

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

Медицинский научно-исследовательский институт
Факультет фундаментальной медицины
Кафедра урологии и андрологии

РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ХИРУРГИИ
имени АКАДЕМИКА Б.В. ПЕТРОВСКОГО

Научно-исследовательский институт морфологии человека
имени академика А.П. Авцына

На правах рукописи

Османов Омар Асланович

**Клинико-морфологические особенности новообразований
предстательной железы при вирусных инфекциях**

Специальности: 3.1.13. Урология и андрология;
3.3.2. Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
Камалов Армаис Альбертович;
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Михалева Людмила Михайловна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Факторы риска развития РПЖ.....	16
1.2 Роль папилломавирусной инфекции в развитии РПЖ	18
1.3 Роль герпесвирусной инфекции в развитии РПЖ	28
1.4 Выводы по главе 1	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Критерии включения пациентов в исследование	34
2.2 Критерии исключения пациентов из исследования.....	35
2.3 Методы обследования пациентов.....	35
2.3.1 Методы клинического обследования пациентов	35
2.3.2 Методы лабораторного обследования пациентов	35
2.3.3 Методы инструментального обследования пациентов	36
2.3.4 Метод полимеразной цепной реакции	36
2.3.5 Патоморфологическое исследование операционного материала	38
2.3.6 Иммуногистохимическое исследование	39
2.4 ПЦР в режиме реального времени	41
2.4.1 Биологический материал для ПЦР	41
2.4.2 Выделение ДНК из образцов ткани.....	42
2.4.3 Выявление и генотипирование вирусов папилломы человека, вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, вируса герпеса 6-го типа	42
2.5 Статистическая обработка данных.....	45

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
3.1 Характеристика изучаемой выборки пациентов	47
3.2 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов с ДППЖ и РПЖ.....	51
3.3 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции	59
3.3.1 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции при ДППЖ.....	61
3.3.2 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции при РПЖ	63
3.4 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВПЧ в ткани предстательной железы.....	66
3.5 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ЭБВ в ткани предстательной железы.....	68
3.6 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ЦМВ в ткани предстательной железы.....	71
3.7 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВГ-6 в ткани предстательной железы.....	73
3.8 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВГ-6 и ЦМВ в ткани предстательной железы.....	76
3.9 Характеристика воспаления в подгруппах исследования.....	80
3.9.1 Локализация воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования	81

3.9.2 Распространенность воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования	83
3.9.3 Выраженность воспаления в подгруппах исследования	84
3.9.4 Иммуногистохимическое исследование воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	108
4.1 Роль вирусной инфекции при поражениях предстательной железы	108
4.2 Клеточный иммунитет при поражениях предстательной железы	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130
БИБЛИОГРАФИЯ.....	131

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения как в России, так и во всем мире. По данным Global Cancer, в 2020 году было зарегистрировано более 1,4 миллиона новых случаев РПЖ, а к 2040 году их число может достигнуть почти 2,9 миллионов [1]. В России РПЖ входит в тройку лидеров по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований среди мужчин [1]. В условиях увеличения продолжительности жизни актуальность поиска новых этиологических и прогностических факторов этого заболевания остается крайне высокой.

В последние годы особое внимание уделяется инфекционной теории канцерогенеза предстательной железы. Исследования показали, что хроническое воспаление, в том числе вызванное инфекционными агентами, способно индуцировать микроокружение, способствующее опухолевому росту, ангиогенезу, метастазированию и снижению эффективности противоопухолевого иммунного ответа [21, 54, 126]. В частности, герпесвирусы (ВГ-6, EBV, CMV), вирус папилломы человека (ВПЧ) и опоясывающий герпес рассматриваются как потенциальные ко-факторы развития РПЖ, персистирующие в ткани предстательной железы, способные интегрироваться в геном клетки-хозяина и запускать онкогенные каскады [15, 39, 49, 58].

Также обсуждается влияние ко-инфекций ВПЧ и вируса Эпштейн–Барр на активность интеграции вирусного генома, что может усиливать онкогенные свойства инфекции в ткани предстательной железы [15, 21, 39, 49, 50]. Хотя

результаты некоторых эпидемиологических исследований демонстрируют неоднозначные выводы относительно роли ВПЧ, не исключается его патогенетическое значение у части пациентов [37, 126].

Таким образом, выявление и количественная оценка вирусных инфекций в ткани предстательной железы представляют собой важное направление современного клинического поиска. Изучение роли вирусов в патогенезе РПЖ позволяет уточнить механизмы опухолевой трансформации, выявить потенциальные прогностические маркеры и рассмотреть вирусную нагрузку как возможную мишень для терапии и персонализированного мониторинга.

Степень разработанности темы исследования

Пространство возможной роли вирусных инфекций в патогенезе рака предстательной железы (РПЖ) активно исследуется на протяжении последних десятилетий, однако на сегодняшний день остается предметом научной дискуссии. Известно, что вирусы в целом причастны примерно к 20–25% случаев злокачественных новообразований у человека. В связи с этим не теряет актуальности вопрос, могут ли онкогенные вирусы способствовать развитию или прогрессированию РПЖ. Особое внимание уделяется изучению онковирусов, передающихся половым путем, и вирусов, вызывающих персистирующую инфекцию в урогенитальном тракте. Тем не менее, по большому числу из них отсутствует единое мнение о клинически значимой связи с РПЖ. Особенно недостаточно данных по системному сопоставлению молекулярных находок вирусов с морфологической и клинической характеристикой опухолей.

Актуальность и научная ниша работы обусловлены необходимостью объединения молекулярной диагностики вирусов, клинико-морфологической характеристики опухолевой ткани и эпидемиологических показателей. Это позволит уточнить патогенетическую значимость вирусных агентов и их потенциальную прогностическую ценность при РПЖ.

Цель исследования – определить роль герпесвирусов и вируса папилломы человека при заболеваниях предстательной железы с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить распространенность герпесвирусов и вируса папилломы человека у пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы.
2. Определить клинико-лабораторные, патоморфологические особенности доброкачественной гиперплазии предстательной железы в зависимости от наличия герпесвирусов и вируса папилломы человека.
3. Выявить клинико-лабораторные, патоморфологические особенности рака предстательной железы в зависимости от наличия герпесвирусов и вируса папилломы человека.
4. Установить наиболее значимую вирусную инфекцию в канцерогенезе предстательной железы на основании клинико-лабораторных, патоморфологических и иммуногистохимических данных.
5. Охарактеризовать состояние местного иммунитета у пациентов с доброкачественной и злокачественной опухолью предстательной железы в сравнительном аспекте.

Объект исследования

Объектом исследования являются морфологические и клинико-лабораторные изменения в предстательной железе при доброкачественных и злокачественных новообразованиях, рассматриваемые в связи с возможным влиянием вирусных инфекций и особенностями местного иммунного микроокружения.

Научная новизна

Впервые в отечественной урологической практике проведено комплексное клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование роли герпесвирусов и вируса папилломы человека в патогенезе новообразований предстательной железы.

Установлено, что вирусы герпеса человека 6-го типа, цитомегаловирус и вирус Эпштейн–Барр выявляются в ткани предстательной железы у

значительного числа пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы.

Выявлена ассоциация герпесвирусов и вируса папилломы человека с признаками более агрессивного течения рака предстательной железы, включая повышенный уровень ПСА, меньший объем предстательной железы, более высокую морфологическую стадию и степень злокачественности опухоли.

Показано, что вируссоассоциированные формы опухолей характеризуются специфическим типом воспалительного ответа и особенностями иммуногистохимического профиля.

Результаты работы позволяют рассматривать герпесвирусов и вируса папилломы человека как дополнительный фактор риска прогрессии опухолевого процесса и возможный критерий для прогностической оценки и стратификации пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая значимость работы определяется вкладом в понимание роли вирусной персистенции и особенностей иммунного микроокружения при раке предстательной железы и возможностью использования полученных данных в клинической и морфологической практике.

Теоретическая значимость заключается в углублении представлений об инфекционно-воспалительном канцерогенезе предстательной железы. С применением количественной ПЦР показаны особенности персистенции ДНК высокоонкогенных типов вируса папилломы человека и герпесвирусов в опухолевой и не опухолевой ткани предстательной железы, а также различия в частоте выявления отдельных вирусов и их сочетаний при раке и доброкачественных заболеваниях. Установлены статистически значимые связи между наличием вирусной ДНК и отдельными клинико-морфологическими характеристиками опухоли, что позволяет рассматривать вирусную персистенцию как дополнительный модифицирующий фактор опухолевого процесса. Сформированы новые представления о структурно-функциональной организации иммунного микроокружения вирус-ассоциированного рака

предстательной железы за счёт количественной оценки и сравнительного анализа клеточного инфильтрата (Т-лимфоциты CD3+, CD4+, CD8+, В-лимфоциты CD20+, CD45-позитивные клетки, CD68+ макрофаги, CD56+ и CD138+ клетки) в зависимости от степени злокачественности, стадии и вирусного статуса.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования результатов для совершенствования диагностики и стратификации риска у больных раком предстательной железы. Предложен и апробирован комплексный алгоритм, включающий мультипараметрическое МРТ с оценкой по PI-RADS v2, морфологическое и иммуногистохимическое исследование по критериям ISUP и ПЦР-детекцию ДНК ВПЧ и герпесвирусов. Показано, что учёт вирусной персистенции в сочетании с морфологическими параметрами и характеристиками клеточного инфильтрата позволяет более дифференцированно оценивать биологическое поведение опухоли и риск неблагоприятного течения. Используемые в работе методические подходы (протоколы выделения нуклеиновых кислот, панели ПЦР, стандартизированная схема количественной оценки клеточного состава инфильтрата) могут быть внедрены в практику профильных патоморфологических и молекулярно-диагностических лабораторий и использованы в последующих исследованиях, в том числе для выделения подгруппы больных с вирус-ассоциированным вариантом рака предстательной железы, требующих персонализированного наблюдения и терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проведено с использованием принципов доказательной медицины и современных методов клинического, морфологического и статистического анализа. Теоретическая база работы основана на критическом обзоре отечественной и зарубежной литературы по проблеме взаимосвязи клинико-морфологических характеристик новообразований предстательной железы с персистенцией вирусных инфекций. На основе полученных эмпирических данных разработаны обоснованные научные выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Вирусная инфекция была установлена у 47% пациентов с раком

предстательной железы и у 35,4% пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. При этом у пациентов с раком предстательной железы по сравнению с пациентами с доброкачественной гиперплазией предстательной железы чаще выявлялся цитомегаловирус (13,6% и 2,5% соответственно). Вирус герпеса человека 6-го типа был обнаружен у 20% пациентов с раком предстательной железы и ни у одного пациента с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

2. Клинико-лабораторные и инструментальные показатели существенно не отличались у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы с вирусной инфекцией и без неё. Аналогичные данные получены и у пациентов с раком предстательной железы.

3. Наиболее значимыми вирусами у пациентов с раком предстательной железы были цитомегаловирус и вирус герпеса человека 6-го типа. При наличии данных вирусов установлен более высокий уровень ПСА (в 2,1 раза выше по сравнению с пациентами без вирусной инфекции) и меньший объём предстательной железы (на 23% меньше), что объясняет уменьшение клинических проявлений (на 34%) со стороны нижних мочевыводящих путей. У пациентов с вирусной инфекцией диагностированы более распространённые формы рака предстательной железы (pT3a) с более высокими значениями второго паттерна по шкале Глисона по сравнению с пациентами с раком предстательной железы без вирусной инфекции.

4. Для пациентов с раком предстательной железы и наличием вирусной инфекции характерны перигландулярная мультифокальная локализация воспалительного инфильтрата в предстательной железе, а также тяжёлая степень выраженности воспаления. Т-лимфоциты представлены в большей степени при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с вирусной инфекцией, а также при раке предстательной железы без вирусной инфекции (CD3, CD4). При оценке ИГХ-реакции с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CD8) отмечены высокие показатели экспрессии при раке и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с вирусами при одновременном снижении

уровня при раке предстательной железы без вирусов. Отмечено возрастающее значение уровня В-лимфоцитов (CD20) в предстательной железе при раке как при наличии, так и при отсутствии вирусов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов научной работы базируется на оптимальной для данного исследования объеме выборки пациентов, современных методах диагностики, проведении самих исследований на экспертном уровне.

Результаты исследования доложены и обсуждены в виде докладов на конференциях:

1. Междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Endourocenter meeting-2021», Санкт-Петербург, 2021.
2. XXII Конгресс Российского Общества Урологов, Москва, 2022.
3. II Всероссийская урологическая конференция молодых ученых, Москва, 2022.
4. XIX Конгресс «Мужское здоровье», Сочи, 2023.
5. 6-я научно-практическая конференция урологов Северо-Западного Федерального округа, Санкт-Петербург, 2023.
6. XXIII Конгресс Российского Общества Урологов, Казань, 2023.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МНОИ МГУ имени М. В. Ломоносова.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу урологического и патологоанатомического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 31 имени академика Г. М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы».

Личный вклад автора

Личный вклад автора определяется его непосредственным участием на всех этапах планирования, подготовки и проведения исследования. Соискателем самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, разработан его дизайн, определены критерии включения и исключения пациентов, а также

разработаны протоколы клинико-лабораторного, инструментального и морфологического обследования. Автором лично осуществлён систематизированный поиск и критический анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых проблеме взаимосвязи онкоурологических заболеваний с персистирующими вирусными инфекциями, на основании чего обоснована актуальность исследования и определены ключевые направления научного поиска.

Результаты исследования представлены в докладах на профильных конференциях и научных публикациях, выполненных в соавторстве с другими исследователями. В данных совместных работах отражены собственные концептуальные подходы автора, элементы методологии и полученные им результаты. Во всех публикациях по теме диссертации изложены оригинальные данные, полученные соискателем самостоятельно. При подготовке главы 1 диссертации были использованы материалы обзора [3] в котором проанализированы эпидемиологические аспекты рака предстательной железы, роль ВПЧ и герпесвирусов в опухолевой трансформации, а также ключевые экспериментальные и клинические данные о вирус-ассоциированном канцерогенезе; авторству соискателя принадлежат фрагменты, касающиеся формулировки концепции вирусного канцерогенеза предстательной железы, отбора и интерпретации клинических исследований, а также разделы, посвящённые современным представлениям о многофакторной природе рака предстательной железы.

Результаты исследований [16] и [6] были использованы автором при подготовке глав 2 и 3 диссертации, а также легли в основу обоснования положений, выносимых на защиту, о предполагаемой связи ВГ-6 и ЦМВ с раком предстательной железы. Авторству соискателя в данных работах принадлежат разделы, связанные с постановкой цели и задач, описанием дизайна исследования, статистической обработкой данных и обсуждением клинико-морфологических особенностей ДППЖ и РПЖ в контексте вирусной нагрузки.

В статье [4], которая составила основу главы 3, авторству соискателя принадлежат разделы, касающиеся формирования выборки, проведения

ПЦР-исследования, анализа частоты и спектра вирусной инфекции и их интерпретации в контексте литературы.

Результаты морфологического и иммуногистохимического анализа воспалительного ответа, полученные в диссертации, нашли отражение в статьях [12] и [13]. В обеих работах соискателю принадлежат разделы, связанные с формированием подгрупп, морфологической и иммуногистохимической оценкой, статистическим анализом и обсуждением клинико-патогенетического значения выявленных изменений.

Согласно разработанным критериям, автором самостоятельно организовано и проведено клинико-урологическое обследование, реализация диагностических, лечебных и профилактических мероприятий в рамках протокола исследования, сформирована и верифицирована электронная база данных пациентов с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы, обеспечено кодирование информации. Лично выполнена статистическая обработка результатов с использованием специализированного программного обеспечения (Microsoft 365, STATISTICA, Jamovi и др.) и их интерпретация с сопоставлением с данными литературы.

Автор принимал непосредственное участие в выполнении молекулярно-биологических исследований, включая ПЦР в режиме реального времени, а также анализировал патоморфологические и иммуногистохимические данные, направленные на оценку особенностей местного иммунного ответа. Полученные материалы подвергнуты статистической обработке и интерпретации лично автором.

Все основные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором самостоятельно на основании выполненных им клинических, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Автором лично разработаны и научно обоснованы выводы и практические рекомендации, предложены критерии оценки вирусной нагрузки и особенностей иммунного микроокружения опухоли, а также рассмотрены возможности их применения в клинической практике. Все разделы диссертации, включая обзор литературы, описание материалов и методов,

результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы и практические рекомендации, выполнены автором самостоятельно. Автором осуществлены подбор и систематизация иллюстративного материала, составление таблиц и графического сопровождения, а также оформление диссертационной.

Публикации по теме диссертации

Результаты исследования отражены в 6 статьях, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности и отрасли наук.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин, занимая пятое место среди причин смертности от рака и второе по распространенности среди солидных опухолей [24]. В мире ежегодно диагностируют около 1 276 000 новых случаев РПЖ, а 359 000 мужчин ежегодно погибают от этого заболевания (Рисунок 1). По прогнозам последних исследований в 2030 году количество заболевших РПЖ в мире составит 2,3 млн, а число смертельных исходов от него – порядка 740 тысяч [21], а к 2040 году количество новых случаев, выявляемых ежегодно, приблизится к 2,9 млн [126].

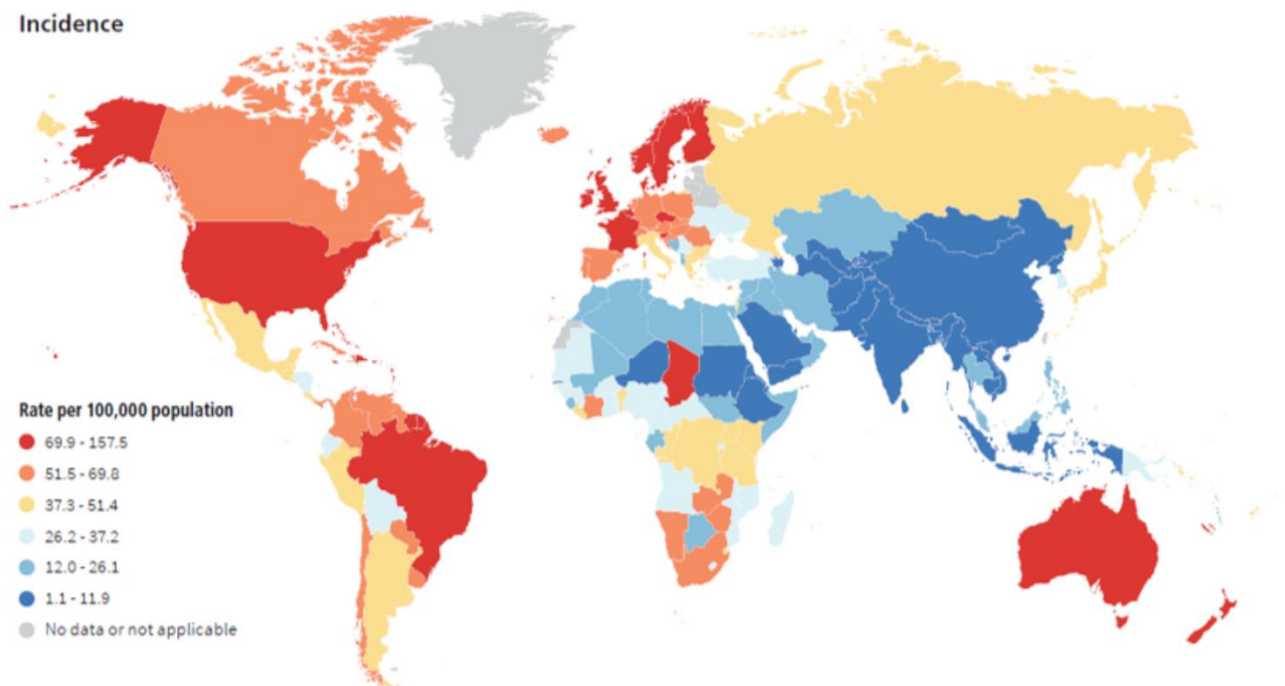


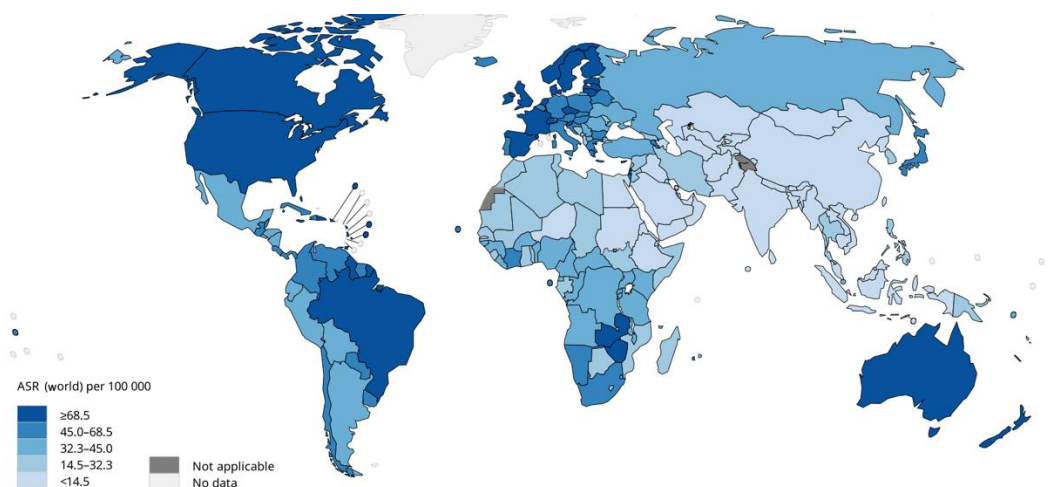
Рисунок 1. Заболеваемость раком предстательной железы в мире в 2022 году [54]

Самые высокие показатели заболеваемости были обнаружены в Австралии/Новой Зеландии, Северной Америке, Западной и Северной Европе и Карибском бассейне, а самые низкие показатели – в Южной и Центральной Азии, Северной Африке, Юго-Восточной и Восточной Азии [24]. По статистике на 2019 г. в структуре онкологических заболеваний в РФ среди мужчин РПЖ находился на втором месте (15,7 %) после рака легкого (16,3 %). По данным за 2019 г. в России впервые выявлено 45 763 новых случаев РПЖ и стандартизованный показатель соответствовал 43,48 на 100 тыс. населения. Абсолютное число умерших от РПЖ в России за 2019 год составило 13205 мужчин [21]. Согласно данным Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина, в 2020 году в России было зарегистрировано около 45 000 новых случаев РПЖ, что составляет примерно 12,5% от всех случаев онкологических заболеваний среди мужчин в стране. Уровень смертности от этого заболевания в России в 2020 году составил около 14,2 случаев на 100 000 мужчин [15]. Согласно данным Lancet Commission, в ближайшие два десятилетия число людей с диагнозом «рак предстательной железы» в мире увеличится более чем в два раза – с 1,4 миллиона в 2020 году до 2,9 миллиона к 2040 году. От этого заболевания также будет умирать больше пациентов: по оценкам, к 2040 году умрут 700 000 пациентов по сравнению с 375 000 человек в 2020 год [58].

1.1 Факторы риска развития РПЖ

Рак предстательной железы довольно редко встречается у лиц до 45 лет. Заболеваемость увеличивается с возрастом, достигая максимальных показателей в возрастной группе 65–74 года, поэтому пожилой возраст является основным фактором риска развития РПЖ [39]. Предполагается, что это связано с тем, что с возрастом накапливаются последствия кумулятивных воздействий экологических

факторов с формированием клеточных повреждений, ведущих к неоплазии (Рисунок 2) [49].



ASR = стандартизированный по возрасту уровень заболеваемости

Рисунок 2. Примерная заболеваемость РПЖ, стандартизованная по возрасту (мир)

К немаловажным факторам в патогенезе РПЖ также относят: наследственность, расовая/этническая принадлежность, факторы, связанные с образом жизни (ожирение, употребление алкоголя, табакокурение, особенности питания – употребление большого количества животных жиров, уровень сывороточного тестостерона, профессиональная вредность, работа в ночные смены) [18, 47].

В патогенезе РПЖ также большое значение имеют инфекционные агенты [39]. 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 (Рисунок 3) [32, 37].

Table 1 – Summary of modifiable risk factors and protective factors for prostate cancer

Confirmed	Possible		
<i>Modifiable risk factors</i>		<i>Modifiable protective factors</i>	
Dietary	Dietary	Lifestyle factors	Lifestyle factors
Meat consumption	Sugar-sweetened beverages	-	Smoking
Dietary inflammatory index	Dairy consumption		Smokeless tobacco
Trans fatty acid intake			
Medical diseases and treatments	Medical diseases and treatments		
-	Vasectomy		
	Prostatitis		
	Obesity and metabolic syndrome		
	Periodontitis		
	Human papillomavirus-16		
	Calcium channel blocker use		
Occupational factors	Occupational factors	Medical diseases and treatments	Medical diseases and treatments
-	Agricultural workers	-	Aspirin
	Petroleum workers		Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
	Rotating night shift work		Statins
			Selenium intake
		Lifestyle factors	Lifestyle factors
		-	Physical activity
			Ejaculation frequency

Рисунок 3. Факторы риска развития РПЖ

1.2 Роль папилломавирусной инфекции в развитии РПЖ

В структуре заболеваемости с каждым годом наблюдается рост более чем в 10 раз урогенитальной папилломавирусной инфекции (ПВИ). Объясняется это тем, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является высококонтагиозной и одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем, которая выделяется у 13% населения [5, 53, 103]. По оценкам специалистов, более 80 % сексуально активных женщин и мужчин к 45 годам заражаются хотя бы одним типом ВПЧ [125]. Однако большинство из них будут вирусоносителями без каких-либо клинических последствий. У женщин 90% случаев генитальных инфекций, вызванных ВПЧ, проходят в течение двух лет [113]. ВПЧ является причиной 5% онкологических заболеваний, поражая 625 600 женщин и 69 400 мужчин ежегодно [41, 104].

Вирусы папилломы человека – ВПЧ (Human papillomavirus – ВПЧ) относятся к подгруппе А семейства паповирусов (Papovaviridae). Вирионы ВПЧ имеют сферическую форму, диаметр до 55 нм. Капсид с кубическим типом симметрии построен из 72 капсомеров. Геном представлен циклически замкнутой двухнитевой ДНК с молекулярной массой 35 мД. Изолированная ДНК обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. В составе вириона присутствуют два слоя структурных белков, обозначаемых буквой Е. Внутренние

белки, соединенные с ДНК, являются клеточными гистонами, а капсидные белки – типоспецифическими антигенами (Рисунок 4) [100].

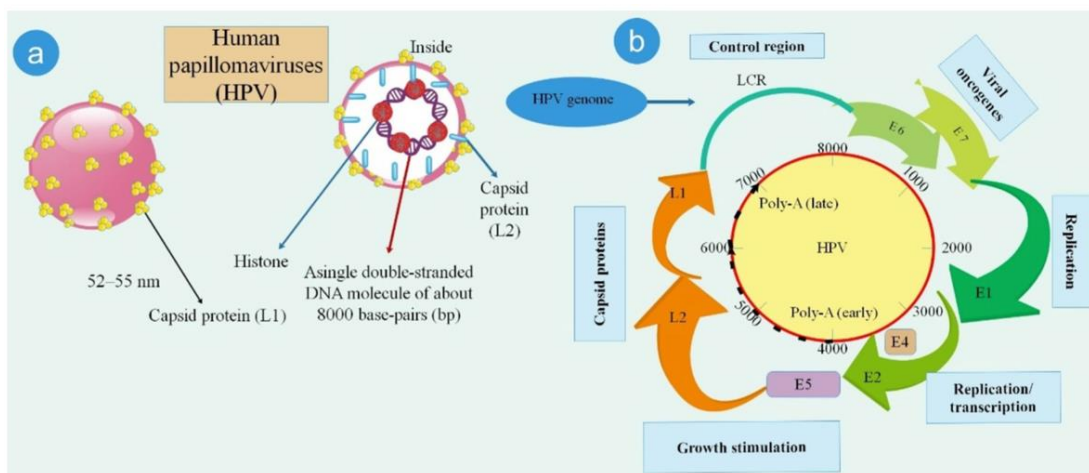


Рисунок 4. Структура и ДНК ВПЧ [87]

Различают ВПЧ высокого и низкого онкогенного риска. Среди высокоонкогенных выделяют 16 типов: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82-й. Типы высокого риска (онкогенные) могут вызывать рак шейки матки (РШМ) или тяжелые интраэпителиальные поражения (предраковые состояния) [121]. Такие потенциально опасные вирусы обнаруживают в 95–100% случаев преинвазивных и инвазивных форм РШМ. Однако только 2 типа – ВПЧ 16 и ВПЧ 18 – ответственны за возникновение более 70% случаев РШМ.

В изучении канцерогенеза, ассоциированного с ВПЧ, установлено, что при длительной вирусной нагрузке онкогенными штаммами происходит озлокачествление эпителиальных клеток (Рисунок 5). Под действием экспрессированных вирусных онкогенов *E6* и *E7* возникает инактивация супрессоров опухолевого роста *p53* и *Rb* (белок ретинобластомы). Ввиду изменения нормальных функций данных супрессоров, клетка начинает бесконтрольно делиться, что приводит к опухолеобразованию [46]. Супрессия противоопухолевых свойств данных белков зависит от активности вируса: у вирусов с высокой активностью образуемые комплексы «*E6-p53*» и «*E7-pRb*»

сохраняют стабильность, а инфицированные клетки, как правило, малигнизируются [5].

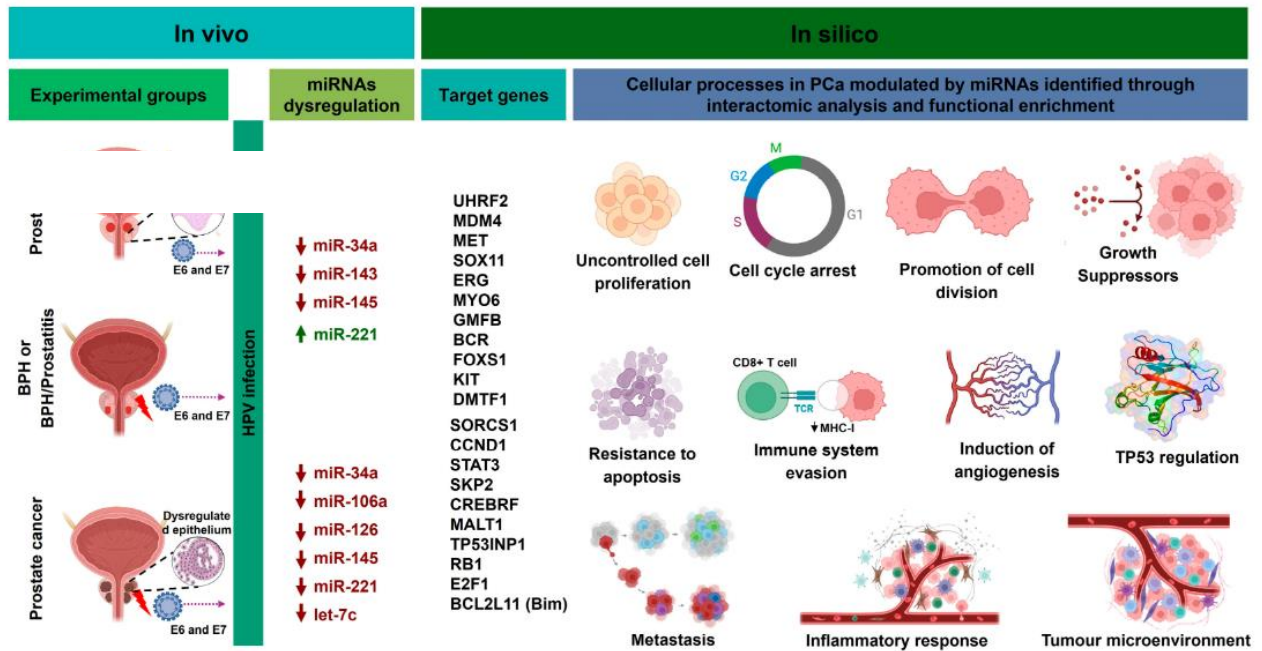


Рисунок 5. Предполагаемый механизм дисрегуляции миРНК, индуцированной ВПЧ, в доброкачественных образованиях и РПЖ, способствующий формированию онкогенной среды и влияющий на ключевые гены и клеточные процессы в прогрессии заболевания [99]

В 1990 году McNicol PJ и Dodd JG впервые идентифицировали ДНК ВПЧ в тканях предстательной железы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [95]. 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 [76, 88]. Длительное присутствие воспалительных инфильтратов приводит к постоянному **оксидативному** стрессу: избыточная продукция реактивных форм кислорода и азота вызывает повреждение ДНК, генетическую нестабильность и накопление мутаций в эпителии предстательной железы [22]. Параллельно провоспалительные цитокины (например, TNF- α , IL-6) активируют транскрипционные факторы, прежде всего NF- κ B, который усиливает экспрессию генов, обеспечивающих

выживание и неограниченную пролиферацию клеток, а также индукцию молекул (Bcl-xL, Snail-1, MMP-2/9, VEGF и др.), подавляющих апоптоз и способствующих инвазии и ангиогенезу [114, 123]. Кроме того, воспалительная среда вызывает эпигенетические изменения в клетках предстательной железы: хронический оксидативный стресс на фоне воспаления, например, приводит к гиперметилированию промотора гена *GSTP1*, лишая клетку этого антиоксидантного фермента – подобная утрата защиты от активных форм кислорода наблюдается в 70–80% случаев рака предстательной железы [55]. Постоянное воспаление перестраивает микроокружение опухоли: привлекаются опухоль-ассоциированные макрофаги и активируются стромальные клетки, которые высвобождают цитокины и факторы роста, что стимулирует неоангиогенез, ремоделирование ткани и формирование иммуносупрессивной ниши, благоприятной для роста и прогрессии опухоли [34].

Злокачественное превращение эпителиальной клетки в случае РШМ осуществляется под воздействием белковых продуктов двух генов онкогенных ВПЧ, Е6 и Е7, связывающихся с клеточными белками-супрессорами опухолевого роста p53 и RB соответственно (Рисунок 6). В результате эти клеточные белки деградируют [137]. Клетка, в которой экспрессируются указанные вирусные онкогены, утрачивает ряд важнейших функций, в частности способность к контролируемой пролиферации, апоптозу, репарации генома [138].

Ретроспективный анализ 150 случаев первичного РПЖ показал, что иммуногистохимически онкобелок Е7 ВПЧ был обнаружен в хирургически удаленной опухолевой ткани 122 (74,67 %) образцов. В работе была использована смесь моноклональных антител Cervitax, позволяющая выявлять онкобелок Е7 ВПЧ всех типов высокого онкогенного риска, а также 4 типов ВПЧ, у которых до настоящего времени онкогенный потенциал в эпителии слизистых оболочек не определен [137].

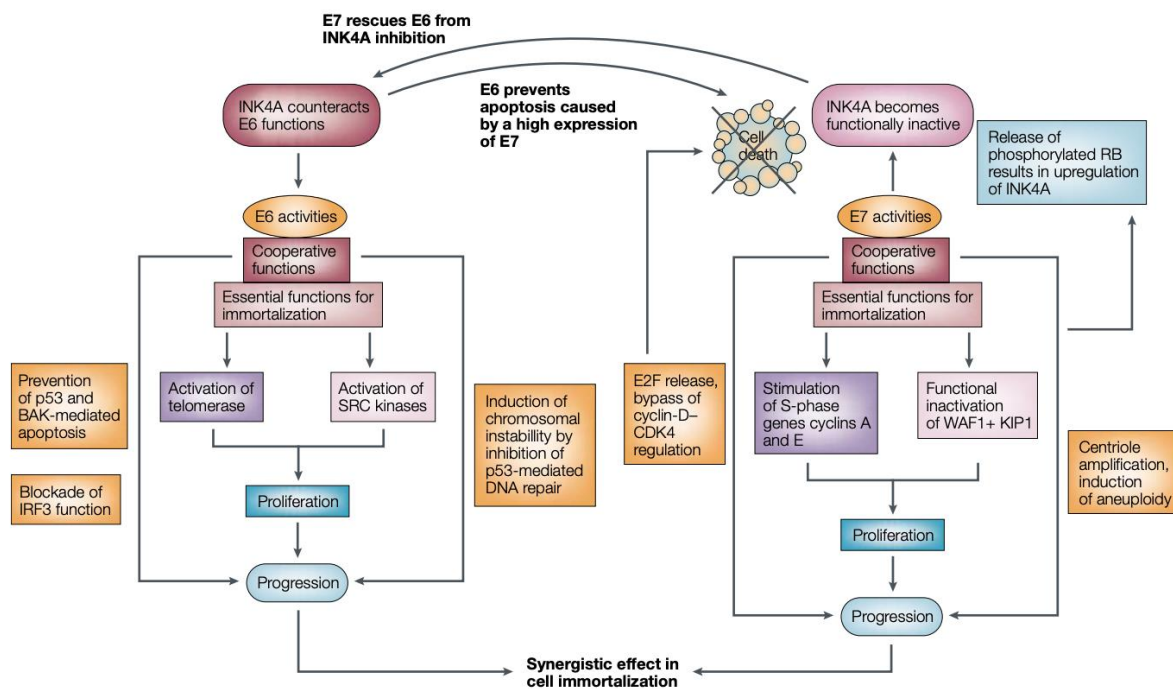


Рисунок 6. Функции онкопротеинов E6 и E7 [137]

На сегодняшний день актуальной целью многих исследований является оценка потенциальной роли вирусной этиологии рака предстательной железы. Исследователи показали, что у пациентов, которые ранее были инфицированы ВПЧ, вероятность возникновения РПЖ была на 2,321 выше по сравнению с теми, кто никогда не сталкивался с ВПЧ. Примечательно, что пациенты, у которых впервые был диагностирован хронический простатит, также чаще заболевали РПЖ [26].

Martha I. Dávila-Rodríguez et al. в 2016 году провели исследование с участием 87 пациентов с установленным диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) и РПЖ, которые подверглись генотипированию ВПЧ с помощью метода INNOLiPA для выявления 28 типов ВПЧ высокого и низкого риска [71]. Распространенность ВПЧ составила 14.9% (13/87). Инфекция ВПЧ была положительной у 19,4% (12/62) пациентов с РПЖ и у 4,0% (1/25) пациентов с ДГПЖ. Среди пациентов с карциномой предстательной железы наблюдалась более высокая частота инфицирования ВПЧ, чем среди

пациентов с ДГПЖ. Авторы пришли к выводу, что ВПЧ может повышать риск РПЖ.

Группа иранских ученых [27] в 2016 году провела исследование, в котором оценивалась частота встречаемости различных типов ВПЧ при РПЖ и ДГПЖ в провинции Керман (Иран) с помощью метода ПЦР. Результаты показали, что ДНК ВПЧ обнаружена в 20% из 200 образцов РПЖ; 80% – с типами ВПЧ высокого риска, 40% – с типами 16,18, 30% – с типами 31,33 и 10% – с типами 54. ДНК ВПЧ высокого риска обнаружена только в 2% образцов ДГПЖ. Данное исследование подтверждает роль ВПЧ высокого риска в канцерогенезе предстательной железы. В частности, ВПЧ 16 и 18 типов могут играть важную роль в развитии РПЖ. В том же году Lin Huang et al. изучали корреляцию инфекций ВПЧ 16 и 18 типов с риском РПЖ [36]. Для анализа использовались образцы тканей 75 пациентов с РПЖ и 73 пациентов с ДГПЖ. Для выявления ВПЧ 16, 18 типов в образцах применялись иммуногистохимический анализ (ИГХ) и ПЦР в сочетании с анализом обратного дот-блоттинга (RDB). С помощью ИГХ были выявлены 16 случаев ВПЧ 16, 18 типов в группе РПЖ (21,3%) и 7 наблюдений в группе ДГПЖ (9,5%). ПЦР в сочетании с анализом RDB позволила выявить 17 случаев инфекции ВПЧ 16 типа (22,6%) и 13 – ВПЧ 18 типа (17,8%), в том числе 4 – ВПЧ 16,18 тип в группе РПЖ, что значительно превышает 6 наблюдений с ВПЧ 16 (8,2%), 3 – с ВПЧ 18 (4,1%) и отсутствие положительных результатов ВПЧ 16,18 в группе ДГПЖ ($P = 0,001$). Авторами обнаружено, что риск ВПЧ 16,18 коррелирует с клинической стадией и оценкой по шкале Глисона РПЖ ($P < 0,05$), но не с возрастом пациента.

