

Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи

Е. Н. Белякова*

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Актуальность. В последнее время во всем мире отмечается рост заболеваемости раком головы и шеи. Рак головы и шеи – одна из самых распространенных форм рака, на которую приходится 5–10% всех онкологических заболеваний в мире. В структуре смертности от рака он занимает 8-е место. **Цель.** Осветить основные факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи, а также этиологическую роль вируса папилломы человека. **Выводы.** В настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем данная патология чаще наблюдается среди некурящих мужчин средних лет с высоким социально-экономическим статусом, имеющих орально-генитальные половые контакты с несколькими половыми партнерами, а также плохой стоматологический статус.

Ключевые слова: рак головы и шеи, факторы риска, вирус папилломы человека, онкология, эпидемиология, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Белякова Е. Н. Факторы риска развития злокачественных новообразований головы и шеи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(1): 92–99. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>.

Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck

EN Belyakova**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow

Abstract

Relevance. Recently, there has been an increase in the incidence of head and neck cancer throughout. Head and neck cancer is one of the most common forms of cancer, accounting for 5-10% of all cancers in the world. In the structure of cancer it takes 8th place.

Aim. Highlight the main risk factors for the development of malignant neoplasms of the head and the etiological role of the human papillomavirus. **Conclusions.** Currently, it is an increase in prevalence of viral infections is considered to be the main cause of increase in the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck, and this pathology is more common among non-smoking middle-aged man with a high socio-economic status, having oral-genital sex with multiple sexual partners, as well as having poor dental status.

Keywords: risk factors for the development of malignant tumors of the head and neck

No conflict of interest to declare.

For citation: Belyakova EN. Risk Factors for the Development of Malignant Tumors of the Head and Neck. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(1): 92–99 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-1-92-99>.

Введение

Рак, возникающий в области головы и шеи, представляет собой гетерогенную группу злокачественных новообразований (ЗНО), в которую включают плоскоклеточный рак слизистой оболочки, вызванный канцерогеном или вирусом папилломы человека (ВПЧ), а также рак кожи (кожно-плоскоклеточный, базальноклеточный, меланома и клеточная карцинома Меркеля). Доброкачественные новообразования головы и шеи, вызываемые ВПЧ, условно разделяются на два типа: слизистые и кожные. К слизистым относятся: бородавки полости

рта и папилломатоз гортани. К кожным – различные виды кожных (вирусных) бородавок [1].

Согласно рекомендациям Американского объединенного комитета по раку (AJCC) принято выделять различные анатомические области, в которых локализуются злокачественные новообразования головы и шеи: полость рта, глотка, гортань, придаточные пазухи, большие и малые слюнные железы [2]. Ротовая полость включает в себя губы, слизистую оболочку внутренней части щек, передние две трети языка, дно рта под языком, твердое небо, верхнюю и нижнюю десну и ретромолярный

* Для переписки: Белякова Екатерина Николаевна, аспирант Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр.2. +7 (977) 642-65-14, beliackova.caterina@yandex.ru. ©Белякова Е. Н.

** For correspondence: Belyakova Ekaterina N., postgraduate of Sechenov University, 8, Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, 119991, Russia. +7 (977) 642-65-14, beliackova.caterina@yandex.ru. ©Belyakova EN

Таблица 1. Факторы риска развития рака головы и шеи
Table 1. Risk factors for head and neck cancer

Характеристика доказательств этиологического фактора Characterization of evidence of an etiologic factor	Увеличивает риск Increases risk
«Достоверные» доказательства «Reliable» evidence	Алкогольные напитки Alcoholic drinks [1,2,7] Бетель с табаком Betel with tobacco [1,2] Бетель без табака Betel without tobacco [1] Вирус папилломы человека Human papillomavirus [1–3] Курение табака Smoking tobacco [1,2,7] Бездымный табак (некурительный табак) Smokeless tobacco [1] Рентгеновское излучение, гамма-излучение X-ray radiation, gamma radiation [4] Вирус Эпштейна-Барр Epstein-Barr virus [5] Формальдегид Formaldehyde [5] Асбест Asbestos [7] Древесная пыль Wood dust [5]
«Возможные» доказательства «Possible» evidence	Гидрохлоротиазид Hydrochlorothiazide [6] Иприт (горчичный газ) Mustard gas (sulfur mustard) [7] Солнечная радиация Solar radiation [6] Радиоактивный йод, включая йод-131 Radioactive iodine, including iodine-131 [4] Асбест (все формы) Asbestos (all forms) [2] Работа, связанная с производством резины Work related to the production of rubber [7] Пассивное курение Passive smoking [2,7] Ожирение Obesity [7]

Примечание: [1] полость рта; [2] глотка; [3] миндалины; [4] слюнные железы; [5] носоглотка; [6] губа; [7] гортань.
 Note: [1] oral cavity; [2] pharynx; [3] the tonsils; [4] salivary glands; [5] nasopharynx; [6] lip; [7] larynx.

