



у 95% пациентов. У 5% (лица пожилого возраста) симптомы болезни сохранялись до 14-го дня. После окончания лечения контроль эффективности антихеликобактерной терапии был проведен у 156 пациентов (ЭГДС — 100%, цитологический и гистологический контроль у 100%, определение антител IgG к *Helicobacter pylori* в крови методом ИФА, определение антигена *Helicobacter pylori* в кале — 12%. В целом эрадикация при применении трехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии достигнута у 85% пациентов (у военнослужащих в возрасте

18–20 лет — 94,4%). Переносимость терапии оценена как хорошая.

Результаты нашего исследования практически полностью подтверждают рекомендации, сформулированные на согласительной конференции Европейской рабочей группы по изучению *Helicobacter pylori* (Маастрихт IV, Флоренция, 2010) и V Московского соглашения, которые основаны на современных и достоверных данных и призваны помочь врачам в лечении инфекции *Helicobacter pylori* и ассоциированных с ней заболеваний.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК [616.311+616.313]-006.6-06:578.8

Папко С.В.¹, Кокоев В.Г.², Панов В.В.², Волгушев О.А.², Корольков А.В.², Нистратов Г.П. (*hyppokrat-g@mail.ru*)², **Кабанов А.В.²** — Плоскоклеточный рак слизистой дна полости рта и языка, ассоциированный с вирусами Эпштейна–Барр и папилломы человека.

¹Медицинская служба Южного военного округа, г. Ростов-на-Дону; ²1602-й военный клинический госпиталь (военного округа), г. Ростов-на-Дону

Установлено, что вирус папилломы человека (ВПЧ) в ткани опухоли был в 36% случаев. Высокодифференцированный рак чаще встречался у ВПЧ-позитивных больных (52,77%), чем у ВПЧ-негативных (32,81%). Доля умерших пациентов, инфицированных ВПЧ, была достоверно меньше (21,95%) по сравнению с неинфицированными (78,05%). Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) выявлен в 60% наблюдений, чаще ассоциировался с умеренно дифференцированным раком (66,67%). У больных с регионарными метастазами ВЭБ выявлялся достоверно чаще, чем у пациентов без метастазов (44,44±6,4 и 70,58±5,9% соответственно), при этом различий по показателям выживаемости не выявлено.

К л ю ч е в ы е с л о в а: рак слизистой оболочки дна полости рта и языка, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна–Барр.

Papko S.V., Kokoev V.G., Panov V.V., Volgushev O.A., Korol'kov A.V., Nistratov G.P., Kabanov A.V. — Squamous cell carcinoma of the mucous floor of the mouth and tongue associated with the Epstein–Barr virus and human papillomavirus. It was established that in 36% squamous cell carcinoma was diagnosed the human papillomavirus (HPV) in the tumour tissue. High-grade cancer was more common in the HPV-positive patients (52,77%) than those with HPV-negative (32,81%). Percentage of dead patients with HPV infection was significantly lower (21,95%) compared to non-infected (78,05%). Epstein–Barr virus (EBV) was detected in 60% of cases, often associated with moderately differentiated cancer (66,67%). Patients with regional metastases EBV were detected significantly more often than patients without metastases (44,44±6,4 and 70,58±5,9% respectively), while the difference in survival rates was not revealed.

К е у w o r d s: cancer of the mucous membrane of the mouth floor and tongue, human papilloma virus, Epstein–Barr virus.

В настоящее время большое внимание уделяется вирусассоциированному онкогенезу, т. к. более чем в 15% случаев этиологическими агентами новообразований являются вирусы. Среди последних наиболее изучены вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) и вирус папилломы человека (ВПЧ), способствующих трансформации клеток, например, плоского эпителия шейки матки (ВПЧ), клеток лимфоидного ряда (ВЭБ), которые рассматриваются как этиологические факторы рака шейки матки и лимфомы Беркита. Описана роль ВЭБ и ВПЧ при раке орофарингеальной зоны.

Цель исследования заключалась в оценке инфицированности ВЭБ и ВПЧ больных раком слизистой оболочки дна полости рта и языка и особенностей его течения. Обследованы 100 больных раком данных анатомических областей, в т. ч. без метастазов — 36, с метастазами — 34, с рецидивами — 30. Из 36 больных без метастазов 10 имели II стадию (T2N0M0), 12 — III (T3N0M0), 14 — IV (T4N0M0). Из 34 больных с метастазами 19 были с III стадией (T2N1M0 — 7, T3N1M0 — 12), 15 — с IV (T3N2M0 — 6, T4N1M0 — 9). Материалом для молекулярно-



биологических исследований служили фиксированные в формалине и залитые в парафин ткани опухоли (FFPE ткани). Депарафинизацию проводили по стандартной методике с использованием ксилола и этанола 96°. Экстракцию вирусной ДНК из ткани опухоли проводили методом сорбции на колонках с применением коммерческого набора реагентов «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» (QIAGEN, Германия). Детекция ДНК и определение генотипа ВПЧ *высокого* (ВКР) и *низкого* (НКР) *канцерогенного риска*, вирусом группы герпеса проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия). Во всех тест-системах в качестве эндогенного внутреннего контроля был использован участок ДНК гена β -глобина, что позволило оценить качество исследованных образцов. При расчете вирусной нагрузки проводили нормализацию показателей на 100000 копий гена β -глобина.

