

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

И.В. Кононова, Ф.А. Захарова, М.П. Кириллина,
П.В. Никифоров, С.Н. Мамаева, С.Р. Антонов, А.Н. Павлов,
Н.А. Николаева

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В КРОВИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.64.30

УДК 616-022.7:616-092

В статье представлен обзор исследований, посвященных обнаружению папилломавируса человека в крови, и обозначены неразрешенные вопросы, вытекающие из этих исследований.

Ключевые слова: папилломавирус человека, ВПЧ, кровь, вирусемия.

This article provides an overview of the investigations devoted to the human papillomavirus detection in blood and identifies unresolved issues arising from these investigations.

Keywords: papillomavirus, HPV, blood, viremia.

Вирусы папилломавируса человека (ВПЧ) представляют собой небольшие двухцепочечные ДНК-вирусы, которые инфицируют эпителиальные клетки. Примерно одна треть из них обладает тропизмом к генитальному эпителию. Эти вирусы можно разделить на типы высокого риска (включая ВПЧ-16, -18, -31 и -33), которые связаны с развитием аногенитальных злокачественных новообразований, и низкого риска (ВПЧ-6 и -11), которые индуцируют гиперпролиферативные поражения, но редко связаны с злокачественными новообразованиями [24]. Типы 16 и 18 ответственны за большинство случаев рака, вызванного папилломавирусами человека [26].

В случае рака шейки матки ВПЧ является возбудителем примерно в 99% случаев [20]. При этом известно, что лишь у небольшого количества женщин инфицирование папилломавирусом человека ведет к развитию инвазивного рака, и на основании цитологических и гистологических исследований образцов шейки матки пока невозможно достоверно установить критерии, которые указывают на прогрессирование патологических изме-

нений до развития рака шейки матки [31].

До сих пор нет четкого понимания механизмов клеточного иммунного ответа, способствующих элиминации ВПЧ-инфекции из организма человека [23]. Считается, что врожденный иммунный ответ, включающий макрофаги, естественные киллерные клетки и Т-киллеры, может играть определенную роль в первой линии защиты от ВПЧ-инфекции [27].

Недостаточное знание механизмов инфицирования папилломавирусом и его элиминации расширяет поле исследований. Особый интерес представляет изучение роли крови в реализации этих механизмов.

Достаточно долго поддерживалось мнение, что ВПЧ не вызывает вирусемии. Ранее ДНК ВПЧ, обнаруженную в крови, интерпретировали как ДНК из метастазирующих опухолевых клеток [4].

С течением времени, с усовершенствованием методов молекулярной биологии, появились доказательства наличия ВПЧ в крови у пациентов с злокачественными новообразованиями, преканцерогенными изменениями и у здоровых людей, хотя ранее кровь у здоровых считалась стерильной средой [12].

К настоящему моменту присутствие генов ВПЧ в крови показано в значительном количестве исследований.

В мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) у женщин с раком шейки матки обнаружены гены ВПЧ типов 16 и 18 [10], у женщин с асимптомной урогенитальной ВПЧ-инфекцией – гены типов 6, 11, 16, 18 [22], у ВИЧ-инфицированных педиатрических пациентов (медиана возраста 13,2 лет) – гены ВПЧ-16 [4], у мужчин с инфицированной ВПЧ-16 спермой – гены ВПЧ этого же типа [21]. В МКПК здоровых доноров крови так-

же удалось обнаружить гены ВПЧ-16 [4]. В Австралии же у здоровых доноров крови – мужчин из МКПК выделили множество разновидностей генов ВПЧ разных типов, принадлежащих к кожным бета- и гамма-папилломавирусам, альфа-папилломавирусам слизистых, причем гены ВПЧ высокого риска были обнаружены в 1,7% случаев. При этом показано, что ВПЧ прикреплен к клеточной поверхности, а не находится внутри [15]. Доказательств размножения ВПЧ в МКПК в настоящее время еще нет.

В сыворотке крови гены ВПЧ 16 и 18 типов были обнаружены у пациентов с раком шейки матки [25,3], раком прямой кишки, орофарингеальным раком [3], плоскоклеточным раком головы и шеи [6]. ДНК ВПЧ-16 найдена в сыворотке пациентов с раком молочной железы [11,5], а также с доброкачественными новообразованиями молочных желез [5].

В плазме у пациенток с раком шейки матки определялась ДНК ВПЧ 16 и 18 типов [1, 7, 16], 45, 51, 52 типов [16]. У пациенток с бессимптомным течением инфекции шейки матки в плазме была обнаружена ДНК ВПЧ 45, 51, 16 типов, причем ВПЧ-16 показал наивысшую вирусную нагрузку [17].

В пуповинной крови была обнаружена ДНК ВПЧ типов 6, 11, 18, 52 [30].

В цельной гепаринизированной крови гены ВПЧ 16 и 18 типов найдены у пациентов с раком шейки матки [9], раком легкого [29].