тригон. Глотка включает носоглотку (область позади носовой полости), ротоглотку (включая миндалины, основание языка, мягкое небо и заднюю стенку глотки) и гортаноглотку (включая грушевидные синусы, заднюю поверхность гортани и посткрикоидную область, а также нижнюю часть задней и латеральной стенки глотки). Гортань включает в себя надгортанник, собственно гортань (голосовые связки, включая переднюю и заднюю спайку) и субглоточное пространство [3].

Плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 7-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире. Ежегодно в мире регистрируется 900 тыс. новых случаев рака органов головы и шеи. Так, в 2018 г. стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости раком губы и полости рта для мужчин составил 5,8; для женщин – 2,3 [4]. Для рака гортани этот показатель равен 3,6 и 0,5 для мужчин и женщин соответственно. Кумулятивный риск развития к 74 годам жизни рака губы и полости рта в 2018 г. составил 0,6% у мужчин и 0,3% – у женщин, а рака гортани – 0,5% и 0,1% соответственно у мужчин и женщин [4]. То есть при кумулятивном риске развития рака губы и полости рта 0,5% вероятность развития рака этой локализации в возрасте до 75 лет во всем мире для обоих полов примерно составит 46 на 10 тыс. Кумулятивный риск смерти от данной патологии в 2018 г. составил 0,2% – примерно 23 на 10 тыс. лиц обоих полов до 75 лет. В структуре смертности от рака плоскоклеточный рак органов головы и шеи занимает 6-е место, ежегодно умирают почти 450 тыс.

пациентов, в основном в развивающихся странах. В 2018 г. стандартизованный по возрасту показатель смертности от рака губы и полости рта в мире для мужчин и женщин составил 2,8 и 1,2 соответственно, а от рака гортани – 1,9 и 0,3 для мужчин и женщин соответственно [5].

Основные факторы риска

Вероятность развития рака головы и шеи определяет ряд факторов риска. По данным классификации Международного агентства по исследованию рака IARC и Всемирного фонда исследований рака/Американского института исследований рака (WCRF/AICR), выделяют факторы риска с «достоверным» и «возможным» доказательством этиологического фактора развития рака головы и шеи (табл. 1) [5,6].

Традиционно к факторам риска развития рака головы и шеи относят курение табака и употребление алкоголя. Среди тех, кто выкуривает более двух пачек сигарет и употребляет более четырех стандартных доз алкоголя в день, риск возникновения орофарингеальной плоскоклеточной карциномы (ОФПКК) увеличивается более чем в 35 раз [4].

Табак

Курение табака IARC относит к достоверному фактору риска развития рака [6]. Так, в Англии, Уэльсе, Шотландии, Северной Ирландии в 2015 г. 64% случаев рака гортани, 37% – глотки, 25% – носоглотки и 17% – полости рта были вызваны курением [7]. Исследования показали, что у заядлых курильщиков риск развития ОФПКК в 5–25 раз

выше по сравнению с некурящими [8]. Анализ исследований «случай-контроль» показал, что риск рака гортани в 8,3 раза выше среди людей, которые когда-либо курили сигареты, по сравнению с теми, кто никогда не курил [8]. Риск рака гортани, связанного с курением, варьирует в зависимости от конкретного участка гортани, с более сильной ассоциацией для надгортанника [9]. Метаанализ показал, что риск рака глотки среди курильщиков в 3 раза выше, чем среди никогда не куривших [10]. Риск возникновения рака носоглотки на 59% выше среди курильщиков [11]. Нидерландское когортное исследование показало, что риск развития рака полости рта среди курильщиков на 91% выше, чем среди никогда не куривших [12]. Прекращение и воздержание от курения в течение более 10 лет существенно снижает риск развития рака [8].

Риск рака полости рта примерно в 4,5 раза выше у потребителей бездымного (некурительного) табака в регионе Юго-Восточной Азии (который включает большинство потребителей бездымного табака во всем мире) и на 28% выше в регионе Восточного Средиземноморья по сравнению с теми, кто никогда не употреблял табак [13].

Алкоголь

Употребление алкоголя является фактором риска развития злокачественных новообразований головы и шеи, включая рак полости рта, глотки и гортани, а в сочетании с употреблением табака на него приходится 75% случаев рака полости рта [6].