При исследовании парафиновых блоков 100 больных генетический материал ВПЧ был обнаружен в 36% случаев. ВПЧ ВКР обнаруживался в 2 раза чаще, чем ВПЧ НКР. Чаще других ткани опухоли были инфицированы 16 и 11 типами (соответственно 50 и 25% общего числа опухолей, инфицированных ВПЧ). ВПЧ 6 типа выявлен в трех случаях (8,33% инфицированных ВПЧ), 11 типа — в девяти (25%), ВПЧ 16 типа присутствовал самостоятельно в 18 исследуемых образцах (50% инфицированных ВПЧ больных) и в сочетании с ВПЧ 35 типа — в трех случаях (8,33%). ВПЧ 35 типа в виде моноинфекции также был выявлен в трех случаях (8,33%).

Частота инфицирования ВПЧ НКР у пациентов без метастазов была выше ($25 \pm 7,2\%$), чем ВПЧ ВКР ($16,7 \pm 6,2\%$), в 1,5 раза, а у пациентов с метастазами, наоборот, ВПЧ ВКР встречался в 4 раза чаще, чем ВПЧ НКР — $35,3 \pm 8,2$ и $8,8 \pm 4,9\%$ соответственно. У больных с рецидивами встречался только ВПЧ ВКР — $20 \pm 7,3\%$ (рис. 1).

В образцах тканей опухолей больных без метастазов из ВПЧ ВКР встречался только 16 тип, тогда как у пациентов с метастазами и рецидивами — 16, 35 и 16+35 типы. Из ВПЧ НКР в ткани опухоли у больных без метастазов был обнаружен только 11 генотип, а у пациентов с метастазами — только 6 генотип. Статистически значимые различия ($p=0,0026$) были выявлены при сравнении ВПЧ НКР 11 типа у больных без регионарных метастазов ($25 \pm 7,2\%$) и с метастазами (0%).

Рецидивные опухоли достоверно реже ($p=0,0001$) были инфицированы ВПЧ у ВПЧ-позитивных ($20 \pm 7,3\%$), чем у ВПЧ-негативных ($80 \pm 7,3\%$) больных. У ВПЧ-позитивных больных чаще встречался высокодифференцированный рак (G1) — $52,77 \pm 8,3\%$ (в большей степени характерно для ВПЧ ВКР — $19,44 \pm 6,6\%$), тогда как у ВПЧ-негативных достоверно чаще ($p=0,005$) встречался умеренно дифференцированный ($67,19 \pm 5,9\%$) по сравнению с высокодифференцированным ($32,19 \pm 5,9\%$). Низкая степень дифференцировки (G3) не выявлена.

ВПЧ НКР преобладали при размере опухоли менее 2 см ($27,8 \pm 7,5\%$ образцов), при размере 2–4 см — обнаруживались только в $5,56 \pm 3,8\%$ случаев. ВПЧ ВКР определялись в опухолях более крупных размеров, причем тем чаще, чем большего размера были опухоли. Таким образом, с увеличением распространенности опухоли установлен рост частоты инфицирования ВПЧ ВКР ($p=0,0039$), и наоборот, для ВПЧ НКР с увеличением размера процесса его выявление достоверно снижается ($p=0,001$).