Данные о совпадении типов ВПЧ в крови и ткани шейки матки различны. Рядом исследователей установлено, что тип ВПЧ, обнаруженный в ткани шейки матки и крови, один и тот же [9, 14], в других же исследованиях показано, что тип ВПЧ может не совпадать [8, 17].

Также противоречивы результаты

ФГБНУ ЯНЦ КМП: **КОНОНОВА Ирина Васильевна** – к.м.н., н.с., irinakon.07@mail.ru, **КИРИЛЛИНА Мария Петровна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб., зав. лаб. МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; СВФУ им. М.К. Аммосова: **ЗАХАРОВА Федора Апполоновна** – д.м.н., проф., kirillina@mail.ru, **МАМАЕВА Саргылана Николаевна** – к.ф.-м.н., доцент ФТИ, sn.mamaeva@s-vfu, **АНТОНОВ Степан Романович** – к.ф.-м.н., доцент ФТИ, sr.antonova@s-vfu, **ПАВЛОВ Александр Николаевич** – зав. лаб. ФТИ, an.pavlov@s-vfu, **НИКОЛАЕВА Надежда Анатольевна** – ассистент ФТИ, n.a.nikolaeva@s-vfu; **НИКИФОРОВ Петр Владимирович** – врач онколог, хирург ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер».

исследований, посвященные корреляции между наличием ДНК ВПЧ в крови и прогнозом течения онкологических заболеваний. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что обнаружение ДНК ВПЧ в образцах крови может быть полезным маркером тяжести заболеваний, связанных с ВПЧ, метастазированием или рецидивированием заболевания [6, 7, 17-19]. Однако Peedisaail и др. показали, что обнаружение ДНК ВПЧ в плазме не является прогностическим маркером рецидива рака шейки матки [2].

Остаются без ясного понимания множество моментов: как ВПЧ попадает в кровь, является ли вирусемия естественной стадией инфицирования организма человека папилломавирусами и каким образом кровь участвует в механизмах их элиминации.

Являясь древнейшими спутниками человека, ВПЧ рассматриваются исследователями в роли источника изучения эволюционной истории, включающей период нескольких миллионов лет [13]. Чтобы достичь этого эволюционно успешного образа жизни, ВПЧ должны избегать систем защиты хозяина с помощью механизмов иммунного уклонения, которое ингибирует и задерживает иммунный ответ хозяина на папилломавирусную инфекцию [28].

В свою очередь, организм человека, контактируя с ВПЧ на протяжении многих миллионов лет, должен был выработать эффективные, в какой-то мере наименее энергозатратные механизмы, способствующие элиминации вируса.

Заключение. Потенциал крови, уникальной ткани, соединяющей во едино весь организм, обладающей специфическими и неспецифическими защитно-приспособительными механизмами, определяет продолжающийся значительный интерес к научным исследованиям в этой области.