По оценкам ВОЗ, 3,5% смертей от рака в США и 4,2% смертей от рака во всем мире напрямую связаны с употреблением алкоголя. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что алкоголь вызывает 26,4% рака полости рта, 30,5% – глотки, 21,6% – гортани и 16,9% – пищевода [14]. Обобщение эпидемиологических данных показывает, что риск возникновения рака полости рта, глотки и гортани при ежедневном употреблении алкоголя составляет 30% [15]. Популяционное исследование, проведенное в Германии, показало, что в 2018 г. бремя рака, связанное с высоким потреблением алкоголя, составило примерно 9 588 случаев, или 2% от всех случаев рака [16]. Наиболее часто регистрировался рак полости рта и глотки среди мужчин (3 191 случая), из которых 34% случаев можно было предотвратить, отказавшись от употребления алкоголя [16].

Исследования, проведенные в странах Восточной Азии, подтверждают тесную связь между употреблением алкоголя и развитием рака головы и шеи среди азиатского населения. Многоцентровое исследование «случай-контроль» с участием 921 пациента из Восточной Азии с раком головы и шеи и контрольной группой из 806 человек показало, что риски развития рака головы и шеи выше среди употреблявших алкоголь (отношение шансов (ОШ) = 2,29) [17].

Инфекции

По оценкам IARC, 15,4% всех случаев рака связаны с инфекциями, из них 9,9% спровоцированы вирусами [4]. Во всем мире рак, вызванный инфекциями, чаще встречается, чем по другим причинам. Наиболее распространены следующие канцерогенные инфекционные патогены: *Helicobacter pylori* (770 000 случаев ежегодно), ВПЧ (640 000 случаев ежегодно), вирус гепатита В (420 000 случаев ежегодно), Эпштейна–Барр (200 000 случаев ежегодно) и вирус гепатита С (170 000 случаев ежегодно) [18].

Вирус Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), также известный как человеческий гамма-герпесвирус 4 типа, представляет собой двухцепочечный ДНК-вирус с геномом 170–180 т. п. н., который кодирует почти 100 генов латентной или литической инфекции клеток-хозяев. Во всем мире более 90% взрослых являются здоровыми носителями ВЭБ, который классифицируется как фактор риска с достоверной канцерогенностью для человека [19].

ВЭБ связан с широким спектром лимфоидных злокачественных новообразований человека, такими как лимфома Беркитта, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома и НК/Т-клеточная лимфома, различные типы эпителиального рака, рака желудка (РЖ) и рака ротоглотки. Среди 200 000 новых случаев рака, связанных с ВЭБ, ежегодно регистрируемых во всем мире, 84 000 и 78 000 относятся к РЖ и раку носоглотки соответственно. Тем не менее РЖ, ассоциированные с ВЭБ, составляют лишь 10% от всех случаев рака желудка. В эндемичных регионах, таких как Гонконг и Южный Китай, почти все случаи рака ротоглотки ассоциированы с ВЭБ [20].

В Англии, Уэльсе, Шотландии, Северной Ирландии в 2015 г. 80% случаев рака носоглотки вызваны вирусом Эпштейна–Барр [7].

Вирус папилломы человека (ВПЧ)

ВПЧ представляют собой небольшие кольцевые двухцепочечные безоболочечные ДНК-вирусы (~ 8000 пар оснований), способные инфицировать эпителиальные клетки. Эти вирусы можно разделить на кожные, вызывающие остроконечные кондиломы, и слизистые, которые чаще всего встречаются в потенциально злокачественных и злокачественных поражениях эпителия, что позволяет их классифицировать как ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70), возможного высокого риска (ВПЧ 26, 53 и 66) и низкого онкогенного риска (ВПЧ 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 и 89) [21]. При ВПЧ-ассоциированном плоскоклеточном раке головы и шеи более 90% случаев связаны с ВПЧ 16 типа [22].

Считается, что ВПЧ может вызывать онкообразование, не только непосредственно интегрируясь

в ДНК хозяина, но и имея механизмы индукции канцерогенеза без интеграции. Ключевую роль в этом играют онкогены E6 и E7. Буквой E помечаются гены вируса, экспрессирующиеся раньше (early), так называемые гены первичного ответа (immediate early genes; IEGs), в противоположность L генам (late), экспрессирующимся позже. Всего в геноме ВПЧ существует 7 «ранних» (E1, E2, E4, E5, E6, и E7) и два «поздних» (L1 и L2) гена. Белок E6 инактивирует белок-супрессор опухолей p53 хозяина, который предотвращает излишнее клеточное деление и запускает апоптоз в клетках с повреждением ДНК, в то время как белок E7 инактивирует человеческий белок-супрессор опухолей Rb (продукт гена ретинобластомы). Функциональная инактивация белка Rb ведет в свою очередь к усилению синтеза белка p16. Запуская клеточное деление и снижая уровень дифференцировки пораженных клеток, ВПЧ создает более благоприятные условия для своей жизнедеятельности. Тест на обнаружение ВПЧ-инфекции основан исключительно на молекулярных методах. В настоящее время в клинических условиях доступно два наиболее часто используемых метода обнаружения ВПЧ, иммуногистохимический анализ (ИГХ) белка p16 и полимеразная цепная реакция. Чувствительность обоих анализов высока, но специфичность выше при гибридизации *in situ* [23].