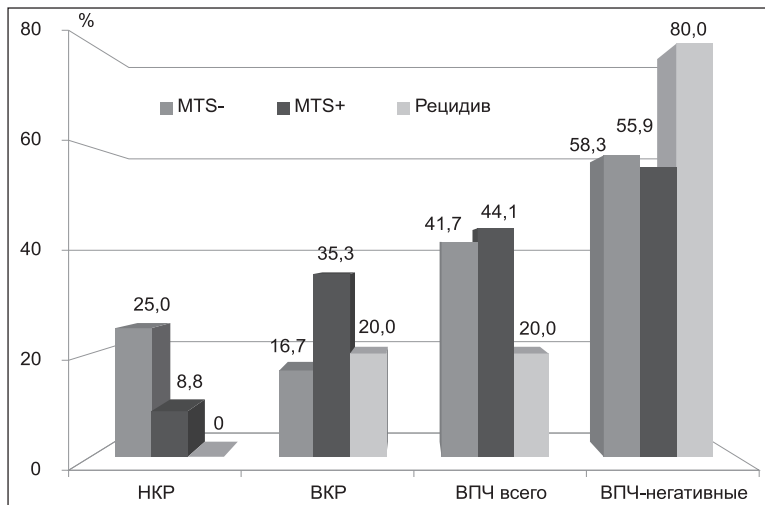


Рис. 1. Частота инфицирования ткани опухоли ВПЧ в исследуемых группах



Изучение зависимости исходов заболевания от частоты инфицирования ткани опухоли показало, что среди ВПЧ-положительных доля умерших ($25 \pm 7,2\%$) была в 3 раза меньше доли живых ($75 \pm 7,2\%$, $p=0,0001$), что характерно как для ВПЧ НКР, так и для ВПЧ ВКР. Среди неинфицированных ВПЧ количество умерших и живых больных было в равных долях — по $50 \pm 6,3\%$. Среди умерших ($n=41$) количество инфицированных ВПЧ ($n=9$, $21,95 \pm 6,5\%$) было достоверно меньше ($p=0,0001$), чем ВПЧ-негативных групп ($n=32$, $78,05 \pm 6,5\%$).

Частота инфицирования ткани опухоли ВЭБ при исследовании парафиновых блоков составила 60%.

ВЭБ встречался реже в группе больных без метастазов ($44,44 \pm 6,4\%$), чем у пациентов с метастазами ($70,58 \pm 5,9\%$, $p=0,031$).

У пациентов с ВЭБ умеренная степень дифференцировки рака встречалась в 2 раза чаще высокой — соответственно $66,67 \pm 6,1$ и $33,33 \pm 6,1\%$ ($p=0,0004$), тогда как у ВЭБ-негативных пациентов эти показатели были равны — $50 \pm 7,9\%$. Опухоли с низкой степенью дифференцировки не выявлены.

Доля умерших инфицированных ВЭБ больных ($48,33 \pm 6,5\%$) меньше доли живых ($51,67 \pm 6,5\%$), но различия статистически не значимы. У ВЭБ-негативных доля умерших оказалась в 2,3 раза меньше доли живых — $30 \pm 7,2$ и $70 \pm 7,2\%$ соответственно ($p=0,0006$).

Таким образом, инфицирование ткани опухоли ВПЧ, как ВКР, так и НКР, установлено у 36% больных, при этом между больными без метастазов, с регионарными метастазами и рецидивами различия не выявлены. Выживаемость ВПЧ ВКР (24%) в 2 раза превысила показатель ВПЧ НКР (12%). У пациентов без регионарных метастазов ВПЧ НКР встречался в 1,5 раза чаще, чем

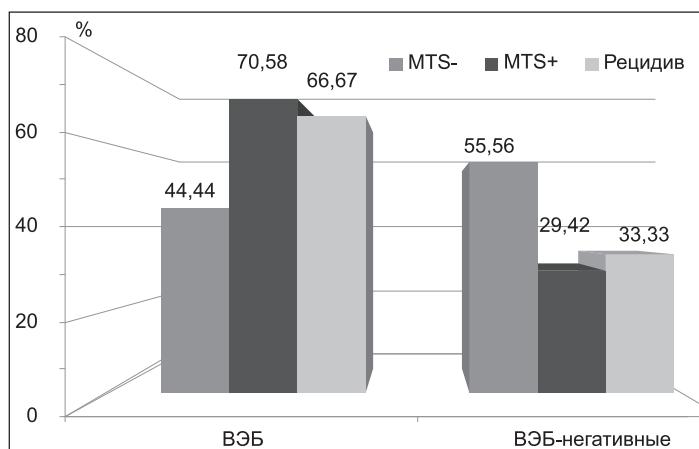


Рис. 2. Частота инфицирования ткани опухоли ВЭБ исследуемых групп

ВПЧ ВКР, а у больных с метастазами в 4 раза чаще встречался ВПЧ ВКР. При оценке биологических свойств опухоли, с которыми может быть связано присутствие или отсутствие в них ВПЧ, было установлено, что ВПЧ ВКР встречался в равных долях в опухолях с высокой и умеренной степенью дифференцировки, при этом чаще выявлены распространенные опухоли. ВПЧ НКР чаще встречался при опухолях высокой степени дифференцировки и меньшей распространенности. У ВПЧ-положительных был отмечен высокий уровень выживаемости — $75 \pm 7,2\%$. Несмотря на то что полученные данные указывают на рост частоты инфицирования ВПЧ, при увеличении распространенности опухолевого процесса выживаемость этих больных остается высокой. Это можно объяснить индукцией противоопухолевого иммунитета и повышением чувствительности опухоли к химио- и радиотерапии у ВПЧ-положительных больных. Инфицированность тканей опухолей ВЭБ отмечена у 60% больных, при этом ее рост был связан с увеличением размера опухоли. ВЭБ встречался чаще у пациентов с регионарными метастазами — $70,58 \pm 5,9\%$. У ВЭБ-положительных больных преобладала умеренная степень дифференцировки опухоли.