В 2017 году Glenn WK et al. 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 предстательной железы [63]. 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 как у пациентов с ДГПЖ, так и с РПЖ,

выявленным позднее в 9 эпизодах. ВПЧ 16 типа был определен в 15% и в 3% случаев ДГПЖ и РПЖ соответственно. ВПЧ 18 типа был обнаружен у 26% образцов предстательной железы с доброкачественной опухолью и у 16% – с раком предстательной железы. 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 предстательной железы 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 предстательной железы.

В 2018 году Medel-Flores et al. провели научную работу, целью которой являлось выявление связи между возникновением рака предстательной железы и ВПЧ у жителей Мексики [23]. Были изучены 356 парафиновых блоков от неродственных мужчин с РПЖ или ДГПЖ, при этом последние служили контрольной группой. Результаты показали, что высокоонкогенные ВПЧ были обнаружены в 37/189 (19,6%) образцах РПЖ по сравнению с 16/167 (9,6%) ДГПЖ ($p = 0,01$). Эти данные предполагают, что высокоонкогенные ВПЧ могут играть роль в развитии рака предстательной железы. ВПЧ 52 и 58 были наиболее частыми генотипами (33% и 17% соответственно), обнаруженными в изученной популяции. Койлоциты, представляющие собой патогномоничный признак инфекции, были обнаружены во всех ПЦР *in situ* ВПЧ-положительных образцах. Также ученые наблюдали повышенную экспрессию p16-INK4A в ВПЧ-положительных по сравнению с ВПЧ-отрицательными образцами, косвенно подтверждая присутствие онкопротеина E7. Эти результаты демонстрируют, что ВПЧ играет важную роль в развитии рака предстательной железы.

На базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Г.М. Волгарева и соавторы (2017 г.) методом ПЦР провели исследование операционного материала

17 больных с РПЖ после радикальной простатэктомии на наличие ВПЧ 16 типа [11]. Для лучшей сохранности ДНК были использованы криоконсервированные образцы опухолей. ДНК онкогена E7 ВПЧ-16 обнаружена в материалах у 7 больных РПЖ из 17 обследованных, в том числе во всех 5 случаях, когда ДНК была выделена из гомогенных областей РПЖ. Полученные результаты позволяют предполагать, что ВПЧ 16 типа может присутствовать в предстательных железах больных РПЖ [5]. Также данной группой авторов проведен анализ (2019 г.) тех же пациентов для выявления у них ВПЧ 18 типа. Онкоген E7 был обнаружен в 2-х клинических наблюдениях из 17. В совокупности с ранее полученными данными этот результат позволяет предполагать, что ВПЧ16 и ВПЧ18 являются канцерогенными.

По данным систематического обзора Moghoofei et al., проведенного в 2019 году, включающего 24 исследования с 5546 случаями РПЖ, выявлена значимая положительная связь между инфекцией ВПЧ и риском РПЖ (OR = 1,281; P = 0,026) [25]. Наиболее часто встречаемым генотипом ВПЧ в группе пациентов с РПЖ был генотип 16 (OR = 1,60; P <0,001). Полученные результаты подтверждают потенциальную патогенетическую связь между инфекцией ВПЧ и повышенным риском РПЖ. В 2020 году Giorgio I Russo et al. провели крупный метанализ на основе в общей сложности 6321 участников, в котором выявляли наличие ДНК или антител ВПЧ в тканях предстательной железы [75]. Результаты показали, что корреляции между ВПЧ 18 типа и РПЖ не выявлено, а ВПЧ 16 типа следует рассматривать как потенциальный фактор, который может быть связан с риском развития РПЖ.

Glenn et al. наблюдали 52 пациента с гистологически верифицированной ДГПЖ, у которых в течение 10 лет развился РПЖ. Была отмечена значительно более высокая экспрессия онкобелков ВПЧ E7 в биоптатах с ДГПЖ по сравнению с поздним биоптатами с РПЖ, который впоследствии развился у тех же пациентов. Это наблюдение предполагает, что онкогенная активность ВПЧ является ранним предиктором в большинстве случаев канцерогенеза предстательной железы [63]. Группа иранских ученых во главе с Maryam

Fatemipour et al (2021 г.) изучали влияние роли ВПЧ в развитии РПЖ. Было отобрано 116 человек (72 пациентов с РПЖ и 44 с ДППЖ контрольной группы). Уровень экспрессии генов ВПЧ (E2, E6 и E7) и клеточных генов, включая антиапоптотические медиаторы (Bcl-2 и сурвивин), были оценены белки-супрессоры опухолей (Rb и p53) и некоторые медиаторы, участвующие в резистентности и инвазивности anoikis (E-кадгерин, N-кадгерин, Twist, RTPN13 и SLUG). ВПЧ был идентифицирован в 36,1% случаев и в 15,9% контрольных образцов, кроме того, была обнаружена статистически значимая связь между наличием ВПЧ и РПЖ (OR = 1,64, 95% С.І = 0,8–1,8, значение P = 0,023). Наиболее распространены ВПЧ 16 и 18 типов. Коллеги из Ирана предполагают, что ВПЧ-инфекция может быть вовлечена в развитие метастазов РПЖ путем модуляции генов, связанных с резистентностью к аноикису [74]. Lawson et al. провели исследование, в котором рассмотрели инфекционные патогены такие как: *кишечная палочка, кутибактерии, цитомегаловирус, ВЭБ, вирус простого герпеса, ВПЧ*, полиомавирусы, микоплазмы, как возможные триггеры рака предстательной железы. Авторы утверждают, что ВПЧ является единственным патогеном с доказанной онкогенной способностью [93].

Khatami et al. оценивали связь между уровнями экспрессии генов ВПЧ с экспрессией выбранных клеточных микроРНК (miR-19a, miR-21, miR-23b, miR-34a, miR-150–5p и miR-155) и их генов-мишеней (P53, Rb, c-Myc, TIMP-1, MMP-2, MMP-9, PDCD4, Bcl-2 и Сурвивин). Выявление и генотипирование ВПЧ были выполнены на тканях 112 пациентов с РПЖ и 39 пациентов контрольной группы. Профиль экспрессии микроРНК оценивали с помощью ПЦР в реальном времени на основе SYBR Green. Ген ВПЧ был обнаружен в 28,7% (21/73) образцов ткани РПЖ и 17,94% (7/39) контрольных образцов. Не было выявлено значимой связи между наличием ВПЧ-инфекции и РПЖ (OR = 2,01, 95% ДИ = 0,8–5,68, P = 0,102). Данное исследование показало, что ВПЧ-позитивный РПЖ имеет иной профиль микроРНК по сравнению с ВПЧ-негативным РПЖ, что в свою очередь может указывать о возможной роли ВПЧ в канцерогенезе РПЖ [70].

С другой стороны, имеется ряд научных работ, утверждающих, что ВПЧ не играет роль в канцерогенезе РПЖ. Harriet et al. исследовали распространенность вирусных инфекций у больных РПЖ в Великобритании. Были протестированы 100 образцов предстательной железы на наличие ДНК ксенотропного вируса мышинного лейкоза, семейства полиомавирусов, влагалищной трихомонады и вирусов папилломы человека. В ходе проведенного исследования лишь в одном исследуемом образце выявлена слабоположительная экспрессия ДНК вируса папилломы человека 16 типа [105].

Исследовательская группа Audin et al. изучала наличие ВПЧ и полиморфизма кодона 72 p53 с помощью ПЦР и пиросеквенирования в операционном материале 96 пациентов после оперативного лечения по поводу ДППЖ и РПЖ. В основную группу вошли 60 пациентов с РПЖ после открытой радикальной простатэктомии, в контрольную группу вошли 36 пациентов с гиперплазией предстательной железы после чреспузырной аденомэктомии. По данным ПЦР ни в одном из 36 образцов ткани из контрольной группы ДНК ВПЧ выявлена не была, в основной группе ДНК ВПЧ была положительной только в 1 из 60 образцов РПЖ (1,7%). Тип ВПЧ этого образца был идентифицирован как ВПЧ-57 [92].

Tachezy et al. (2012 г.) оценивали наличие и типы ДНК ВПЧ методом ПЦР в гистологическом материале 146 пациентов с гиперплазией предстательной железы (95) и раком предстательной железы (53). По данным исследования статистически значимых различий в распространенности ДНК ВПЧ между пациентами с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (2%) и пациентами с раком предстательной железы (2%; $P = 1,000$) отмечено не было. Исследователи пришли к выводу, что инфекция ВПЧ не связана с онкогенезом предстательной железы у мужчин [66]. Siobhan Sutcliffe et al. в 2010 году сообщили о результатах проспективного исследования роли ВПЧ серотипов 16, 18 и 31 в развитии рака предстательной железы. В основную группу вошли 616 пациентов с РПЖ, контролем были 616 пациентов без РПЖ. При тестировании пациентов на наличие антител IgG к ВПЧ типов 16, 18 и 31 статистически

значимой разницы во встречаемости указанных серотипов ВПЧ между двумя группами выявлено не было [78].

Таким образом, связь ВПЧ с РПЖ до сих пор остается под вопросом и обсуждается учеными. Для решения этой проблемы необходимы дальнейшие исследования.

1.3 Роль герпесвирусной инфекции в развитии РПЖ

Среди вирусных заболеваний по распространенности герпесвирусная инфекция занимает одно из ведущих мест, что определяется 90%-ным инфицированием ею человеческой популяции, пожизненной персистенцией вируса в организме, полиморфизмом клинических проявлений герпеса, торпидностью к существующим методам лечения [17].

В семейство *Herpesviridae* входят больше 100 идентичных или сходных по морфологии вирусов, однако только 8 инфицируют человека: ВПГ-1 и ВПГ-2 типа, вирус Зостер (вирус герпеса 3 типа), вирус Эпштейн-Барр (вирус герпеса 4 типа), цитомегаловирус (вирус герпеса 5 типа), вирус герпеса 6 типа- возбудитель внезапной экзантемы, вирус герпеса 7 типа – выявляется у пациентов с синдромом хронической усталости, ВПГ-8 причастен к возникновению саркомы Капоши. Вирусы герпеса обладают пантропизмом, т.е. поражают практически все органы и ткани. ВПГ-2, ВЭБ и ЦМВ чаще других герпесов можно обнаружить в урогенитальном тракте человека. Герпесвирусы способны достигать латентного состояния, и таким образом, обеспечивают пожизненное носительство. Это происходит за счет встраивания нуклеиновой кислоты вируса в ДНК клетки-хозяина (так называемая интеграция) или путем формирования эписомы – внехромосомной молекулы ДНК вируса, лежащей обособленно в кареоплазме или цитоплазме зараженной клетки. В таком состоянии герпесвирусы способны длительно персистировать в организме человека, но при снижении иммунной защиты происходит реактивация и активная репликация вируса. Встраиваясь в структуру ДНК, герпесвирусы могут приводить к генным поломкам в ядрах

соматических клеток, т.е. выступать в роли мутагенов, в т.ч. канцерогенов, которые в свою очередь обуславливают возникновение опухолей. Поэтому герпесвирусы связывают с рядом онкологических заболеваний и рассматривают их в качестве ко-фактора канцерогенеза [108]. Учитывая вышеуказанное обстоятельство, семейство герпесвирусов может представлять интерес для изучения в качестве возможных инициаторов канцерогенеза предстательной железы.

По данным исследования Андабекова Т.Т. и соавт. (2010 г.) РПЖ низкой степени дифференцировки наблюдался у пациентов с положительным анализом на цитомегаловирус ($p < 0,05$) [2]. Причем, у данной категории больных пятилетняя выживаемость после радикальной простатэктомии без рецидива была ниже (38,1%), по сравнению с цитомегаловирус-отрицательными мужчинами (96,3%) ($p < 0,05$). Средняя продолжительность жизни умерших пациентов с цитомегаловирусом, 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 цитомегаловирусной инфекцией является важным критерием риска рецидива заболевания, что следует учитывать при выборе пациентов с РПЖ, нуждающихся в хирургическом лечении.

В 2011 году F.Thomas et al. провели изучение серологической распространенности ВПГ-2 как этиологического агента РПЖ [60]. Авторы рассмотрели данный вопрос с точки зрения медицинской географии, основанной на национальной заболеваемости и серологической распространенности ВПГ-2 в 64 странах мира. Проведенный анализ подтвердил, что РПЖ и серологическая распространенность ВПГ-2 положительно связаны.

В 2012 году Самсонов Р.Б. и соавт. изучили 30 образцов ткани предстательной железы больных РПЖ на предмет инфицирования цитомегаловирусом (HCMV), вирусом Эпштейн-Барр (EBV), вирусом герпеса 8-го типа (HNВ8) и папилломавирусом 16-го и 18-го типов (ВПЧ) [55]. Идентификацию вирусов проводили методами ПЦР и гибридизации *in situ*.

Учеными была выявлена высокая инфицированность ткани предстательной железы вирусами. По результатам ПЦР и гибридизации *in situ* вирусная инфекция встречалась соответственно со следующей частотой: HCMV – 87 и 77%, EBV – 53 и 54%, HHV8 – 0 и 50%, ВПЧ – 0 и 23%.

В 2013 году Xiaoxiao Ge et al. провели метаанализ, в который вошли 11 исследований и 6871 пациентов. Результаты стратифицированного анализа показали, что инфекция ВПГ-2 связана с повышенным риском РПЖ, в то время как в группе ВПГ-8 никакой существенной корреляции не наблюдалось (OR = 1,106; 95% CI, 0,765–1,598). Для выявления возможного механизма, лежащего в основе вирусного канцерогенеза, и связи между герпесвирусной инфекцией и риском рака предстательной железы необходимы дальнейшие исследования на больших выборках [52].

В том же году по данным исследования Justin G Mygatt et al. было обнаружено, что инфицирование андроген-чувствительных клеток РПЖ вирусом ВПГ-8 дает способность к андроген-независимому росту [107]. Этот эффект был связан с изменением экспрессии и транскрипционной активности рецепторов андрогенов. Авторы отметили, что ВПГ-8 запускает эпителиально-мезенхимальный переход. Объединив полученные результаты необходима, дальнейшая оценка взаимосвязи между инфекциями ВПГ-8 и риском распространенного РПЖ.

В 2020 году Yao-Hsuan Tsaο et al. Провели ретроспективный анализ, в котором оценили риск РПЖ после опоясывающего герпеса [61]. В когорту исследования вошли пациенты с диагнозом опоясывающий герпес и наблюдались на предмет РПЖ с 1997 по 2013 год (n = 11 376). Среди 45 504 пациентов, включенных в выборку, у 1011 (2,22%) развился РПЖ в течение 10 лет наблюдения, у 276 (2,43%) из когорты исследования и 735 (2,15%) из сопоставимого контроля, а уровень заболеваемости составил 3,13 и 2,72 на 1000 человеко-лет соответственно. Пациенты с опоясывающим герпесом были более склонны к развитию РПЖ, чем пациенты в когорте сопоставимого контроля (HR = 1,15; 95% доверительный интервал (ДИ) = 1,00–1,32, значение P = 0,045). После

поправки на возраст и сопутствующие заболевания опоясывающий герпес был связан с повышением риска РПЖ на 1,15 (скорректированный HR = 1,15, 95% ДИ = 0,99–1,32, значение P = 0,054). Результаты данного исследования показывают, что предшествующая инфекция опоясывающего герпеса является предполагаемым маркером риска для последующего РПЖ после учета потенциальных факторов, влияющих на ситуацию.

Frank J. Jenkins et al. (2023 г.) изучали связь HHV-8 с раком предстательной железы у носителей аллели ΔG гена интерферона лямбда 4 (IFNL4- ΔG), которая часто встречается в негроидной популяции (78%) и связана с пониженной сопротивляемостью к вирусным инфекциям. В основную группу были включены 728 пациентов с генотипом IFNL4- ΔG и 813 пациентов группы контроля. Связи между HHV-8 и раком предстательной железы оценивали в многовариантных моделях безусловной логистической регрессии. По данным исследования серопозитивность по HHV-8 была выше в основной группе, чем в контрольной (11% против 6%), и эта ассоциация была ограничена носителями аллеля ΔG как у негроидов, так и у европеоидов. Таким образом был сделан вывод о том, что HHV-8 является потенциальным фактором риска рака предстательной железы у мужчин с генотипом IFNL4- ΔG [69]. J.S. Nahand et al. в 2022 г. изучали возможную роль ко-инфекции вирусом папилломы человека (ВПЧ) и вирусом Эпштейн–Барр (ВЭБ), как этиологического фактора развития рака предстательной железы (РПЖ). Исследование было проведено с участием 67 пациентов с РПЖ и 40 пациентов, составивших контрольную группу. Уровни экспрессии клеточных и вирусных факторов, участвующих в воспалении, прогрессировании опухоли и метастазировании, определялись количественно с использованием иммуноферментного анализа (ELISA) и количественного анализа полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT PCR). По данным анализа ко-инфекция ВЭБ/ВПЧ была зарегистрирована у 14,9% пациентов в основной группе и у 7,5% в контрольной группе. ВПЧ 16 и ВПЧ 18 были выявлены в 50 и 30% РПЖ, инфицированных ВПЧ/ВЭБ (n = 10), соответственно. Статистически значимой связи между РПЖ и ко-инфекцией ВПЧ/ВЭБ отмечено не было, однако в группе

РПЖ, инфицированного ВПЧ/ВЭБ, был обнаружен высокий процент интеграции генома ВПЧ (8/10; 80%), что может говорить о важной роли ВЭБ в интеграции генома ВПЧ. Кроме того, профиль экспрессии цитокинов в случаях РПЖ с ко-инфекцией ВПЧ/ВЭБ сильно отличался от профиля, при инфицировании только ВПЧ или ВЭБ. Профиль дифференциальной экспрессии позволил предположить, что ко-инфекция ВПЧ и ВЭБ может быть этиологическим фактором развития РПЖ [111].

Исследование Classon et al. показало, что наличие ЦМВ не было связано с возникновением рака предстательной железы. Однако среди пациентов с раком предстательной железы серопозитивность ЦМВ была связана с повышенным риском смертности от рака предстательной железы: 25 % серопозитивных и 18 % серонегативных пациентов с раком предстательной железы умерли от своего заболевания в течение последующего наблюдения. Эти результаты показывают, что серопозитивность по ЦМВ связана с повышенным риском смерти от рака предстательной железы, и позволяют предположить, что ЦМВ-инфекция может быть причиной смертности от рака предстательной железы [130].

Также имеется ряд литературных данных, свидетельствующих о том, что инфекции, вызванные семейством герпесвирусов (ВПГ (типы 1,2,8), ЦМВ, ЭБВ) не могут влиять на канцерогенез РПЖ [26, 27, 71].

1.4 Выводы по главе 1

На основании литературного обзора можно сделать предположение о патогенетической роли вирусных инфекций в канцерогенезе предстательной железы. Однако требуется дальнейшее изучение данной проблемы, решение которой может внести большой вклад в диагностику и профилактику рака предстательной железы. Определение корреляции между вирусной нагрузкой и стадией злокачественного процесса позволит выявить доминантные вирусы, ответственные за развитие РПЖ. Изучение этиологических аспектов и патогенеза вирусных инфекций позволит выявить группы риска, предотвратить дальнейшее

распространение путем введения профилактических мер, а также разработать методы диагностики в рамках скрининговых программ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базе Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М. В. Ломоносова, ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №31 им. Г.М. Савельевой Департамента здравоохранения города Москвы» и Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии» имени академика Б.В. Петровского.

В основу клинической части исследования включено 145 человек, госпитализированных и прооперированных с сентября 2021 года по январь 2023 года по поводу доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 8,7$ лет.

2.1 Критерии включения пациентов в исследование

С целью достижения большей достоверности полученных результатов и снижения вероятности статистических отклонений были утверждены критерии включения и исключения в исследование.

- Мужской пол;
- Возраст старше 18 лет;
- Пациенты с доброкачественным или злокачественным заболеванием предстательной железы после оперативного лечения;
- Согласие на участие в исследовании, подписанное подтвержденным письменным информированным согласием.

2.2 Критерии исключения пациентов из исследования

Для исключения возможных статистических отклонений и достижения большей достоверности полученных результатов, а также недопущения в исследование пациентов, способных скомпрометировать его ход, были сформулированы следующие критерии исключения.

Всем пациентам, соответствовавшим критериям включения и исключения было предложено участвовать в исследовании. Согласие пациента в обязательном порядке подтверждалось письменно путем подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании [19].

2.3 Методы обследования пациентов

2.3.1 Методы клинического обследования пациентов

Всем пациентам, поступающим в стационар, был собран анамнез на наличие сопутствующих заболеваний систем: сердечно-сосудистой, ЖКТ, нервной, эндокринологической. В случаях возникновения предположений в отношении наличия сопутствующих заболеваний, пациенты были консультированы профильными специалистами.

2.3.2 Методы лабораторного обследования пациентов

Всем пациентам были выполнены лабораторные исследования – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, посев мочи на микрофлору с определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам, ПСА общий, ПСА свободный, соотношение ПСА свободный / ПСА общий.

2.3.3 Методы инструментального обследования пациентов

Всем отобраннным пациентам выполнено трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) с помощью аппарата GE Healthcare Logiq E9, мультипараметрическое магнитно-резонансная томография (мпМРТ) органов малого таза с контрастным усилением, по результатам которых определялся объем предстательной железы, паренхиматозные изменения в структуре железы, участки локализации данных изменений, состояние кровотока, а также по результатам МРТ проводилась унификация выявленных изменений по системе PI-RADS v2 (Prostate Imaging-Reporting and Data System version 2).

2.3.4 Метод полимеразной цепной реакции

Для проведения ПЦР исследования была использовалась нативная ткань предстательной железы, фрагменты которой (размерами 5x5x5 мм) были отобраны в процессе патоморфологического исследования и помещены по отдельности в криопробирки с 1 мл реагента IntactRNA (Евроген, Россия) – фиксатор, предназначенный для быстрой стабилизации клеточных нуклеиновых кислот в тканях. Далее образцы были инкубированы в течение часа при комнатной температуре (согласно инструкции к реагенту), а затем были помещены в холодильник с температурой 70° градусов по Цельсию. Непосредственно перед исследованием образцы ткани размораживались, фиксатор IntactRNA удалялся с помощью механического одноканального дозатора, после чего ткань гомогенизировалась в пробирках типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл с помощью одноразовых тefлоновых пестиков. Полученный гомогенизат незамедлительно использовался для выделения ДНК.

ДНК выделялась набором реагентов ExtractDNA Blood & Cells (Евроген, Россия) согласно инструкции к набору. Выявление ДНК ВПЧ проводилось с помощью набора для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии, Россия); ДНК HSV-1 и HSV-2 проводилось с помощью набора

для ПЦР «АмплиПрайм® HSV I/HSV II» (Некст Био, Россия); ДНК ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 с помощью набора реагентов для ПЦР «АмплиПрайм® EBV/CMV/ HHV6» (Некст Био, Россия).

Проводилась количественная ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы вместе с контрольными образцами. Несмотря на это оценивалось присутствие и количество каждого из генотипов в формате «геномный эквивалент на реакцию» с известной концентрацией фрагментов вирусной ДНК. Постановка ПЦР выполнялась в стандартных прозрачных ПЦР-планшетах на 96 лунок с помощью термоциклера C1000 с оптическим модулем CFX96 Touch (Bio Rad, США), по программе температурного цикла и режима измерения флуоресценции согласно инструкциям к вышеуказанным наборам реагентов для ПЦР. Полученные прибором данные измерения уровня флуоресценции по 4-м каналам детекции обрабатывались с помощью программы CFX Manager v.3.0 (Bio Rad, США). Значение концентрации ДНК человека в образцах ДНК по фрагменту b-глобинового гена составляло не менее 1000 геномных эквивалента на реакцию, при построении калибровочной прямой коэффициент детерминации (R^2) составил не менее 0,9, показатель эффективности ПЦР по стандартным образцам – в диапазоне 0,8-1,2.

У 59 мужчин из общей выборки (40,7%) в материале предстательной железы методом ПЦР был выявлен как минимум 1 вирус: 47% пациентов с РПЖ (31 человек) и 35,4% (28 человек) с ДГПЖ. У 86 мужчин (59,3%) вирус в ткани предстательной железы отсутствовал.

На основании ПЦР-исследования пациенты были разделены на четыре подгруппы. В первую подгруппу (I) вошли пациенты с ДГПЖ без вирусной инфекции (ДГПЖ, n=51), во вторую подгруппу (II) – пациенты с ДГПЖ в сочетании с вирусной инфекцией (ДГПЖ_{вир}, n=28), в третью подгруппу (III) – 35 пациентов с РПЖ без вирусной инфекции (РПЖ) и в четвертую подгруппу (IV) – 31 пациент с РПЖ в сочетании с вирусной инфекцией (РПЖ_{вир}).

2.3.5 Патоморфологическое исследование операционного материала

У всех пациентов с гистологически верифицированным диагнозом рак предстательной железы, по результатам прижизненного патоморфологического исследования биопсийного материала, полученного трансректальной биопсией, устанавливался индекс по Глисон, группа степени злокачественности рака предстательной железы по ISUP (International Society of Urological Pathology). После удаления предстательной железы выполнялась повторная верификация диагноза по средствам патоморфологического исследования операционного материала, при исследовании устанавливались вышеописанные критерии, а также на основании этой информации всем пациентам была выставлена стадия pT по TNM.

Патолого-анатомическое исследование полученного биопсийного и операционного материала проводилось по стандартной методике. Полученный материал фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина и после гистологической проводки в автоматическом гистопротессоре Leica ASP 300 (Leica Microsystems, Германия) заливали в парафин на станции Leica EG 1150 (Leica Microsystems, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в автоматической станции Leica ST 5010 (Leica Microsystems, Германия). Микроскопическое исследование осуществляли на триокулярном микроскопе Leica DMLB (Leica Microsystems, Германия, объективы $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$) с использованием цифровой камеры Leica DFC 420 (Leica Microsystems, Германия). Захват изображений производился с помощью программного обеспечения Leica Application Suite X (LAS X; Leica Microsystems, Германия).

Нами были отобраны 15 случаев из каждой подгруппы (I–IV) исследования ($n_I = 15$; $n_{II} = 15$; $n_{III} = 15$; $n_{IV} = 15$) для оценки воспаления и местного иммунитета у пациентов с помощью гистологического и иммуногистохимического методов. Для оценки воспаления в биопсийном и операционном материале предстательной

железы, окрашенного гематоксилином и эозином была использована гистологическая классификация, предложенная Nickel et al [35].

В исследовании учитывалась анатомическая локализация (гистологический паттерн) инфильтрата: glandулярная/железистая (воспалительный инфильтрат в протоковом или железистом эпителии и/или в просвете протоков/желез), перигландулярная (воспалительные инфильтраты находятся в строме, сосредоточены вокруг протоков/желез в пределах расстояния 50 мкм), стромальная (воспалительные клетки в строме предстательной железы, которые не сосредоточены вокруг протоков/желез и находятся на расстоянии равному или более 50 мкм от них); распространенность инфильтрата (площадь ткани предстательной железы, затронутой воспалительной инфильтрацией на увеличении x100): фокальная (<10%), мультифокальная (10-50%), диффузная (>50%); grade/выраженность воспаления (плотность воспалительной инфильтрации, клетки/мм²): 1/слабая (отдельные клетки воспаления, большинство из которых разделены четкими промежутками (<100)), 2/умеренная (сливающиеся поля клеток воспаления без деструкции тканей и образования лимфоидных узелков/фолликулов (100-500)), 3/тяжелая (сливающиеся поля клеток воспаления с деструкцией тканей или образованием узелков/фолликулов (>500)). Если в одной анатомической локализации присутствовали различные степени тяжести воспаления, учитывалась наихудшая степень. Расчеты были произведены, используя среднее значение в 10 полях зрения микропрепаратов.

2.3.6 Иммуногистохимическое исследование

ИГХ-исследование проводилось с помощью иммуноштейнеров «Leica Bond-maX» (Германия), Roche Ventana BenchMark Ultra (США) с помощью антител: Roche/Ventana CONFIRMTM anti-CD3 (2GV6) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRMTM anti-CD4 (SP35) Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRMTM anti-CD8 (SP57)

Rabbit Monoclonal Primary Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD20 (L26) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD45R (MB1) Mouse Monoclonal Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD56 (MRQ-42) Rabbit Monoclonal Antibody (Ready-To-Use), Roche/Ventana CONFIRM™ anti-CD68 (KP-1) Primary Antibody (Ready-To-Use), CELL MARQUE CD138/syndecan-1 (B-A38) Mouse Monoclonal Antibody (Ready-To-Use) [7, 10].

Оценка иммунореактивности воспалительного инфильтрата в эпителии, перигландулярно и в строме сначала проводилась путем анализа микропрепаратов при увеличении $\times 100$. Дальнейший анализ включал 10 полей зрения с наибольшим количеством иммунореактивных клеток (CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-лимфоциты хелперы), CD8 (Т-цитотоксические лимфоциты), CD20 (В-лимфоциты), CD45 (общий лейкоцитарный антиген), CD56 (истинные "натуральные киллеры" (NK-клетки)), CD68 (моноциты/макрофаги), CD138 (плазматические клетки) – "горячие точки". При 400-кратном увеличении 10 выбранных полей зрения и на основании среднего значения экспрессии проводилась полуколичественная оценка: 0 (без экспрессии) – $<5\%$ иммунореактивных клеток; 1 (слабая экспрессия) – 5-20% иммунореактивных клеток; 2 (умеренная экспрессия) – 20-50% иммунореактивных клеток; 3 (сильная экспрессия) – $>50\%$ иммунореактивных клеток [84].

Статистический анализ полученных данных осуществлялся методами параметрического и непараметрического анализов с использованием пакетов программ Microsoft 365 (США), STATISTICA12 (США), Jamovi 2.5.6 (открытое программное обеспечение, open-source software). Для проверки распределения наблюдаемых величин на нормальность были использованы критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для описания тенденций непрерывных величин с нормальным распределением использовались арифметическое среднее (M) и стандартное отклонение (SD). Для описания тенденций величин с распределением, отличным от нормального, использовались медиана (Me), 1-й (Q1, 25 перцентиль) и 3-й (Q3, 75 перцентиль) квартили (Me (Q1; Q3)). Сравнение показателей в двух группах для непрерывных нормально

распределенных переменных проведено с использованием Т-критерия Стьюдента, для непрерывных переменных с распределением, отличным от нормального, с использованием U-критерия Манна-Уитни. Значимость различий между несколькими независимыми выборками оценивалась с помощью H-критерия Краскела–Уоллиса с проведением апостериорных множественных попарных сравнений методом Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера. Сравнение номинальных данных производилось с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона, Хи-квадрата с поправкой Йейтса и точного критерия Фишера, для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными использовался критерий V Крамера. Результаты считались значимыми при $p < 0,05$.

2.4 ПЦР в режиме реального времени

2.4.1 Биологический материал для ПЦР

Для проведения ПЦР исследования была использовалась нативная ткань предстательной железы, отобранная в процессе морфологического исследования морфо-патологом. Для дальнейшей предварительной фиксации и хранения, фрагменты ткани размерами 5x5x5мм были помещены по отдельности в промаркированные крио-пробирки с 1мл реагента IntactRNA (Евроген, Россия) – фиксатор, предназначенный для быстрой стабилизации клеточных нуклеиновых кислот в тканях, инкубированы в течение часа при комнатной температуре (согласно инструкции к реагенту), затем заморожены и хранились при температуре -70 градусов по Цельсию в низкотемпературном лабораторном холодильнике TSX40086V (Thermo FS, США).

Непосредственно перед исследованием образцы ткани размораживались при комнатной температуре в течение получаса, фиксатор IntactRNA удалялся с помощью механического одноканального дозатора, после чего ткань гомогенизировалась в пробирках типа «Эппендорф» объемом 1,5мл с помощью

одноразовых тефлоновых пестиков. Полученный гомогенизат незамедлительно использовался для выделения ДНК.

2.4.2 Выделение ДНК из образцов ткани

ДНК выделялась набором реагентов ExtractDNA Blood & Cells (Евроген, Россия) согласно инструкции к набору. Для этого полученный гомогенизат ткани предстательной железы в количестве 25мкл инкубировался с лизирующим раствором, включающим протеиназу К при 56 градусах по Цельсию, после лизиса ДНК осаждалась связывающим буфером и выделялась на центрифужных колонках с помощью микроцентрифуги M1324(RWD, Китай) с последующей трехкратной промывкой промывающим буфером путем серии центрифугирований. ДНК элюировалась в 100мкл элюирующего раствора, собиралась в пробирки типа Эппендорф объемом 0,5мл, помещалась на хранение в низкотемпературном холодильнике при температуре -70 градусов по Цельсию для дальнейшего исследования методом ПЦР.

2.4.3 Выявление и генотипирование вирусов папилломы человека, вирусов простого герпеса 1 и 2 типа, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр, вируса герпеса 6-го типа

Выявление ДНК ВПЧ проводилось с помощью набора для ПЦР «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Данный набор предназначен для выявления ДНК 14-ти генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) методом ПЦР в режиме реального времени с использованием гибридизационных зондов с двойной меткой флуорофор-гаситель флуоресценции, что позволяет проводить детекцию сигнала по 4-м каналам флуоресценции(Fam, Hex, Rox, Cy5) в режиме реального времени. Принцип ПЦР в данном наборе заключается в наличии специфичных для каждого из 14 генотипов ВПЧ праймеров и ДНК-зондов,

комплементарных к участкам вирусного генома. В процессе ПЦР, если нуклеотидная последовательность соответствующего генотипа вируса ВПЧ есть в образце выделенной ДНК, праймеры и ДНК зонд специфически отжигаются на ДНК-матрице. В ходе последовательных термических циклов, происходит амплификация ДНК-матрицы и разрушение меченного флуорохромом и гасителем флуоресценции ДНК-зонда, в следствие чего растет уровень флуоресценции реакционной смеси.

В ходе ПЦР реакционная смесь проходит 45 циклов амплификации. Набор содержит стандартные контрольные образцы для количественного определения вирусной ДНК в образцах и оценки количества и качества выделенной человеческой ДНК по фрагменту β -глобинового гена человека. Количество вирусной ДНК определяется путем сравнения цикла пересечения порогового уровня флуоресценции образцов (Ct) с номером цикла стандартных образцов ДНК, содержащих известное количество фрагментов вирусной ДНК и внутреннего контроля.

Внутренний контроль представляет собой фрагмент ДНК гена β -глобина человека. Выявление и количественная оценка внутреннего контроля нужна для оценки качества прохождения реакции ПЦР и качества выделения ДНК на предыдущем этапе. Для выявления количества ДНК ВПЧ и внутреннего контроля, строится калибровочная прямая. Для задач данного исследования, проводилась количественная ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы, оценивалось присутствие и количество каждого из генотипов ВПЧ в формате «геномный эквивалент на реакцию», по эндогенному внутреннему контролю оценивалось качество и количество ДНК из образцов.

Набор реагентов позволяет выявлять как свободные, так и встроенные в человеческий геном фрагменты ДНК ВПЧ, таким образом позволяя обнаружить не только свободные вирионы, воспроизводимые при размножении вируса, но и встроенные в геном клеток вирусные гены, играющие онкогенную роль.

Выявление ДНК HSV-1 и HSV-2 проводилось с помощью набора для ПЦР «АмплиПрайм® HSV I / HSV II» (Некст Био, Россия). Данный набор предназначен

для выявления суммарной ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2 типа методом ПЦР в режиме реального времени с использованием гибридизационных зондов с двойной меткой флуорофор-гаситель флуоресценции, что позволяет проводить детекцию сигнала по 2-м каналам флуоресценции (Fam, Hex) в режиме реального времени, набор содержит стандартные контрольные образцы для количественного определения вирусной ДНК в образцах. Принцип ПЦР, применяемый в данном наборе аналогичен описанному выше для «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Согласно инструкции к набору проводилась количественная ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы вместе с контрольными образцами с известной концентрацией фрагментов вирусной ДНК ВПЧ, оценивалось присутствие и количество ДНК ВПЧ1 и ВПЧ2 (суммарно) в формате «геномный эквивалент на реакцию», качество постановки ПЦР контролировалось по экзогенному внутреннему контролю.

Выявление ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейн-Барр (ВЭБ), вируса герпеса 6-го типа (ВГ-6) проводилось с помощью набора реагентов для ПЦР «АмплиПрайм® EBV / CMV / HHV6» (Некст Био, Россия). Принцип ПЦР, применяемый в данном наборе аналогичен описанному выше для «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Данный набор предназначен для отдельного выявления и количественной оценки фрагментов ДНК цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Барр (ЭБВ), вируса герпеса 6-го типа (ВГ-6), методом ПЦР в режиме реального времени с использованием гибридизационных зондов с двойной меткой флуорофор-гаситель флуоресценции, что позволяет проводить детекцию сигнала по 4-м каналам флуоресценции (Fam, Hex, Rox, Cy5) в режиме реального времени, набор содержит стандартные контрольные образцы для количественного определения вирусной ДНК в образцах и оценки количества и качества выделенной человеческой ДНК по фрагменту β -глобинового гена человека. Для проведения исследования, проводилась количественная ПЦР ДНК образцов тканей предстательной железы вместе с контрольными образцами с известной концентрацией фрагментов вирусной ДНК каждого из трех вирусов, оценивалось

присутствие и количество каждого из вирусов в формате «геномный эквивалент на реакцию», по эндогенному внутреннему контролю оценивалось качество и количество ДНК из образцов.

Постановка ПЦР проводилась в стандартных прозрачных ПЦР-планшетах на 96 лунок с помощью термоциклера C1000 с оптическим модулем CFX96 Touch (Bio Rad, США), по единой программе температурного цикла и режима измерения флуоресценции согласно инструкциям к вышеуказанным наборам реагентов для ПЦР. Программа температурного цикла включала предварительную денатурацию и активацию ДНК-полимеразы (95°C 15 минут), 5 циклов денатурация-отжиг-элонгация без измерения флуоресценции (95°C-5 секунд, 60°C-20 секунд, 72°C-15 секунд), 40 циклов денатурация-отжиг-элонгация (95°C-5 секунд, 60°C-30 секунд, 72°C-15 секунд) с измерением уровня флуоресценции в каждой лунке ПЦР-планшета каждый цикл после этапа отжига. Полученные прибором данные измерения уровня флуоресценции по 4-м каналам детекции обрабатывались с помощью программы CFX Manager v.3.0 (Bio Rad, США), с помощью которой проводилось определение порогового цикла для каждого из образцов по каждому каналу флуоресценции, построение калибровочных прямых для оценки количества выявленных фрагментов вирусной ДНК, контроля качества проведения ПЦР. Значение концентрации ДНК человека в образцах ДНК по фрагменту b-глобинового гена составляло не менее 1000 геномных эквивалента на реакцию, при построении калибровочной прямой коэффициент корреляции (R^2) составил не менее 0,9, показатель эффективности ПЦР по стандартным образцам – в диапазоне 0,8-1,2.

2.5 Статистическая обработка данных

Основная задача статистического анализа – провести оценку достоверности полученных в процессе исследования результатов. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 12 и Microsoft Excel.

Оценка соответствия распределения количественных переменных нормальному проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В случае, если хотя бы один из критериев указывал на ненормальное распределение переменных ($p < 0,05$), то распределение переменных признавалось отличным от нормального.

Для описания нормально распределенных количественных переменных использовались среднее значение и стандартное отклонение (SD). Для описания ненормально распределенных количественных переменных использовались медиана и 25 и 75 процентиля (25%-75%). Для описания качественных (номинальных) переменных использовались абсолютные значения (n) и частоты (%).

При сравнении двух групп нормально распределенных количественных переменных использовался Т-критерий Стьюдента, в то время как при сравнении двух групп ненормально распределенных количественных переменных – критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных (номинальных) переменных использовались Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса или точный критерий Фишера.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка нормальности распределения количественных переменных представлена в таблице 1. Для удобства восприятия переменные с распределением, отличным от нормального, окрашены в таблице в красный цвет.

Таблица 1.

Оценка нормальности распределения изучаемых показателей

Параметр	K-S d	p	Shapiro-Wilk W	p
Возраст	0,06	>0,20	0,98	0,06
Паттерн Глисона 1	0,45	<0,01	0,59	<0,01
Паттерн Глисона 2	0,33	<0,01	0,74	<0,01
Сумма баллов по Глисона	0,27	<0,01	0,79	<0,01
Объем предстательной железы по ТРУЗИ	0,06	>0,20	0,98	0,06
ПСА	0,53	<0,01	0,13	<0,01
Койко-день	0,21	<0,01	0,90	<0,01

3.1 Характеристика изучаемой выборки пациентов

В исследование было включено 145 пациентов у 54,5% из которых (79 человек) была ДГПЖ, а у 45,4% (66 человек) – РПЖ. Средний возраст пациентов составил 68,2 года (SD=8,7 лет), средний объем предстательной железы по результатам ТРУЗИ – 68,2 см³ (SD=20,9 см³). Медиана ПСА изучаемой нами выборки составила 5,1 нг/мл (25%-75% – 2,8-9,3 нг/мл). У большинства пациентов заболевания предстательной железы имели клинические проявления (82,1%) – чаще всего учащенное мочеиспускание (в 55,2% случаев), затрудненное

мочеиспускание (в 51,7% случаев). 48,3% пациентов отмечали ночную поллакиурию. 19,3% мужчин на дооперационном этапе имели цистостомический дренаж.