Точные сведения о распространенности ВПЧ-инфекции отсутствуют, так как официально регистрируются лишь некоторые из ее клинических проявлений, а имеющиеся сведения основаны на результатах выборочных исследований и расчетных показателях. В нескольких исследованиях сообщалось, что ВПЧ-инфекция обуславливает от 3 до 85% случаев плоскоклеточного рака гортани [24]. Согласно другим литературным данным, ВПЧ является причиной от 0 до 44% случаев рака полости рта, от 0 до 86% – ротоглотки, от 0 до 36% – гортани. Столь большой разброс может быть объяснен демографическими особенностями популяции и разными методами как обнаружения, так и экстраполяции [25].

В одном из недавних исследований было показано, что ВПЧ 16 типа является наиболее часто выявляемым генотипом среди ВПЧ-положительных случаев (75,2%), в зависимости от локализации рака. Так, 83,0% ВПЧ 16 типа обнаруживалось в ротоглотке, 68,8% – в полости рта и 50,8% – в гортани [26].

Риск развития рака ротоглотки, миндалин и основания языка выше среди людей с большим количеством сексуальных партнеров, практикующих оральный секс, а также среди людей, начавших половую жизнь в более раннем возрасте, и у мужчин, которые когда-либо имели половые контакты с мужчинами, что подтверждает половой путь передачи ВПЧ [27].

Пациенты с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи зачастую

имеют возраст менее 60 лет, но наблюдаются региональные различия. Например, в исследовании Stenmark M. H. [28] с 2000 г. по 2009 г. у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи не было обнаружено значительной разницы в возрасте в зависимости от статуса инфицирования ВПЧ. Пациенты с ВПЧ-положительным раком головы и шеи зачастую имеют более высокий социально-демографический, а также социально-экономический статус (более высокий уровень образования, более высокое должностное положение, а также доход) по сравнению с ВПЧ-отрицательными [29]. Этим заболеванием чаще страдают мужчины, особенно в США (коэффициент соотношения мужчин и женщин – 1,5), в то время как этот коэффициент для Азии и некоторых европейских стран составляет всего 0,7 [30]. Предполагается, что это связано с более высокой степенью передачи инфекций ВПЧ во время орально-генитального полового контакта с несколькими половыми партнерами [30].

Хорошо известно, что пациенты с ВПЧ-положительным раком ротоглотки имеют более высокую выживаемость, по сравнению с пациентами с ВПЧ-отрицательным раком ротоглотки [31,32]. Высокий уровень инфильтрации CD8+ Т-клетками является важным фактором, способствующим увеличению выживаемости пациентов с ВПЧ-ассоциированным раком ротоглотки. Однако данные о прогнозах выживаемости пациентов с неорофарингеальным раком все еще противоречивы. В большинстве исследований отсутствуют статистически значимые различия в выживаемости пациентов с опухолями вне ротоглотки в зависимости от их ВПЧ-статуса, однако некоторые исследования показали лучший [33] или наоборот – худший [34] прогноз при ВПЧ-ассоциированном неорофарингеальном раке. Интересно, что Salazar C. R. с соавт. отметили, что для выявления ВПЧ-ассоциированного неорофарингеального плоскоклеточного рака головы и шеи необходимо выполнять как иммуногистохимическое исследование маркера p16, так и определение ДНК ВПЧ [35]. Многофакторный анализ показал, что риск смерти и прогрессирования рака через 5 лет после лечения был в 4 и более 7,6 раза выше ($p = 0,003$ и $p = 0,005$ соответственно) в группе неинфицированных пациентов по сравнению с пациентами с ВПЧ-инфекцией [36]. Многие исследователи получают аналогичные результаты. Fakhry C. с соавт. продемонстрировали, что среди пациентов с плоскоклеточным раком ротоглотки риск смерти был ниже среди женщин, чем среди мужчин (ОР (отношение рисков) = 0,55; $P = 0,04$), даже с учетом статуса ВПЧ [37]. Напротив, для неорофарингеального плоскоклеточного рака положительный статус ВПЧ и пол не были связаны с общей выживаемостью. D'Souza G., в свою очередь, отметил, что риск смерти был на 75% ниже для плоскоклеточного рака ротоглотки, связанного с ВПЧ, по сравнению с ВПЧ-отрицательным (ОР = 0,25; 95%

