

Бык А.С., Белоконь Д.П.

**ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК РОТОГЛОТКИ:
В ПОИСКАХ БИОМАРКЕРОВ РАННИХ ПОРАЖЕНИЙ**

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Гаврилова И.А.

Кафедра микробиологии, вирусологии, иммунологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Плоскоклеточная карцинома (рак) ротоглотки (ПРР), ассоциированная с вирусом папилломы человека (ВПЧ), является одним из видов злокачественных неоплазий с наиболее быстро увеличивающейся заболеваемостью в странах с высоким уровнем дохода. Исторически ПРР был связан с табакокурением и употреблением алкоголя, однако за последние десятилетия число случаев ПРР, ассоциированного с ВПЧ (ВПЧ+ ПРР), возросло по всему миру. Наиболее значимый прирост заболеваемости наблюдается в США (с 16% в 1980-е до 71% в 2000-е гг.). В 2021 г. во всем мире доля ВПЧ+ ПРР составила 33% от всех случаев этого вида рака; однако распространенность значительно варьирует в зависимости от географического региона: от 0% в Индии до 85% в Ливане. Анализ тенденций роста заболеваемости показывает, что число ожидаемых новых случаев ВПЧ+ ПРР возрастет к 2040-му году ещё на 48,5%. В отличие от ВПЧ+ рака другой локализации ВПЧ+ ПРР невозможно обнаружить при цитологическом исследовании на стадии предрака, поскольку ПРР является неинвазивным видом рака. Стоматоскопия с белым светом также имеет низкую чувствительность на стадиях предрака и ранних стадиях ВПЧ+ ПРР, что связывают со сложной архитектурой крипт миндалин (местом латенции ВПЧ).

Учитывая ограниченные возможности визуализации предракового состояния и ранних признаков неоплазии, целесообразно использовать молекулярные биомаркеры в качестве суррогатных маркеров этих состояний. Привлекательным средством скрининг-диагностики является использование перорального ПЦР-теста для обнаружения вируса в полости рта. Однако чувствительность метода варьирует от 30 до 90% для пациентов с диагностированным ВПЧ+ ПРР. Более того, в исследованиях эффективности коммерческих пероральных ПЦР-тестов на ВПЧ специфичность метода составила 40–50% в случаях ВПЧ+ ПРР по сравнению со здоровыми людьми, а в группе высокого риска положительный тест был лишь у 2%. К тому же доказано, что большинство ПЦР+ лиц в течение 2-х лет демонстрировали элиминацию вируса без развития ВПЧ+ ПРР. Напротив, обнаружение антител к белку Е6 ВПЧ16 (доминирующего высокоонкогенного генотипа возбудителя ВПЧ+ ПРР) в сыворотке демонстрирует высокие специфичность и чувствительность (более 90% при ВПЧ+ ПРР). Ограничения массового использования метода: большинство серопозитивных лиц не развивают ВПЧ+ ПРР, антитела могут циркулировать десятилетиями до развития клинической картины, серопозитивными являются около 1% населения, а критерии отбора контингента истинного «высокого риска» окончательно не определены.

В связи с вышеизложенным, ведущими перспективными подходами к ранней диагностике ВПЧ+ ПРР являются анализ генетических событий, которые происходят при злокачественной трансформации, и выявление молекул-свидетелей неоплазии при ВПЧ+ ПРР, но не при ПРР, вызванными другими индукторами. Иммуногистохимическая детекция p16 (маркер экспрессии онкогенов Е6/Е7) и ПЦР тест на мРНК гена p16 демонстрируют низкую чувствительность в качестве маркера ВПЧ+ ПРР. Экспериментальный канцерогенез при инфицировании лабораторных животных ВПЧ позволил обнаружить ряд белков, экспрессия которых высокоспецифична именно при ВПЧ-индуцированном канцерогенезе данной локализации. В настоящий момент оценка транскриптома одиночной клетки на основе техник секвенирования мРНК для оценки уровня экспрессии белков TP53, pRB и CCND1 как свидетелей молекулярных изменений и межклеточных взаимодействий, которые способствуют прогрессированию от предракового состояния до развития ВПЧ+ ПРР, является наиболее перспективным кандидатом для выбора метода скрининг-диагностики злокачественных неоплазий, индуцированных ВПЧ в полости рта и ротоглотке.