Среди сопутствующих заболеваний в исследуемой нами выборке чаще всего встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (63,4%) и заболевания желудочно-кишечного тракта (59,3%). Реже встречались заболевания нервной системы (32,4%) и эндокринной системы (25,5%). Подробная описательная характеристика изучаемой выборки пациентов представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Основные клинические, лабораторно-инструментальные и морфологические характеристики пациентов

Параметр (n=145)	Значение
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,2 \pm 8,7
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	62,0 \pm 20,9
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	5,1 (2,8-9,3)
Клинические проявления, % (n)	82,1% (119)
Учащенное мочеиспускание, % (n)	55,2% (80)
Ночная поллакиурия, % (n)	48,3% (70)
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	51,7% (75)
Наличие цистостомы, % (n)	19,3% (28)
Сопутствующие заболевания:	
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	59,3% (86)
Нервной системы, % (n)	32,4% (47)
Эндокринной системы, % (n)	25,5% (37)
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	63,4% (92)
ДГПЖ/РПЖ, % (n)	54,5% (79) / 45,4% (66)
Наличие атрофии в материале, % (n)	37,8% (37)
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)

У 40,7% пациентов общей выборки (59 мужчин) в гистологическом материале предстательной железы определялся как минимум 1 вирус. Наиболее

распространенным оказался ВЭБ, встречающийся у 18,6% пациентов (27 мужчин), вторым по распространенности был ВГ-6, определяемый у 9,0% пациентов, а третьим – ЦМВ, определяемый у 7,6%. Различные типы ВПЧ встречались в единичных случаях, однако при объединении всех типов в одну группу распространенность ВПЧ выходила на второе место и составляла 10,3%. Подробное распределение всех изучаемых вирусов в гистологическом материале общей выборки пациентов представлено в таблице 3.

Таблица 3.

**Распределение вирусов в гистологическом материале общей выборки
пациентов**

Вирус	% (n)
Наличие вирусов	40,7% (59)
ВПЧ (все типы)	10,3% (15)
ВПЧ-16	1,4% (2)
ВПЧ-18	0
ВПЧ-31	1,4% (2)
ВПЧ-33	0,7% (1)
ВПЧ-35	0,7% (1)
ВПЧ-39	1,4% (2)
ВПЧ-45	0
ВПЧ-51	0,7% (1)
ВПЧ-52	1,4% (2)
ВПЧ-56	2,1% (3)
ВПЧ-58	0,7% (1)
ВПЧ-59	0
ВПЧ-66	0,7% (1)
ВПЧ-68	0,7% (1)
Вирус герпеса 1 и 2 типов	0,7% (1)
ЦМВ	7,6% (11)
ВЭБ	18,6% (27)
Вирус герпеса человека 6 типа	9,0% (13)

Как видно из представленной таблицы, вирусы в ткани предстательной железы встречались у 59 пациентов общей выборки. При этом, если суммировать все вирусы по отдельности, получится, что вирусы выявлялись у 69 пациентов. Такое несоответствие связано с тем, что у 1 пациента мог выявляться не один, а сразу несколько вирусов, в результате чего расчет процентного отношения пациентов с наличием вирусов производится исходя из наличия хотя бы 1 вируса в ткани предстательной железы, в то время как при расчете процентного отношения пациентов с наличием конкретного вируса учитывались только вирусы каждого конкретного типа.

Графическое представление распределения вирусов представлено на рисунке 7. Из рисунка видно, что ВЭБ, ВГ-6 и ЦМВ – три самых распространенных вируса, встречающихся у пациентов с ДГПЖ и РПЖ, в то время как частота встречаемости остальных вирусов оказалась значительно ниже.

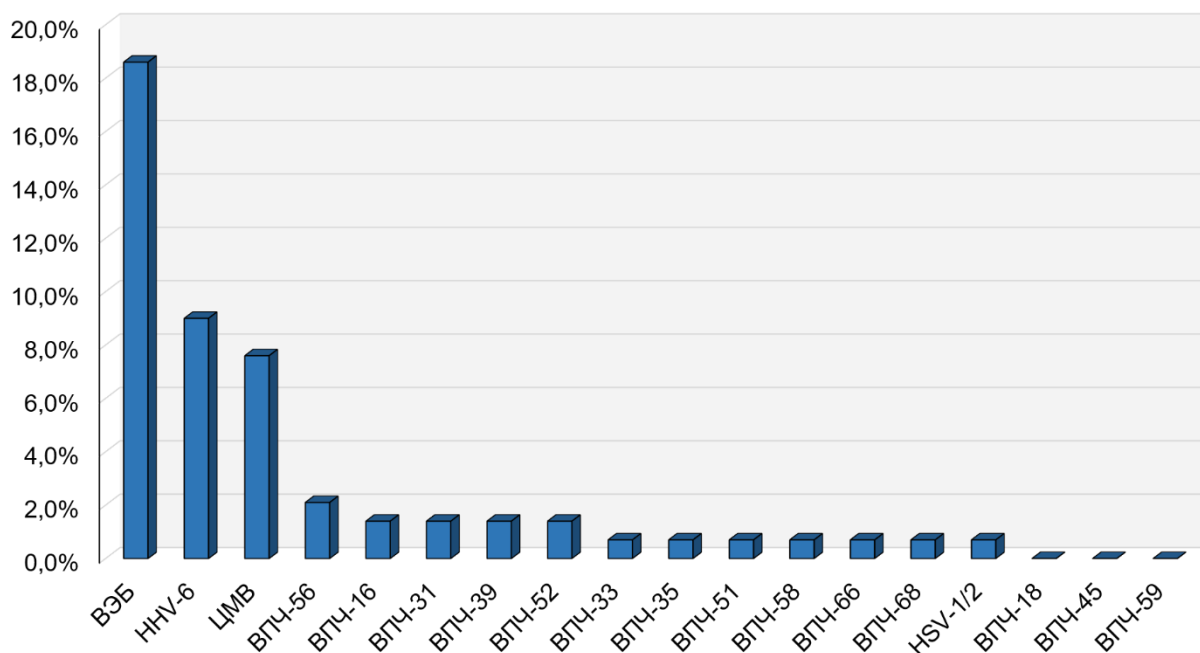


Рисунок 7. Распределение вирусов в гистологическом материале общей выборки пациентов

3.2 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов с ДГПЖ и РПЖ

На следующем этапе исследования мы провели сравнительный анализ изучаемых нами показателей в группах пациентов с ДГПЖ (n=79) и РПЖ (n=66). Средний возраст пациентов в каждой из групп оказался сопоставим (для ДГПЖ 69,0 лет и для РПЖ 67,3 года, $p=0,260$). Дополнительно было показано, что для пациентов из группы ДГПЖ был характерен меньший уровень ПСА (медиана 3,2 нг/мл для ДГПЖ и 9,1 нг/мл для РПЖ, $p<0,001$), а также больший средний объем предстательной железы по ТРУЗИ, чем для пациентов из группы РПЖ (69,2 см³ и 53,5 см³ соответственно, $p<0,001$). Соответственно, пациенты с ДГПЖ чаще имели клинические проявления заболевания, выражающиеся в наличии учащенного и затрудненного мочеиспускания, обусловленного, в первую очередь, инфравезикальной обструкцией. Помимо этого, пациенты с ДГПЖ чаще имели сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (70,9% и 54,6%, $p=0,042$) по сравнению с пациентами с РПЖ.

Учитывая объем проведенного оперативного вмешательства, пациенты с РПЖ в рамках послеоперационного периода проводили больше времени в стационаре по сравнению с пациентами с ДГПЖ, что проявлялось большим количеством койко-дней (медиана койко-дней для пациентов из группы ДГПЖ составила 6,0 дней, из группы РПЖ – 7,0 дней, $p=0,020$). После исследования гистологического материала оказалось, что у пациентов с ДГПЖ чаще наблюдаются атрофические явления в предстательной железе (65,6% и 12,0% соответственно, $p<0,001$). Подробное сравнение показателей в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ представлено в таблице 4.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Параметр	ДГПЖ n=79	РПЖ n=66	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	69,0 \pm 9,0	67,3 \pm 8,3	0,260
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	69,2 \pm 19,7	53,5 \pm 19,1	<0,001
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	3,2 (2,0-5,1)	9,1 (6,2-15,8)	<0,001*
Клинические проявления, % (n)	91,1% (72)	71,2% (47)	0,002*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	77,2% (61)	28,8% (19)	<0,001*
Ночная поллакиурия, % (n)	45,6% (36)	51,5% (34)	0,476*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	65,8% (52)	34,9% (23)	<0,001*
Наличие цистостомы, % (n)	21,5% (17)	16,7% (11)	0,461*
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	58,2% (46)	60,6% (40)	0,772*
Нервной системы, % (n)	35,4% (28)	28,8% (19)	0,394*
Эндокринной системы, % (n)	25,3% (20)	25,8% (17)	0,952*
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	70,9% (56)	54,6% (36)	0,042*
Наличие атрофии в материале, % (n)	65,6% (31)	12,0% (6)	<0,001*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,020
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона			

Графическое представление полученных данных показано на рисунке 8.

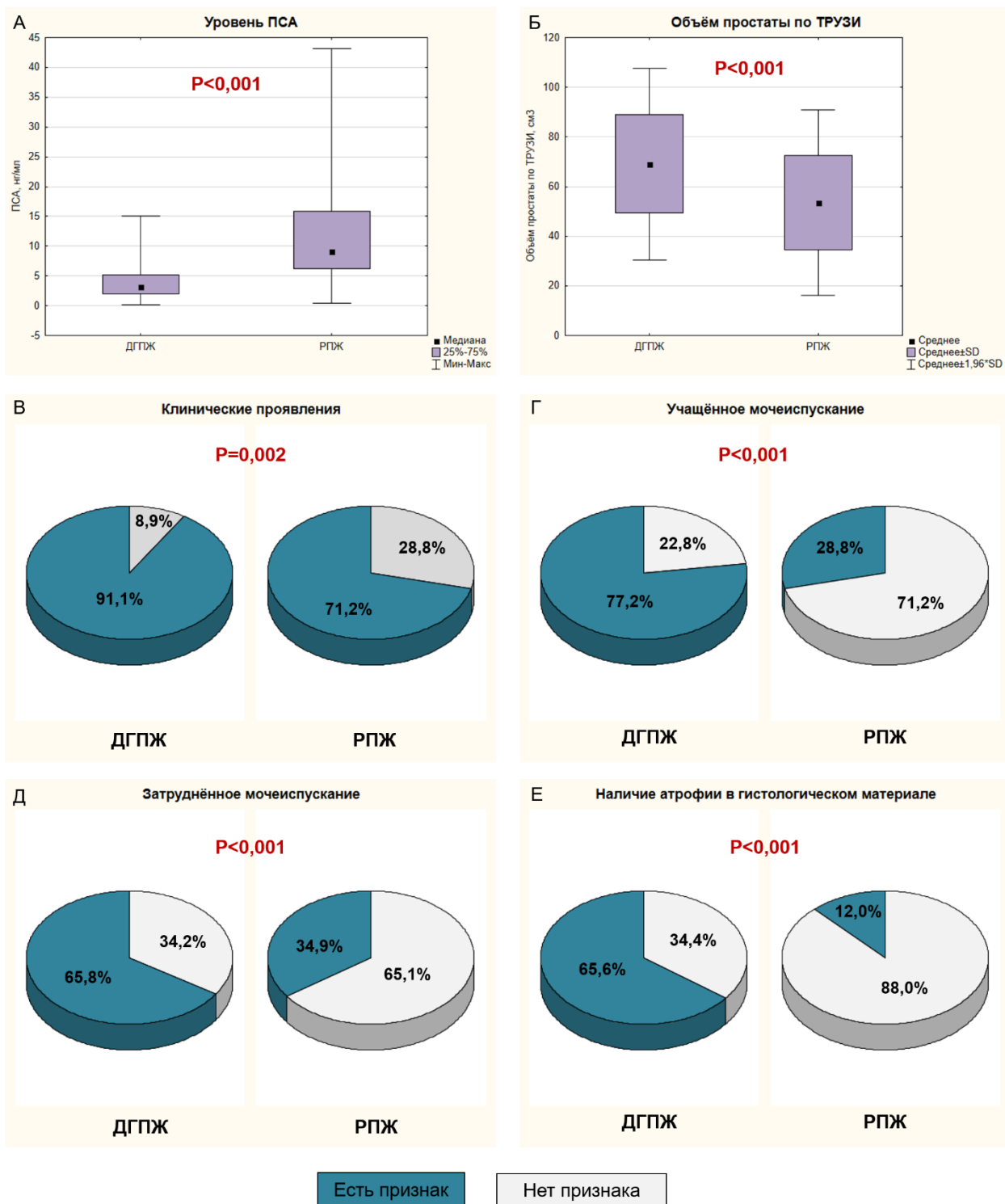


Рисунок 8. Сравнение показателей в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ: А – уровень ПСА; Б – объем предстательной железы по ТРУЗИ; В – клинические проявления; Г – учащенное мочеиспускание; Д – затрудненное мочеиспускание; Е – наличие атрофии в гистологическом материале

Распределение вирусов в гистологическом материале пациентов с ДГПЖ и РПЖ представлено в таблице 5. Вирусы чаще встречались среди пациентов с РПЖ (47,0%) по сравнению с пациентами с ДГПЖ (35,4%), однако данные различия оказались статистически незначимыми ($p=0,159$). Из представленной таблицы видно, что среди пациентов с ДГПЖ чаще всего встречались ВПЧ (16,5%) и ВЭБ (16,5%). Распределение ВПЧ по подтипам оказалось единичным, то есть распространенность каждого отдельного подтипа не превышала 2,6%.

Среди пациентов с РПЖ чаще всего встречались 3 вируса – ЦМВ (13,6% случаев), ВЭБ (21,2% случаев) и ВГ-6 (19,7% случаев). Отличительной особенностью стало то, что ВГ-6 не встречался ни у одного пациента с ДГПЖ и был характерен именно для РПЖ. Аналогичная закономерность наблюдалась для ЦМВ, который обнаруживался всего у 2-х пациентов с ДГПЖ (2,5%) и у 9 пациентов с РПЖ (13,6%). Подробное распределение вирусов, как было сказано выше, представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Сравнение распределения вирусов среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Вирус	ДГПЖ (n=79)	РПЖ (n=66)	p
Наличие вирусов	35,4% (28)	47,0% (31)	0,159*
ВПЧ (все типы)	16,5% (13)	3,0% (2)	0,018
ВПЧ-16	2,6% (2)	0	0,291*
ВПЧ-18	0	0	
ВПЧ-31	2,6% (2)	0	0,291*
ВПЧ-33	1,3% (1)	0	0,542*
ВПЧ-35	1,3% (1)	0	0,542*
ВПЧ-39	1,3% (1)	1,5% (1)	0,705*
ВПЧ-45	0	0	
ВПЧ-51	1,3% (1)	0	0,542*
ВПЧ-52	1,3% (1)	1,5% (1)	0,705*
ВПЧ-56	2,6% (2)	1,5% (1)	0,563*
ВПЧ-58	1,3% (1)	0	0,542*
ВПЧ-59	0	0	
ВПЧ-66	1,3% (1)	0	0,542*

ВПЧ-68	1,3% (1)	0	0,542*
HSV-1/2	0	1,5% (1)	0,455*
ЦМВ	2,5% (2)	13,6% (9)	0,027
ВЭБ	16,5% (13)	21,2% (14)	0,464*
ВГ-6	0	19,7% (13)	<0,001

Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса,
*Критерий Фишера

Как видно из представленной таблицы, вирусы в ткани предстательной железы встречались у 28 пациентов с ДГПЖ и у 31 пациента с РПЖ. При этом, если суммировать все вирусы по отдельности в группе ДГПЖ, получится, что вирусы выявлялись у 29 пациентов. Аналогично, если суммировать все вирусы по отдельности в группе РПЖ, получится, что вирусы выявлялись у 42 пациентов. Такое несоответствие связано с тем, что у 1 пациента мог выявляться не один, а сразу несколько вирусов, в результате чего расчет процентного отношения пациентов с наличием вирусов производится исходя из наличия хотя бы 1 вируса в ткани предстательной железы, в то время как при расчете процентного отношения пациентов с наличием конкретного вируса учитывались только вирусы каждого конкретного типа. Графическое распределение различных типов вирусов у пациентов с ДГПЖ и РПЖ представлено на рисунке 9.

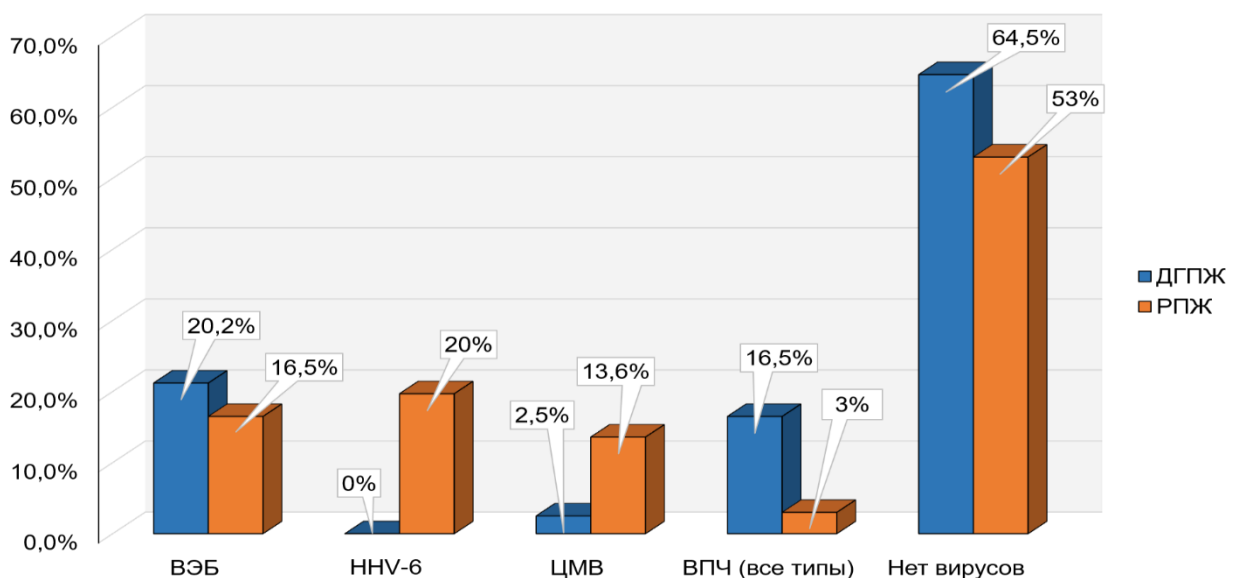


Рисунок 9. Распределение вирусов в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ

Графическое представление полученных в ходе сравнения данных представлено на рисунке 10.

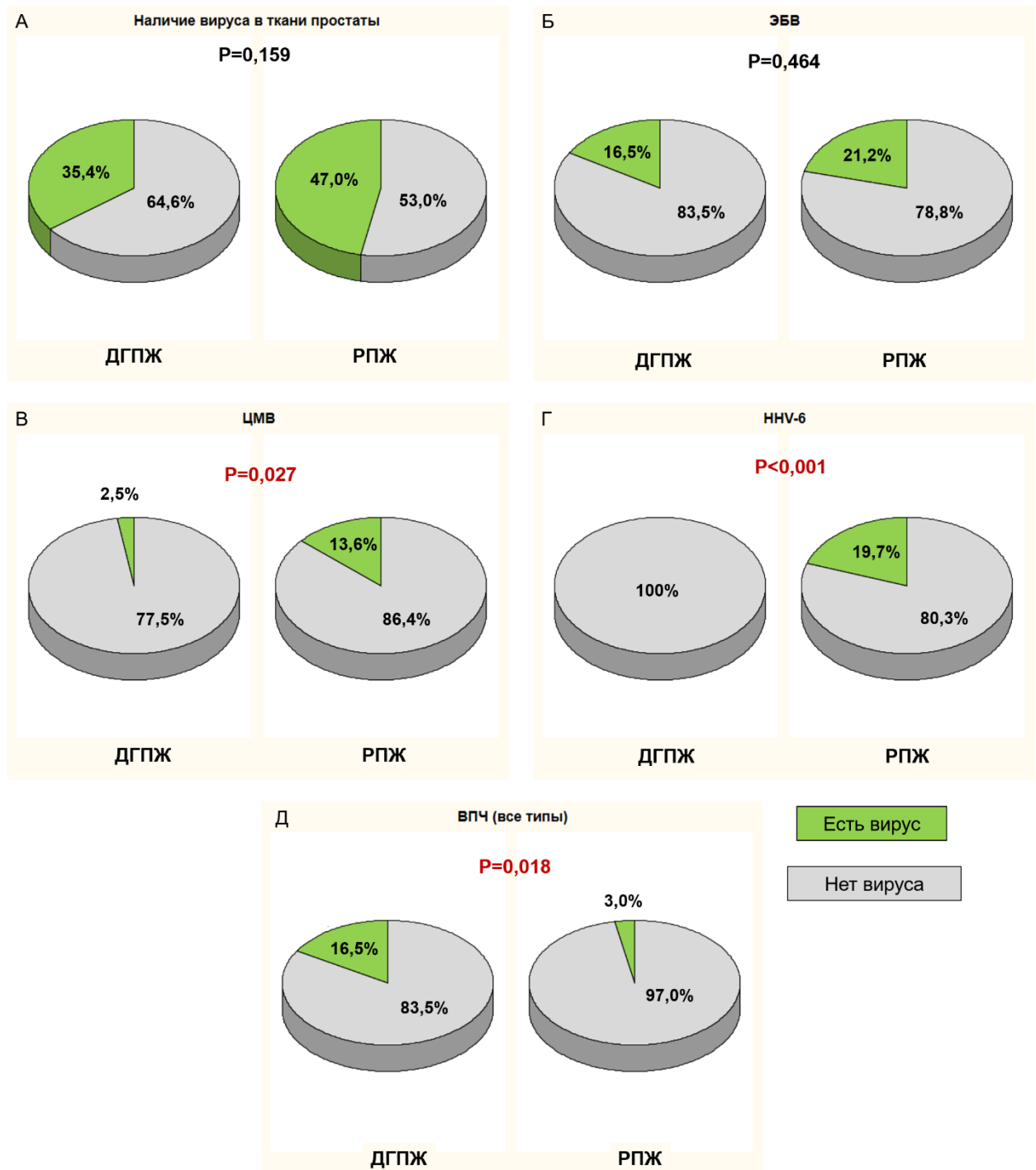


Рисунок 10. Сравнение распределения вирусов в группах пациентов с ДГПЖ и РПЖ: А – наличие вируса в ткани предстательной железы; Б – вирус Эпштейн-Барр (ЭБВ); В – цитомегаловирус (ЦМВ); Г – вирус герпеса человека 6 типа (ВГ-6); Д – вирус папилломы человека (ВПЧ)

При сравнении распределения вирусов в двух группах оказалось, что ВПЧ, ЦМВ и ВГ-6 статистически значимо отличаются у пациентов с ДГПЖ и РПЖ, в то время как для остальных вирусов, в том числе ВЭБ различия оказались статистически незначимыми. ВПЧ оказался более характерен для пациентов с ДГПЖ: среди пациентов с ДГПЖ он встречался в 16,5% случаев, среди пациентов с РПЖ – в 3% случаев ($p=0,018$). ЦМВ был более распространен среди пациентов с РПЖ: среди пациентов с ДГПЖ он встречался в 2,5% случаев, среди пациентов с РПЖ – в 13,6% случаев ($p=0,027$). ВГ-6 был обнаружен только у пациентов с РПЖ в 19,7% случаев и не выявлялся у пациентов с ДГПЖ ($p<0,001$).

На следующем этапе нашей работы мы сделали аналогичное сравнение основных изучаемых параметров в зависимости от наличия или отсутствия вирусов в ткани предстательной железы. В таблице 6 представлены результаты сравнения пациентов с ДГПЖ ($n=51$) и РПЖ ($n=35$) без вирусной нагрузки. Результаты оказались аналогичными тем, которые были получены при предыдущем анализе в общей выборке. Средний возраст пациентов в каждой из групп оказался сопоставим (для ДГПЖ 68,8 лет и для РПЖ 66,0 лет, $p=0,144$).

Для пациентов из группы ДГПЖ без вирусной нагрузки был характерен меньший уровень ПСА (медиана 3,1 нг/мл для ДГПЖ и 8,6 нг/мл для РПЖ, $p<0,001$), а также больший средний объем предстательной железы по ТРУЗИ, чем для пациентов из группы РПЖ (67,2 см³ и 57,6 см³ соответственно, $p=0,021$). Соответственно, пациенты с ДГПЖ чаще имели клинические проявления заболевания, выражающиеся в наличии учащенного и затрудненного мочеиспускания, обусловленного, в первую очередь, инфравезикальной обструкцией. Соматический статус пациентов оказался одинаковым. После исследования гистологического материала оказалось, что у пациентов с ДГПЖ без вирусной нагрузки чаще наблюдаются атрофические явления в предстательной железе по сравнению с пациентами с РПЖ без вирусной нагрузки (63,6% и 12,0% соответственно, $p<0,001$) (Таблица 6).

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с ДГПЖ и РПЖ без вирусной нагрузки

Параметр	ДГПЖ (n=51)	РПЖ (n=35)	p
Возраст, лет, среднее ± SD	68,8±9,7	66,0±7,5	0,144
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее ± SD	67,2±17,8	57,6±19,8	0,021
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	3,1 (1,5-5,1)	8,6 (5,3-12,2)	<0,001
Клинические проявления, % (n)	94,1% (48)	77,1% (27)	0,024
Учащенное мочеиспускание, % (n)	80,4% (41)	22,9% (8)	<0,001*
Ночная поллакиурия, % (n)	41,2% (21)	45,7% (16)	0,676*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	68,6% (35)	31,4% (11)	<0,001*
Наличие цистостомы, % (n)	21,6% (11)	25,7% (9)	0,851
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	62,8% (32)	62,9% (22)	0,992*
Нервной системы, % (n)	41,2% (21)	31,4% (11)	0,358*
Эндокринной системы, % (n)	27,5% (14)	25,7% (9)	0,945
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	70,6% (36)	57,1% (20)	0,199*
Наличие атрофии в материале, % (n)	63,6% (21)	12,0% (3)	<0,001*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	5,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,246

В таблице 7 представлены результаты сравнения пациентов с ДГПЖ (n=28) и РПЖ (n=31) с вирусной нагрузкой. Результаты соответствовали полученным ранее: для пациентов с ДГПЖ был характерен меньший уровень ПСА (медиана 3,3 нг/мл для ДГПЖ и 9,8 нг/мл для РПЖ, p<0,001), больший объем предстательной железы (72,8 см³ и 48,8 см³ соответственно, p<0,001), а также чаще возникающие эпизоды учащенного мочеиспускания (71,4% для ДГПЖ и 35,5% для РПЖ, p=0,006). Атрофические изменения были также характерны для пациентов с ДГПЖ: 66,7% для ДГПЖ и 12,0% для РПЖ (p<0,001).

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с ДГПЖ и РПЖ с вирусной нагрузкой

Параметр	ДГПЖ (n=28)	РПЖ (n=31)	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	69,2 \pm 7,7	68,9 \pm 9,0	0,677
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	72,8 \pm 22,7	48,8 \pm 17,3	<0,001
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	3,3 (2,5-5,3)	9,8 (7,0-18,9)	<0,001
Клинические проявления, % (n)	85,7% (24)	64,5% (20)	0,117
Учащенное мочеиспускание, % (n)	71,4% (20)	35,5% (11)	0,006*
Ночная поллакиурия, % (n)	53,6% (15)	58,1% (18)	0,729*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	60,7% (17)	38,7% (12)	0,091*
Наличие цистостомы, % (n)	21,4% (6)	6,5% (2)	0,097*
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	50,0% (14)	58,1% (18)	0,535*
Нервной системы, % (n)	25,0% (7)	25,8% (8)	0,819
Эндокринной системы, % (n)	21,4% (6)	25,8% (8)	0,930
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	71,4% (20)	51,6% (16)	0,119*
Наличие атрофии в материале, % (n)	66,7% (10)	12,0% (3)	<0,001*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,059

3.3 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции

На следующем этапе исследования мы оценили как взаимосвязаны изучаемые нами клинические, лабораторные и морфологические параметры в общей выборке пациентов в зависимости от наличия или отсутствия вируса в ткани предстательной железы. Для этого все пациенты были разделены на 2 группы – в 1-ую группу вошли 86 мужчин с отсутствием вируса, а во вторую 59

мужчин с наличием вируса в ткани предстательной железы. Результаты сравнения представлены в таблице 8.

Как видно из представленной таблицы, средний возраст пациентов в каждой группе оказался сопоставим: для пациентов с наличием вируса он составил 67,7 лет, для пациентов с отсутствием вируса – 69,0 лет ($p=0,358$). Объем предстательной железы в двух группах также оказался сопоставим (63,3 см³ для пациентов без вирусов и 60,2 см³ для пациентов с вирусами, $p=0,392$), при этом клинические проявления были более характерны для пациентов без вируса, однако различия оказались также статистически незначимыми при пограничном значении уровня значимости ($p=0,051$). Наличие атрофических изменений также не было ассоциировано с наличием или отсутствием вируса.

Таблица 8.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия вируса в ткани предстательной железы

Параметр	Нет вируса n=86	Есть вирус n=59	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	67,7 \pm 8,9	69,0 \pm 8,4	0,358
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	63,3 \pm 19,1	60,2 \pm 23,3	0,392
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	4,8 (2,3-8,9)	5,9 (3,1-13,0)	0,057
Клинические проявления, % (n)	87,2% (75)	74,6% (44)	0,051*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	57,0% (49)	52,5% (31)	0,598*
Ночная поллакиурия, % (n)	43,0% (37)	55,9% (33)	0,126*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	53,5% (46)	49,2% (29)	0,608*
Наличие цистостомы, % (n)	23,3% (20)	13,6% (8)	0,146*
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	62,8% (54)	54,2% (32)	0,303*
Нервной системы, % (n)	37,2% (32)	25,4% (15)	0,136*
Эндокринной системы, % (n)	26,7% (23)	23,7% (14)	0,682*
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	65,1% (56)	61,0% (36)	0,615*
ДГПЖ, % (n)	59,3% (51)	47,5% (28)	0,159*
РПЖ, % (n)	40,7% (35)	52,5% (31)	0,159*

Наличие атрофии в материале, % (n)	41,4% (24)	32,5% (13)	0,373*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,037
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона			

Среди пациентов с отсутствием и наличием вируса в ткани предстательной железы в равной степени встречались как ДГПЖ (59,3% и 47,5% соответственно, $p=0,159$), так и РПЖ (40,7% и 52,5%, $p=0,159$). Графическое представление распределения ДГПЖ и РПЖ в зависимости от наличия вируса в ткани предстательной железы представлено на рисунке 11. Несмотря на то, что РПЖ реже встречался при отсутствии вируса в ткани предстательной железы, различия оказались статистически незначимыми.

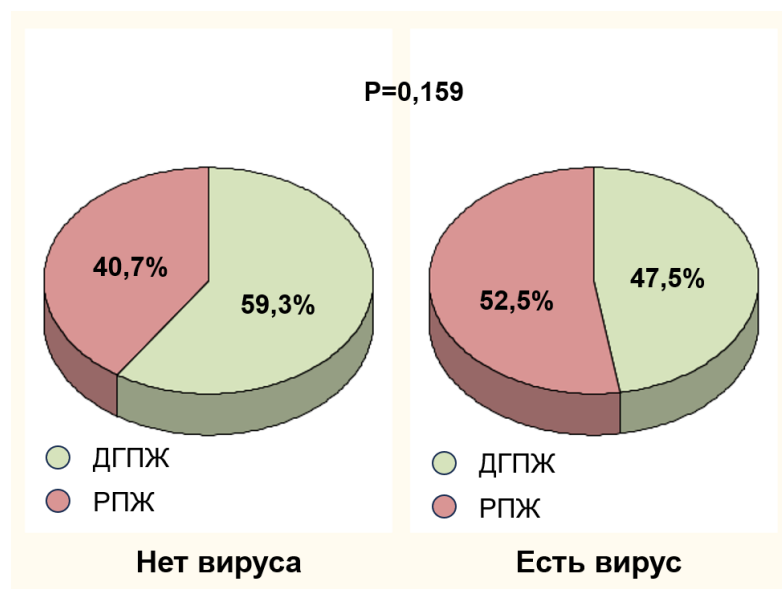


Рисунок 11. Распространенность ДГПЖ и РПЖ в зависимости от наличия вируса в ткани предстательной железы

3.3.1 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции при ДГПЖ

На следующем этапе мы провели аналогичное сравнение в группе пациентов с ДГПЖ, где за основу деления на группы было взято наличие или

отсутствие вируса в ткани предстательной железы. Результаты сравнения представлены в таблице 9.

Таблица 9

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с ДГПЖ в зависимости от наличия вируса в ткани предстательной железы

Параметр	Нет вируса n=51	Есть вирус n=28	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,8 \pm 9,7	69,2 \pm 7,7	0,862
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	67,2 \pm 17,8	72,8 \pm 22,7	0,223
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	3,1 (1,5-5,1)	3,3 (2,5-5,3)	0,440
Клинические проявления, % (n)	94,1% (48)	85,7% (24)	0,197*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	80,4% (41)	71,4% (20)	0,530
Ночная поллакиурия, % (n)	41,2% (21)	53,6% (15)	0,290*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	68,6% (35)	60,7% (17)	0,645
Наличие цистостомы, % (n)	21,6% (11)	21,4% (6)	0,756
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	62,8% (32)	50,0% (14)	0,272*
Нервной системы, % (n)	41,2% (21)	25,0% (7)	0,233
Эндокринной системы, % (n)	27,5% (14)	21,4% (6)	0,750
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	70,6% (36)	71,4% (20)	0,857
Наличие атрофии в материале, % (n)	63,6% (21)	66,7% (10)	0,903
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	5,0 (5,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	0,296
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Как видно из представленных данных, основные клинические, лабораторные и морфологические показатели в изучаемых группах у пациентов с ДГПЖ оказались сопоставимы. Полученные особенности могли быть связаны с гетерогенностью различных вирусов, некоторые из которых, как видно из рисунка 12, были представлены в единичных случаях.

Распределение вирусов в ткани предстательной железы при ДГПЖ

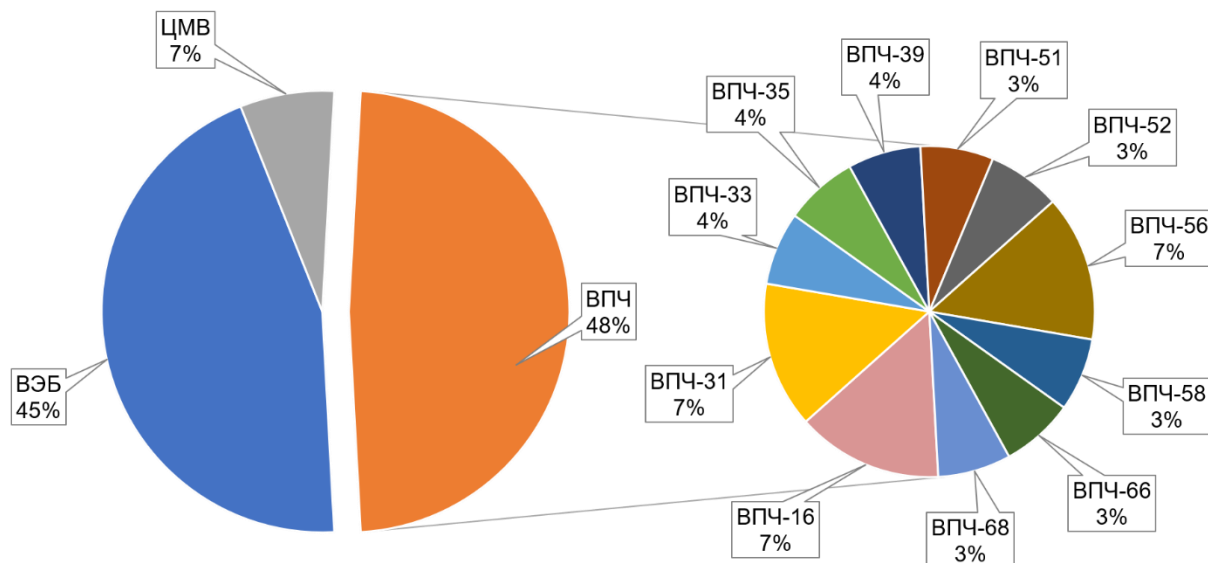


Рисунок 12. Распределение вирусов в ткани предстательной железы при ДГПЖ

3.3.2 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия вирусной инфекции при РПЖ

На следующем этапе мы провели аналогичное сравнение в группе пациентов с РПЖ, где за основу деления на группы было взято наличие или отсутствие вируса в ткани предстательной железы. Среди пациентов с РПЖ хотя бы один вирус определялся у 31 пациента, в то время как у 35 его выявлено не было. Результаты сравнения представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов с РПЖ в зависимости от наличия вируса в ткани предстательной железы

Параметр	Нет вируса n=35	Есть вирус n=31	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	66,0 \pm 7,5	68,9 \pm 9,0	0,160

Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее ± SD	57,6±19,8	48,8±17,3	0,062
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	8,6 (5,3-12,2)	9,8 (7,0-18,9)	0,104
Клинические проявления, % (n)	77,1% (27)	64,5% (20)	0,391
Учащенное мочеиспускание, % (n)	22,9% (8)	35,5% (11)	0,391
Ночная поллакиурия, % (n)	45,7% (16)	58,1% (18)	0,316*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	31,4% (11)	38,7% (12)	0,536*
Наличие цистостомы, % (n)	25,7% (9)	6,5% (2)	0,078
Сопутствующие заболевания:			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	62,9% (22)	58,1% (18)	0,691*
Нервной системы, % (n)	31,4% (11)	25,8% (8)	0,817
Эндокринной системы, % (n)	25,7% (9)	25,8% (8)	0,786
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	57,1% (20)	51,6% (16)	0,653*
Наличие атрофии в материале, % (n)	12,0% (3)	12,0% (3)	0,665*
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,759
Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,380
Сумма баллов по Глисону	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,592
Сумма баллов по Глисону			0,706
6	40,0% (14)	35,5% (11)	
7 и более	60,0% (21)	64,5% (20)	
pT			0,459*
T1a	2,9% (1)	0	
T1b	20,0% (7)	16,1% (5)	
T2b	11,4% (4)	6,5% (2)	
T2c	42,9% (15)	41,9% (13)	
T3a	2,9% (1)	16,1% (5)	
T3b	20,0% (7)	19,4% (6)	
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,093
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Как видно из представленных данных, основные клинические, лабораторные и морфологические показатели в изучаемых группах у пациентов с

РПЖ оказались сопоставимы. Так, медиана суммы баллов по Глисону среди пациентов без вируса составила 7,0 баллов, что соответствовало аналогичному показателю среди пациентов с вирусом ($p=0,592$). У 40% пациентов без вируса РПЖ советовал 6 баллам по Глисону, в то время как при наличии вируса – у 35,5%, что также оказалось статистически незначимым ($p=0,706$). Полученные особенности, как и в предыдущем сравнении могли быть связаны с гетерогенностью различных вирусов, некоторые из которых, как видно из рисунка 13, были представлены в единичных случаях.