ДИ = 0,18–0,34) [29]. Необходимо соблюдать осторожность в планировании и клинической реализации стратегий лечения, так как было установлено, что в группе ВПЧ-положительных пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи отмечаются случаи с худшим прогнозом. Biesaga B. с соавт. (2018) показали, что пациенты с более низкой вирусной нагрузкой ВПЧ-16 (количество копий генома ДНК ВПЧ на клетку) имели низкий уровень общей выживаемости [38]. Yoo S. H. с соавт., в свою очередь, доказали, что неорофарингеальный рак, низкий социально-экономический статус и наличие ВПЧ 18 являются независимыми неблагоприятными прогностическими факторами для пациентов с ВПЧ-положительными плоскоклеточным раком головы и шеи [39]. Tinhofer I. с соавт. заметили, что в группе курящих ВПЧ-положительных пациентов с раком ротоглотки двухлетняя выживаемость была хуже по сравнению с никогда не курящими или бывшими курильщиками [40]. Результаты исследования Janeska-Widła A. с соавт. показали, что наличие активной инфекции ВПЧ улучшило выживаемость как у пациентов с раком ротоглотки, так и у пациентов с неорофарингеальным раком [36]. И это первый случай, когда было сообщено о 100% 5-летней выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, инфицированных типом ВПЧ, отличным от ВПЧ 16 типа. В этом исследовании выявили высокую распространенность активной инфекции ВПЧ у пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи в Южно-Центральной Польше, особенно в опухолях ротоглотки. ВПЧ-16 был наиболее часто обнаруживаемым, за ним следовали ВПЧ 35 и 18 типов [36]. Другой важной темой является ассоциация между статусом ВПЧ и клиническими и эпидемиологическими характеристиками пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи. Обзор литературы показывает, что ВПЧ-положительный статус может ассоциироваться с мужским полом, высоким социально-экономическим статусом [41], более молодым возрастом пациентов, высшим образованием, курением марихуаны [37], низким уровнем употребления табака и алкоголя [42]. Бремя ВПЧ-положительного рака ротоглотки по сравнению с другими видами рака полости рта непропорционально велико среди мужчин [43].

Большинство ВПЧ-положительных форм рака головы и шеи связано с ВПЧ 16 и 18 типов [44]. Эти два типа также присутствуют в большинстве злокачественных новообразований аногенитальных органов и шейки матки [45], что можно частично объяснить изменениями в сексуальном поведении в последние десятилетия. Фактически двадцать первый век стал свидетелем снижения возраста начала половой жизни, увеличения числа партнеров, практикующих оральный секс [46], а также свободным доступом к сайтам онлайн-знакомств [47]. Поскольку ВПЧ легко передается через кожу и слизистые оболочки, оральный секс рассматривается как потенциальный путь его передачи из аногенитальной области в полость рта [44].

Состояние полости рта

Как показал метаанализ, риск развития рака головы и шеи в 2,6 раза выше у людей с заболеваниями пародонта [48]. Риск возникновения рака головы и шеи как минимум на 60% выше у людей, которые теряют более 6 зубов, то есть риск увеличивается с увеличением количества потерянных зубов [49]. Риск рака полости рта на 42% выше у людей, которые носят зубные протезы, по сравнению с теми, кто их не носит, и в 4 раза выше у людей с неподходящими протезами [50].

Связь между состоянием полости рта и риском ВПЧ-положительного плоскоклеточного рака головы и шеи на сегодняшний день мало изучен. Tezal M. с соавт. обнаружили (ОШ: 2,61; 95% ДИ: 1,58–4,30) повышение риска ВПЧ-положительного статуса по сравнению с ВПЧ-отрицательным [51].

Тонзиллэктомия

Предполагается, что рост заболеваемости ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи частично объясняется снижением частоты тонзиллэктомий за последние 50 лет [52]. Количество тонзиллэктомий, выполненных детям младше 15 лет, снизилось с 970 тыс. (1965 г.) до 289 тыс. (2010 г.) [53]. Это одна из причин увеличения доли ВПЧ-положительных ЗНО головы и шеи, помимо снижения числа курящих. Ожидается, что дальнейшее увеличение случаев рака миндалин с положительным результатом ВПЧ будет продолжать расти в течение последующих нескольких десятилетий, поскольку все больше людей в возрасте от 40 до 50 лет остаются с интактными миндалинами. Общенациональное исследование, проведенное в Швеции (1970–2009 гг.), показало, что тонзиллэктомия (N = 225 718) была связана со снижением риска развития рака миндалин (стандартизированный коэффициент заболеваемости (SIR) через пять лет после тонзиллэктомии составил 0,17; 95% ДИ = 0,02–0,62), но не связана с другими локализациями рака ЗНО головы и шеи (SIR через пять лет после тонзиллэктомии = 0,92; 95% ДИ = 0,64–1,27) . [54].

