусная терапия, направленная на выключение запущенных общих механизмов онкогенеза. Наши результаты с участием пришлых клеток в канцерогенезе при ВПЧ инфекции не согласуются с мнением Lehoux M., D'Abramo S.M., Archambault J. (2009) и Zur Hausen H. (2011), концепции канцерогенеза которых базируются на малигнизации собственных камбиальных клеток ткани при ВПЧ, и которые имеют глубокое убеждение, что канцерогенез как сложный и многоступенчатый процесс требует приобретения нескольких генетических или эпигенетических изменений под влиянием ВПЧ для индуцированной неоплазии, однако при частичном посредничестве внутренних функций вирусных белков.

Патогенетические аспекты, связывающие влияние папилломавирусов и модулирование клеточного цикла, во время разворачивания которого нарушаются механизмы иммунного контроля за пролиферацией, развивается старение клеток и включается апоптоз, несмотря на то, что совпадают с нашими результатами, тем не менее принципиально отличаются, так как опухоль, по данным наших более ранних исследований и данным литературы о природе раковых клеток, развивается не из камбиальных эпителиоцитов, а из клеток-мигрантов. Jian Y., Van Tine B.A., Chien W.M., Shaw G.M., Broker T.R., Chow L.T. (1999) в отличие от многих авторов, указывающих на тропность папилломавирусов к камбиальным клеткам эпителия, утверждают, что вирус папилломы человека (ВПЧ) встречается только в дифференцированных кератиноцитах многослойного плоского эпителия. В специализированных кератиноцитах белок E7 ВПЧ повторно активировал механизм репликации ДНК для поддержки репликации вирусной ДНК, поэтому дальнейший синтез собственной ДНК в эпителиоцитах не происходит, сопровождаясь гибелью эпителиоцитов.

Благодарности

Приносим нашу огромную признательность и благодарность нашим рецензентам за огромный труд, благодаря которому изложение текста в нашей публикации было улучшено. Мы учли все замечания и исправили все недочеты. Приносим искреннюю благодарность всем, кто помог нам в нашей работе. С уважением, профессор Рева Г.В. и вся наша научная группа.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Новоселя Н.В., Кубанский медицинский институт, Краснодар, Российская Федерация

Acknowledgement

We express our great appreciation and gratitude to our reviewers for their hard work, which has improved the presentation of the text in our publication. We have taken into account all the remarks and corrected all the errors. We offer our sincere thanks to all those who helped us in our work. Sincerely, Professor Reva G.V. and our entire research group.

Conflict of Interest

None declared.

Review

Novoselya N.V., Kuban Medical Institute, Krasnodar, Russian Federation

Список литературы на английском языке / References in English

1. Selgrad M. The role of viral and bacterial pathogens in gastrointestinal cancer. / M. Selgrad, P. Malfetheriner, L. Fini et al. // *J Cell Physiol.* — 2008. — 216(2). — p. 378-88. — DOI: 10.1002/jcp.21427
2. Costa N.R. A viral map of gastrointestinal cancers. / N.R. Costa, R.M. Gil da Costa, R. Medeiros // *Life Sci.* — 2018. — 15(199). — p. 188-200. — DOI: 10.1016/j.lfs.2018.02.025
3. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. / S. Syrjänen // *Eur J Oral Sci.* — 2018. — 126(1). — p. 49-66. — DOI: 10.1111/eos.12538.
4. Salyakina D. Viral expression associated with gastrointestinal adenocarcinomas in TCGA high-throughput sequencing data. / D. Salyakina, N.F. Tsinoemas // *Hum Genomics.* — 2013. — 7(1). — p. 7-23. — DOI: 10.1186/1479-7364-7-23.
5. Zhang Y. Synergistic Carcinogenesis of HPV18 and MNNG in Het-1A Cells through p62-KEAP1-NRF2 and PI3K/AKT/mTOR Pathway. / Y. Zhang, Y. Ma, C. Zhao // *Oxidative medicine and cellular longevity.* — 2020. — 6352876. — DOI: 10.1155/2020/6352876
6. Shen Z.Y. A comparative study of telomerase activity and malignant phenotype in multistage carcinogenesis of esophageal epithelial cells induced by human papillomavirus. / Z.Y. Shen, L.Y. Xu, C. Li et al. // *International journal of molecular medicine.* — 2001. — 8(6). — p. 633-639. — DOI: 10.3892/ijmm.8.6.633
7. Vieira C.L. A case of esophageal squamous cell carcinoma with positive HPV 11. / C.L. Vieira, J.C. Lopes, J. Velosa // *Gastroenterologia y hepatologia.* — 2012. — 36(5). — p. 311-315. — DOI: 10.1016/j.gastrohep.2012.09.003
8. Qiu J. Blocking of EGFR Signaling Is a Latent Strategy for the Improvement of Prognosis of HPV-Induced Cancer. / J. Qiu, T. Shao, F. Hu et al. // *Front Oncol.* — 2021. — 27(11). — p. 7. — DOI: 10.3389/fonc.2021.633794
9. de Souza S. Association between Helicobacter pylori, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. / S. de Souza, M. Almeida, A.S. Khayat et al. // *World journal of gastroenterology.* — 2018. — 24(43). — p. 4928-4938. — DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4928
10. Wong M. Human papillomavirus exposure and sexual behavior are significant risk factors for Barrett's dysplasia/esophageal adenocarcinoma. / M. Wong, B. Wang, A. Yang // *Diseases of the esophagus.* — 2018. — 31(12). — p. 10. — DOI: 10.1093/dote/doy051
11. Mirzaei H. Role of viruses in gastrointestinal cancer. / H. Mirzaei, H. Goudarzi, G. Eslami et al. // *J Cell Physiol.* — 2018. — 233(5). — p. 4000-4014. — DOI: 10.1002/jcp.26194