Литература

1. Arias Y. Human papillomavirus (HPV) detected in restored plasma DNA from women diagnosed with pre-invasive lesions and invasive cervical cancer / Y.Arias, E.Carrillo, F. Aristizabal // Colombia Médica. - 2010. - Vol. 41. - Issue 2. - P. 148-154. - URL: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/696/794> Дата обращения: 18 сентября 2018.
2. Can recurrence of cervical cancer be predicted by human papillomavirus DNA in nodes or plasma? / A. Peedisaail [et al.] // Journal of Low Genital Tract Disease. - 2009. - Vol. 13. - Issue 2. P. 102-106. - doi: 10.1097/LGT.0b013e31818c66e6.
3. Circulating human papillomavirus DNA detected using droplet digital PCR in the serum of patients diagnosed with early stage human papillomavirus-associated invasive carcinoma / Jeannot E. [et al.] // The Journal of Pathology: Clinical Research. - 2016. - Vol. 2. - Issue 4. - P. 201-209. - doi: <https://doi.org/10.1002/cjp2.47>
4. Could human papillomaviruses be spread through blood? / Bodaghi S. [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2005. - Vol.43. - Issue 11. - P. 5428-5434. <http://doi.org/10.1128/JCM.43.11.5428-5434.2005>
5. Detection and Analysis of Human Papillomavirus (HPV) DNA in Breast Cancer Patients by an Effective Method of HPV Capture / Wang T. [et al.] // PLoS ONE: 2014. - Vol. 9. - Issue 3. - e90343. - doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090343>
6. Detection and quantitation of human papillomavirus (HPV) DNA in the sera of patients with HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma / Capone R.B. [et al.] // Clinical Cancer Research. - 2000. - Vol. 6. - Issue 11. - P. 4171-4175.
7. Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in the plasma of patients with cervical carcinoma / Dong S.M. [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. - 2002. - Vol. 11. - Issue 1. - P. 3-6.
8. Detection and Quantitation of Human Papillomavirus DNA in the Plasma of Patients with Cervical Carcinoma / S.M. Dong [et al.] // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. - 2002. - Vol. 11. - Issue 1. - P. 3-6.
9. Detection of HPV 16 and HPV 18 DNA in the blood of patients with cervical cancer / Kay P. [et al.] // Journal of Medical Virology. - 2005. - Vol. 75. - Issue 3. - P. 435-439 - doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.20294>
10. Detection of human papillomavirus types 16 and 18 mRNA in peripheral blood of advanced cervical cancer patients and its association with prognosis / C.J. Tseng [et al.] // Journal of Clinical Oncology. - 1999. - Vol. 17. - Issue 5. - P. 1391-1396.
11. Detection of human papillomavirus DNA in breast cancer of patients with cervical cancer history / A. [et al.] Widschwendter // Journal of Clinical Virology. - 2004. - Vol. 31. - Issue 4. - P. 292-297. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.06.009>
12. Drennan M. What is 'Sterile Blood'? / M. Drennan // British Medical Journal. - 1942. - Vol.2. - P. 526. - doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4269.526>
13. Evolution of human papillomavirus type 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups / C.K. Ong [et al.] // Journal of Virology. - 1993. - Vol. 67. - Issue 11. - P. 6424-6431.
14. HPV DNA in plasma of patients with cervical carcinoma / N. Sathish [et al.] // Journal of Clinical Virology. - 2004. - Vol. 31. - Issue 3. - P. 204-209. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.03.013>
15. Human papillomavirus DNA detected in peripheral blood samples from healthy Australian male blood donors / A.C. Chen [et al.] // Journal of Medical Virology. - 2009. - Vol. 81. - Issue 10. - P. 1792-1796. - doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.21592>
16. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia / C.E. Cocuzza [et al.] // PLoS ONE. - 2017. - Vol. 12. - Issue 11. - e0188592. - doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188592>
17. Human papillomavirus DNA detection in plasma and cervical samples of women with a recent history of low grade or precancerous cervical dysplasia / C.E. Cocuzza [et al.] // PLoS ONE. - 2017. - Vol. 12. - Issue 11. - e0188592. - doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188592>
18. Human papillomavirus DNA in plasma of patients with cervical cancer / W. Pornthanakasem [et al.] // BMC Cancer. - 2001. - Vol. 1:2. - doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2407-1-2>
19. Human papillomavirus DNA in sera of cervical cancer patients as tumor marker / A. Widschwendter [et al.] // Cancer Letter. - 2003. - Vol.202. - Issue 2. - P. 231-239. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2003.09.006>
20. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide / J. M. Walboomers [et al.] // The Journal of Pathology. - 1999. - Vol. 189. - Issue 1. - P. 12-19. - doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199909\)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F)
21. Human papillomavirus proteins are found in peripheral blood and semen Cd20+ and Cd56+ cells during Hpv-16 semen infection / C. Foresta [et al.] // BMC Infectious Diseases. - 2013. - Vol. 13:593. - <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-593>
22. Identification of human papillomavirus DNA sequences in peripheral blood mononuclear cells / C.C. Pao [et al.] // American Journal of Clinical Pathology. - 1991. - Vol. 95. - Issue 4. - P. 540-546.
23. Longworth M. S. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia // M.S. Longworth, L.A. Laimins // Microbiology and Molecular Biology Reviews. - 2004. - Vol. 68. - Issue 2. - P. 362-372. - doi: <http://doi.org/10.1128/MMBR.68.2.362-372.2004>
24. Longworth M.S. The Binding of Histone Deacetylases and the Integrity of Zinc Finger-Like Motifs of the E7 Protein Are Essential for the Life Cycle of Human Papillomavirus Type 31 // M.S. Longworth, L.A. Laimins // Journal of Virology. - 2004. - Vol. 78. - Issue 7. - P. 3533-3541. - doi: <https://doi.org/10.1128/JVI.78.7.3533-3541.2004>
25. Low incidence of HPV DNA in sera of pretreatment cervical cancer patients / Liu V.W. [et al.] // Gynecologic Oncology. - 2001. - Vol. 82. - Issue 2. - P. 269-272.
26. Lowy D.R. Reducing HPV-Associated Cancer Globally / D.R. Lowy, J. T. Schiller // Cancer Prevention Research. - 2012. - Vol. 5. - Issue 1. - P. 18-23. - doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-11-0542>
27. Sasagawa T. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer // T. Sasagawa, H. Takagi, S. Makinoda // Journal of Infection and Chemotherapy. - 2012. - Vol.18. - Issue 6. - P. 807-815. - doi: <https://doi.org/10.1007/s10156-012-0485-5>
28. Stanley M.A. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus / M.A. Stanley // Clinical Microbiology Reviews. - 2012. - Vol. 25. - Issue 2. - P. 215-222. - doi: <http://doi.org/10.1128/CMR.05028-11>
29. The presence of human papillomavirus type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan / H.-L. Chiou [et al.] // Cancer. - 2003. - Vol. 97. - Issue 6. - P. 1558-1563. - doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.11191>
30. Transplacental transmission of Human Papillomavirus / R.L. Rombaldi [et al.] // Virology Journal. - 2008. - Vol. 5:106. - doi: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-5-106>
31. Woodman C.B.J. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues / C.B.J. Woodman, S. I. Collins, L.S. Young // Nature Reviews Cancer. - 2007. - Vol. 7. - P. 11-22.