Исследование Altenhofen B. показало, что среди пациентов с ВПЧ-положительным статусом рак миндалин отмечается чаще (93%), чем другая локализация рака головы и шеи (45%, $p < 0,001$). Результаты логистической регрессии показали, что женский пол (ОШ = 4,2, $p = 0,0675$), курение (ОШ = 2,6, $P = 0,0367$) и интактные миндалины (ОШ = 15,2, $p < 0,0001$) связаны с риском развития рака миндалин [55]. Таким образом, полное удаление миндалин (полная, а не частичная тонзиллэктомия) приведет к снижению заболеваемости раком миндалин, связанным с ВПЧ. Однако кажется сомнительным, что тотальная тонзиллэктомия повлияет на частоту развития плоскоклеточного рака головы и шеи, несвязанного с ВПЧ, и уменьшает общую частоту возникновения рака головы и шеи. По этой причине тонзиллэктомия как политика

общественного здравоохранения для снижения ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи является ошибочной [55]. Кроме того, глоточные миндалины выполняют важные физиологические функции.

Профилактика

ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи

Одним из ведущих способов борьбы со злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ВПЧ, является профилактика. Наиболее эффективный метод профилактики – вакцинация против ВПЧ.

ВОЗ осознает серьезность проблемы заболеваний, вызываемых ВПЧ, для международного общественного здравоохранения и рекомендует включить ВПЧ-вакцины в национальные программы иммунизации. По данным ВОЗ (WHO/IVB Database), на июнь 2020 г. вакцинация против ВПЧ включена в национальную программу иммунизации 107 стран мира, из них 42 страны внедрились в программы гендерно-нейтральный подход, в 4 странах включена частично (например, в России ВПЧ-вакцинация входит в ряд Региональных календарей профилактических прививок субъектов федерации) [56].

В настоящее время существует две ВПЧ-вакцины, зарегистрированные во многих странах мира. В 2006 г. в США зарегистрировали первую профилактическую вакцину против ВПЧ – квадριвалентную вакцину Гардасил против ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов (MerckSharp&Dohme, США). Бивалентная вакцина Церварикс против ВПЧ 16 и 18 типов (GlaxoSmithKline, Великобритания) лицензирована в июне 2007 г. в Австралии, в сентябре того же года – в Европе, с 2009 г. применяется в США. В России применяются обе вакцины: Гардасил – с ноября 2006 г., Церварикс – с 2008 г. [57,58].

В настоящее время 78,2% случаев ВПЧ-ассоциированных ЗНО диагностируется у мужчин [59]. В рандомизированном испытании четырехвалентная вакцина показала 90,4% эффективность при профилактике поражений наружных половых органов у мужчин. Для персистирующей инфекции (≥ 6 месяцев) наблюдаемая эффективность составила 78,7% для ВПЧ 16 типа и 96% для ВПЧ 18 типа [60]. Среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, эффективность вакцины составляет 77,5–100% [59].

Эффективность Гардасила при вакцинации женщин в возрасте до 45 лет составляет 91,8% среди женщин в возрасте 24–34 лет и 88,6% – 35–45 лет, не инфицированных ВПЧ [61].

В исследованиях установлена безопасность вакцинации против ВПЧ среди детского населения и показано, что титры антител у мальчиков и девочек в возрасте 10–15 лет в 1,7–2,7 раза выше по сравнению с взрослыми. Кроме того, в детской популяции защитный уровень антител сохраняется до 8 лет [62].

Учитывая рекомендуемый возраст вакцинации (13–14 лет) и возраст активного выявления рака (60–70 лет), снижения заболеваемости ВПЧ-ассоциированным раком головы и шеи не произойдет в течение еще нескольких десятилетий. Таким образом, скрининг и раннее выявление считаются потенциальной стратегией вторичной профилактики ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Простого присутствия ДНК ВПЧ в опухолях головы и шеи недостаточно для доказательства вирусной причинности, поскольку она может просто отражать временную инфекцию, не связанную с канцерогенным процессом. Поэтому крайне важно использовать в дополнение к обнаружению ДНК ВПЧ и другие маркеры опухоли, связанные с ВПЧ-индуцированным канцерогенезом (экспрессию специфических белков p16, pRb, p53 и Циклин D1 с помощью иммуногистохимии) и таким образом оценить биологическую и онкогенную активность ВПЧ, выявленных в опухолях головы и шеи [63].