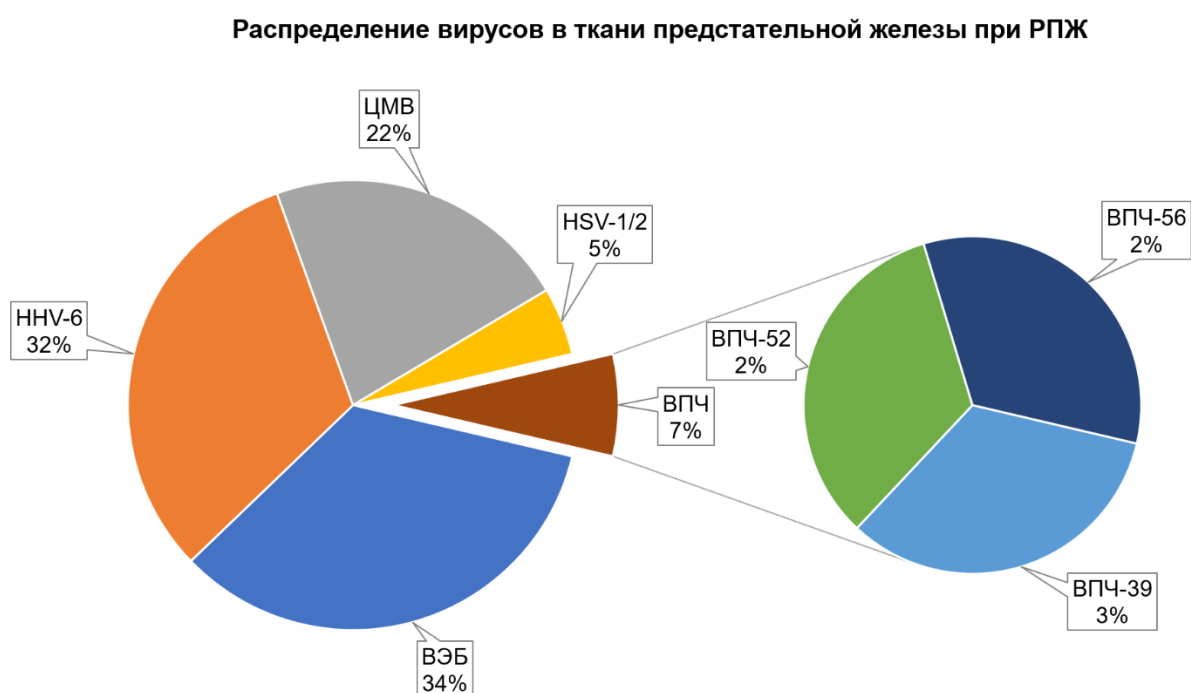


Рисунок 13. Распределение вирусов в ткани предстательной железы при РПЖ

Учитывая такую гетерогенность вирусов как у пациентов с ДГПЖ, так и у пациентов с РПЖ, на следующем этапе нашего исследования мы приняли решение выполнить анализ в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов наиболее распространенных в нашей выборке пациентов вирусов – ВПЧ, ЭБВ, ЦМВ, ВГ-6.

3.4 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВПЧ в ткани предстательной железы

На данном этапе работы нами было проведено сравнение клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВПЧ в ткани предстательной железы. ВПЧ определялся у 15 пациентов (10,3%), что было недостаточно для полноценного сравнения, что могло объяснять отсутствие статистически значимых различий по основным изучаемым нами параметрам. Подробные результаты сравнения представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия ВПЧ в ткани предстательной железы

Параметр	Нет ВПЧ n=130	Есть ВПЧ n=15	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,4 \pm 8,8	66,6 \pm 7,5	0,489
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	61,6 \pm 20,4	65,6 \pm 24,9	0,447
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	5,3 (2,8-9,4)	3,4 (2,5-6,2)	0,276
Клинические проявления, % (n)	80,0% (104)	100% (15)	0,043*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	53,1% (69)	73,3% (11)	0,222
Ночная поллакиурия, % (n)	47,7% (62)	53,3% (8)	0,888
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	48,5% (63)	80,0% (12)	0,041
Наличие цистостомы, % (n)	19,2% (25)	20,0% (3)	0,586*
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	60,0% (78)	53,3% (8)	0,826
Нервной системы, % (n)	33,9% (44)	20,0% (3)	0,218*
Эндокринной системы, % (n)	26,2% (34)	20,0% (3)	0,435*
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	62,3% (81)	73,3% (11)	0,578
Наличие атрофии в материале, % (n)	35,9% (33)	66,7% (4)	0,142*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	5,0 (5,0-6,0)	0,079
ДГПЖ, % (n)	50,8% (66)	86,7% (13)	0,018

РПЖ, % (n)	49,2% (64)	13,3% (2)	0,018
<i>Для пациентов с РПЖ</i>			
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,5 (3,0-4,0)	0,498
Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,200
Сумма баллов по Глисону	7,0 (6,0-7,0)	6,5 (6,0-7,0)	0,598
Сумма баллов по Глисону			0,617*
6	37,5% (24)	50,0% (1)	
7 и более	62,5% (40)	50,0% (1)	
pT			0,640*
T1a	1,6% (1)	0	
T1b	17,2% (11)	50,0% (1)	
T2b	9,4% (6)	0	
T2c	43,8% (28)	0	
T3a	9,4% (6)	0	
T3b	18,8% (12)	50,0% (1)	
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Единственное обнаруженное нами отличие заключалось в том, что среди пациентов без ВПЧ по сравнению с пациентами с ВПЧ чаще встречалась ДГПЖ: так при отсутствии ВПЧ ДГПЖ встречалась в 50,8% случаев, в то время как при наличии ВПЧ – в 86,7% случаев ($p=0,018$). Соответственно, аналогичные результаты были получены и для РПЖ, однако РПЖ был более характерен для пациентов без ВПЧ: при отсутствии ВПЧ РПЖ встречалась в 49,2% случаев, в то время как при наличии ВПЧ – в 13,3% случаев ($p=0,018$). Различий в характеристиках РПЖ по Глисону в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ обнаружено не было. Графическое представление полученных данных показано на рисунке 14.

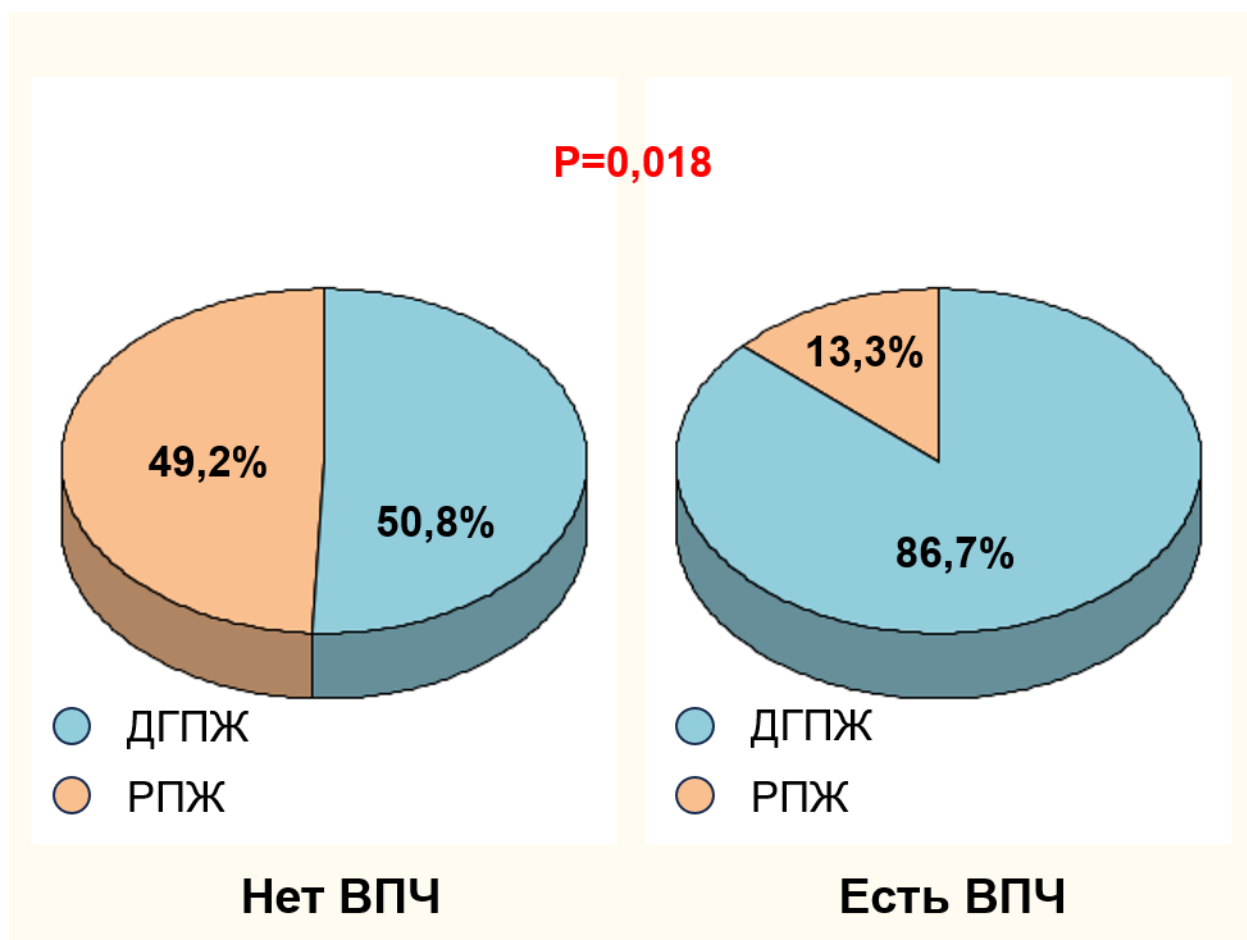


Рисунок 14. Распространенность ДГПЖ и РПЖ в зависимости от наличия ВПЧ в ткани предстательной железы

3.5 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ЭБВ в ткани предстательной железы

На следующем этапе нашей работы за основу деления пациентов на 2 группы было взято наличие или отсутствие ЭБВ в ткани предстательной железы. ЭБВ был выявлен у 27 пациентов и отсутствовал у 118. Результаты сравнения представлены в таблице 12.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия ЭБВ в ткани предстательной железы

Параметр	Нет ЭБВ n=118	Есть ЭБВ n=27	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	67,7 \pm 8,7	70,4 \pm 8,5	0,143
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	61,6 \pm 21,3	63,9 \pm 19,4	0,608
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	5,0 (2,5-9,0)	6,0 (3,1-13,0)	0,159
Клинические проявления, % (n)	85,6% (101)	66,7% (18)	0,025*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	56,8% (67)	48,2% (13)	0,416*
Ночная поллакиурия, % (n)	48,3% (57)	48,2% (13)	0,989*
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	54,2% (64)	40,7% (11)	0,206*
Наличие цистостомы, % (n)	20,3% (24)	14,8% (4)	0,699
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	61,0% (72)	51,9% (14)	0,382*
Нервной системы, % (n)	33,9% (40)	25,9% (7)	0,568
Эндокринной системы, % (n)	25,4% (30)	25,9% (7)	0,849
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	64,4% (76)	59,3% (16)	0,780
Наличие атрофии в материале, % (n)	39,2% (31)	31,6% (6)	0,723
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,009*
ДГПЖ, % (n)	55,9% (66)	48,2% (13)	0,464*
РПЖ, % (n)	44,1% (52)	51,9% (14)	0,464*
<i>Для пациентов с РПЖ</i>			
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,943
Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-4,0)	0,712
Сумма баллов по Глисонау	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,980
Сумма баллов по Глисонау			0,903
6	38,5% (20)	35,7% (5)	
7 и более	61,5% (32)	64,3% (9)	
pT			0,735*
T1a	1,9% (1)	0	
T1b	21,2% (11)	7,1% (1)	
T2b	7,7% (4)	14,3% (2)	
T2c	42,3% (22)	42,9% (6)	

Т3а	9,6% (5)	7,1% (1)	
Т3б	17,3% (9)	28,6% (4)	
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

В ходе сравнения было показано, что наличие ЭБВ было ассоциировано с более редкими клиническими проявлениями: при наличии ЭБВ клинические проявления наблюдались в 66,7% случаев, в то время как при отсутствии ЭБВ – в 85,6% случаев ($p=0,025$). Дополнительно было показано, что наличие ЭБВ было ассоциировано с большим количеством койко-дней, проведенных в стационаре: медиана 6,0 при отсутствии ЭБВ и 7,0 при наличии ЭБВ ($p=0,009$). При этом ЭБВ не был взаимосвязан с ДГПЖ или РПЖ. Так, при отсутствии ЭБВ в 55,9% случаев выявлялась ДГПЖ, в то время как при наличии – в 48,2% случаев ($p=0,464$). РПЖ при отсутствии ЭБВ выявлялся у 44,1% пациентов, а при наличии ЭБВ – в 51,9% ($p=0,464$). Графическое представление полученных данных представлено на рисунке 15.

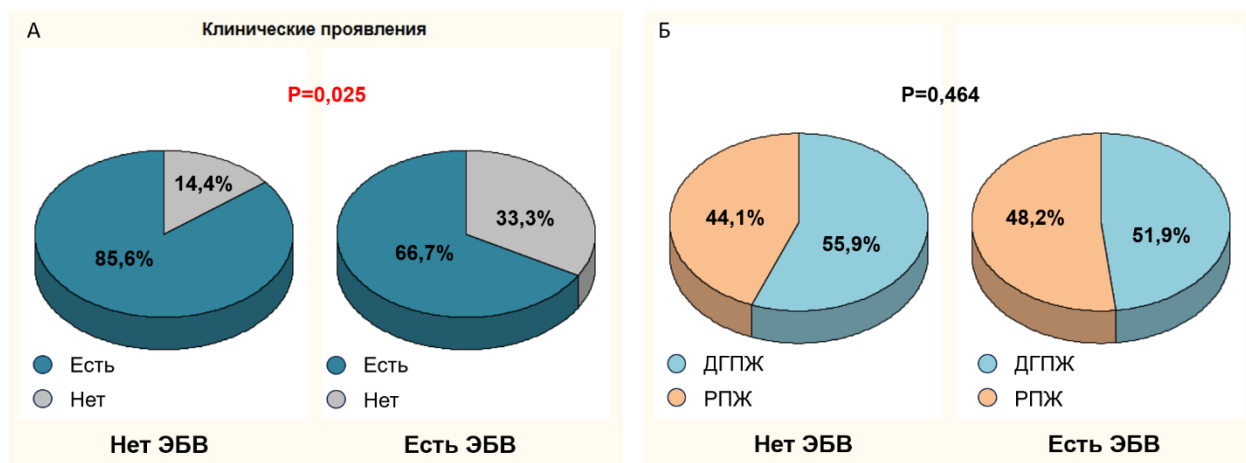


Рисунок 15. Сравнение показателей в зависимости от наличия ЭБВ в ткани предстательной железы: А – клинические проявления; Б – распространенность ДГПЖ и РПЖ

3.6 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ЦМВ в ткани предстательной железы

На следующем этапе нашей работы за основу деления пациентов на 2 группы было взято наличие или отсутствие ЦМВ в ткани предстательной железы. ЦМВ был выявлен у 11 пациентов и отсутствовал у 134 пациентов. В ходе анализа было установлено, что при наличии ЦМВ у пациентов чаще всего выявлялся РПЖ, распространенность которого превышала распространенность ДГПЖ в данной группе практически в 2 раза. Так, при отсутствии ЦМВ РПЖ наблюдался у 42,5% пациентов, в то время как при наличии ЦМВ – у 81,8% пациентов ($p=0,028$). Обратная взаимосвязь наблюдалась для ЦМВ и ДГПЖ: при отсутствии ЦМВ ДГПЖ наблюдался у 57,5% пациентов, в то время как при наличии ЦМВ – у 18,2% пациентов ($p=0,028$). Соответственно, пациенты с наличием ЦМВ имели более высокий уровень ПСА по сравнению с пациентами без ЦМВ: медиана ПСА при отсутствии ЦМВ составила 5,1 нг/мл, в то время как при наличии ЦМВ – 9,3 нг/мл, однако, несмотря на очевидную тенденцию, уровень значимости оказался пограничным ($p=0,051$). При наличии ЦМВ также гораздо чаще отмечалась ночная поллакиурия (81,8% при наличии ЦМВ и 45,4% при отсутствии ЦМВ, $p=0,045$). Других значимых ассоциаций ЦМВ с изучаемыми показателями обнаружено не было: для пациентов с РПЖ параметры опухоли по Глиссону в двух группах оказались сопоставимы. Подробные результаты сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия ЦМВ в ткани предстательной железы

Параметр	Нет ЦМВ n=134	Есть ЦМВ n=11	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,0 \pm 8,7	71,1 \pm 8,7	0,258

Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее ± SD	62,6±20,1	55,3±29,5	0,271
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	5,1 (2,6-9,0)	9,3 (4,2-19,0)	0,051
Клинические проявления, % (n)	83,6% (112)	63,6% (7)	0,110*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	55,2% (74)	54,6% (6)	0,603*
Ночная поллакиурия, % (n)	45,5% (61)	81,8% (9)	0,045
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	53,7% (72)	27,3% (3)	0,169
Наличие цистостомы, % (n)	20,9% (28)	0	0,086*
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	57,5% (77)	81,8% (9)	0,100*
Нервной системы, % (n)	33,6% (45)	18,2% (2)	0,244*
Эндокринной системы, % (n)	26,1% (35)	18,2% (2)	0,433*
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	63,4% (85)	63,6% (7)	0,631*
Наличие атрофии в материале, % (n)	38,6% (34)	30,0% (3)	0,434*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,073
ДППЖ, % (n)	57,5% (77)	18,2% (2)	0,028
РПЖ, % (n)	42,5% (57)	81,8% (9)	0,028
<i>Для пациентов с РПЖ</i>			
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,246
Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,391
Сумма баллов по Глисону	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,919
Сумма баллов по Глисону			0,464*
6	36,8% (21)	44,4% (4)	
7 и более	53,2% (36)	55,6% (5)	
pT			0,264*
T1a	1,8% (1)	0	
T1b	15,8% (9)	33,3% (3)	
T2b	10,5% (6)	0	
T2c	42,1% (24)	44,4% (4)	
T3a	7,0% (4)	22,2% (2)	
T3b	22,8% (13)	0	
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Графическое представление полученных данных показано на рисунке 16.

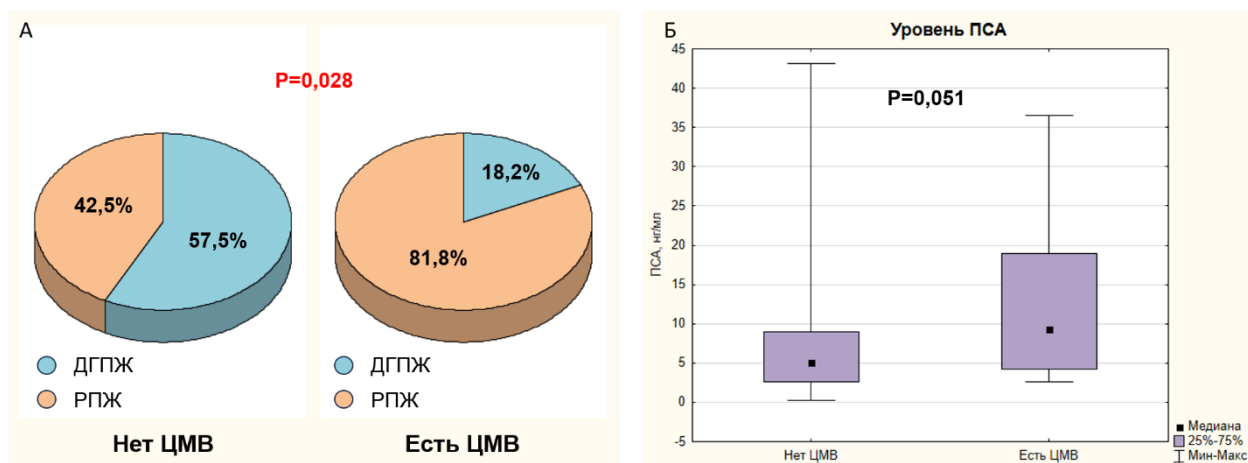


Рисунок 16. Сравнение показателей в зависимости от наличия ЦМВ в ткани предстательной железы: А – распространенность ДГПЖ и РПЖ; Б – уровень ПСА

3.7 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВГ-6 в ткани предстательной железы

На следующем этапе нашей работы за основу деления пациентов на 2 группы было взято наличие или отсутствие ВГ-6 в ткани предстательной железы. ВГ-6 был выявлен у 13 пациентов и отсутствовал у 132 пациентов. Отличительной особенностью данного вируса стало то, что он выявлялся только у пациентов с РПЖ и отсутствовал у пациентов с ДГПЖ. При этом при отсутствии вируса ДГПЖ встречалась в 59,9% случаев, в то время как РПЖ – в 40,2%.

Дополнительно было установлено, что пациенты с ВГ-6 имели гораздо меньший объем предстательной железы по сравнению с пациентами без ВГ-6 (среднее значение 45,5 см³ и 63,7 см³ соответственно, $p=0,002$) и, соответственно, меньшую частоту клинических проявлений по сравнению с пациентами без ВГ-6 (46,2% и 85,6% соответственно, $p=0,002$). Учитывая большую распространенность РПЖ среди пациентов с ВГ-6, была отмечена взаимосвязь и с ПСА, медиана которого была значительно выше у пациентов с ВГ-6: 15,2 нг/мл и 5,0 нг/мл соответственно ($p=0,008$). Ассоциации с параметрами РПЖ по

Глисона, как и при предыдущих анализах, выявлено не было. Подробные результаты сравнения представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия ВГ-6 в ткани предстательной железы

Параметр	Нет ВГ-6 n=132	Есть ВГ-6 n=13	р
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,2 \pm 8,8	68,2 \pm 8,6	0,974
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	63,7 \pm 20,8	45,5 \pm 12,6	0,002
ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	5,0 (2,6-9,0)	15,2 (4,2-18,9)	0,008*
Клинические проявления, % (n)	85,6% (113)	46,2% (6)	0,002
Учащенное мочеиспускание, % (n)	57,6% (76)	30,8% (4)	0,118
Ночная поллакиурия, % (n)	47,7% (63)	53,9% (7)	0,896
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	53,0% (70)	38,5% (5)	0,476
Наличие цистостомы, % (n)	20,5% (27)	7,7% (1)	0,239*
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	60,6% (80)	46,2% (6)	0,474
Нервной системы, % (n)	33,3% (44)	23,1% (3)	0,339
Эндокринной системы, % (n)	25,0% (33)	30,8% (4)	0,434*
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	65,9% (87)	38,5% (5)	0,051*
Наличие атрофии в материале, % (n)	42,1% (37)	0	0,006*
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,139
ДГПЖ, % (n)	59,9% (79)	0	<0,001*
РПЖ, % (n)	40,2% (53)	100% (13)	<0,001*
<i>Для пациентов с РПЖ</i>			
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,692

Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	0,333
Сумма баллов по Глисону	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,701
Сумма баллов по Глисону			0,400*
6	39,6% (21)	30,8% (4)	
7 и более	60,4% (32)	69,2% (9)	
pT			0,361*
T1a	1,9% (1)	0	
T1b	18,9% (10)	15,4% (2)	
T2b	11,3% (6)	0	
T2c	41,5% (22)	46,2% (6)	
T3a	5,7% (3)	23,1% (3)	
T3b	20,8% (11)	15,4% (2)	
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Графическое представление полученных данных показано на рисунке 17.

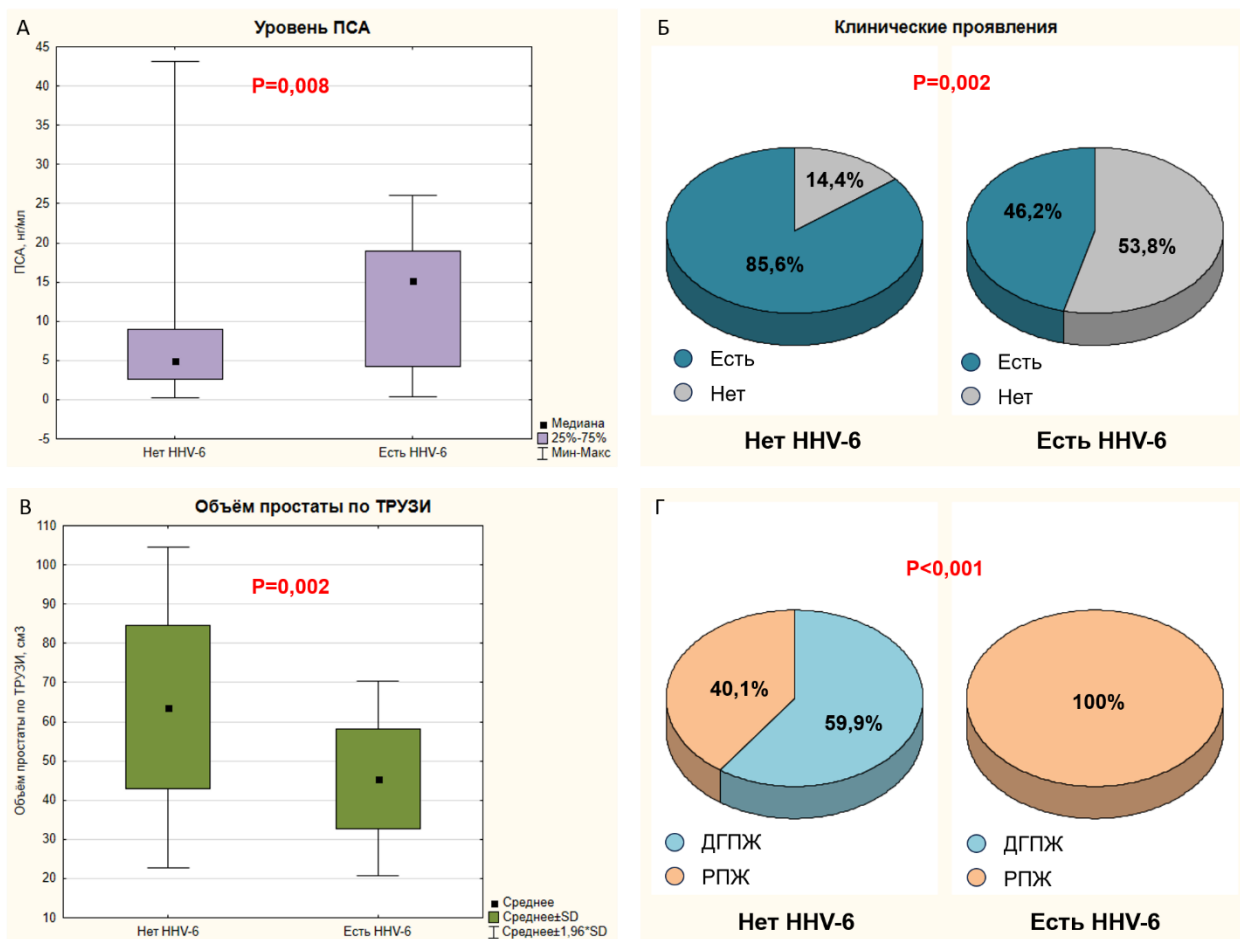


Рисунок 17. Сравнение показателей в зависимости от наличия ВГ-6 в ткани предстательной железы: А – уровень ПСА; Б – клинические проявления; В – объем предстательной железы по ТРУЗИ; Г – распространенность ДГПЖ и РПЖ

3.8 Сравнительный анализ клинических, лабораторных и морфологических данных у пациентов в зависимости от наличия ВГ-6 и ЦМВ в ткани предстательной железы

Поскольку ЦМВ и ВГ-6 встречались в основном у пациентов с РПЖ для финального этапа нашего анализа мы объединили пациентов с данными вирусами в одну группу, увеличив тем самым объем данной группы сравнения (n=21). Среди пациентов с вирусами (ЦМВ и ВГ-6) ДГПЖ встречалась только в 9,5% случаев, в то время как среди пациентов без вирусов – в 62,1% (p<0,001). Обратная взаимосвязь была получена для РПЖ: среди пациентов с вирусами (ЦМВ и ВГ-6) РПЖ встречалась в 90,5% случаев, в то время как среди пациентов без вирусов – в 37,9% (p<0,001).

Интересной особенностью стало распределение пациентов в зависимости от патологической стадии р (pT). Наличие вирусов оказалось ассоциировано с более распространенным процессом: так среди пациентов с ЦМВ и ВГ-6 подавляющее большинство пациентов (84,2%) имели стадию pT2c и выше, в то время как при отсутствии вирусов стадия pT2c и выше определялась у 65,9% пациентов ($p=0,024$).

Дополнительно было установлено, что пациенты с ЦМВ и ВГ-6 имели гораздо меньший объем предстательной железы по сравнению с пациентами без ЦМВ и ВГ-6 (среднее значение 49,7 см³ и 64,1 см³ соответственно, $p=0,003$) и, соответственно, меньшую частоту клинических проявлений по сравнению с пациентами без ЦМВ и ВГ-6 (57,1% и 86,3% соответственно, $p=0,003$). Учитывая большую распространенность РПЖ среди пациентов с ЦМВ и ВГ-6, была отмечена взаимосвязь и с ПСА, медиана которого была значительно выше у пациентов с ЦМВ и ВГ-6: 10,0 нг/мл и 4,7 нг/мл соответственно ($p<0,001$) [9].

Статистически значимых ассоциаций с параметрами РПЖ по Глисон, как и при предыдущих анализах, выявлено не было. Однако, была отмечена тенденция для паттерна по Глисон 2, медиана которого составила 3,0 при отсутствии ЦМВ и ВГ-6 и 4,0 при их наличии ($p=0,077$), тем не менее различия оставались статистически незначимыми. Подробные результаты сравнения представлены в таблице 15.

Таблица 15.

Сравнительная характеристика основных клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических характеристик пациентов в зависимости от наличия ВГ-6+ЦМВ в ткани предстательной железы

Параметр	Нет ВГ-6+ЦМВ n=124	Есть ВГ-6+ЦМВ n=21	p
Возраст, лет, среднее \pm SD	68,0 \pm 8,7	69,5 \pm 9,2	0,463
Объем предстательной железы по ТРУЗИ, см ³ , среднее \pm SD	64,1 \pm 19,7	49,7 \pm 23,6	0,003

ПСА, нг/мл, медиана (25%-75%)	4,7 (2,5-8,9)	10,0 (4,5-18,9)	<0,001
Клинические проявления, % (n)	86,3% (107)	57,1% (12)	0,003*
Учащенное мочеиспускание, % (n)	58,1% (72)	38,1% (8)	0,143
Ночная поллакиурия, % (n)	46,0% (57)	61,9% (13)	0,265
Затрудненное мочеиспускание, % (n)	54,8% (68)	33,3% (7)	0,112
Наличие цистостомы, % (n)	21,8% (27)	4,8% (1)	0,053*
<i>Сопутствующие заболевания:</i>			
Желудочно-кишечного тракта, % (n)	59,7% (74)	57,1% (12)	0,983
Нервной системы, % (n)	33,9% (42)	23,8% (5)	0,510
Эндокринной системы, % (n)	25,8% (32)	23,8% (5)	0,939
Сердечно-сосудистой системы, % (n)	65,3% (81)	52,4% (11)	0,371
Наличие атрофии в материале, % (n)	45,5% (34)	16,7% (3)	0,076
Койко-день, дней, медиана (25%-75%)	6,0 (5,0-7,0)	7,0 (5,0-7,0)	0,057
ДГПЖ, % (n)	62,1% (77)	9,5% (2)	<0,001
РПЖ, % (n)	37,9% (47)	90,5% (19)	<0,001
<i>Для пациентов с РПЖ</i>			
Паттерн Глисона 1	3,0 (3,0-4,0)	3,0 (3,0-3,0)	0,458
Паттерн Глисона 2	3,0 (3,0-4,0)	4,0-3,0-4,0	0,077
Сумма баллов по Глисонау	7,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-7,0)	0,438
Сумма баллов по Глисонау			0,696
6	40,4% (19)	31,6% (6)	
7 и более	59,6% (28)	68,4% (13)	
pT			0,024*
T1a	2,1% (1)	0	
T1b	19,2% (9)	15,8% (3)	
T2b	12,8% (6)	0	
T2c	40,4% (19)	47,4% (9)	
T3a	2,1% (1)	26,3% (5)	
T3b	23,4% (11)	10,5% (2)	
Примечание: *Хи-квадрат Пирсона, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, *Критерий Фишера			

Графическое представление полученных данных показано на рисунке 18.

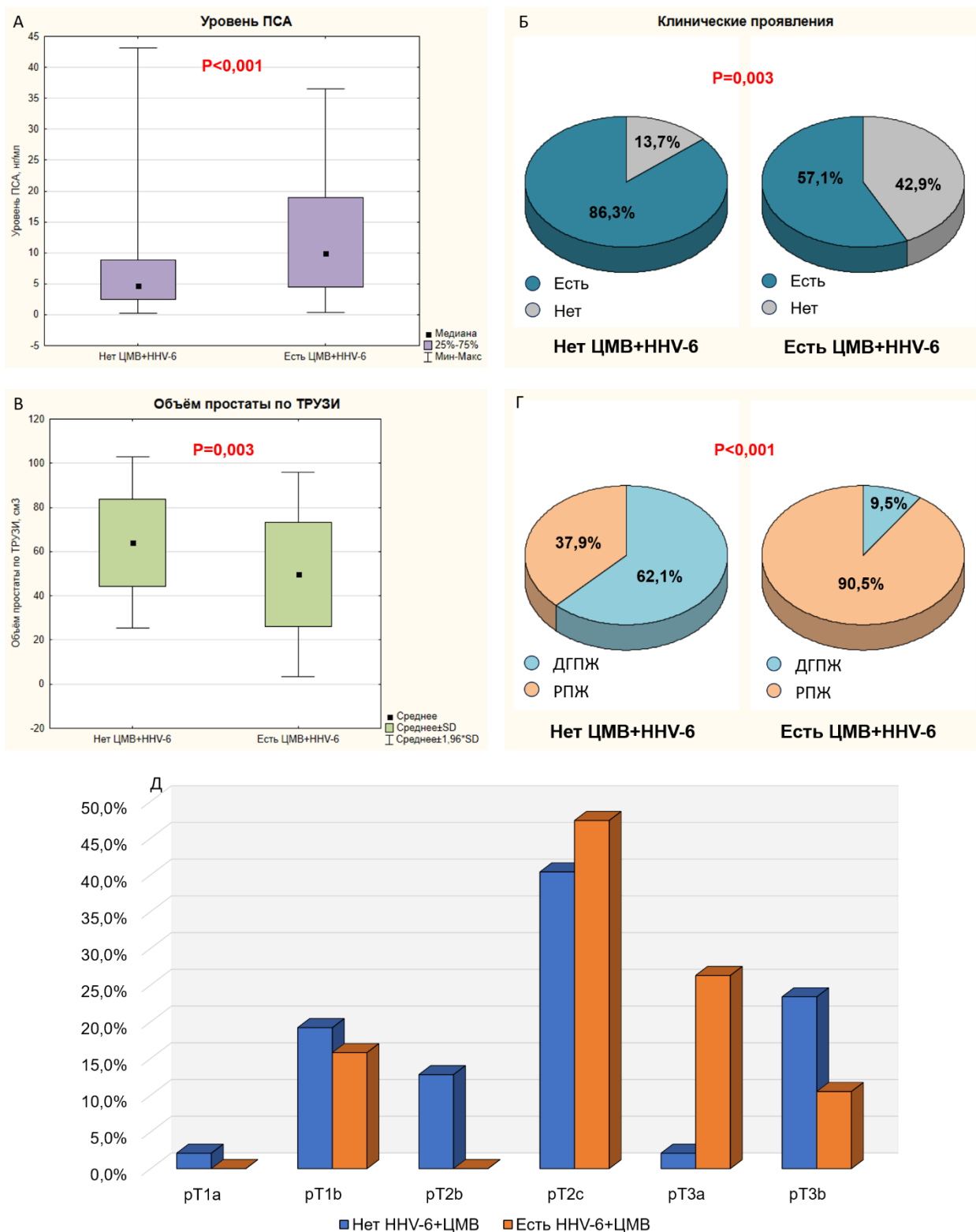


Рисунок 18. Сравнение показателей в зависимости от наличия ВГ-6 и ЦМВ в ткани предстательной железы: А – уровень ПСА; Б – клинические проявления; В – объем предстательной железы по ТРУЗИ; Г – распространенность ДГПЖ и РПЖ; Д – распределение пациентов в зависимости от стадии pT

3.9 Характеристика воспаления в подгруппах исследования

Для оценки воспаления и местного иммунитета у пациентов с помощью гистологического метода нами были отобраны 60 случаев доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы с наличием и отсутствием вирусной инфекции (по 15 случаев из каждой подгруппы исследования (ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV))) (Рисунок 19). Нами были исследованы такие параметры как локализация, распространенность и степень выраженности воспалительных инфильтратов при доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы.

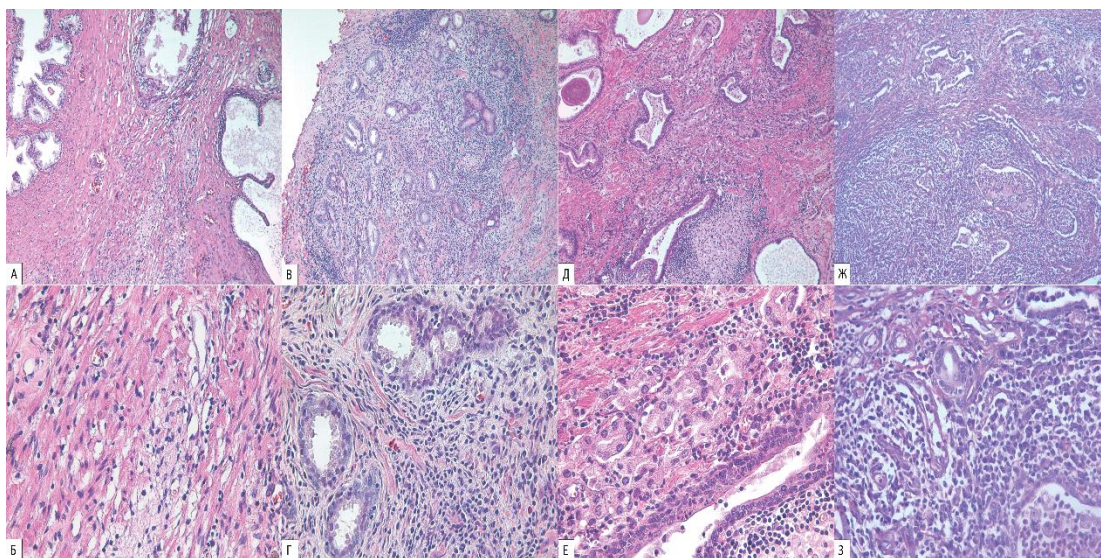


Рисунок 19. Микроскопическая картина воспаления при доброкачественных и злокачественных поражениях предстательной железы (окраска гематоксилином и эозином): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

3.9.1 Локализация воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования

В подгруппе ДГПЖ (I) преобладала стромальная локализация воспалительного инфильтрата, обнаруженная в 53,34% случаев ($n = 8$), на втором месте по частоте встречаемости было перигландулярное воспаление – 46,7% ($n = 7$) (Рисунок 20-22).

Для подгруппы ДГПЖ_{вир} (II) была характерна перигландулярная локализация воспалительного инфильтрата, которая была выявлена в большинстве наблюдений ($n = 13$; 86,7%). Стромальная локализация воспаления в данной подгруппе встречалась редко и составила 13,3% ($n = 2$; Рисунок 20).

В трети случаев РПЖ (III) отмечалась стромальная локализация воспалительного инфильтрата ($n = 5$; 33,3%), в большинстве случаев преобладало перигландулярное воспаление – 66,7% ($n = 10$; Рисунок 20).

В подгруппе РПЖ_{вир} (IV) воспаление локализовалось только перигландулярно (100%; $n = 15$; Рисунок 20, Рисунок 22).