Текущие исследования по скринингу рака ротоглотки сосредоточены на рассмотрении фундаментальных принципов скрининга и включают следующие вопросы:

- Кого проверять? (определение группы высокого риска);
- Что выявлять? (выявление предрака, вызванного ВПЧ, или рака на ранней стадии);
- Как проводить скрининг (биомаркеры и определение методов скрининга);
- Что делать при обнаружении положительного результата скрининга? (лечение лиц без обнаруживаемого предракового заболевания или рака на ранней стадии).

Ответы на эти вопросы позволяют проводить исследования, которые могут способствовать дальнейшему развитию вторичной профилактики ВПЧ-ассоциированного рака головы и шеи.

Заключение

Рак головы и шеи – одна из самых распространенных локализаций рака, на которую приходится 5–10% всех онкологических заболеваний во всем мире. В последнее время отмечается рост заболеваемости всеми ЗНО головы и шеи.

Основные факторы риска развития рака головы и шеи включают курение табака и употребление алкоголя, воздействие ультрафиолетового излучения, различные инфекции, в частности вызываемые вирусом папилломы человека, а также воздействие окружающей среды. Перечисленные факторы риска развития плоскоклеточного рака головы и шеи являются достоверными. Тем не менее, в настоящее время именно рост распространенности вирусных инфекций считается основной причиной увеличения заболеваемости плоскоклеточным раком области головы и шеи, причем данная патология чаще наблюдается среди молодых пациентов, а также не курящих и не злоупотребляющих алкоголем. Другой по значимости инфекцией,

вызывающей развитие рака носоглотки, является инфекция, вызываемая вирусом Эпштейна–Барр.

Обзор литературы позволил установить характеристику типичного больного с ВПЧ-ассоциированным плоскоклеточным раком головы и шеи – это некурящий мужчина средних лет с высоким социально-экономическим статусом, имеющий орально-генитальные половые контакты с несколькими половыми партнерами, с плохим стоматологическим статусом и интактными миндалинами.

Во многих странах мира отсутствует единая система эпидемиологического надзора за ВПЧ-инфекцией, что приводит к информационной неопределенности при принятии управленческих решений и их реализации в вопросах, касающихся ВПЧ-инфекции и ВПЧ-ассоциированных заболеваний.

Доступные эффективные способы профилактики ВПЧ-инфекции (вакцинация и скрининг) на сегодняшний день в полной мере не внедрены в систему оказания медицинской помощи в России [64].

Профилактические мероприятия в отношении ВПЧ-инфекции играют важную роль в снижении заболеваемости ассоциированными ЗНО головы и шеи [65]. Вакцинация против ВПЧ является единственным эффективным способом

предотвращения развития ВПЧ-ассоциированных злокачественных новообразований головы и шеи. На сегодняшний день в мире зарегистрированы вакцины против типов ВПЧ высокого онкогенного риска – 16, 18 и низкого онкогенного риска – 6 и 11. Недостатками уже существующих вакцин против ВПЧ являются типоспецифичность и отсутствие профилактического действия против других типов вируса высокой онкогенности. Более того, данные вакцины являются профилактическими и не обладают лечебным действием против уже установленной ВПЧ-инфекции. Следует подчеркнуть важность вакцинации против ВПЧ лиц обоих полов (не только женщин) для профилактики распространения ВПЧ.

Меры по предотвращению реализации механизма передачи направлены на изменение сексуального поведения (раннего начала половой жизни, количества сексуальных партнеров, практикующих оральный секс), главным образом, путём санитарно-просветительской работы среди населения.

В настоящее время перед системой здравоохранения стоит задача внедрить первичную профилактику ВПЧ-инфекции в практику, сделав вакцинацию доступной для широких слоев населения.