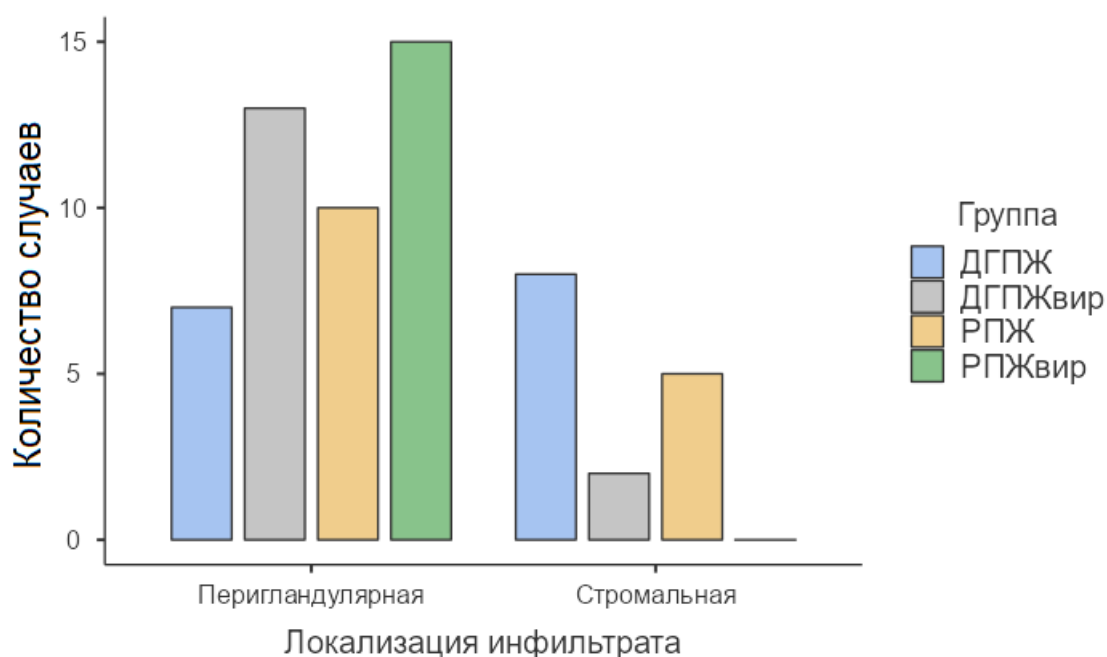


Рисунок 20. Локализация воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования

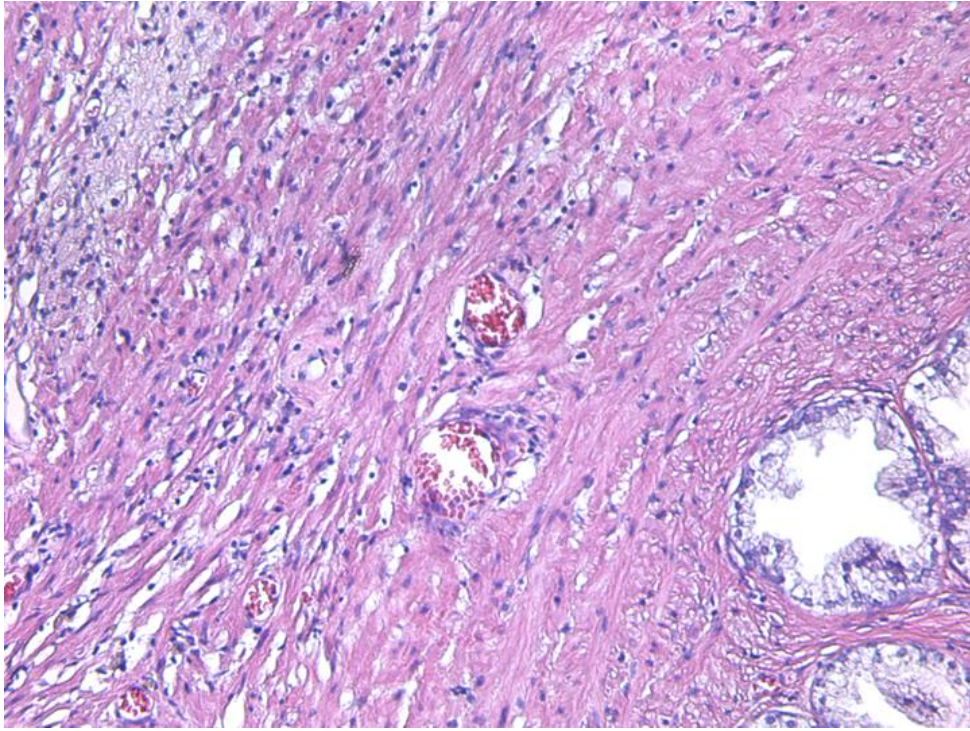


Рисунок 21. Стромальная локализация воспалительного инфильтрата в подгруппе ДГПЖ (окраска гематоксилином и эозином), увеличение $\times 200$

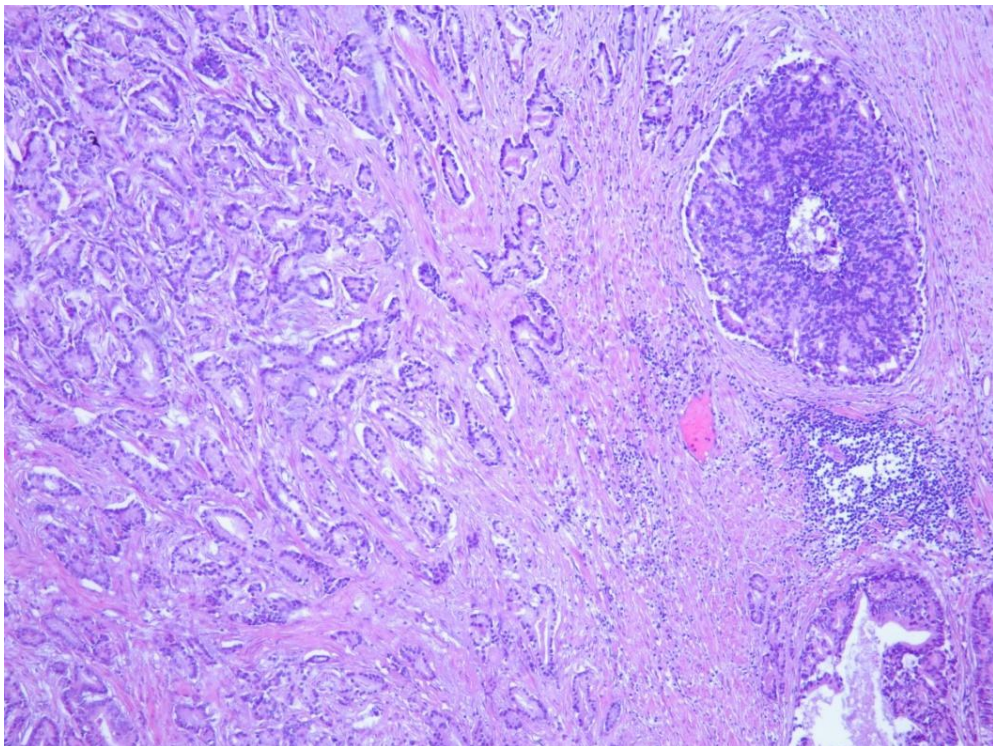


Рисунок 22. Перигландулярная локализация воспалительного инфильтрата в подгруппе РПЖ_{вир} (окраска гематоксилином и эозином), увеличение $\times 100$

Превалентности glandулярного воспаления во всех 4 подгруппах по данным нашего исследования выявлено не было.

Далее мы произвели сравнение номинальных данных с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точного критерия Фишера. Для оценки силы взаимосвязи между номинальными переменными использовался критерий V Крамера.

При сравнении частоты встречаемости стромальной и перигландулярной локализации в подгруппах исследования были выявлены значимые различия: для ДГПЖ без вирусной инфекции была характерна стромальная локализация воспалительного инфильтрата, напротив, при наличии вирусной нагрузки и/или наличии карциномы доминировала перигландулярная инфильтрация ($\chi^2 = 13,1$; $p = 0,004$). При этом сила связи локализации воспалительного инфильтрата с типом поражения была относительно сильной (V Крамера = 0,467).

3.9.2 Распространенность воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования

По распространенности инфильтрата в подгруппе ДГПЖ (I) в подавляющем большинстве случаев отмечено фокальное (<10% площади ткани предстательной железы) воспаление – 86,7% ($n = 13$). Мультифокальное воспаление в данной подгруппе встречалась редко и составило 13,3% наблюдений ($n = 2$).

В подгруппе ДГПЖ_{вир} (II) воспаление было только мультифокальным и занимало от 10 до 50% площади ткани предстательной железы (100%; $n = 15$).

В трети случаев РПЖ (III) отмечалось мультифокальное воспаление ($n = 5$; 33,3%), в большинстве случаев воспаление было очаговым (фокальным) – 66,7% ($n = 10$).

В подгруппе РПЖ_{вир} (IV) воспаление более чем в половине случаев являлось мультифокальным ($n=10$; 66,7% наблюдений). Интересной особенностью данной подгруппы явилось выявление диффузного (>50% площади ткани предстательной

железы) характера воспаления в 2 случаях (13,3%). В оставшейся одной пятой наблюдений воспаление было очаговым ($n = 3$, 20%; Рисунок 23).

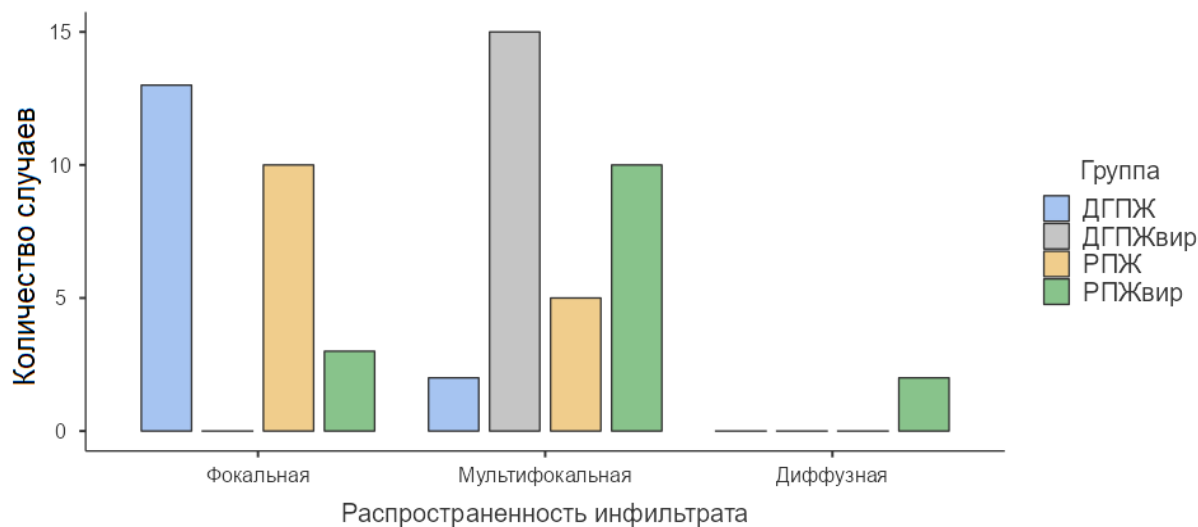


Рисунок 23. Распространенность воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования

При сравнении частоты встречаемости фокальной, мультифокальной и диффузной распространенностей инфильтратов в подгруппах исследования были выявлены значимые различия: в подгруппах ДГПЖ и РПЖ без вирусной инфекции (I, III) чаще наблюдалась фокальное очаговое воспаление (<10% площади ткани предстательной железы), в подгруппах с наличием вирусов (II, IV) доминировало мультифокальное (10-50% площади ткани) воспаление ($\chi^2 = 35,0$; $p < 0,001$). Диффузная воспалительная инфильтрация была обнаружена только в подгруппе карциномы предстательной железы с вирусносительством. Сила связи распространенности воспалительного инфильтрата с типом поражения была относительно сильной (V Крамера = 0,540).

3.9.3 Выраженность воспаления в подгруппах исследования

В I подгруппе исследования (ДГПЖ) воспаление в подавляющем большинстве случаев являлось слабовыраженным ($n = 12$; 80%; Рисунок 24), в

оставшейся одной пятой наблюдений отмечена умеренная степень выраженности ($n = 3$; 20%; Рисунок 25).

В подгруппе ДППЖ_{вир} (II) выраженность воспаления была разнородной, однако доминировала умеренная степень – 73,3% ($n = 11$), слабая и тяжелая степени встречались в одинаковом проценте случаев и составили по 13,3% ($n = 2$) от общего количества (Рисунок 25).

Схожим образом выраженность воспаления распределилась и в подгруппе РПЖ (III). Самой распространенной являлась умеренная степень выраженности – 66,7% случаев ($n = 10$), в трети случаев воспаление было выражено слабо (33,3%; $n = 5$; Рисунок 25).

В последней подгруппе (РПЖ_{вир} (IV)) преобладала умеренная выраженность воспалительной инфильтрации (66,7% случаев; $n = 10$; Рисунок 26). Важной особенностью данной подгруппы явилось выявление тяжелого характера воспаления почти в трети случаев (26,7%; $n = 4$; Рисунок 27). В единичном случае выявлено слабовыраженное воспаление (6,7%; $n = 1$).

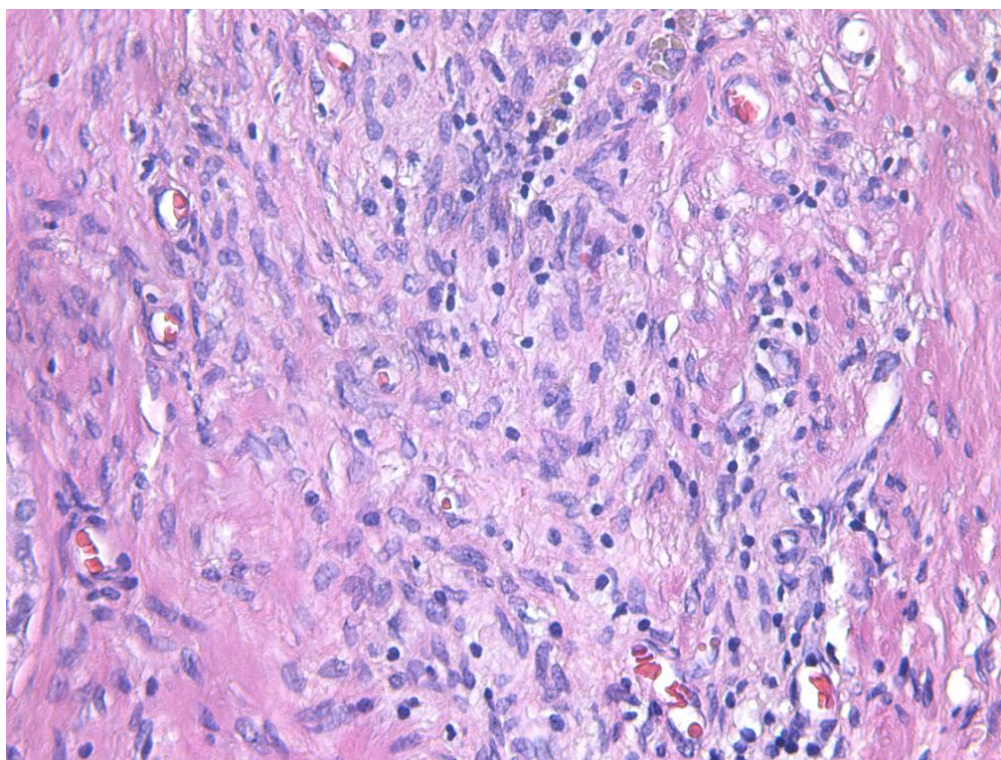


Рисунок 24. Слабая степень выраженности воспалительной инфильтрации в подгруппе ДППЖ (окраска гематоксилином и эозином), увеличение $\times 400$

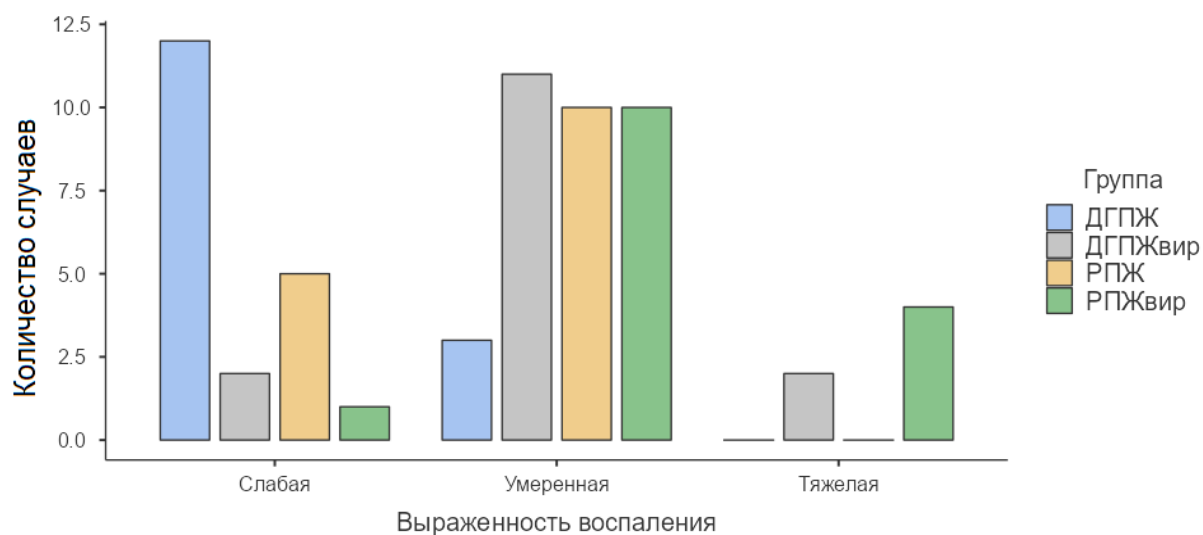


Рисунок 25. Выраженность воспалительной инфильтрации в подгруппах исследования

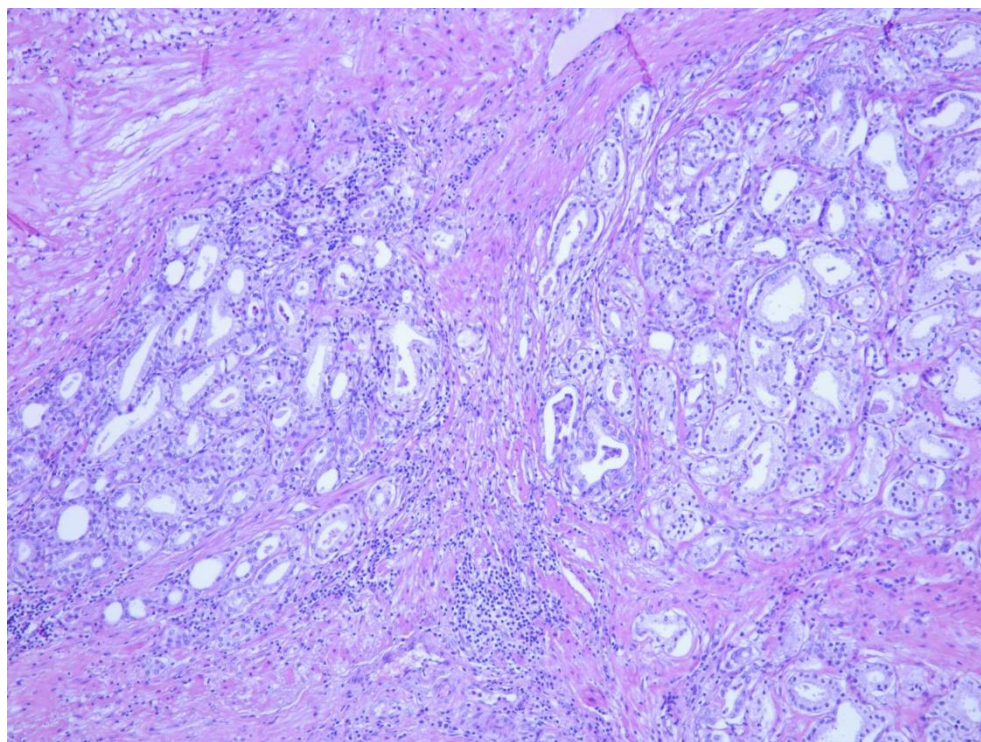


Рисунок 26. Умеренная степень выраженности воспалительной инфильтрации в подгруппе РПЖ_{вир} (окраска гематоксилином и эозином), увеличение $\times 100$

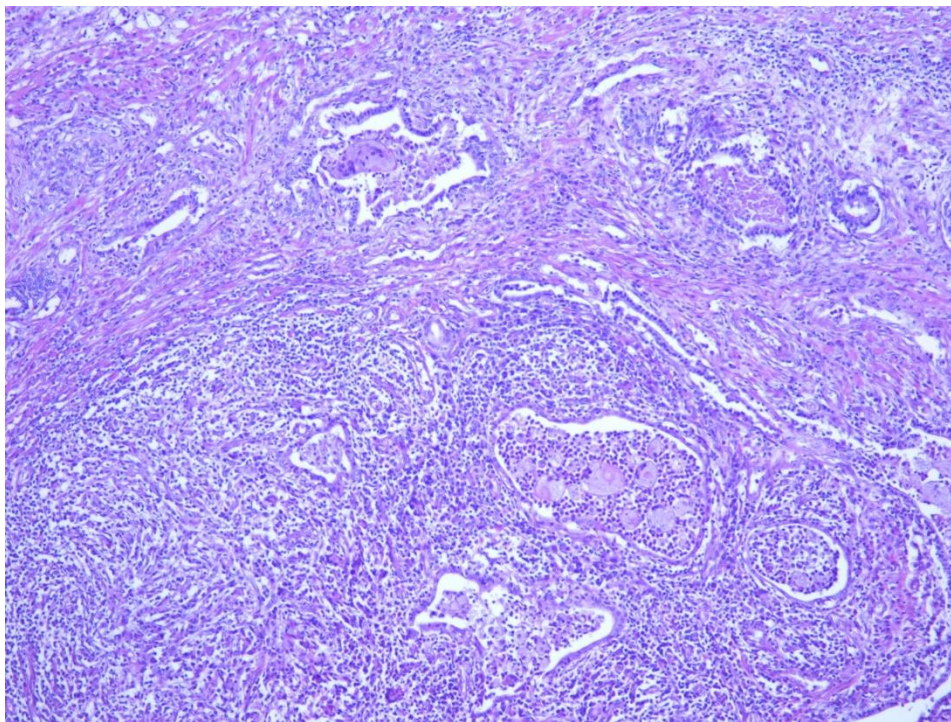


Рисунок 27. Тяжелая степень выраженности воспалительной инфильтрации в подгруппе РПЖ_{вир} (окраска гематоксилином и эозином), увеличение $\times 100$

При сравнении частоты встречаемости слабой, умеренной и тяжелой выраженности воспаления в подгруппах исследования также были выявлены значимые различия: для ДГПЖ без вирусной инфекции было характерно слабовыраженное воспаление, в подгруппах ДГПЖ_{вир}, РПЖ и РПЖ_{вир} преобладала умеренная степень тяжести воспаления, однако, только в подгруппах с вирусной инфекцией наблюдалась тяжелая выраженность воспалительной инфильтрации с формированием лимфоидных фолликулов и/или деструкцией тканей предстательной железы ($\chi^2 = 27,0$; $p < 0,001$). Сила связи выраженности воспаления с типом поражения была относительно сильной (V Крамера = 0,474).

3.9.4 Иммуногистохимическое исследование воспалительного инфильтрата в подгруппах исследования

Для оценки качественного состава местного иммунитета у пациентов с помощью иммуногистохимического метода нами была исследована экспрессия

антител к CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD56, CD68 и CD138 в воспалительных инфильтратах. Общее описание выборки отображено в таблице 16.

Таблица 16.

Описательная статистика качественного состава местного иммунитета в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV)

	Подгруппа	CD3	CD4	CD8	CD20	CD45	CD56	CD68	CD138
N	ДГПЖ	15	15	15	15	15	15	15	15
	ДГПЖ _{вир}	15	15	15	15	15	15	15	15
	РПЖ	15	15	15	15	15	15	15	15
	РПЖ _{вир}	15	15	15	15	15	15	15	15
Среднее	ДГПЖ	1,40	0,600	1,40	2,13	3,00	0,00	0,00	0,00
	ДГПЖ _{вир}	2,20	0,933	1,67	2,53	3,00	0,00	0,200	0,200
	РПЖ	2,00	1,21	1,14	3,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ _{вир}	2,73	2,00	1,80	2,13	3,00	0,00	0,400	0,200
Медиана	ДГПЖ	1	1	1	2	3	0	0	0
	ДГПЖ _{вир}	2	1	2	3	3	0	0	0
	РПЖ	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ _{вир}	3	2	2	3	3	0	0	0
Стандартное отклонение	ДГПЖ	0,507	0,507	0,507	0,352	0,00	0,00	0,00	0,00
	ДГПЖ _{вир}	0,676	0,704	0,488	0,834	0,00	0,00	0,414	0,414
	РПЖ	0,00	0,426	0,363	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ _{вир}	0,458	0,756	0,561	1,13	0,00	0,00	0,632	0,414
Минимум	ДГПЖ	1	0	1	2	3	0	0	0
	ДГПЖ _{вир}	1	0	1	1	3	0	0	0
	РПЖ	2	1	1	3	3	0	0	0
	РПЖ _{вир}	2	1	1	0	3	0	0	0
Максимум	ДГПЖ	2	1	2	3	3	0	0	0
	ДГПЖ _{вир}	3	2	2	3	3	0	1	1
	РПЖ	2	2	2	3	3	0	0	0
	РПЖ _{вир}	3	3	3	3	3	0	2	1
Q1 (25й процентиль)	ДГПЖ	1,00	0,00	1,00	2,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	ДГПЖ _{вир}	2,00	0,500	1,00	2,50	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ _{вир}	2,50	1,50	1,50	1,50	3,00	0,00	0,00	0,00
	ДГПЖ	2,00	1,00	2,00	2,00	3,00	0,00	0,00	0,00

Q3 (75й процентиль)	ДГПЖ _{вир}	3,00	1,00	2,00	3,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ	2,00	1,00	1,00	3,00	3,00	0,00	0,00	0,00
	РПЖ _{вир}	3,00	2,50	2,00	3,00	3,00	0,00	1,00	0,00

В подгруппе ДГПЖ показатель экспрессии CD3 составил от 1 до 2 баллов (Рисунок 28-30), медиана Me – 1 (1; 2).

Для подгруппы ДГПЖ_{вир} показатель маркера CD3 варьировал от 1 до 3 баллов (Рисунок 28-30), Me – 2 (2; 3).

У III подгруппы (РПЖ) показатель экспрессии CD3 был равен 2 баллам (Рисунок 28-30), Me – 2 (2; 2).

В IV подгруппе (РПЖ_{вир}) показатель маркера CD3 находился в пределах от 2 до 3 баллов (Рисунок 28-30), Me – 3 (2,50; 3).

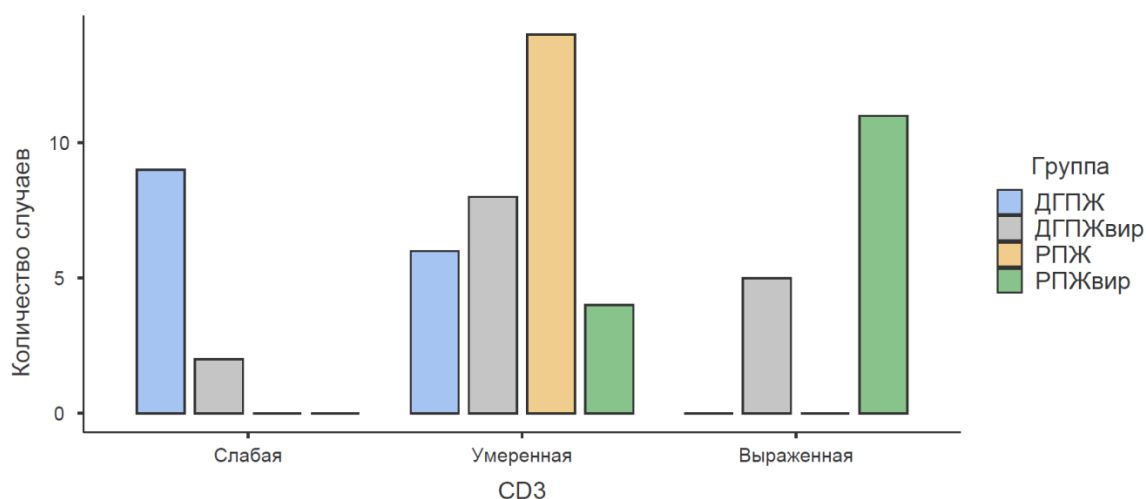


Рисунок 28. Экспрессия ИГХ-маркера CD3 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

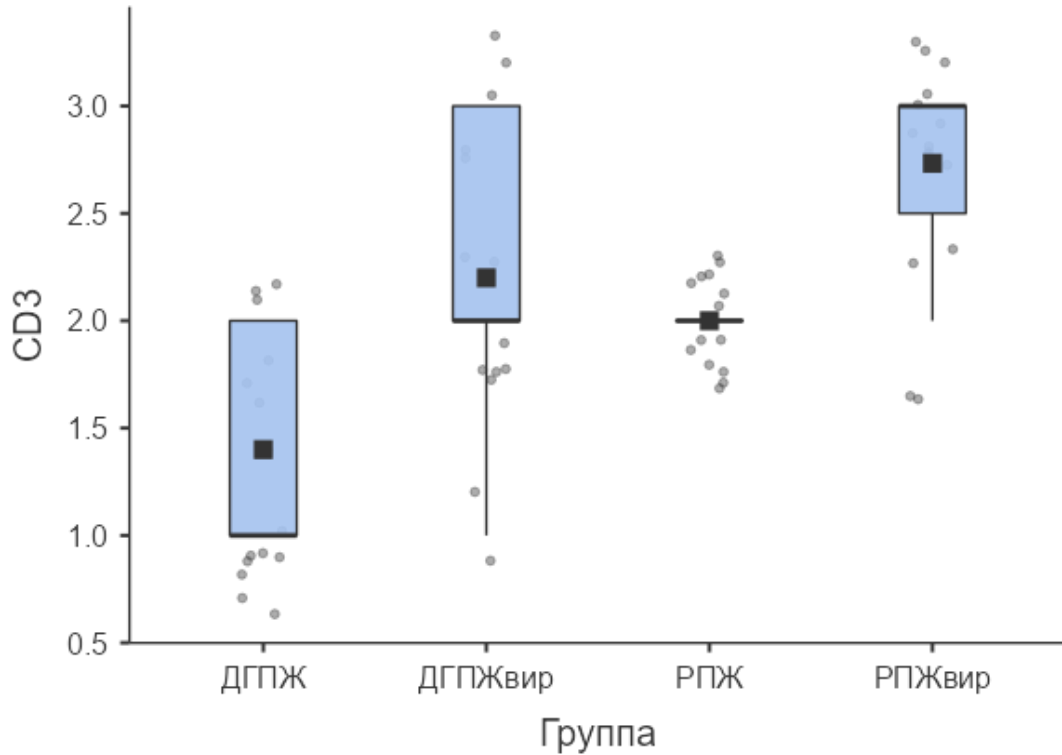


Рисунок 29. Экспрессия ИГХ-маркера CD3 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

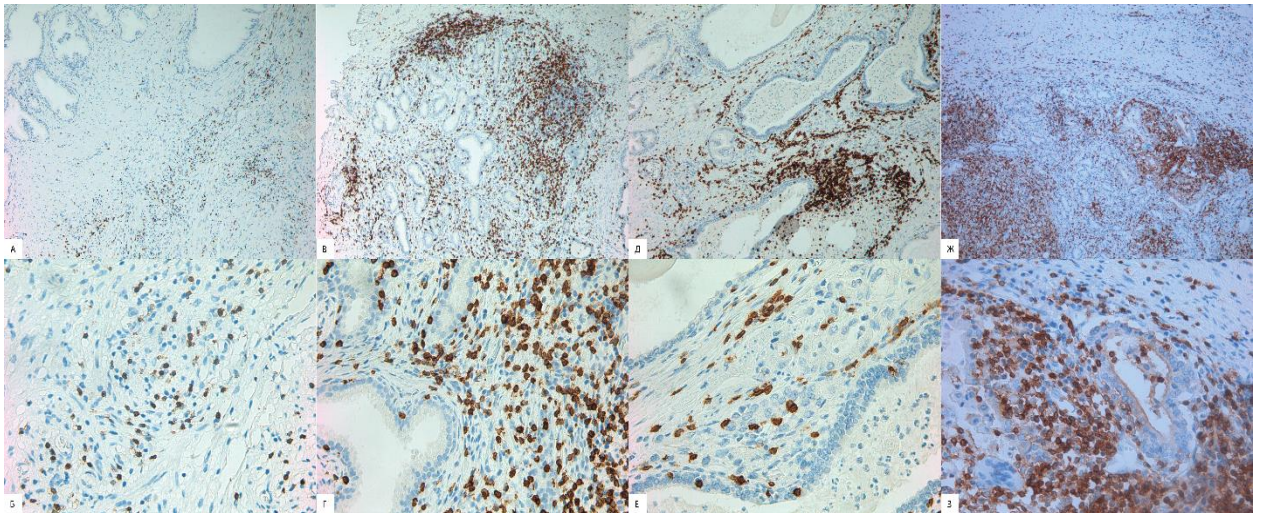


Рисунок 30. ИГХ: экспрессия CD3 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

У подгруппы ДГПЖ показатель маркера CD4 варьировал от 0 до 1 балла (Рисунок 31-33), Me – 1 (0; 1).

В подгруппе II (ДГПЖ_{вир}) показатель CD4 составил от 0 до 2 баллов (Рисунок 31-33), Me – 1 (0,5; 1).

Для III подгруппы (РПЖ) показатель маркера CD4 находился в пределах от 1 до 2 баллов (Рисунок 31-33), Me – 1 (1; 1).

В IV подгруппе (РПЖ_{вир}) показатель CD4 составил от 1 до 3 баллов (Рисунок 31-33), Me – 2 (1,50; 2,50).

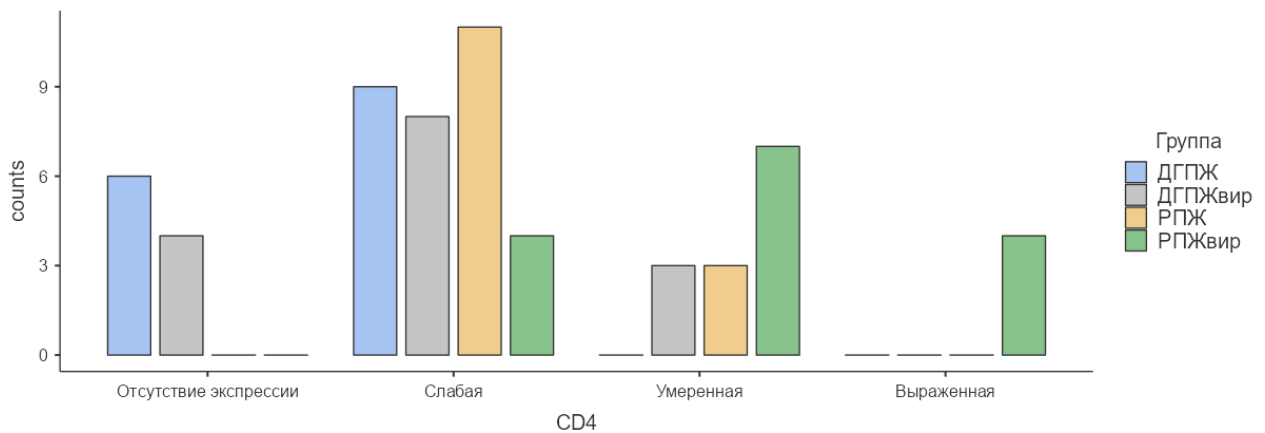


Рисунок 31. Экспрессия ИГХ-маркера CD4 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

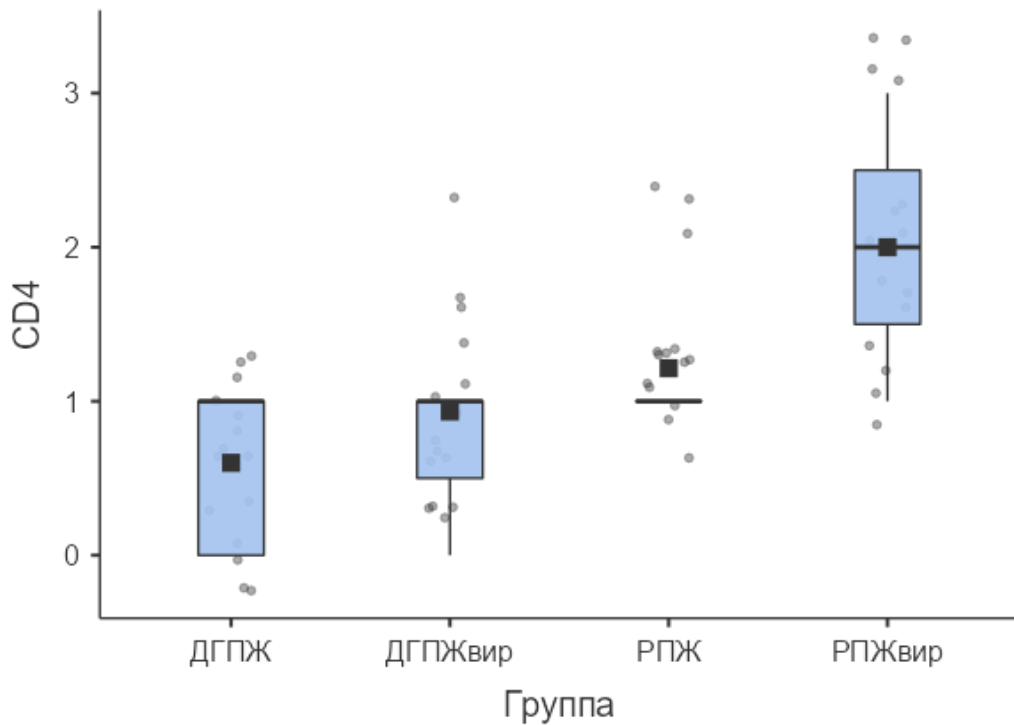


Рисунок 32. Экспрессия ИГХ-маркера CD4 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

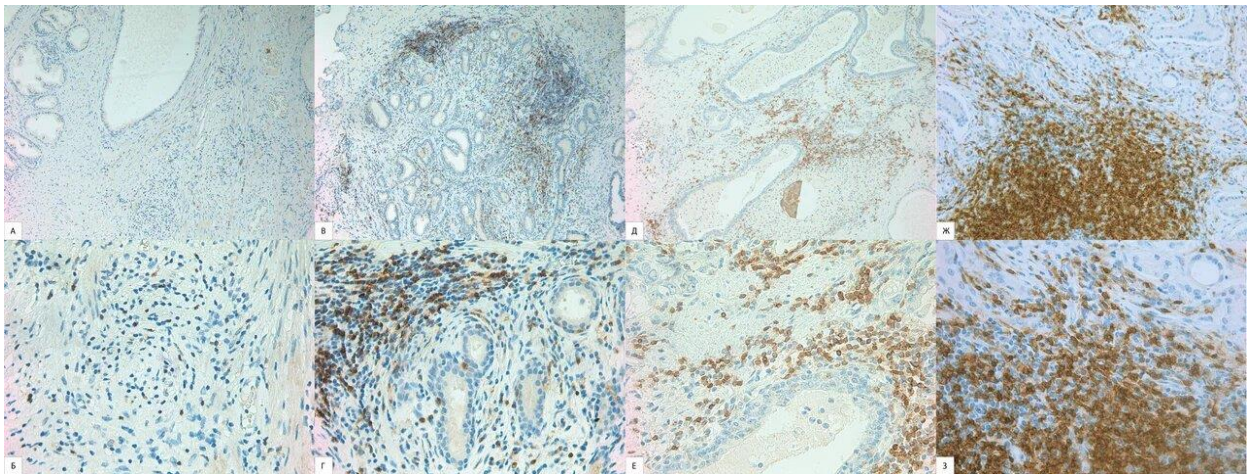


Рисунок 33. ИГХ: экспрессия CD4 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

В подгруппе ДГПЖ показатель экспрессии CD8 составил от 1 до 2 баллов (Рисунок 34-36), медиана Me – 1 (1; 2).

Для подгруппы ДГПЖ_{вир} показатель маркера CD8 варьировал от 1 до 2 баллов (Рисунок 34-36), Me – 2 (1; 2).

У подгруппы РПЖ показатель экспрессии CD8 составил от 1 до 2 баллов (Рисунок 34-36), Me – 1 (1; 1).

В подгруппе РПЖ_{вир} показатель маркера CD8 находился в пределах от 1 до 3 баллов (Рисунок 34-36), Me – 2 (1,50; 2).

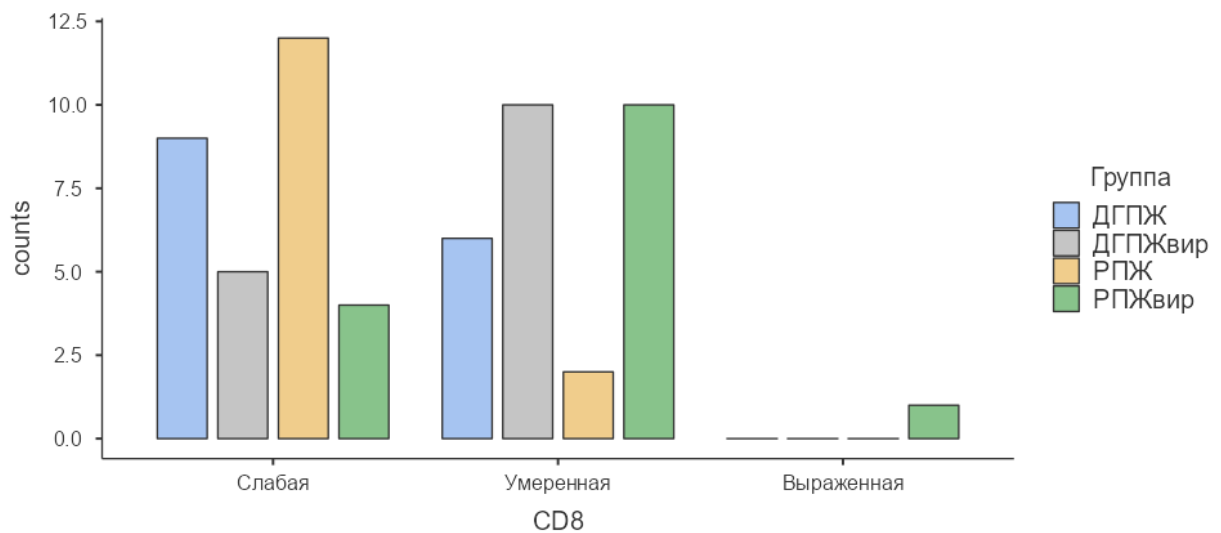


Рисунок 34. Экспрессия ИГХ-маркера CD8 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

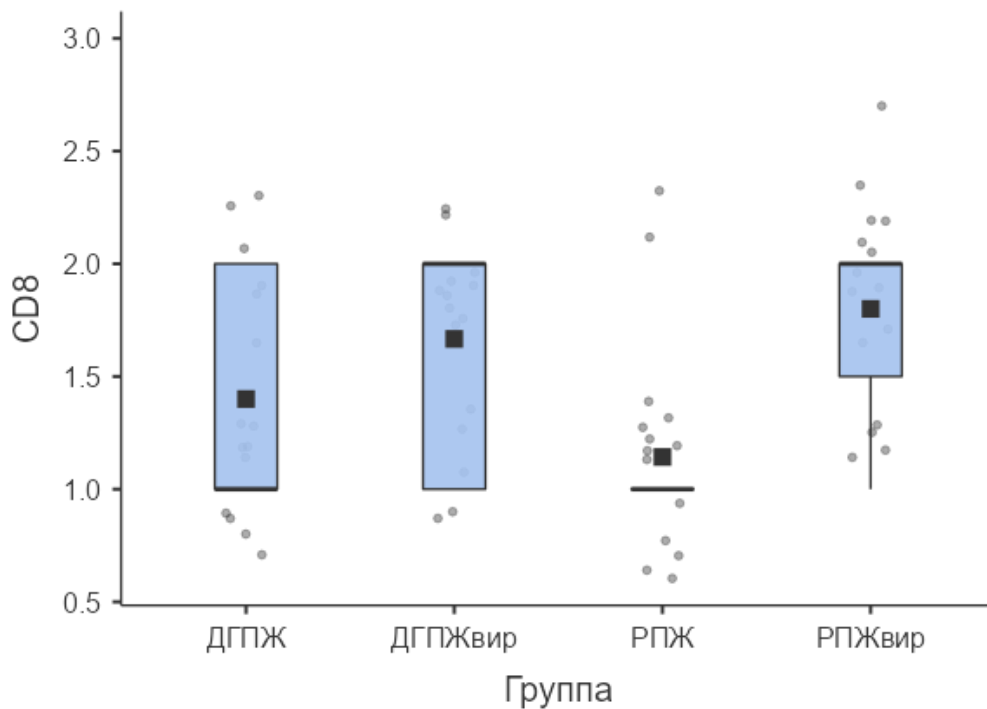


Рисунок 35. Экспрессия ИГХ-маркера CD8 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

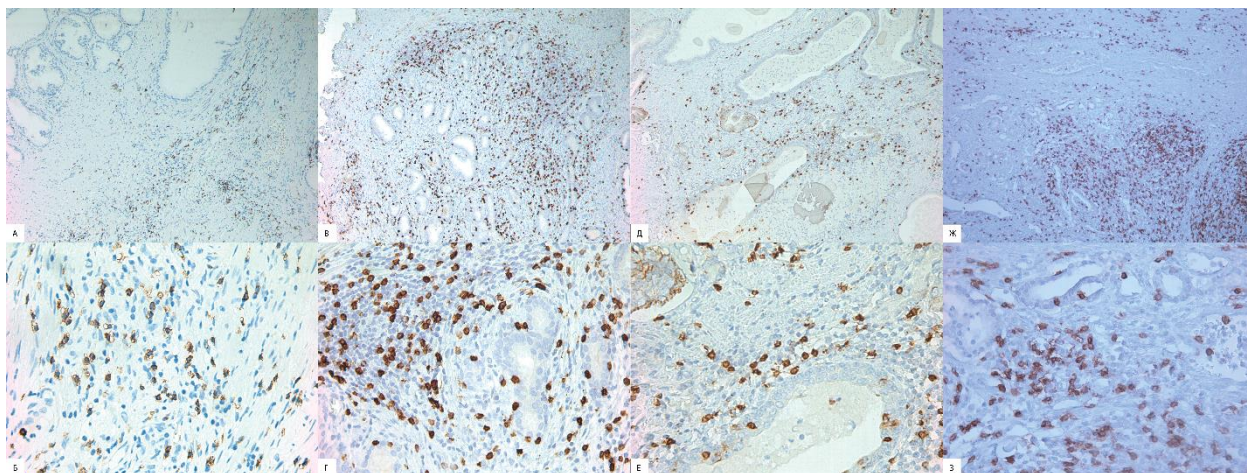


Рисунок 36. ИГХ: экспрессия CD8 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

У подгруппы ДГПЖ показатель маркера CD20 варьировал от 2 до 3 баллов (Рисунок 37-39), Ме – 2 (2; 2).

В подгруппе II (ДГПЖ_{вир}) показатель CD20 составил от 1 до 3 баллов (Рисунок 37-39), Ме – 3 (2,50; 3).

Для III подгруппы (РПЖ) показатель маркера CD20 составил 3 балла (Рисунок 37-39), Ме – 3 (3; 3).

В IV подгруппе (РПЖ_{вир}) показатель CD20 находился в пределах от 0 до 3 баллов (Рисунок 37-39), Ме – 3 (1,50; 3).

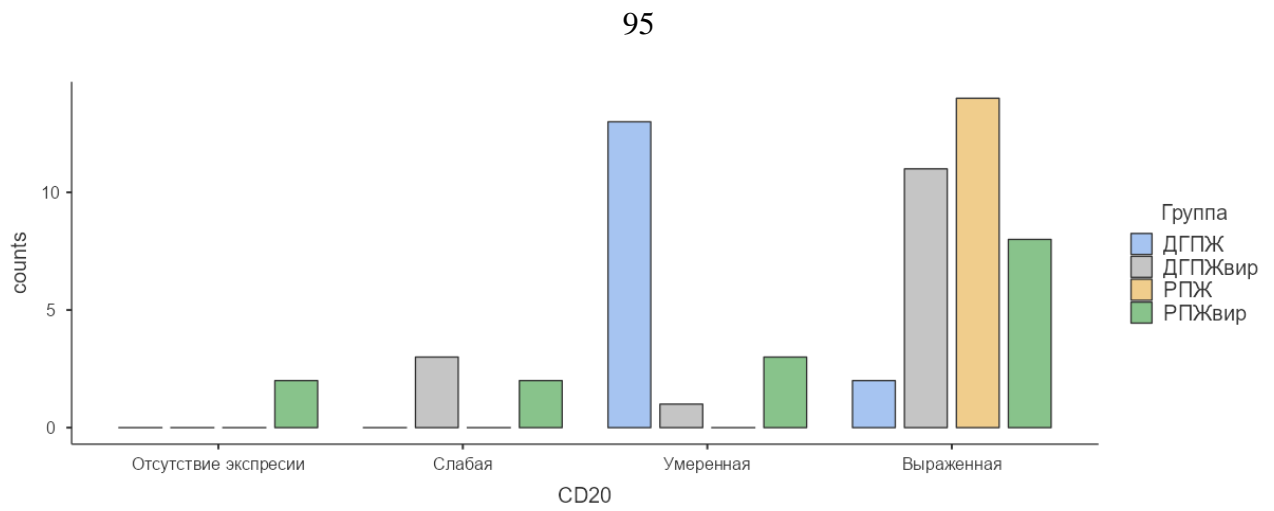


Рисунок 37. Экспрессия ИГХ-маркера CD20 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

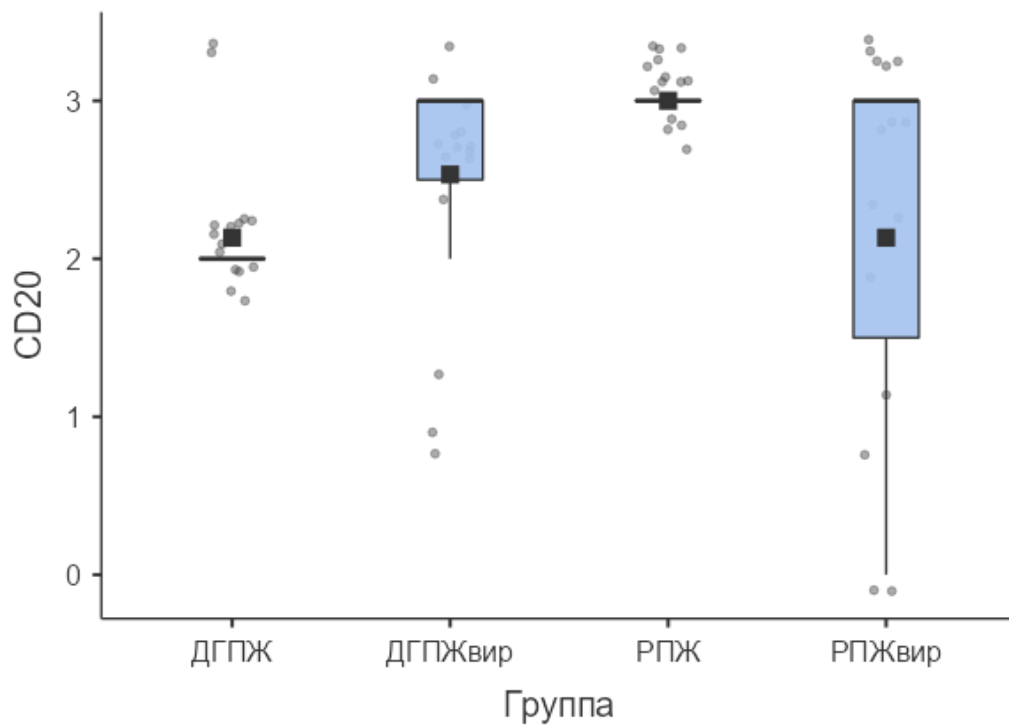


Рисунок 38. Экспрессия ИГХ-маркера CD20 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

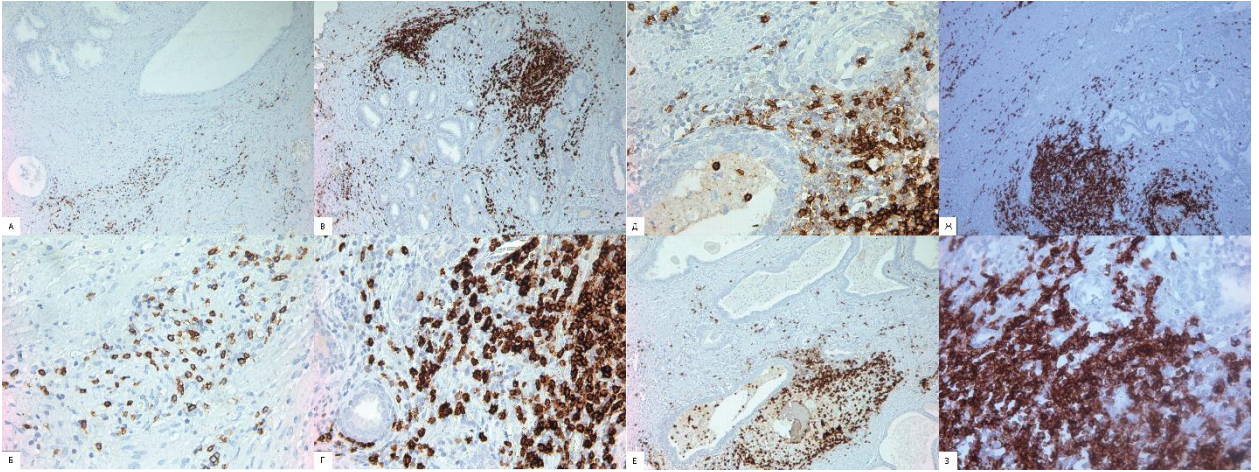


Рисунок 39. ИГХ: экспрессия CD20 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б – подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100; з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

В случае иммуногистохимической реакции с маркером CD45 во всех подгруппах исследования выявлена выраженная реакция, равная 3 баллам (Рисунок 40-42), Ме – 3 (3; 3).

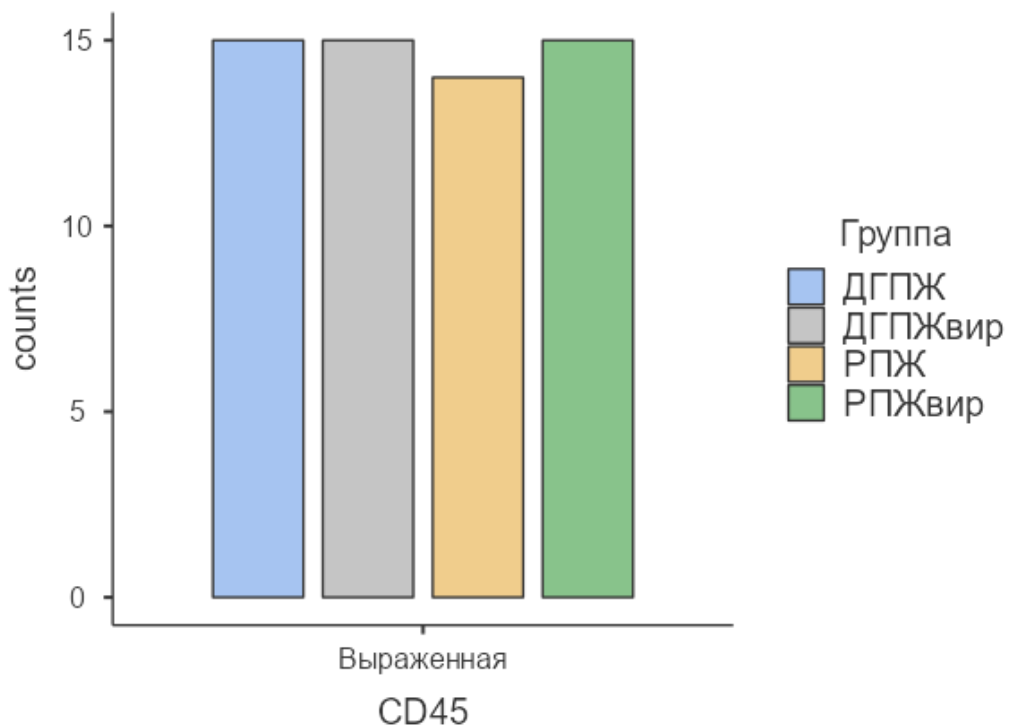


Рисунок 40. Экспрессия ИГХ-маркера CD45 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

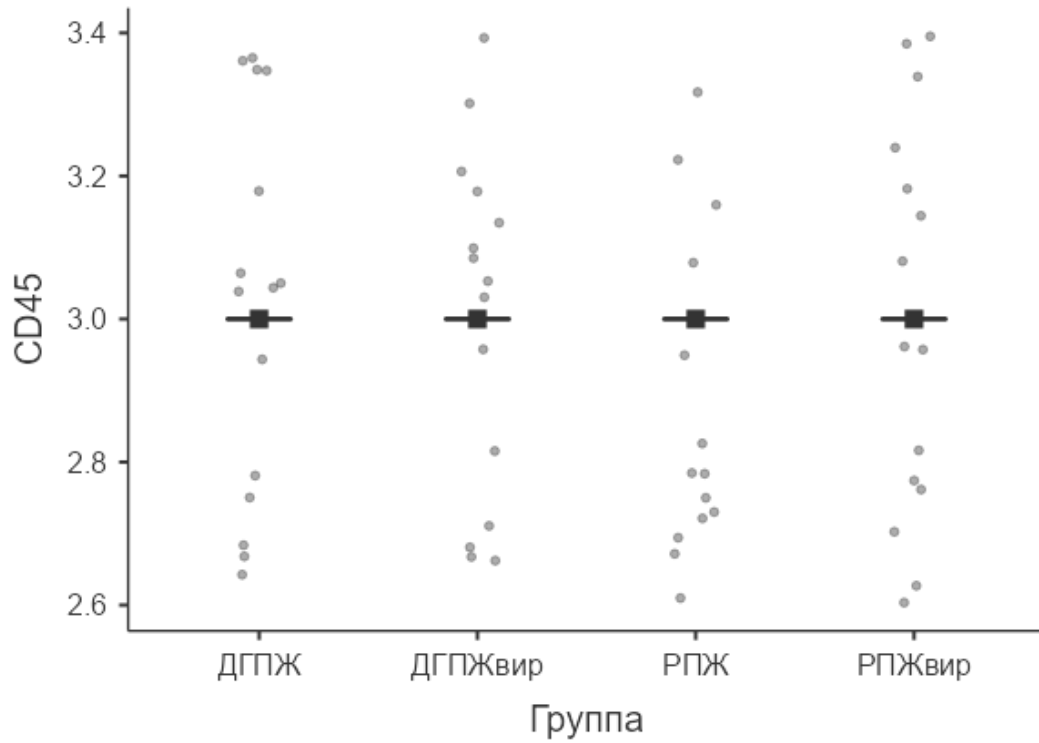


Рисунок 41. Экспрессия ИГХ-маркера CD45 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

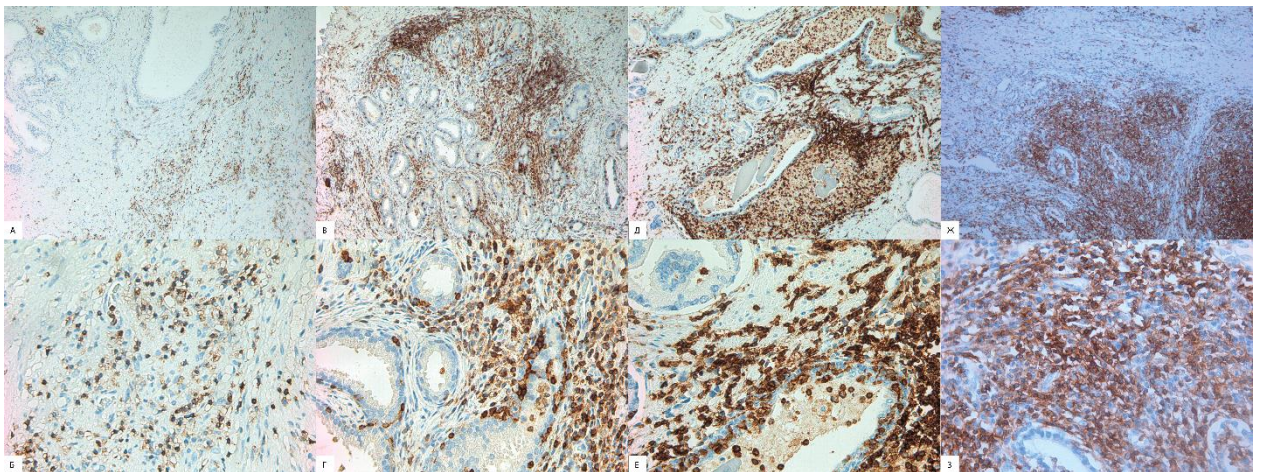


Рисунок 42. ИГХ: экспрессия CD45 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

Экспрессия маркера CD56, напротив, была отрицательной (Рисунок 43-45) во всех 4 подгруппах, Me – 0 (0; 0).

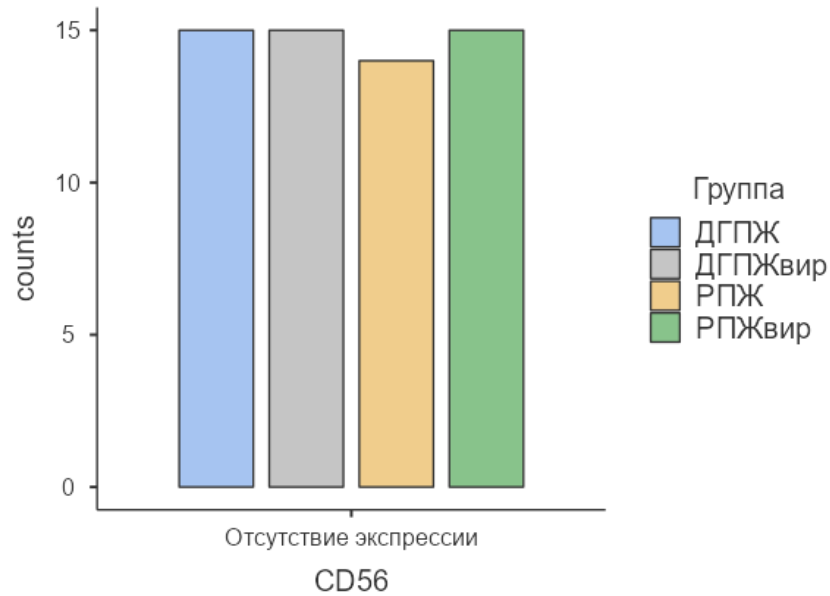


Рисунок 43. Экспрессия ИГХ-маркера CD56 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

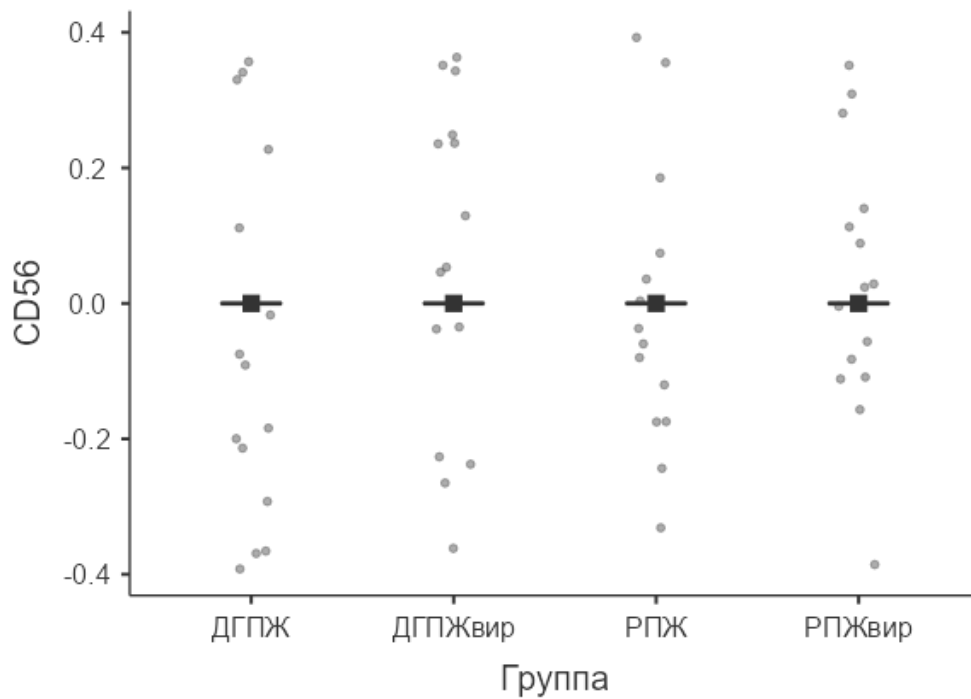


Рисунок 44. Экспрессия ИГХ-маркера CD56 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

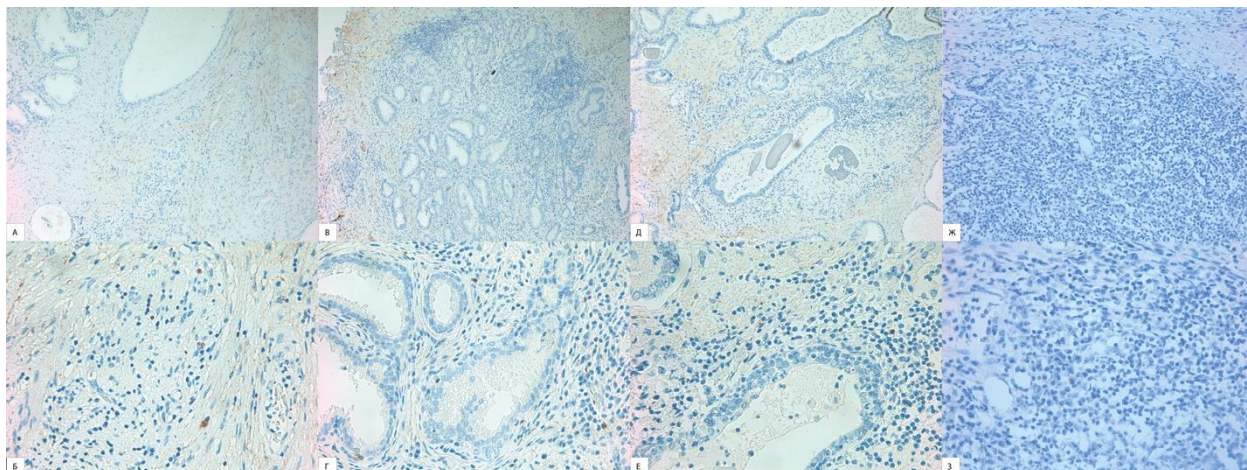


Рисунок 45. ИГХ: экспрессия CD56 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, $\times 100$; б подгруппа ДГПЖ, $\times 400$; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, $\times 100$; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, $\times 400$; д – подгруппа РПЖ, $\times 100$; е – подгруппа РПЖ, $\times 400$; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, $\times 100$, з – подгруппа РПЖ_{вир}, $\times 400$

В подгруппе ДГПЖ показатель экспрессии CD68 был равен 0 баллов (Рисунок 46-48), медиана Me – 0 (0; 0).

Для подгруппы ДГПЖ_{вир} показатель маркера CD68 варьировал от 0 до 1 балла (Рисунок 46-48), Me – 0 (0; 0).

У III подгруппы (РПЖ) показатель экспрессии CD68 был равен 0 баллов (Рисунок 46-48), Me – 0 (0; 0).

В IV подгруппе (РПЖ_{вир}) показатель маркера CD68 находился в пределах от 0 до 2 баллов (Рисунок 46-48), Me – 0 (0; 1).

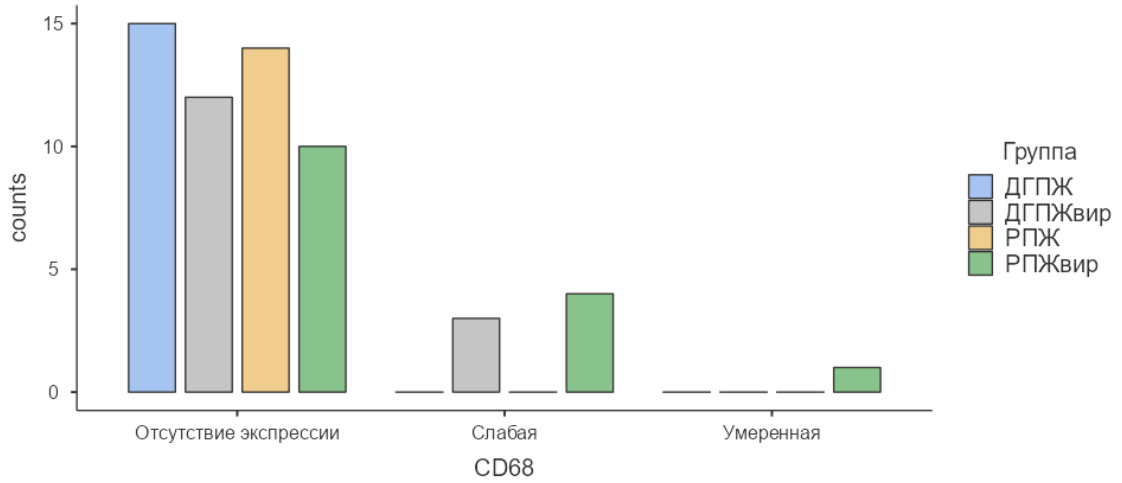


Рисунок 46. Экспрессия ИГХ-маркера CD68 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

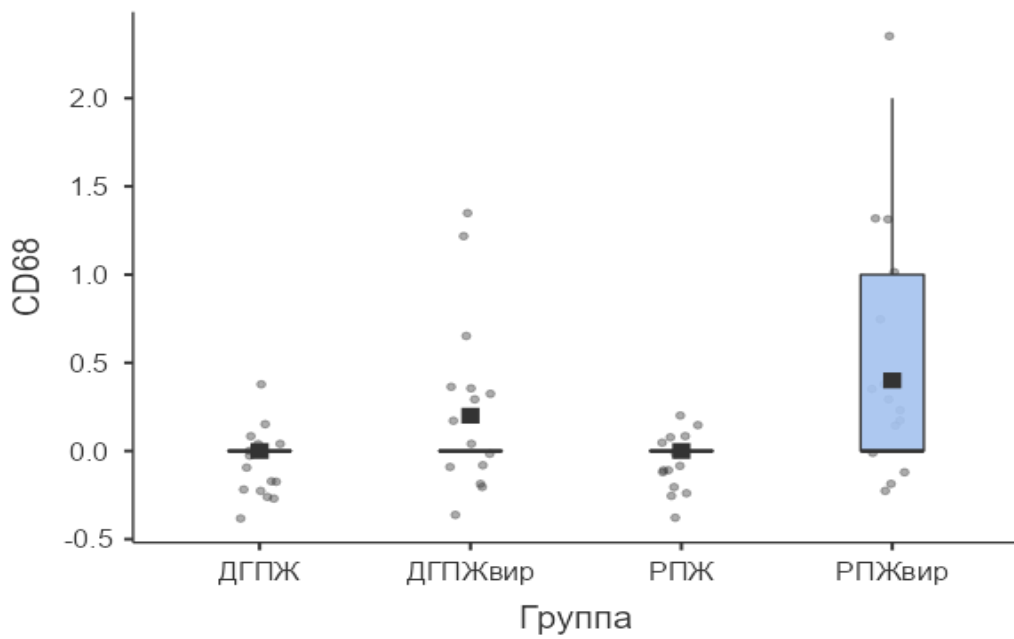


Рисунок 47. Экспрессия ИГХ-маркера CD68 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

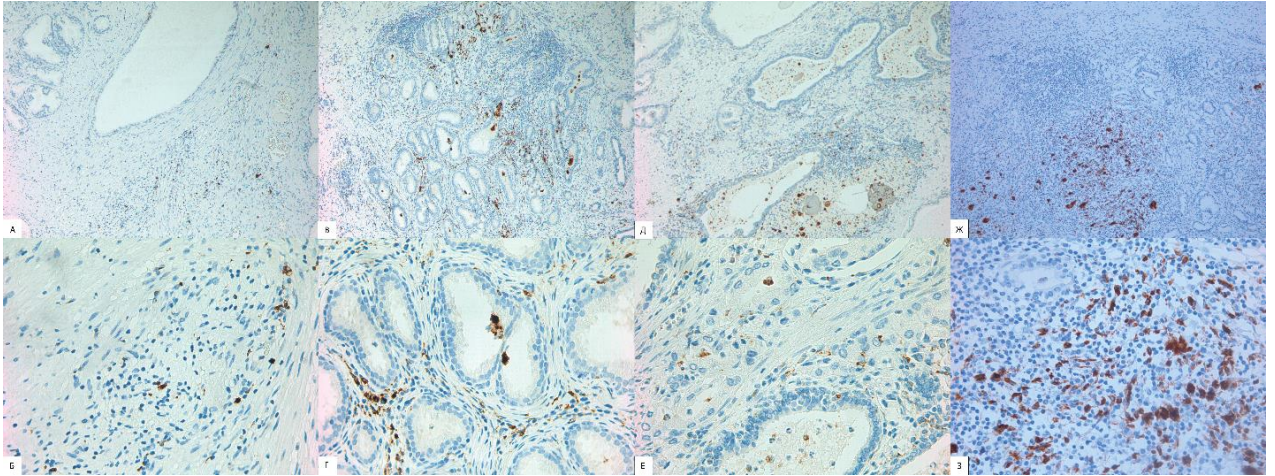


Рисунок 48. ИГХ: экспрессия CD68 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

В подгруппе ДГПЖ показатель экспрессии CD138 был равен 0 баллов (Рисунок 49-51), медиана Me – 0 (0; 0).

Для подгруппы ДГПЖ_{вир} показатель маркера CD138 варьировал от 0 до 1 балла (Рисунок 49-51), Me – 0 (0; 0).

У III подгруппы (РПЖ) показатель экспрессии CD138 был равен 0 баллов (Рисунок 49-51), Me – 0 (0; 0).

В IV подгруппе (РПЖ_{вир}) показатель маркера CD138 находился в пределах от 0 до 1 балла (Рисунок 49-51), Me – 0 (0; 0).

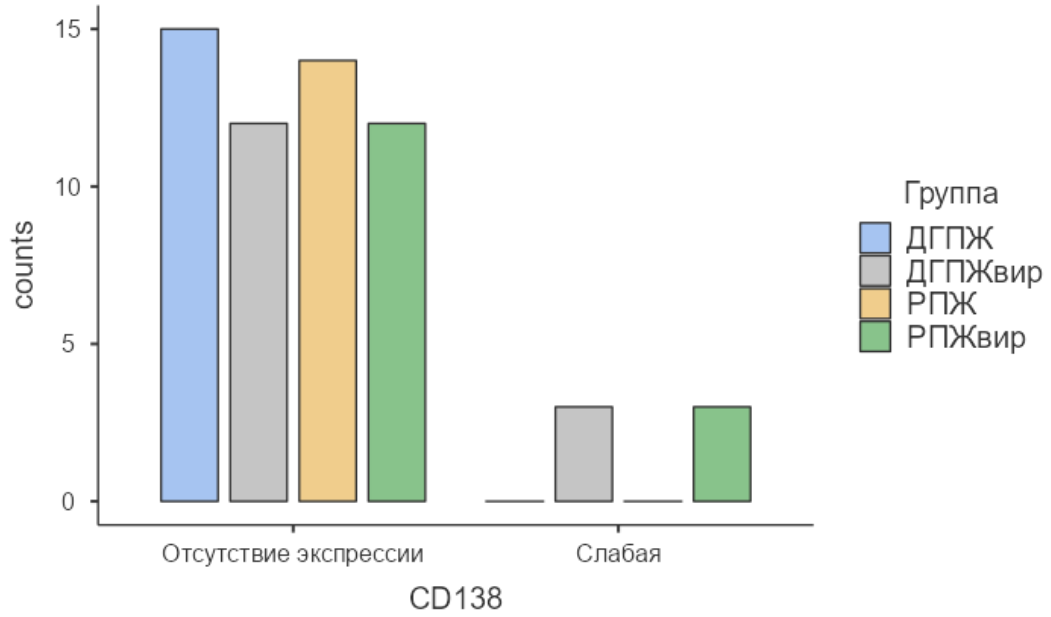


Рисунок 49. Экспрессия ИГХ-маркера CD138 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (диаграмма частот)

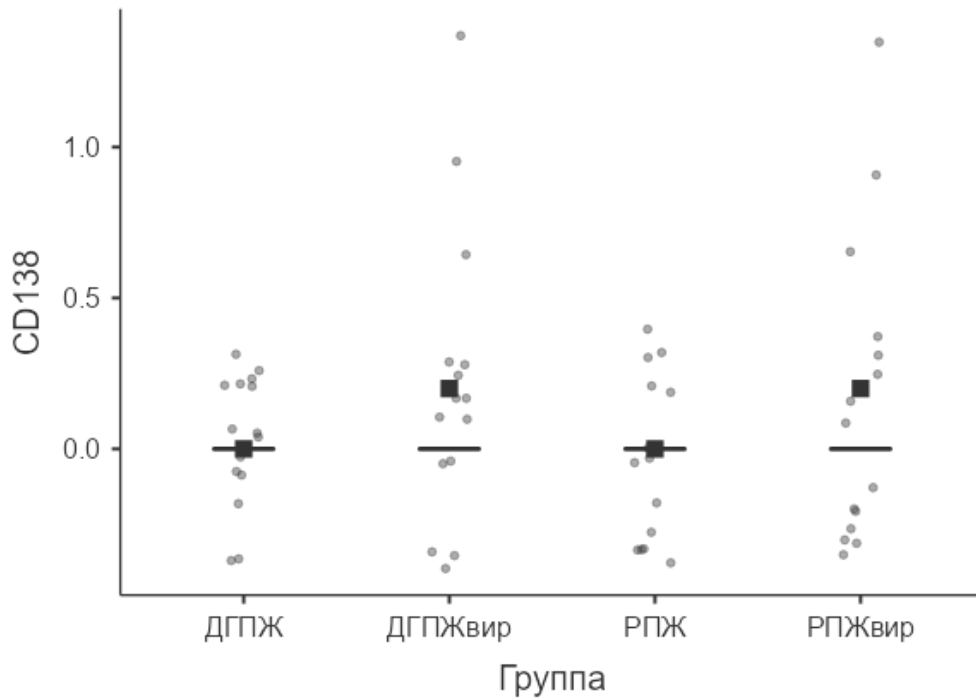


Рисунок 50. Экспрессия ИГХ-маркера CD138 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV) (коробчатая диаграмма)

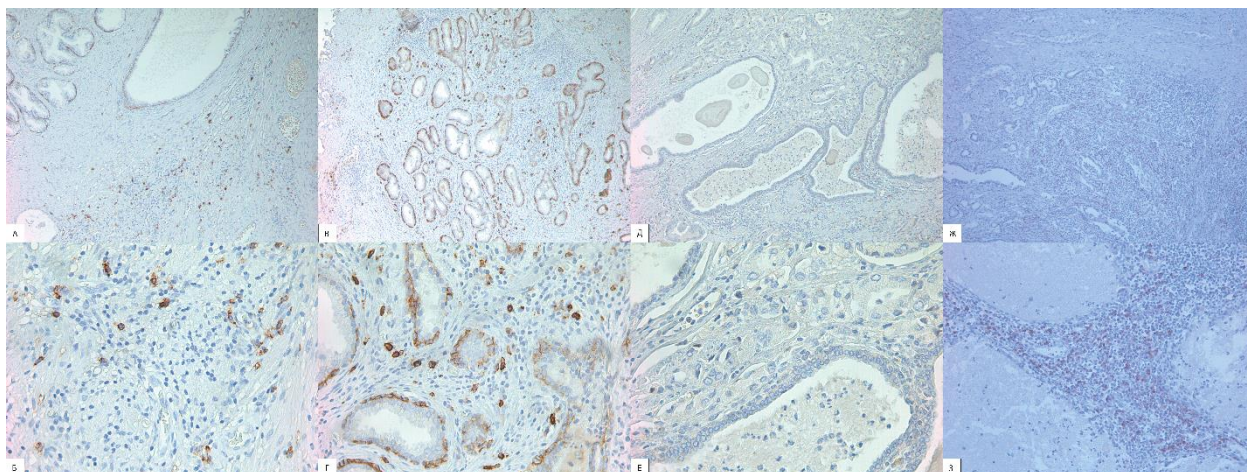


Рисунок 51. ИГХ: экспрессия CD138 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV): а – подгруппа ДГПЖ, ×100; б подгруппа ДГПЖ, ×400; в – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×100; г – подгруппа ДГПЖ_{вир}, ×400; д – подгруппа РПЖ, ×100; е – подгруппа РПЖ, ×400; ж – подгруппа РПЖ_{вир}, ×100, з – подгруппа РПЖ_{вир}, ×400

Для определения значимости различий ИГХ-экспрессии маркеров CD3, CD4, CD8, CD20, CD45, CD56, CD68 и CD138 в воспалительных инфильтратах между подгруппами исследования мы воспользовались Н-критерием Краскела–Уоллиса, который показал значимые различия (Таблица 17).

Таблица 17.

Сравнение экспрессии ИГХ-маркеров в подгруппах ДГПЖ, ДГПЖ_{вир}, РПЖ и РПЖ_{вир} (Н-критерий Краскела–Уоллиса)

ИГХ-маркер	Критерий согласия Пирсона χ^2	df (степеней свободы)	р-уровень значимости	Размер эффекта ϵ^2
CD3	29,85	3	< 0,001	0,515
CD4	24,50	3	< 0,001	0,422
CD8	12,79	3	0,005	0,221
CD20	17,64	3	< 0,001	0,304
CD45	-	3	-	-
CD56	-	3	-	-
CD68	10,01	3	0,019	0,173

CD138	6,35	3	0,096	0,109
-------	------	---	-------	-------

Различий в экспрессии CD45, CD56, CD138 между подгруппами ДГПЖ, ДГПЖ_{вир}, РПЖ и РПЖ_{вир} нами не было обнаружено, однако, были получены значимые различия в уровне экспрессии CD3, CD4, CD8, CD20, и CD68.

Для интерпретации результатов однофакторного дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса нами были проведены апостериорные попарные сравнения методом (тестом) Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера.

Выявленные значимые различия между исследованными подгруппами отображены в таблице 18.

Таблица 18.

Попарные сравнения экспрессии ИГХ-маркеров в подгруппах ДГПЖ, ДГПЖ_{вир}, РПЖ и РПЖ_{вир}, имевших значимые результаты (апостериорные сравнения методом Двасса–Стила–Кричлоу–Флигнера)

Попарное сравнение подгрупп	ИГХ-маркер	W-критерий Вилкоксона	p-уровень значимости
ДГПЖ (I) и ДГПЖ _{вир} (II)	CD3	4,31	0,012
ДГПЖ (I) и РПЖ (III)	CD3	4,85	0,003
	CD4	4,21	0,016
	CD20	6,52	< 0,001
ДГПЖ (I) и РПЖ _{вир} (IV)	CD3	6,26	< 0,001
	CD4	5,85	< 0,001
ДГПЖ _{вир} (II) и РПЖ (III)	CD8	–3,977	0,025
ДГПЖ _{вир} (II) и РПЖ _{вир} (IV)	CD4	4,59	0,006
РПЖ (III) и РПЖ _{вир} (IV)	CD3	5,65	< 0,001
	CD4	4,13	0,019
	CD8	4,454	0,009
	CD20	–4,03	0,023

В нашем исследовании было отмечено, что уровень экспрессии CD3 (зрелые покоящиеся (интактные) Т-клетки / общее количество Т-лимфоцитов) в подгруппе ДГПЖ_{вир} был более высоким, чем в группе ДГПЖ (Me_{II} = 2 (умеренная

экспрессия), $Me_I = 1$ (слабая экспрессия), $W = 4,31$, $p = 0,012$), что позволяет заключить о том, что Т-клеточный иммунитет в подгруппе доброкачественной гиперплазии предстательной железы с наличием вирусной инфекции более выражен, чем в подгруппе без нее.

Схожим образом был выявлен больший уровень экспрессии маркера CD3 в подгруппах РПЖ ($Me_{III} = 2$ (умеренная экспрессия), $Me_I = 1$ (слабая экспрессия), $W = 4,85$, $p = 0,012$) и РПЖ_{вир} ($Me_{IV} = 3$ (выраженная экспрессия), $Me_I = 1$ (слабая экспрессия), $W = 6,26$, $p < 0,001$) по сравнению с подгруппой ДГПЖ.

Интересной особенностью оказалась выраженная экспрессия CD3 в подгруппе карциномы предстательной железы с наличием вируса в сравнении с подгруппой РПЖ ($Me_{IV} = 3$ (выраженная экспрессия), $Me_{III} = 2$ (умеренная экспрессия), $W = 5,65$, $p < 0,001$, Рисунок 52).

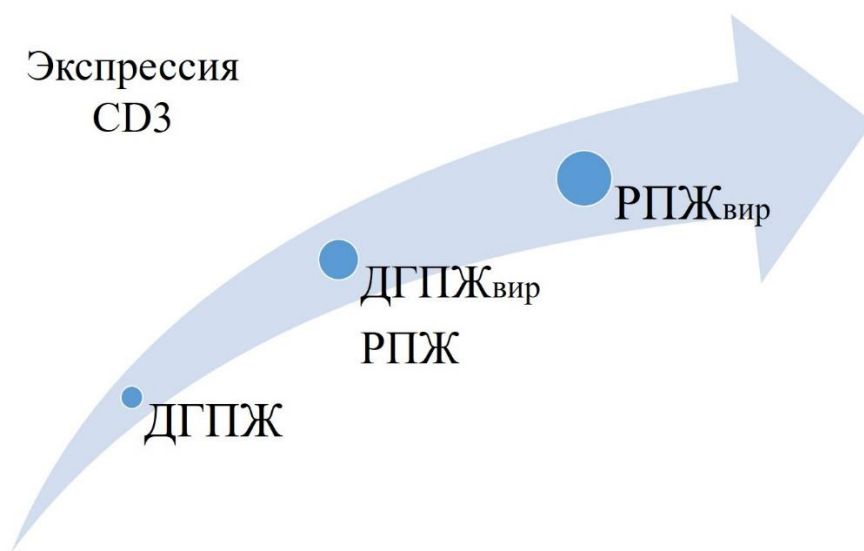


Рисунок 52. Характер экспрессии ИГХ-маркера CD3 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV)

Уровень экспрессии CD4 (Т-хелперов/индукторов) между группами ДГПЖ и РПЖ был схож (Me_I и $Me_{III} = 1$), однако, в группе РПЖ чаще встречались более высокие уровни экспрессии данного маркера, что показало значимые статистические результаты ($W = 4,21$, $p = 0,016$).

В подгруппе РПЖ_{вир} показатель CD4 был также более выражен, чем в подгруппе ДГПЖ ($Me_{IV} = 2$ (умеренная экспрессия), $Me_I = 1$ (слабая экспрессия), $W = 5,85$, $p < 0,001$).

Значимые различия были продемонстрированы между подгруппами ДГПЖ_{вир} и РПЖ_{вир}, где экспрессия CD4 была слабее ($Me_{II} = 1$ (слабая экспрессия), $Me_{IV} = 2$ (умеренная экспрессия), $W = 4,59$, $p = 0,006$).

В подгруппе карциномы предстательной железы с наличием вируса наблюдался больший уровень экспрессии CD4 в сравнении с подгруппой РПЖ ($Me_{IV} = 2$ (умеренная экспрессия), $Me_{III} = 1$ (слабая экспрессия), $W = 4,13$, $p = 0,019$, Рисунок 53).

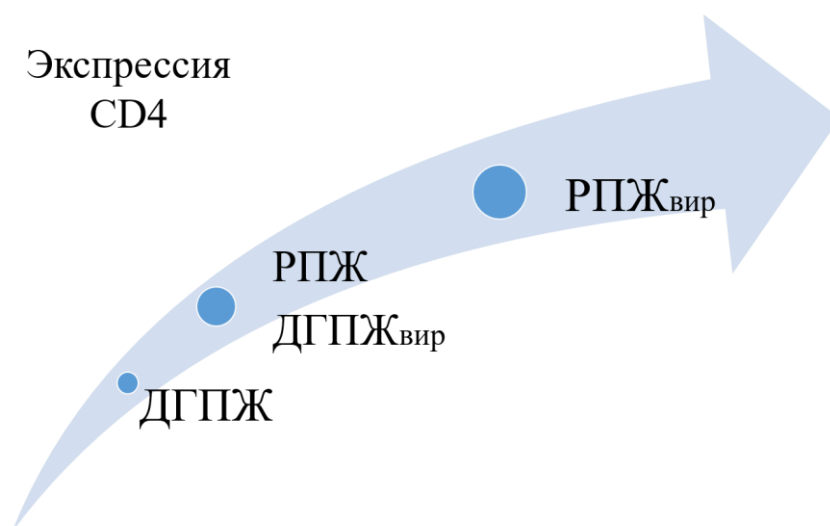


Рисунок 53. Характер экспрессии ИГХ-маркера CD4 в подгруппах ДГПЖ (I), ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV)

Показатель экспрессии цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8) в подгруппах с наличием вирусной инфекции (ДГПЖ_{вир}, РПЖ_{вир}) был выше, чем в подгруппе карцином предстательной железы без наличия вируса ($Me_{II} = 2$ (умеренная экспрессия), $Me_{IV} = 2$ (умеренная экспрессия), $Me_{III} = 1$ (слабая экспрессия), $W_{II-III} = -3,977$, $p_{II-III} = 0,025$; $W_{III-IV} = 4,454$, $p_{III-IV} = 0,009$; Рисунок 54).



Рисунок 54. Характер экспрессии ИГХ-маркера CD8 в подгруппах ДГПЖ_{вир} (II), РПЖ (III), РПЖ_{вир} (IV)

По данным исследования также было показано, что уровень экспрессии CD20 (B-лимфоциты) в подгруппе ДГПЖ был ниже, чем в группе РПЖ ($Me_I = 1$ (слабая экспрессия), $Me_{III} = 3$ (выраженная экспрессия), $W = 6,52$, $p < 0,001$). Уровень экспрессии CD20 между группами РПЖ и РПЖ_{вир} был схож (Me_{III} и $Me_{IV} = 3$), однако, в группе РПЖ чаще встречались более высокие уровни экспрессии данного маркера, что показало значимые статистические результаты ($W = -4,03$, $p = 0,023$) (Рисунок 55).

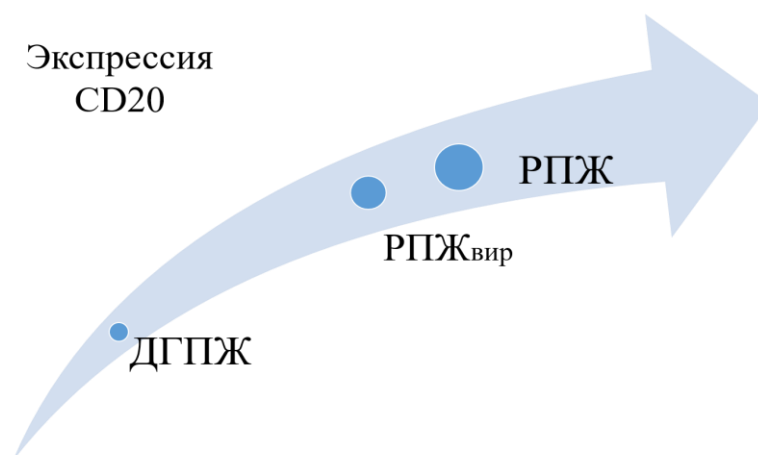


Рисунок 55. Характер экспрессии

При более детальном анализе, достоверных различий между подгруппами в отношении экспрессии макрофагов (CD68) получено не было.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Роль вирусной инфекции при поражениях предстательной железы

Рак предстательной железы занимает 2-е место в структуре распространенности онкологических заболеваний во всем мире и 2-е место среди мужчин [31]. В качестве одного из возможных факторов риска рассматривается инфекционная природа, в частности бактериальные и вирусные агенты, составляющие микробиом предстательной железы [96, 98]. В настоящем исследовании мы изучили распределение герпесвирусов и различных подтипов ВПЧ у пациентов с заболеваниями предстательной железы: ДГПЖ и РПЖ, выполнив также сравнительный анализ распределения данных вирусов. Нами было показано, что распространенность вирусов среди общей выборки составила 40,7% с преобладанием различных подтипов ВПЧ, ЦМВ, ВЭБ и ВГ-6.

В исследовании Vitaly Smelov и др. (2014) было выполнено метагеномное секвенирование секрета предстательной железы у пациентов с РПЖ и контрольной группы без РПЖ. Оказалось, что вирусы при наличии РПЖ встречались гораздо чаще, чем в контрольной группе: 19,9% и 6,8% соответственно. Статистическое сравнение в работе не проводилось, что было связано с небольшим количеством пациентов (6 для каждой группы) [97]. В настоящей работе вирусы также чаще встречались при РПЖ, чем при ДГПЖ: 47,0% и 35,4% соответственно, однако различия также оказались статистически незначимыми ($p=0,159$), что подтверждалось также и более поздними работами. Согласно данным Arash Ala-Almohadesin и др. (2019), распространенность вирусов в ткани предстательной железы при различных заболеваниях последней

составила 21,8%. При этом существенных различий между вирусами в ткани, полученной от пациентов с ДГПЖ и РПЖ обнаружено не было [102].

Распределение различных вирусов в ткани предстательной железы было показано во многих исследованиях [43]. Дополнительно в литературе обсуждается возможная взаимосвязь вирусных агентов и заболеваний предстательной железы [43]. Наибольший интерес на сегодняшний день принадлежит изучению взаимосвязи ВПЧ с РПЖ, учитывая доказанную вовлеченность ВПЧ в канцерогенез других локализаций. Тем не менее однозначного ответа на вопрос относительно взаимосвязи ВПЧ и его подтипов с заболеваниями предстательной железы все еще нет [33, 101]. Так, Nalisson Marques Pereira и др. (2023) указывали на отсутствие онкогенной активности ВПЧ в ткани предстательной железы при РПЖ. Частота встречаемости ВПЧ при РПЖ составляла 7,4%, в то время как при ДГПЖ – 3,6% [112]. Согласно данным Ehsan Ghasemian и др. (2013) ВПЧ обнаруживался у 4,8% пациентов с ДГПЖ (8 из 159) и у 17,2% пациентов с РПЖ, однако различия оказались статистически незначимыми, в результате чего исследователи сделали вывод об отсутствии убедительных доказательств взаимосвязи ВПЧ с РПЖ [51]. Похожие результаты были получены и в немецком исследовании, где ВПЧ был обнаружен у 74% пациентов с РПЖ и у 66,3% пациентов с ДГПЖ ($p=0,304$), указывая тем самым на отсутствие различий в распределении вирусов. Аналогичные данные были получены и для различных подтипов ВПЧ [42]. Согласно данным последнего мета-анализа, опубликованного в октябре 2023 года, распространенность ВПЧ среди пациентов с ДГПЖ составила 17,4%, в то время как среди пациентов с РПЖ – 25,8%. При обработке данных несколькими способами различия оказывались как значимыми, так и незначимыми, что все еще не убеждало исследователей в наличии однозначной взаимосвязи между ВПЧ и РПЖ [73].

Тем не менее, сообщалось и о других результатах, где ВПЧ был ассоциирован с РПЖ. Так, Margarita L Martinez-Fierro и др. (2010) и др. показали, что риск развития РПЖ на фоне ВПЧ повышается в 4 раза [81]. По данным Whitaker N.J. и др. (2013) определялся у 70% пациентов с РПЖ, у 20% с ДГПЖ и

у 10% пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы ($p=0,045$), однако главным ограничением работы был небольшой объем выборки, составляющий 10 человек [72]. Полученные нами результаты относительно взаимосвязи ВПЧ и заболеваний предстательной железы несколько отличаются от представленных на сегодняшний день литературных данных. Различные подтипы ВПЧ представлены в настоящей выборке пациентов только в единичных случаях, однако при объединении всех подтипов оказалось, что ВПЧ более характерен для пациентов с ДГПЖ (16,5%), чем для пациентов с РПЖ (3,0%). Тем не менее, как подчеркивалось выше, для различных подтипов такой закономерности выявлено не было.

В отношении взаимосвязи ВЭБ и РПЖ Margarita L Martinez-Fierro и др. (2010) показали, что ВЭБ в одинаковой степени встречался как у пациентов с РПЖ (40%), так и у пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы (40%) [72], что соответствовало и результатам настоящего исследования, где ВЭБ в равной степени встречался среди пациентов с ДГПЖ и РПЖ (16,5% и 21,2% соответственно, $p=0,464$). Такие результаты относительно ВЭБ подтверждаются и выводами крупного популяционного исследования EPICAP, опубликованного в январе 2024 года, где было показано отсутствие различий распределения ВПЧ у пациентов с РПЖ и без него [118], что было также представлено и в некоторых других работах [93].

Одним из наиболее распространенных представителей семейства герпесвирусов является ЦМВ, который встречается у 80% населения. Для здоровых людей чаще всего характерно бессимптомное носительство ЦМВ, в то время как вирус может проявлять себя при иммунодефицитных состояниях. Еще в 1983 году было показано, что ЦМВ обнаруживается у 2 из 13 пациентов без сопутствующих заболеваний предстательной железы, у 2 из 9 пациентов с ДГПЖ и у 3 из 10 пациентов с РПЖ, однако статистически значимых различий распределения ЦМВ ни в данном [67], ни в последующих работах зарубежных коллег обнаружено не было [93]. Изучение взаимосвязи ЦМВ активно проводилось и отечественными исследователями – Андабековым Т.Т.,

Карелиным М.И., Ключковой Т.Г., Евтушенко В.И. и другими. В своих работах исследователи показывали высокую инфицированность ткани предстательной железы ЦМВ, которая в некоторых случаях достигала 90%, в то время как при ДГПЖ была значительно ниже [1, 20]. Похожие данные были получены и в нашей работе, однако процент инфицированности был значительно ниже. В общей выборке пациентов распространенность ЦМВ составила 7,6%, в то время как при РПЖ – 13,6%, а при ДГПЖ всего 2,5% ($p=0,027$), что также указывало на возможную роль ЦМВ при РПЖ.

В дальнейших исследованиях *in vitro* неоднократно указывалось на наличие онкогенного потенциала ЦМВ, в том числе в ткани предстательной железы, что подтверждает полученные нами клинические данные. Так Fidaa Bouezzedine и др. (2023) показали, что способен трансформировать эпителиальные клетки предстательной железы с приобретением признаков мезенхимальной дифференцировки (эпителиально-мезенхимальный переход), а также с образованием полипоидных гигантских клеток [110]. Последние являются важной регуляторной частью опухолевого микроокружения, что тем самым позволяло предположить возможную роль ЦМВ в развитии РПЖ [110]. Roman A Vlaheta и др. (2006) описали повышенную инвазивную способность опухолевых клеток предстательной железы на фоне инфицирования ЦМВ за счет повышения экспрессии молекул адгезии, в частности β -интегрина [68].

J. Doniger и др. (1999) подробно описали трансформирующие гены, которые являются основой генетического материала ЦМВ, также высказывая предположение о возможной причастности ЦМВ к развитию РПЖ. Аналогично в работы были описаны и трансформирующие гены для ВГ-6 типа [48], который в настоящем исследовании встречался только у пациентов с РПЖ. Так, распространенность ВГ-6 составила 19,7% среди пациентов с РПЖ и 0% среди пациентов с ДГПЖ ($p<0,001$). Аналогичных данных в литературе на сегодняшний день нет, что придает полученным нами данным особенную уникальность и новизну. Известно, что ВГ-6 может встраивать свой геном в участок 17p13 хромосомы 17, потенциально влияя таким образом на онкогенез особенно у

пациентов с иммунодефицитными состояниями [90]. Показано, что ВГ-6 ассоциирован с раком щитовидной железы [62], раком желудка [40], раком яичников [57], однако для предстательной железы полученные нами данные демонстрируются впервые, открывая новые возможности и перспективы для дальнейшего изучения взаимосвязи канцерогенеза и вирусных инфекций.

4.2 Клеточный иммунитет при поражениях предстательной железы

Роль воспаления в доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы. Связь между хроническим воспалением и злокачественными новообразованиями является хорошо задокументированной в научной литературе: на долю воспаления, по различным данным, приходится около 20% всех случаев злокачественных опухолей у человека [89]. Воспалительные процессы в предстательной железе могут быть вызваны различными факторами, среди которых значительную роль играют вирусные и бактериальные инфекции, включая заболевания, передающиеся половым путем (ЗППП). В то время как острые воспалительные реакции критически важны для элиминации патогенов, хронические и неконтролируемые воспалительные процессы могут привести к повреждению клеток и тканей. Хроническое воспаление ассоциируется с повышенным риском развития как доброкачественных [38, 129], так и злокачественных опухолей предстательной железы [22]. Более того, хроническое воспаление в микроокружении предстательной железы может изменять опухолевое микроокружение при РПЖ, способствуя прогрессированию опухоли через такие механизмы, как: пролиферация и выживание клеток, уклонение от иммунного надзора, ремоделирование тканей, выработка ангиогенных факторов, метастатическое распространение и устойчивость к терапевтическим средствам.

Существуют противоречивые данные о связи между заболеваниями предстательной железы (в т.ч. РПЖ) и вирусами, инфицирующими предстательную железу. Например, в исследовании случай-контроль не было

обнаружено связи между инфицированием ВПЧ и симптомами простатита [77]. Однако мета-анализ показал, что у мужчин с ВПЧ-инфекцией в анамнезе увеличена вероятность развития РПЖ [119]. Предыдущие исследования выявили ВПГ в секрете предстательной железы пациентов с симптомами хронического небактериального простатита, предполагая, что инфицирование ВПГ может быть связано с длительными симптомами воспаления в предстательной железе [45]. Однако исследования методом случай-контроль свидетельствуют об отсутствии связи между выявлением ВПГ-2 и ВПГ-8 в сыворотке крови пациентов с РПЖ, в то время как некоторые мета-анализы показали связь ВПГ-2 с риском развития РПЖ [52, 106]. Эти исследования показывают, что связь между вирусными инфекциями, местным воспалением и РПЖ неясна, что послужило отправной точкой нашей работы.

В исследовании Sakir SS et al. было показано, что у пациентов с ДППЖ воспалительные инфильтраты были преимущественно очаговыми (49,3%), локализовались стромально (47,4%) и имели слабую интенсивность (52,5%), что полностью соотносится с данными нашего исследования, однако, авторы не оценивали наличие инфекционных агентов в ткани предстательной железы и не проводили сравнение с группой РПЖ [124].

Gurel B. et al. выдвинули гипотезу о том, что наличие воспаления в доброкачественных тканях предстательной железы ассоциировано с РПЖ, что было в последствии подтверждено [39]. Так, у мужчин, у которых хотя бы в одном биоптате было обнаружено воспаление, вероятность развития рака предстательной железы была в 1,78 раза выше по сравнению с мужчинами, у которых не было обнаружено воспаления. Причем, данная связь была более выражена при РПЖ с суммой Глисона 7-10 (ОШ = 2,24; 95% ДИ: 1,06-4,71). То есть вероятность РПЖ высокой степени злокачественности увеличивалась по мере увеличения количества биоптатов с воспалением. К сожалению, авторы также не проводили исследования по наличию сопутствующей инфекционной патологии у пациентов.

Kiś J. et al. оценили частоту встречаемости ДНК ВЭБ в тканях, собранных у пациентов с РПЖ, а также титры антител к ВЭБ в сыворотке крови. В исследовании были выявлены более высокие титры антител у пациентов с ВЭБ-позитивным РПЖ по сравнению с пациентами с ВЭБ-негативным РПЖ, а также была показана связь высокого титра антител с более высокой суммой Глисона и стадией Т в опухоли [30].

Резюмируя данные нашей работы и результаты других исследователей хроническое воспаление, промотором которого являются вирусные агенты, связано с повышением вероятности развития РПЖ с более агрессивным течением заболевания. Выявление пациентов, подверженных наибольшему риску развития агрессивного заболевания, – первый шаг к предотвращению РПЖ.

Состояние местного иммунитета при доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы. Несмотря на то, что вирусы играют значительную роль в формировании провоспалительного микроокружения [29], а наличие воспалительного микроокружения хорошо задокументировано при РПЖ [3, 6, 16, 136], в литературе нами не было найдено публикаций, демонстрирующих сравнительную характеристику клеточного состава воспаления при опухолях предстательной железы, ассоциированных с вирусной инфекцией. По этой причине нами был произведен поиск литературы, описывающий состояние местного иммунитета при карциномах различных локализаций (в том числе и РПЖ) и прогностическую роль воспалительной инфильтрации при карциномах предстательной железы.

Так, прогностическое значение Т-клеток при РПЖ несколько противоречиво: имеются данные, связывающие высокое количество Т-клеток как с негативным, так и с позитивным прогнозом у пациентов [64, 65, 91, 128, 134]. В других, более изученных солидных злокачественных опухолях, таких как колоректальный рак и рак яичников, более высокое количество внутриопухолевых Т-клеток было связано с лучшими клиническими исходами, что свидетельствует о биологическом влиянии иммунной системы на развитие и прогрессию опухоли [134].

В исследовании Vilaça M. et al. [133] был изучен материал простатэктомии у 96 пациентов с РПЖ, где оценивались стромальные инфильтрирующие опухоль лимфоциты (CD4+, CD8+, CD20+) при помощи иммуногистохимического метода. Исследуемая выборка была разделена на две когорты: пациенты с биохимическим рецидивом после простатэктомии и без него. Т-хелперные клетки (CD4+) представляли собой наиболее частую субпопуляцию лимфоцитов, присутствовавшую более чем в 60% образцов. Рецидив был выявлен у 51% пациентов, при этом высокий уровень инфильтрирующих CD4+-лимфоцитов был связан с биохимическим рецидивом по оценке Каплана–Мейера ($p < 0,001$). Уровень CD20+ был сопоставим в обеих когортах, а количество CD8+ клеток было ниже в рецидивной группе. В нашем исследовании наибольшая выраженность инфильтрации CD4-клетками наблюдалась в подгруппе РПЖвир, что может указывать на более высокую вероятность биохимического рецидива у пациентов данной группы пациентов.

Andersen L.V. et al. [82] проанализировали образцы радикальной простатэктомии у пациентов с РПЖ, чтобы определить уровень инфильтрации семи типами иммунных клеток и их прогностический потенциал в опухолевой и “доброкачественной” (прилежащей к опухоли ткани обычного гистологического строения) тканях предстательной железы: CD3+ CD8- FoxP3- Т-хелперы, CD3+ CD8+ FoxP3- цитотоксические Т-лимфоциты, CD3+ CD8- FoxP3+ регуляторные Т-лимфоциты (Tregs), CD20+ В-лимфоциты, CD68+ CD163- M1-макрофаги, CD68+ CD163+ M2-макрофаги и тучные клетки. Клинической конечной точкой был биохимический рецидив. Все семь типов иммунных клеток были обогащены в опухолевой строме по сравнению с “доброкачественной”. В то время как в эпителиальном компартменте опухоли наблюдалось селективное обогащение В-клетками, Т-регуляторными клетками, M1 и M2 макрофагами, а также истощение тучных клеток и цитотоксических (CD8+) лимфоцитов. При этом, высокий уровень инфильтрирующих Т-регуляторных клеток, M1 и M2 макрофагов в строме и/или эпителии ассоциировался с биохимическим рецидивом ($p < 0,05$). Наше исследование подтверждает, что более высокий уровень экспрессии Т- и В-

лимфоцитов был характерен для РПЖ, чем у пациентов с доброкачественными поражениями данного органа, однако, достоверно не известно, можно ли приравнивать материал ДГПЖ к участкам “доброкачественной” ткани предстательной железы при РПЖ. Также в нашей работе на первом этапе статистической обработки был продемонстрирован более высокий уровень экспрессии макрофагов у пациентов подгруппы РПЖ_{вир}, что может говорить о неблагоприятном прогнозе у пациентов данной группы. Несмотря на отсутствие значимых результатов при последующем анализе (что может быть обусловлено малым объемом выборки), нам кажется, что изучение макрофагальной инфильтрации при поражениях предстательной железы являются перспективными и требует дальнейшего изучения для полноценного понимания их неблагоприятного предиктивного потенциала. По нашему мнению, высокий уровень CD8-позитивных клеток в подгруппе РПЖ_{вир} (который также был высоким в стромальном компартменте при РПЖ по данным Andersen L.V. et al. [82]), может объясняться непосредственным влиянием вирусов в ткани предстательной железы, так как именно цитотоксические лимфоциты отвечают за элиминацию клеток, инфицированных вирусом. К сожалению, наше исследование не коснулось вопроса прицельной оценки Т-регуляторных клеток, которые позитивны в отношении CD3, CD4, FoxP3, CD25, а также оценки отдельных популяций макрофагов (M1 и M2).

Nahn E. et al. [83] оценивали иммунную инфильтрацию в образцах простатэктомии по поводу РПЖ (n = 21), при этом более выраженная инфильтрация лимфоцитами (CD3, CD8) и макрофагами (CD68) была выявлена в участках аденокарциномы, а не в прилежащей “доброкачественной” (прилежащей к опухоли ткани обычного гистологического строения) ткани предстательной железы (p<0,001 и p=0,010, соответственно). Авторы также отметили о превалировании средних показателей количества CD4 над количеством CD8-позитивных клеток в случае РПЖ, однако оно не было статистически значимым. Интересной особенностью исследования было обнаружение повышенной экспрессии перитуморальных макрофагов (CD68 и CD163), которая была

обнаружена в случаях с более низкой прогностической группой/суммой Глисона ($p=0,024$ и $p=0,014$, соответственно) с тенденцией к повышению экспрессии CD68 в случаях с более низкой стадией (T) заболевания ($p=0,086$). Экспрессия CD45 также была увеличена в случаях с более низкой прогностической группой/суммой Глисона ($p=0,063$). Увеличение количества макрофагов M2 в группах с низкой прогностической группой и более ранней стадией заболевания является несколько неожиданным, т.к. это противоречит данным других исследователей (например, Andersen L.V. et al. [82]). Авторы объяснили это тем, что макрофаги могут реполяризоваться и менять класс в зависимости от цитокинового микроокружения опухоли, а также предположили, что переход от преобладания M2 макрофагов в случаях низкой прогностической группой и более ранней стадией заболевания к эквивалентному количеству макрофагов M1 и M2 в группах с более высокой суммой Глисона и поздней стадией заболевания может отражать активность иммунного ответа хозяина. На наш взгляд, полученный авторами результат, еще более подтверждает необходимость изучения макрофагальной инфильтрации в тканях предстательной железы. Во-вторых, средние значения CD4- и CD8-лимфоцитов в подгруппах ДГПЖ и РПЖ примерно относились друг к другу как 1:2 и как 1:1, соответственно, что говорит о росте показателей CD4 в подгруппе карцином, что можно соотнести с работой Hahn E. et al. [14, 83], с другой стороны, нами не было найдено более выраженной инфильтрации CD8 в РПЖ. В то же время, при наличии вирусной инфекции в РПЖ наблюдались, как и выраженная инфильтрация CD8-лимфоцитами, так и доминирование CD4-позитивных клеток. К сожалению, авторами не приведены анамнестические данные о наличии инфекций у пациентов, которые могли повлиять на иммунный статус, однако авторы указали, что пациенты получали не только хирургическое, но также химиотерапевтическое, радиационное и гормональное лечение, что могло иметь определенную роль. Стоит отметить, что авторами, как и в исследовании Andersen L.V. et al. [82] также использовался материал предстательной железы с карциномой, а не материал ДГПЖ.

В работе Valdman A. et al. [44] изучено распределение клеток, положительных в отношении Foxp3, CD4 и CD8 в карциномах предстательной железы и в “доброкачественных” тканях, примыкающих к опухоли (n = 36). От каждого пациента было получено 6 core-биоптатов: два биоптата из карциномы, по одному биоптату из периферической, переходной и центральной зон вне опухоли и один из атрофии. Foxp3-, CD4- и CD8-позитивные клетки чаще встречались в области карциномы, чем в неатрофичной неопухолевой ткани ($p < 0,01$), и чаще в атрофии, чем в неатрофичной периферической зоне, но не отличались значимо между раком и атрофией. Стоит отметить, что отношение CD4/CD8 лимфоцитов в РПЖ по данным авторов было приблизительно 1:1, а в неопухолевой ткани – 1:2,2, что соотносится с полученными нами данными (средние значения) в аспекте как инфицированных и неинфицированных вирусами доброкачественных и злокачественных поражений. Авторы показали, что клетки, позитивные в отношении Foxp3 и CD4, были менее распространены в центральной зоне, чем в периферической и переходной зонах. Т-регуляторные лимфоциты превалировали в РПЖ в отличие от “доброкачественных” тканей. В центральной зоне уровень Т-регуляторных клеток был самым низким, что возможно играет роль в низкой частоте встречаемости карцином в данной локализации, однако этот вопрос требует изучения. Интересной особенностью исследования было заключение о том, что присутствие регуляторных лимфоцитов в атрофии может иметь отношение к гипотезе об атрофии как потенциальном поражении-предшественнике РПЖ. В нашей работе было отмечено, что объем предстательной железы у пациентов с РПЖ и вирусносительством, особенно с ЦМВ, ВГ-6, а также при их сочетании, достоверно ниже по сравнению с ДГПЖ, что позволяет предполагать о переходе атрофии в РПЖ, минуя длительный этап развития доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Учитывая, что в работе авторов общее количество CD8-позитивных клеток в тканях с атрофией было большим по сравнению с неопухолевой тканью, мы можем предположить, что выраженная экспрессия CD8 в подгруппах ДГПЖ_{вир} и РПЖ_{вир}, может быть связана не только с действием самого вируса, но и с наличием атрофии в ткани

предстательной железы. При сравнении подгрупп ДГПЖ_{вир} и РПЖ_{вир} нами также было выявлено увеличение количества CD4-лимфоцитов в подгруппе карцином ($p=0,006$). Учитывая данные Valdman A. et al. [44], а также Andersen L.V. et al. [82] мы не можем исключать возможность прироста количества CD4 в последней подгруппе за счет увеличения количества именно Т-регуляторных лимфоцитов. Опираясь на данные литературы, мы склонны полагать, что вопрос изучения Т-регуляторных клеток является принципиально важным, ввиду их большей распространенности в тканях предстательной железы пациентов с биохимическим рецидивом.

Роль В-клеточного иммунитета при РПЖ изучена недостаточно хорошо, однако представляет собой возможность для терапевтического применения (иммунотерапии РПЖ). Ранее сообщалось, что В-клетки менее многочисленны в ткани предстательной железы, чем Т-клетки или макрофаги [91, 94, 127, 135]. Однако результаты анализа плотности В-клеток варьируют в зависимости от типа ткани, гистологических методов и используемой техники. Например, Hussein et al. проанализировали 50 образцов, полученных при ТУР предстательной железы с high-grade РПЖ, и обнаружили, что число подсчитанных вручную CD20+ клеток (а также CD3+, CD68+ клеток) было значительно выше в областях ДГПЖ, чем в аденокарциноме [80]. Fujii et al. рассмотрели 100 образцов радикальной простатэктомии, вручную оценив процентное содержание лимфоцитов, и получили схожие результаты – частота встречаемости В-клеток в доброкачественной ткани оказалась выше, чем в аденокарциноме [85].

Напротив, во всей когорте исследования Woo JR. et al. [132] средняя плотность В-клеток внутри опухоли была выше (3,22), чем в внеопухолевой области каждого участка материала простатэктомии (2,24, $P < 0,001$). При анализе в соответствии с группой риска D'Amico внутриопухолевая инфильтрация В-клетками в образцах простатэктомии пациентов с низким (0,0377 против 0,0246; $p = 0,151$) и промежуточным риском (0,0260 против 0,0214; $p = 0,579$) не показала значительного увеличения количества В-клеток в опухоли. Однако в образцах пациентов из группы высокого риска (0,0301 против 0,0197; $p < 0,001$) и пациентов

с рецидивом или прогрессированием РПЖ (0,0343 против 0,0246; $p = 0,019$) было выявлено значительно большее количество интратуморальных CD20+ В-клеток. В нашей работе также было показано, что уровень экспрессии CD20 в подгруппе ДППЖ был ниже, чем в группе РПЖ, что подтверждается исследованием Woo JR. et al. Нам кажется, что увеличение количества В-клеток в подгруппах с карциномой предстательной железы может быть объяснено увеличением количества антигенов на поверхности опухолевых клеток. Однако, не совсем ясным остается вопрос – почему наибольшее количество В-клеток наблюдалось в подгруппе РПЖ без вирусной инфекции.

В-клетки могут участвовать в иммунном ответе через различные механизмы. Действуя как антигенпрезентирующие клетки, активированные В-клетки индуцируют антигенспецифические CD8+ и CD4+ Т-клеточные реакции против опухолевых клеток [117]. Антитела, вырабатываемые В-клетками, связывают опухолевые антигены и способствуют уничтожению опухолевых клеток через антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность или через опосредованную антителами активацию системы комплемента [56, 116]. Кроме того, инфильтрирующие опухоль В-клетки продуцируют цитокины, стимулирующие формирование третичных лимфоидных структур [120, 122], которые способствуют образованию CD4 Т-клеток памяти [115] и пролиферации активированных CD8+ Т-клеток [59]. В мышинных моделях РПЖ иммуносупрессивные В-клетки поддерживают прогрессию опухоли [131] и способствуют развитию фазы кастрационной резистентности РПЖ, активируя ИКК-альфа, STAT3 и BM1 [28]. Более того, уничтожение иммуносупрессивных плазматических клеток, экспрессирующих IgA, IL-10 и PD-L1, поддерживает CD8+ Т-клеточно-зависимый противоопухолевый ответ, ассоциированный с химиотерапией [86].

Крайне интересными в контексте вирусной инфекции являются результаты работы Weiner A.V. et al., которые показали, что повышенная инфильтрация плазматическими клетками при РПЖ ассоциировалась с улучшенной безрецидивной выживаемостью у пациентов после радикальной простатэктомии

[109]. Лечение дендритными клетками Sipuleucel-T при метастатически распространенном РПЖ коррелировало с повышением уровня противоопухолевого IgG в сыворотке крови и улучшением выживаемости пациентов [79], что позволяет предположить, что плазматические клетки могут способствовать антителозависимому эффекту в микроокружении опухоли. Таким образом, В-клетки выполняют множество ролей и функций, и возможно, уменьшение их количества при РПЖ, ассоциированного с вирусной инфекцией, связано с более худшим прогнозом у пациентов, однако роль В-клеток при опухолевых поражениях предстательной железы требует дальнейшего исследования и уточнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполненного исследования поставленная цель достигнута. Проведено комплексное сопоставление клинических и морфологических характеристик доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы, а также выявлено наличие вирусных инфекций в тканях предстательной железы и изучена их возможная связь с патогенезом этих состояний.

Нами были подтверждены отличия клинико-лабораторного профиля пациентов с ДГПЖ и РПЖ. Установлено, что у больных РПЖ средний объем предстательной железы (по данным ТРУЗИ) статистически значимо меньше, чем при доброкачественной гиперплазии (около $53,5 \pm 19,1$ см³ против $69,2 \pm 19,7$ см³ соответственно, $p < 0,001$). При этом уровень ПСА у пациентов с РПЖ ожидаемо выше: медиана 9,1 нг/мл (IQR 6,2–15,8) против 3,2 нг/мл (IQR 2,0–5,1) при ДГПЖ. Клинически для ДГПЖ более характерна выраженная симптоматика нижних мочевыводящих путей: учащенное и затрудненное мочеиспускание отмечались достоверно чаще у пациентов с доброкачественной гиперплазией (например, симптомы учащенного мочеиспускания у 77,2% больных ДГПЖ против 28,8% при РПЖ, $p < 0,001$). Напротив, у значительной части пациентов с РПЖ выраженные дизурические симптомы отсутствовали, что объясняется тем, что на ранних стадиях злокачественные опухоли предстательной железы протекают малосимптомно. Также выявлено, что атрофические изменения в ткани предстательной железы значительно чаще встречаются при ДГПЖ, чем при раке: очаги простатической атрофии обнаружены у ~65,6% пациентов с ДГПЖ и лишь у 12,0% с РПЖ ($p < 0,001$). Эти данные отражают известные различия между

доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы, подтверждая корректность сформированных групп сравнения и служат основой для последующего анализа влияния вирусных факторов.

Проведенное молекулярно-биологическое исследование (ПЦР) показало, что ткани предстательной железы нередко содержат персистирующие вирусные агенты. Общая частота выявления вирусной ДНК в исследуемом материале составила примерно 40,7% случаев. Вирусная инфекция была выявлена в ткани 35,4% пациентов с ДГПЖ и 47,0% пациентов с РПЖ, однако в объединенной выборке (без учета конкретных вирусов) различия не достигли статистической значимости ($p=0,159$). Тем не менее, полученные результаты указывают на то, что вирусные инфекции могут быть обнаружены в тканях предстательной железы при различных патологических состояниях и потенциально могут участвовать в их патогенезе.

Установлен спектр вирусов, наиболее часто персистирующих в ткани предстательной железы при новообразованиях. Среди изученных агентов самым распространенным оказался вирус Эпштейн–Барр (EBV/ВЭБ) – его ДНК обнаружена в среднем у 18–19% пациентов, причем с примерно одинаковой частотой как при ДГПЖ, так и при РПЖ (16,5% и 21,2% соответственно; $p>0,4$). На втором месте по распространенности выявлен герпесвирус человека 6-го типа: он определялся у 9,0% всех обследованных пациентов. При этом наличие ГВ-6 демонстрировало выраженную ассоциацию со злокачественным процессом – этот вирус найден исключительно у больных РПЖ (у 19,7% пациентов с РПЖ, тогда как ни в одном случае ДГПЖ его не выявлено; $p<0,001$). Третьим по частоте оказался цитомегаловирус (ЦМВ): суммарно в 7,6% образцов, причем при РПЖ значимо чаще, чем при ДГПЖ (13,6% vs 2,5%; $p=0,027$). Таким образом, ГВ-6 и ЦМВ ассоциируются преимущественно с РПЖ, что позволяет предположить их роль в онкогенезе предстательной железы.

Вирусы простого герпеса 1/2-го типа в тканях предстательной железы выявлялись крайне редко (в единичных случаях – менее 1% наблюдений) и, по-видимому, не играют существенной роли в патологии предстательной железы в

нашем контексте. Что касается вируса папилломы человека, суммарная встречаемость ДНК ВПЧ составила около 10,3%, однако его распределение оказалось неоднородным: при ДГПЖ ВПЧ выявлялся даже несколько чаще, чем при раке (в 16,5% случаев ДГПЖ vs 3,0% случаев РПЖ; $p=0,018$). Отдельные типы ВПЧ в большинстве случаев присутствовали в низкой вирусной нагрузке и единично (частота каждого из обнаруженных типов не превышала 2%); часто встречались множественные ко-инфекции несколькими типами ВПЧ в пределах одного образца. Более высокая детекция папилломавирусной инфекции при ДГПЖ может объясняться тем, что пациенты с доброкачественной гиперплазией в среднем несколько моложе и сексуально активнее, либо носит случайный характер; данный факт требует дальнейшего изучения. В целом же, наиболее значимыми с клинической точки зрения вирусными агентами при заболеваниях предстательной железы выступают представители герпесвирусов – ВЭБ, ГВ-6 и ЦМВ, тогда как роль ВПЧ и особенно ВПГ представляется менее существенной.

Помимо этого, нами проанализирована взаимосвязь вирусной инфекции с клиническими и морфологическими параметрами новообразований предстательной железы. Прямого влияния вирусной персистенции на ключевые показатели течения заболевания не выявлено. В нашем исследовании присутствие вирусов в ткани предстательной железы не коррелировало достоверно с уровнем ПСА, возрастом пациентов, объемом предстательной железы или степенью дифференцировки опухоли. В частности, ассоциации вирусной инфекции с градацией злокачественных опухолей (по шкале Глисона) и стадией РПЖ не установлено – доля высокодифференцированных и низкодифференцированных карцином была сопоставима у пациентов с вирусной нагрузкой и без нее. Таким образом, можно заключить, что наличие вирусов изолированно не определяет клиническую агрессивность или морфологические особенности опухоли на момент наблюдения. Тем не менее, выявленные различия в распространенности отдельных вирусов между ДГПЖ и РПЖ (особенно для ГВ-6 и ЦМВ) указывают на потенциальную роль вирусных инфекций как одного из факторов многоступенчатого канцерогенеза предстательной железы. Вирусная нагрузка

могла предшествовать злокачественной трансформации или, напротив, быть следствием изменений в опухолевой среде, благоприятствующих репликации вирусов – ответ на этот вопрос требует дальнейших исследований. Наши данные, однако, не подтверждают наличия прямого влияния вирусов на злокачественность опухолей, что скорее указывает на их косвенное участие через механизмы воспаления или иммунной дисрегуляции.

Проведено детальное морфологическое изучение воспалительной реакции в ткани предстательной железы в зависимости от присутствия вирусной инфекции. Хронические воспалительные инфильтраты обнаружены как в аденоматозной ткани, так и в ткани рака предстательной железы. Это соответствует современным представлениям, согласно которым воспаление часто сопутствует заболеваниям предстательной железы и рассматривается как возможный промотор опухолевого роста. Наше исследование выявило некоторые особенности топографии воспаления, связанные с вирусным статусом и типом заболевания. Так, для ДППЖ без ассоциированной вирусной инфекции характерно преимущественно стромальное расположение лимфоплазмочитарных инфильтратов – воспалительные клеточные скопления ограничены интерстицием стромы между железистыми структурами. Наоборот, при наличии вирусной инфекции и/или при злокачественном процессе воспалительная инфильтрация носила перигландулярный и диффузный характер, распространялась вокруг и между железистыми комплексами. Иными словами, у пациентов с вирусоносительством, особенно на фоне РПЖ, иммунные клетки инфильтрата теснее контактировали с эпителием желез, что может указывать на более активное вовлечение иммунной системы в микроокружение опухоли. Выраженность хронического воспаления варьировала от умеренной до значительной, однако четкой количественной зависимости от присутствия вирусов не отмечено – скорее, вирусы влияли на распределение воспалительных элементов в ткани. Полученные данные согласуются с гипотезой о том, что вирусные инфекции могут поддерживать длительное хроническое воспаление в предстательной железе, создавая тем самым микросреду, благоприятную для неопластических преобразований. В

частности, хроническое воспаление при ДГПЖ, как известно, ассоциируется с повышенным риском последующего возникновения рака предстательной железы. Выявленные нами перигландулярные инфильтраты в вирус-ассоциированных случаях позволяют предположить, что персистенция вирусов способствует более глубокой воспалительной реакции, вовлекающей железистый эпителий, что потенциально может стимулировать канцерогенез. Тем не менее, подтверждение причинно-следственной роли вирусов в иницировании опухолевого роста требует дальнейших исследований на молекулярном уровне.

Таким образом, проведенное клиничко-морфологическое исследование новообразований предстательной железы при вирусных инфекциях позволило объединить разрозненные данные и получить целостное представление о рассматриваемой проблеме. В работе комплексно показано, что: (1) клинический профиль пациентов с ДГПЖ и РПЖ существенно различается (по размеру железы, уровню ПСА, симптоматике), что следует учитывать при интерпретации влияния сопутствующих факторов; (2) в ткани предстательной железы при ДГПЖ и РПЖ нередко персистируют вирусы, при этом некоторые герпесвирусы (ГВ-6, ЦМВ) выявляются преимущественно при злокачественных опухолях; (3) наличие вирусной инфекции не влияет напрямую на степень злокачественности и клиническое течение опухоли, однако ассоциируется с изменениями локального иммунного микроокружения предстательной железы; (4) вирус-позитивные случаи характеризуются более распространенной (перигландулярной) воспалительной инфильтрацией в предстательной железе, что указывает на связь между персистирующей вирусной инфекцией и хроническим простатитом. Результаты исследования формируют основу для дальнейших научных изысканий, направленных на расшифровку механизмов вирус-опосредованного воспаления и его вклада в канцерогенез предстательной железы, что в перспективе может открыть новые возможности профилактики и терапии данных заболеваний.

Выводы

1. Установлено, что в предстательной железе с доброкачественной гиперплазией наиболее часто выявлялись вирус папилломы человека (48,0%), вирус Эпштейна–Барр (45,0%) и цитомегаловирус (7,0%). При злокачественных новообразованиях предстательной железы преобладали вирус Эпштейна–Барр (34,0%), вирус герпеса человека 6-го типа (32,0%) и цитомегаловирус (22,0%). Вирус папилломы человека (7,0%) и вирус простого герпеса 1–2 типов (5,0%) выявлялись реже. Установлено, что при наличии вирусной инфекции частота встречаемости рака предстательной железы в 1,3 раза выше, чем у пациентов без вирусной инфекции.
2. Пациенты с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и наличием вирусной инфекции сопоставимы с пациентами без вирусной инфекции по возрасту (69,2 года и 68,8 лет соответственно, $p=0,862$), уровню ПСА (3,3 нг/мл и 3,1 нг/мл соответственно, $p=0,440$), наличию клинических проявлений (85,7% и 94,1% соответственно, $p=0,197$), сопутствующих заболеваний, наличию атрофии в гистологическом материале (66,7% и 63,6% соответственно, $p=0,903$).
3. Пациенты с раком предстательной железы и наличием вирусной инфекции сопоставимы по основным клинико-морфологическим показателям с пациентами без вирусной инфекции. В данных группах доля опухолей с оценкой 7 баллов по шкале Глисона и выше составила 64,5% и 60,0% соответственно ($p=0,706$). Группы были сопоставимы по возрасту (68,9 и 66,0 лет соответственно, $p=0,160$), объёму предстательной железы (48,8 см³ и 57,6 см³ соответственно, $p=0,062$), уровню ПСА (9,8 нг/мл и 8,6 нг/мл соответственно, $p=0,104$) и наличию клинических проявлений (64,5% и 77,1% соответственно, $p=0,391$).
4. У пациентов с наличием цитомегаловирусной инфекции и/или вируса герпеса человека 6-го типа доброкачественная гиперплазия предстательной железы выявлялась лишь в 9,5% случаев, тогда как среди пациентов без этих

вирусов — в 62,1% ($p < 0,001$). У пациентов с наличием указанных вирусов объём предстательной железы был значительно меньше, чем у пациентов без них (49,7 см³ и 64,1 см³ соответственно, $p = 0,003$), а частота клинических проявлений — ниже (57,1% и 86,3% соответственно, $p = 0,003$). Среди пациентов с раком предстательной железы и наличием данных вирусов стадия pT2c и выше встречалась в 84,2% случаев, тогда как среди пациентов без вирусов — в 65,9% ($p = 0,024$). Кроме того, при наличии цитомегаловируса и/или вируса герпеса человека 6-го типа отмечалась тенденция к более высокому баллу второго паттерна по шкале Глисона: медиана составляла 3,0 при отсутствии вирусов и 4,0 при их наличии ($p = 0,077$).

5. У пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы без вирусной инфекции преобладала слабовыраженная локальная стромальная локализация воспалительного инфильтрата. У пациентов с вирусносительством характер воспаления изменялся в сторону умеренной мультифокальной перигландулярной локализации (86,7%), тогда как при отсутствии вирусносительства данный тип воспаления наблюдался почти в два раза реже (46,7%). Показано, что при раке предстательной железы доминирует перигландулярный тип воспаления: при отсутствии вирусной инфекции преобладает очаговое умеренное воспаление (66,7%), а при наличии вирусов — мультифокальное от умеренной (66,7%) до тяжёлой степени (26,7%). При сравнении опухолей предстательной железы без и с вирусной инфекцией установлено более выраженное представительство Т-клеточного звена иммунитета — общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), лимфоцитов-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+). Отмечено также возрастающее значение CD20+ В-лимфоцитов в предстательной железе при раке как в присутствии, так и при отсутствии вирусов.

Практические рекомендации

1. Пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при отрицательных результатах биопсии и подозрении на онкологический процесс следует выполнять исследование биоптатов на предмет наличия вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса, которые повышают риск развития онкологического процесса

2. Пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы при выявлении в ткани предстательной железы персистенции вируса герпеса 6-го типа и цитомегаловируса следует исключить наличие рака предстательной железы, вероятность которого при наличии данных вирусов увеличивается

3. Пациентам с морфологически подтвержденным раком предстательной железы и наличием в ткани предстательной железы цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа, находящимся под активным наблюдением, целесообразно предложить выполнение радикальной простатэктомии в связи с более агрессивным течением онкологического процесса при персистенции данных вирусов

4. Пациентам с морфологически подтвержденным раком предстательной железы и наличием в ткани предстательной железы цитомегаловируса и вируса герпеса 6-го типа после выполнения радикальной простатэктомии следует увеличить частоту контрольных обследований в связи с более агрессивным течением онкологического процесса

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВГ-6 / HHV-6 – вирус герпеса 6 типа

ВИЧ / HIV – вирус иммунодефицита человека

ВПГ-2 / HSV-2 – вирус простого герпеса 2-го типа

ВПЧ / ВПЧ – вирус папилломы человека

ВЭБ / EBV – вирус Эпштейн–Барр

ДГПЖ / BPH – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДНК / DNA – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИГХ / ИHC – иммуногистохимия

ИФА / ELISA – иммуноферментный анализ

ПСА / PSA – простатспецифический антиген

ПЦР / PCR – полимеразная цепная реакция

РНК / RNA – рибонуклеиновая кислота

РПЖ / PCa – рак предстательной железы

СПИД / AIDS – синдром приобретенного иммунодефицита

ЦМВ / CMV – цитомегаловирус

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Анализ инфицированности предстательной железы цитомегаловирусом у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Т. Г. Ключкова, Т. Т. Андабеков, Р. Б. Самсонов [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2008. – Т. 8, № 4. – С. 64–70.
2. Андабеков, Т. Т. Влияние цитомегаловирусной инфекции на клиническое течение рака предстательной железы : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.12 / Андабеков Тимур Турдеевич; [Место защиты: Федеральное государственное учреждение "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий"]. – Санкт-Петербург, 2010. – 81 с.
3. Вирусные инфекции в канцерогенезе в предстательной железе: обзор литературы / А. А. Камалов, Л. М. Михалева, В. Б. Матвеев [и др.] // Онкоурология. – 2022. – Т. 18, № 2. – С. 182–189.
4. Вирусный микробиом ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии и раке предстательной железы / А. А. Камалов, Л. М. Михалева, В. К. Карпов [и др.] // Онкоурология. – 2025. – Т. 21, № 1. – С. 25–34.
5. Волгарева, Г. М. Обнаружение онкогена E7 вируса папилломы человека 18-го типа у больных раком предстательной железы / Г. М. Волгарева, В. Д. Ермилов // Российский биотерапевтический журнал. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 37–41.
6. Герпесвирусы и вирус папилломы человека при раке предстательной железы: первые результаты / А. А. Камалов, Л. М. Михалева, В. К. Карпов [и др.] // Урология. – 2023. – № 6. – С. 95–101.

7. Гусниев, М. А. Клинико-морфологические особенности мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: влияние на лечение, прогноз и рецидив заболевания : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.13. / Гусниев Магомед Абдурагимович; [Место защиты: ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»]; Диссовет ПДС 0300.006]. – Москва, 2023. – 120 с.

8. Злокачественные новообразования в России в 2023 году : (заболеваемость и смертность) / Министерство здравоохранения РФ, Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в составе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П. А. Герцена ; под редакцией А. Д. Каприна [и др.]. – Москва : МНИОИ им. П. А. Герцена, 2024. – 275 с.

9. Карасев, А. Е. Диагностика и лечение интерстициального цистита с Гуннеровским поражением мочевого пузыря : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.13. / Карасев Александр Евгеньевич; [Место защиты: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации ; Диссовет 21.1.036.01 (Д 208.047.02)]. – Москва, 2025. – 139 с.

10. Конторщиков, А. С. Клинико-морфологические особенности течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 в остром периоде заболевания, в ранней и поздней реконвалесценции : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.3.2. / Конторщиков Андрей Сергеевич; [Место защиты: Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского ; Диссовет Д 001.027.XX (24.1.204.02)]. – Москва, 2024. – 175 с.

11. Обнаружение онкогена E7 вируса папилломы человека 16-го типа в операционном материале от российских больных раком предстательной железы / Г. М. Волгарева, Д. Ермилова, В. Хачатурян [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 59–62.

12. Особенности воспалительной реакции в предстательной железе при ее доброкачественной гиперплазии и раке в зависимости от наличия вирусной

инфекции / Л. М. Михалева, А. А. Камалов, В. К. Карпов [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14, № 3. – С. 15–24.

13. Оценка влияния вирусной инфекции на состояние местного иммунитета при доброкачественных и злокачественных опухолях предстательной железы / Л. М. Михалева, А. А. Камалов, В. К. Карпов [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2026. – Т. 14, № 1. – С. 40–49.

14. Печникова, В. В. Клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности дисплазии и уротелиальной карциномы мочевого пузыря : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.3.2. / Печникова Валентина Викторовна; [Место защиты: Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского ; Диссовет Д 001.027.ХХ (24.1.204.02)]. – Москва, 2023. – 221 с.

15. Результаты сочетанной лучевой терапии больных раком предстательной железы высокого риска / А. В. Потапова, И. А. Гладилина, А. В. Петровский [и др.] // Злокачественные опухоли. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 32–40.

16. Роль инфекции, вызванной вирусами герпеса и папилломы человека, в канцерогенезе предстательной железы и мочевого пузыря / Л. М. Михалева, А. А. Камалов, Г. Г. Марьин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 153–161.

17. Семенова, Т. Б. Герпетическая инфекция органов мочеполовой системы у мужчин / Т. Б. Семенова, В. Б. Стоянов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 13, № 568. – С. 26–29.

18. Сиразиев, А. М. Факторы риска рака предстательной железы / А. М. Сиразиев, Г. Р. Хасанова, М. Ю. Ульянин // Медицинский альманах. – 2019. – № 3-4 (60). – С. 110–114.

19. Стригунов, А. А. Комплексная оценка сосудистого статуса у пациентов с эректильной дисфункцией : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.13. ; 3.1.20. / Стригунов Андрей Алексеевич; [Место защиты: ФГАОУ

ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» ;
Диссовет ПДС 0300.026]. – Москва, 2023. – 108 с.

20. Цитомегаловирусная инфекция ткани предстательной железы у больных раком и доброкачественной гиперплазией предстательной железы / Р. Б. Самсонов, Т. Г. Ключкова, Т. Т. Андабеков [и др.] // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 52, № 2. – С. 39–40.

21. A review of the carcinogenic potential of human papillomavirus (HPV) in urological cancers / E. Zolfi, F. Khaleghi Mehr, N. Emtiazi, Y. Moradi // *Virology Journal*. – 2025. – Vol. 22, № 1. – P. 53.

22. Archer, M. Inflammation as a Driver of Prostate Cancer Metastasis and Therapeutic Resistance / M. Archer, N. Dogra, N. Kyprianou // *Cancers*. – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 2984.

23. Association between HPV infection and prostate cancer in a Mexican population / O. Medel-Flores, V. A. Valenzuela-Rodríguez, R. Ocadiz-Delgado [et al.] // *Genetics and Molecular Biology*. – 2018. – Vol. 41, № 4. – P. 781–789.

24. Association between human papillomavirus and prostate cancer: A meta-analysis / B. Yin, W. Liu, P. Yu [et al.] // *Oncology Letters*. – 2017. – Vol. 14, № 2. – P. 1855.

25. Association between human papillomavirus infection and prostate cancer: A global systematic review and meta-analysis / M. Moghoofei, M. Keshavarz, S. Ghorbani [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 15, № 5. – P. e59–e67.

26. Association of prostate cancer with human papillomavirus infections: a case-control study / S. H. Yin, S. D. Chung, S. H. Hung [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2024. – Vol. 27, № 4. – P. 38092969.

27. Atashafrooz F. Frequency and type distribution of human papilloma virus in patients with prostate cancer, Kerman, southeast of Iran / F. Atashafrooz, F. Rokhbakhsh-Zamin // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 3951–3956.

28. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer / M. Ammirante, J. L. Luo, S. Grivennikov [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464, № 7286. – P. 302–305.
29. Bladder Cancer: Update on Risk Factors, Molecular and Ultrastructural Patterns / L. M. Mikhaleva, V. V. Pechnikova, A. M. Pshikhachev [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 28, № 41. – P. 8517–8533.
30. Can the Epstein–Barr Virus Play a Role in the Development of Prostate Cancer? / J. Kiś, M. Góralczyk, D. Sikora [et al.] // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 2. – P. 1–14.
31. Cancer Today // International Agency for Research on Cancer. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
32. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill // *Nature*. – 2008. – Vol. 454, № 7203. – P. 436–444.
33. Characterization of Human Papilloma Virus in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy-A Prospective Study of 140 Patients / T. Nellessen, B. Ebner, N. Pyrgidis [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. 1264.
34. Chronic inflammation, cancer development and immunotherapy / Y. Wen, Y. Zhu, C. Zhang [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1040163.
35. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation / J. C. Nickel, L. D. True, J. N. Krieger [et al.] // *BJU International*. – 2001. – Vol. 87, № 9. – P. 797–805.
36. Correlation of high-risk HPV16/18 infections with prostate cancer / L. Huang, M. G. Wu, J. He [et al.] // *Zhonghua nanxexue*. – 2016. – P. 501–505.
37. Coussens, L. M. Inflammation and cancer / L. M. Coussens, Z. Werb // *Nature*. – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 860–867.
38. De Nunzio, C. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia / C. De Nunzio, F. Presicce, A. Tubaro // *Nature Reviews Urology*. – 2016. – Vol. 13, № 10. – P. 613–626.

39. Delongchamps, N. B. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer / N. B. Delongchamps, A. Singh, G. P. Haas // *Cancer Control*. – 2006. – Vol. 13, № 3. – P. 158–168.
40. Detection and quantification of Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and human herpesvirus-6 in stomach frozen tissue of chronic gastritis and gastric cancer patients / B. Sarshari, S. R. Mohebbi, M. Ravanshad [et al.] // *Microbiology and Immunology*. – 2022. – Vol. 66, № 8. – P. 379–385.
41. Detection of high-risk Human Papillomavirus in prostate cancer from a UK based population / M. Y. Ahmed, N. A. Salman, S. Sandhu [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 37165210.
42. Detection of papillomavirus DNA in the prostate: a virus with underestimated clinical relevance? / M. May, R. Kalisch, B. Hoschke [et al.] // *Urologe A*. – 2008. – Vol. 47, № 7. – P. 846–852.
43. Differential Microbial Signature Associated With Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer / P. Sarkar, S. Malik, A. Banerjee [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 894777.
44. Distribution of Foxp3-, CD4- and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue / A. Valdman, S. J. Jaraj, E. Compérat [et al.] // *APMIS*. – 2010. – Vol. 118, № 5. – P. 360–365.
45. Doble, A. Prostatodynia and herpes simplex virus infection / A. Doble, J. R. W. Harris, D. Taylor-Robinson // *Urology*. – 1991. – Vol. 38, № 3. – P. 247–248.
46. Does Human Papillomavirus Play a Causative Role in Prostate Cancer? A Systematic Review Using Bradford Hill's Criteria / R. Opeyemi Bello, L. Willis-Powell, O. James [et al.] // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 15. – P. 1–30.
47. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis / D. Rao, H. Yu, Y. Bai [et al.] // *OncoTargets and Therapy*. – 2015. – Vol. 8. – P. 2817–2826.
48. Doniger J. Human cytomegalovirus and human herpesvirus 6 genes that transform and transactivate / J. Doniger, S. Muralidhar, L. J. Rosenthal // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1999. – Vol. 12, № 3. – P. 367–382.

49. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer / G. Gandaglia, R. Leni, F. Bray [et al.] // *European Urology Oncology*. – 2021. – Vol. 4, № 6. – P. 877–892.
50. Epidemiology of virus infection and human cancer / C. J. Chen, W. L. Hsu, H. I. Yang [et al.] // *Recent Results in Cancer Research*. – 2014. – Vol. 193. – P. 11–32.
51. Evaluation of human papillomavirus infections in prostatic disease: a cross-sectional study in Iran / E. Ghasemian, S. H. R. Monavari, G. R. Irajian [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 3305–3308.
52. Ge, X. Herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus 8 infection and prostate cancer risk: A meta-analysis / X. Ge, X. Wang, P. Shen // *Biomedical Reports*. – 2013. – Vol. 1, № 3. – P. 433–439.
53. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study / S. L. Sudenga, D. J. Ingles, C. M. Pierce Campbell [et al.] // *European Urology*. – 2016. – Vol. 69, № 1. – P. 166–173.
54. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, M. Laversanne, H. Sung [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2024. – Vol. 74, № 3. – P. 229–263.
55. GSTP1 Methylation and Protein Expression in Prostate Cancer: Diagnostic Implications / F. Martignano, G. Gurioli, S. Salvi [et al.] // *Disease Markers*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 27594734.
56. Guillem, E. B. Antitumor-associated antigens IgGs: dual positive and negative potential effects for cancer therapy / E. B. Guillem, J. W. Sampsel // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2006. – Vol. 587. – P. 341–374.
57. Gulve, N. Chlamydia trachomatis and human herpesvirus 6 infections in ovarian cancer-Casual or causal? / N. Gulve, T. Rudel // *PLoS Pathogens*. – 2019. – Vol. 15, № 11. – P. e1008055.
58. Harris, E. Prostate Cancer Cases Might Rise to 3 Million Globally by 2040 / E. Harris // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331, № 20. – P. 1698.
59. Helper B Cells Promote Cytotoxic T Cell Survival and Proliferation Independently of Antigen Presentation through CD27/CD70 Interactions / S. Deola, M.

C. Panelli, D. Maric [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2008. – Vol. 180, № 3. – P. 1362–1372.

60. Herpes simplex virus type 2 and cancer: A medical geography approach / F. Thomas, E. Elguero, J. Brodeur [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 1239–1242.

61. Herpes zoster and the subsequent risk of prostate cancer in an Asian population: A nationwide population-based cohort study / Y. H. Tsao, C. J. Hsieh, Y. S. Juan [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2020. – Vol. 99, № 40. – P. 1–6.

62. HHV-6A Infection of Papillary Thyroid Cancer Cells Induces Several Effects Related to Cancer Progression / S. Mardente, M. A. Romeo, A. Asquino [et al.] // *Viruses*. – 2023. – Vol. 15, № 10. – P. 2122.

63. High risk human papilloma viruses (HPVs) are present in benign prostate tissues before development of HPV associated prostate cancer / W. K. Glenn, C. C. Ngan, T. G. Amos [et al.] // *Infectious Agents and Cancer*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. 1–10.

64. High-grade inflammation in prostate cancer as a prognostic factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy / J. Irani, J. M. Goujon, E. Ragni [et al.] // *Urology*. – 1999. – Vol. 54, № 3. – P. 467–472.

65. Histological grade, perineural infiltration, tumour-infiltrating lymphocytes and apoptosis as determinants of long-term prognosis in prostatic adenocarcinoma / S. Vesalainen, P. Lipponen, M. Talja, K. Syrjänen // *European Journal of Cancer*. – 1994. – Vol. 30, № 12. – P. 1797–1803.

66. HPV Persistence and Its Oncogenic Role in Prostate Tumors / R. Tachezy, J. Hrbacek, J. Heracek [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2012. – Vol. 84. – P. 1636–1645.

67. Human cytomegalovirus and herpes simplex type 2 virus in normal and adenocarcinomatous prostate glands / I. Boldogh, J. F. Baskar, E. C. Mar, E. S. Huang // *Journal of the National Cancer Institute*. – 1983. – Vol. 70, № 5. – P. 819–826.

68. Human cytomegalovirus infection alters PC3 prostate carcinoma cell adhesion to endothelial cells and extracellular matrix / R. A. Blaheta, E. Weich, D. Marian [et al.] // *Neoplasia*. – 2006. – Vol. 8, № 10. – P. 807–816.
69. Human herpesvirus 8 infection is associated with prostate cancer among IFNL4-ΔG carriers / F. J. Jenkins, T. Z. Minas, W. Tang [et al.] // *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. – 2023. – Vol. 26, № 2. – P. 338–346.
70. Human papilloma virus (HPV) and prostate cancer (PCa): The potential role of HPV gene expression and selected cellular MiRNAs in PCa development / A. Khatami, J. S. Nahand, S. J. Kiani [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2022. – Vol. 166. – P. 105503.
71. Human papilloma virus detection by INNOLiPA HPV in prostate tissue from men of Northeast Mexico / M. I. D. Rodriguez, C. V. I. Morales, A. R. A. Tovar [et al.] // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 4863–4865.
72. Human papillomavirus and Epstein Barr virus in prostate cancer: Koilocytes indicate potential oncogenic influences of human papillomavirus in prostate cancer / N. J. Whitaker, W. K. Glenn, A. Sahrudin [et al.] // *Prostate*. – 2013. – Vol. 73, № 3. – P. 236–241.
73. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis / I. A. Tsydenova, M. K. Ibragimova, M. M. Tsyganov, N. V. Litviakov // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 16597.
74. Human papillomavirus and prostate cancer: The role of viral expressed proteins in the inhibition of anoikis and induction of metastasis / M. Fatemipour, J. S. Nahand, M. E. Fard Azar [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2021. – Vol. 152. – P. 104576.
75. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis / G. I. Russo, A. E. Calogero, R. A. Condorelli [et al.] // *Aging Male*. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 132–138.

76. Human papillomavirus infection and the risk of cancer at specific sites other than anogenital tract and oropharyngeal region: an umbrella review / F. Cao, Y. Z. Li, D. Y. Zhang [et al.] // *eBioMedicine*. – 2024. – Vol. 104. – P. 105155.

77. Human papillomavirus infection is not related with prostatitis-related symptoms: Results from a casecontrol study / R. Bartoletti, T. Cai, E. Meliani [et al.] // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 40, № 2. – P. 247–256.

78. Human papillomavirus types 16, 18, and 31 serostatus and prostate cancer risk in the prostate cancer prevention trial / S. Sutcliffe, R. P. Viscidi, C. Till [et al.] // *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. – 2010. – Vol. 19, № 2. – P. 614–618.

79. Humoral immune response against nontargeted tumor antigens after treatment with sipuleucel-T and its association with improved clinical outcome / D. G. Thakurta, N. A. Sheikh, L. Q. Fan [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2015. – Vol. 21, № 16. – P. 3619–3630.

80. Hussein, M. R. A. Phenotypic characterization of the infiltrating immune cells in normal prostate, benign nodular prostatic hyperplasia and prostatic adenocarcinoma / M. R. A. Hussein, M. AL-Assiri, A. O. Musalam // *Experimental and Molecular Pathology*. – 2009. – Vol. 86, № 2. – P. 108–113.

81. Identification of viral infections in the prostate and evaluation of their association with cancer / M. L. Martinez-Fierro, R. J. Leach, L. S. Gomez-Guerra [et al.] // *BMC Cancer*. – 2010. – Vol. 10. – P. 326.

82. Immune cell analyses of the tumor microenvironment in prostate cancer highlight infiltrating regulatory T cells and macrophages as adverse prognostic factors / L. B. Andersen, M. Nørgaard, M. Rasmussen [et al.] // *Journal of Pathology*. – 2021. – Vol. 255, № 2. – P. 155–165.

83. Immune infiltrates and PD-L1 expression in treatment-naïve acinar prostatic adenocarcinoma: An exploratory analysis / E. Hahn, S. K. Liu, D. Vesprini [et al.] // *Journal of Clinical Pathology*. – 2018. – Vol. 71, № 11. – P. 1023–1027.

84. Immunohistochemical analysis of CD68, CD4, CD8 and CD20 expression in cervical dysplasia and its relationship with HR- HPV infection / J. Raonic, M. Lopacic,

L. Vuckovic, J. Vucinic // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2021. – Vol. 25, № 23. – P. 7598–7606.

85. Immunohistochemical analysis of inflammatory cells in benign and precancerous lesions and carcinoma of the prostate / T. Fujii, K. Shimada, O. Asai [et al.] // *Pathobiology*. – 2013. – Vol. 80, № 3. – P. 119–126.

86. Immunosuppressive plasma cells impede T-cell-dependent immunogenic chemotherapy / S. Shalapour, J. Font-Burgada, G. Di Caro [et al.] // *Nature*. – 2015. – Vol. 521, № 7550. – P. 94–98.

87. Immunotherapy for human papillomavirus-associated disease and cervical cancer: review of clinical and translational research / S. J. Lee, A. Yang, T. C. Wu, C. F. Hung // *Journal of Gynecologic Oncology*. – 2016. – Vol. 27, № 5. – P. 27329199.

88. Inflammation and prostate cancer: friends or foe? / G. Taverna, E. Pedretti, G. Di Caro [et al.] // *Inflammation Research*. – 2015. – Vol. 64, № 5. – P. 275–286.

89. Inflammation in prostate carcinogenesis / A. M. De Marzo, E. A. Platz, S. Sutcliffe [et al.] // *Nature Reviews Cancer*. – 2007. – Vol. 7, № 4. – P. 256–269.

90. Inherited Chromosomally Integrated Human Herpesvirus 6: Laboratory and Clinical Features / L. Gabrielli, A. Balboni, E. C. Borgatti [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11, № 3. – P. 548.

91. Intratumoral T but not B lymphocytes are related to clinical outcome in prostate cancer / A. Flammiger, F. Bayer, A. Cirugeda-Kühnert [et al.] // *APMIS*. – 2012. – Vol. 120, № 11. – P. 901–908.

92. Lack of evidence of HPV etiology of prostate cancer following radical surgery and higher frequency of the Arg/Pro genotype in Turkish men with prostate cancer / M. Aydin, A. Bozkurt, A. Cikman [et al.] // *International Brazilian Journal of Urology*. – 2017. – Vol. 43, № 1. – P. 36–46.

93. Lawson, J. S. Multiple pathogens and prostate cancer / J. S. Lawson, W. K. Glenn // *Infectious Agents and Cancer*. – 2022. – Vol. 17, № 1. – P. 1–14.

94. Linnebacher, M. Tumor-infiltrating B cells come into vogue / M. Linnebacher // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19, № 1. – P. 8–11.

95. McNicol, P. J. Detection of human papillomavirus DNA in prostate gland tissue by using the polymerase chain reaction amplification assay / P. J. McNicol, J. G. Dodd // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1990. – Vol. 28, № 3. – P. 409–412.
96. Metagenomic and metatranscriptomic analysis of human prostate microbiota from patients with prostate cancer / Y. Feng, V. R. Ramnarine, R. Bell [et al.] // *BMC Genomics*. – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 146.
97. Metagenomic sequencing of expressed prostate secretions / V. Smelov, L. S. Arroyo Mühr, D. Bzhalava [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2014. – Vol. 86, № 12. – P. 2042–2048.
98. Microbiome signatures in prostate cancer / S. Banerjee, J. C. Alwine, Z. Wei [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2019. – Vol. 40, № 6. – P. 749–764.
99. miRNAs Dysregulated in Human Papillomavirus-Associated Benign Prostatic Lesions and Prostate Cancer / S. V. Salgado-Hernández, L. Martínez-Retamoza, R. Ocadiz-Delgado [et al.] // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 1. – P. 26.
100. Mlynarczyk-Bonikowska, B. HPV Infections-Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies / B. Mlynarczyk-Bonikowska, L. Rudnicka // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25, № 14. – P. 39062859.
101. Molecular detection of human papillomavirus among patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cáncer / M. Basulto-Martínez, J. P. Flores-Tapia, L. Conde-Ferráez [et al.] // *Archivos Espanoles de Urologia*. – 2022. – Vol. 75, № 1. – P. 27–33.
102. Molecular Detection of Pathogens Causing Sexually Transmissible Infections in Patients with Prostate Cancer and Hyperplasia by Quantitative TaqMan Real-Time PCR Assay / A. Ala-Almohadesin, M. Mohammadbeygi, A. Bahavar [et al.] // *Clinical Laboratory*. – 2019. – Vol. 65, № 7. – P. 146860.
103. Multicenter study of the association between betapapillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma / J. N. Bouwes Bavinck, R. E. Neale, D. Abeni [et al.] // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70, № 23. – P. 9777–9786.

104. Navigating the landscape of HPV-associated cancers: From epidemiology to prevention / D. Aden, S. Zaheer, S. Khan [et al.] // *Pathology – Research and Practice*. – 2024. – Vol. 263. – P. 155574.

105. No evidence for infection of uk prostate cancer patients with xmrV, bk virus, trichomonas vaginalis or human papilloma viruses / H. C. T. Groom, A. Y. Warren, D. E. Neal, K. N. Bishop // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. 1–8.

106. No serological evidence of association between prostate cancer and infection with herpes simplex virus type 2 or human herpesvirus type 8: A nested case-control study / Z. Korodi, X. Wang, R. Tedeschi [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 191, № 12. – P. 2008–2011.

107. Oncogenic herpesvirus HHV-8 promotes androgen-independent prostate cancer growth / J. G. Mygatt, A. Singhal, G. Sukumar [et al.] // *Cancer Research*. – 2013. – Vol. 73, № 18. – P. 5695–5708.

108. Periodic illness associated with Epstein-Barr virus infection / J. A. Lekstrom-Himes, J. K. Dale, D. W. Kingma [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 1996. – Vol. 22, № 1. – P. 22–27.

109. Plasma cells are enriched in localized prostate cancer in Black men and are associated with improved outcomes / A. B. Weiner, T. Vidotto, Y. Liu [et al.] // *Nature Communications*. – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 1–10.

110. Polyploid Giant Cancer Cells Generated from Human Cytomegalovirus-Infected Prostate Epithelial Cells / F. Bouezzedine, R. El Baba, S. Haidar Ahmad, G. Herbein // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 20. – P. 4994.

111. Possible role of HPV/EBV coinfection in anoikis resistance and development in prostate cancer / J. S. Nahand, K. Khanaliha, H. Mirzaei [et al.] // *BMC Cancer*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 1–19.

112. Presence of HPV in prostate tissue from patients submitted to prostate biopsy / N. M. Pereira, E. A. C. Martins, M. G. Quintela [et al.] // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2023. – Vol. 37, № 12. – P. e371205.

113. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections / A. C. Rodríguez, M. Schiffman, R. Herrero [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2008. – Vol. 100, № 7. – P. 513–517.

114. Redox regulation of cell survival / D. Trachootham, W. Lu, M. A. Ogasawara [et al.] // *Antioxidants and Redox Signaling*. – 2008. – Vol. 10, № 8. – P. 1343–1374.

115. Requirement of B Cells for Generating CD4+ T Cell Memory / J. K. Whitmire, M. S. Asano, S. M. Kaech [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2009. – Vol. 182, № 4. – P. 1868–1876.

116. Reuschenbach, M. A systematic review of humoral immune responses against tumor antigens / M. Reuschenbach, M. Von Knebel Doeberitz, N. Wentzensen // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. – 2009. – Vol. 58, № 10. – P. 1535–1544.

117. RNA-electroporated CD40-activated B cells induce functional T-cell responses against HepG2 cells / S. N. Shen, Z. Xu, X. P. Qian [et al.] // *European Journal of Cancer Care*. – 2008. – Vol. 17, № 4. – P. 404–411.

118. Sexually and non-sexually transmitted infections and the risk of prostate cancer: Results from the EPICAP study / M. Sawaya, E. Cordina-Duverger, P. J. Lamy [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. e6845.

119. Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factors for prostate cancer: A case-control study in Wayne County, Michigan / D. A. Patel, C. H. Bock, K. Schwartz [et al.] // *Cancer Causes and Control*. – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 263–273.

120. Shen P. Antibody-independent functions of B cells: A focus on cytokines / P. Shen, S. Fillatreau // *Nature Reviews Immunology*. – 2015. – Vol. 15, № 7. – P. 441–451.

121. Signaling pathways in HPV-induced cervical cancer: Exploring the therapeutic promise of RNA modulation / A. Hazazi, F. R. Khan, F. Albloui [et al.] // *Pathology – Research and Practice*. – 2024. – Vol. 263. – P. 155612.

122. Targeting of lymphotoxin- α to the tumor elicits an efficient immune response associated with induction of peripheral lymphoid-like tissue / D. Schrama, P. Thor Straten, W. H. Fischer [et al.] // *Immunity*. – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 111–121.

123. The assessment of a possible link between HPV-mediated inflammation, apoptosis, and angiogenesis in Prostate cancer / J. Sadri Nahand, M. Esghaei, S. Hamidreza Monavari [et al.] // *International Immunopharmacology*. – 2020. – Vol. 88. – P. 106913.

124. The effect of prostatic inflammation on clinical outcomes in patients with benign prostate hyperplasia / S. S. Cakir, E. C. Polat, L. Ozcan [et al.] // *Prostate International*. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 71–74.

125. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States // *Sexually Transmitted Diseases*. – 2014. – Vol. 41, № 11. – P. 660–664.

126. The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases / N. D. James, I. Tannock, J. N'Dow [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403, № 10437. – P. 1683–1722.

127. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: A systematic review with meta-analysis / M. J. M. Gooden, G. H. De Bock, N. Leffers [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2011. – Vol. 105, № 1. – P. 93–103.

128. The relationship between T-lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer / P. A. McArdle, K. Canna, D. C. McMillan [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 91, № 3. – P. 541–543.

129. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH) / G. Gandaglia, A. Briganti, P. Gontero [et al.] // *BJU International*. – 2013. – Vol. 112, № 4. – P. 432–441.

130. The Role of Cytomegalovirus in Prostate Cancer Incidence and Mortality / J. Classon, A. Britten, K. Alkass [et al.] // *European Urology Oncology*. – 2024. – Vol. 7, № 5. – P. 38418266.

131. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts / M. Ammirante, S.

Shalapour, Y. Kang [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2014. – Vol. 111, № 41. – P. 14776–14781.

132. Tumor Infiltrating B-Cells Are Increased in Prostate Cancer Tissue / J. Woo, M. Liss, M. Muldong [et al.] // Journal of Urology. – 2014. – Vol. 191, № 4S. – P. 1–9.

133. Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Localized Prostate Cancer: Do They Play an Important Role? / M. Vilaça, J. Correia Pinto, H. Magalhães [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 1–8.

134. Tumour-infiltrating lymphocytes: A prognostic factor of psa-free survival in patients with local prostate carcinoma treated by radical prostatectomy / V. Kärjä, S. Aaltomaa, P. Lipponen [et al.] // Anticancer Research. – 2005. – Vol. 25, № 6 C. – P. 4435–4438.

135. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo [et al.] // Science. – 2006. – Vol. 313, № 5795. – P. 1960–1964.

136. Viral etiology of prostate cancer: Genetic alterations and immune response. A literature review / S. H. Abidi, F. Bilwani, K. Ghias, F. Abbas // International Journal of Surgery. – 2018. – Vol. 52. – P. 136–140.

137. Zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application / H. Zur Hausen // Nature Reviews Cancer. – 2002. – Vol. 2, № 5. – P. 342–350.

138. Zur Hausen, H. Papillomaviruses – to vaccination and beyond / H. Zur Hausen // Biochemistry (Moscow). – 2008. – Vol. 73, № 5. – P. 498–503.