Литература/References

1. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014;136(5):E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Lydiatt, W. M., Patel, S. G., O'Sullivan, B., et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(2):122–137. doi:10.3322/caac.21389.
3. Chow, Laura K.M. Head and neck cancer. Edited by Dan L. Longo. *New England Journal of Medicine* 382, no. 1 (January 2, 2020):60–72. doi.org/10.1056/NEJMra1715715.
4. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Findings & Reports.
5. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185. countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(6):394–424. doi:10.3322/caac.21492.
6. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 122.
7. Brown, K. F., Rumgay, H., Dunlop, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *British Journal of Cancer*. 2018;118(8):1130–1141. doi:10.1038/s41416-018-0029-6.
8. Wyss, A., Hashibe, M., Chuang, S.-C., et al. Cigarette, Cigar, and Pipe Smoking and the Risk of Head and Neck Cancers: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American Journal of Epidemiology*, 2013;178(5):679–690. doi:10.1093/aje/kwt029.
9. Muscat, J. E., Liu, H.-P., Livelberger, C., et al. The nicotine dependence phenotype, time to first cigarette, and larynx cancer risk. *Cancer Causes & Control*, 2012;23(3):497–503. doi:10.1007/s10552-012-9909-x.
10. Gandini, S., Botteri, E., Iodice, S., et al. Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 2007;122(1):155–164. doi:10.1002/ijc.23033.
11. Long, M., Fu, Z., Li, P., et al. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016582. doi:10.1136/bmjopen-2017-016582.
12. Maasland, D. H., van den Brandt, P. A., Kremer, B., et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 2014;14(1). doi:10.1186/1471-2407-14-187.
13. Asthana, S., Labani, S., Kailash, U., et al. Association of Smokeless Tobacco Use and Oral Cancer: A Systematic Global Review and Meta-Analysis. *Nicotine & Tobacco Research*, 2018;21(9):1162–1171. doi:10.1093/ntr/nty074.
14. World Health Organization. Global status report on alcohol and health. Geneva 2018.
15. Testino G. The burden of cancer attributable to alcohol consumption. *Maedica (Bucur)*. 2011;6(4):313–20. PMID: 22879847; PMCID: PMC3391950.
16. Mons, U., Gredner, T., Behrens, G., et al. Cancers due to smoking and high alcohol consumption. *Deutsches Arzteblatt Online*. 2018. doi:10.3238/arztebl.2018.0571.
17. Lee, Y. A., Li, S., Chen, Y., et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head & Neck*. 2018. doi:10.1002/hed.25383.
18. Plummer, M., de Martel, C., Vignat, J., et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *The Lancet Global Health*, 2016;4(9):e609–e616. doi:10.1016/s2214-109x(16)30143-7.
19. Tsao, S. W., Tsang, C. M., Lo, K. W. Epstein–Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2017;372(1732):20160270. doi:10.1098/rstb.2016.0270.
20. Young, L. S., Yap, L. F., Murray, P. G. Epstein–Barr virus: more than 50 years old and still providing surprises. *Nature Reviews Cancer*, 2016;16(12):789–802. doi:10.1038/nrc.2016.92.
21. Rautava, J., & Syrjänen, S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathology*. 2012;6(S1):3–15. doi:10.1007/s12105-012-0367-2.
22. Anantharaman, D., Abedi-Ardekani, B., Beachler, D. C., et al. Geographic heterogeneity in the prevalence of human papillomavirus in head and neck cancer. *International Journal of Cancer*. 2017;140(9):1968–1975. doi:10.1002/ijc.30608.
23. Roman, A., Munger, K. The papillomavirus E7 proteins. *Virology*. 2013;445(1–2):138–168. doi:10.1016/j.virol.2013.04.013.
24. Albano, P. M., Holzinger, D., Salvador, C., et al. Low prevalence of human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma in the northwest region of the Philippines. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0172240. doi:10.1371/journal.pone.0172240.
25. Onerci Celebi, O., Sener, E., Hosai, S., et al. Human papillomavirus infection in patients with laryngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12885-018-4890-8.
26. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. doi:10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
27. Wittekindt, C., Wagner, S., Sharma, S., et al. HPV – Das andere Kopf-Hals-Karzinom. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 2018;97(S 01):S48–S113. doi:10.1055/s-0043-121596.
28. Stenmark, M. H., Shumway, D., Guo, C., et al. Influence of human papillomavirus on the clinical presentation of oropharyngeal carcinoma in the United States. *The Laryngoscope*, 2017;127(10):2270–2278. doi:10.1002/lary.26566.
29. D'Souza, G., Zhang, H. H., D'Souza, et al. Moderate predictive value of demographic and behavioral characteristics for a diagnosis of HPV16-positive and HPV16-negative head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2010;46(2):100–104. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.11.004.

30. Gillison, M. L., Broutin, T., Pickard, R. K. L., et al. Prevalence of Oral HPV Infection in the United States, 2009–2010. *JAMA*. 2012;307(7):693. doi:10.1001/jama.2012.101
31. Fakhry, C., Westra, W. H., Wang, S. J., et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566–1575. doi:10.1002/cncr.30353.
32. Meng, H., Miao, S., Chen, K., et al. Association of p16 as Prognostic Factors for Oropharyngeal Cancer: Evaluation of p16 in 1470 Patients for a 16 Year Study in Northeast China. *BioMed Research International*. 2018;1–8. doi:10.1155/2018/9594568.
33. Wookey VB, Appiah AK, Kallam A, et al. HPV status and survival in non-oropharyngeal squamous cell carcinoma of the head and neck. *Anticancer Res*. 2019;39(4):1907–1914. doi:10.21873/anticancer.13299.
34. Duray, A., Descamps, G., Decaestecker, C., et al. Human papillomavirus DNA strongly correlates with a poorer prognosis in oral cavity carcinoma. *The Laryngoscope*. 2012;122(7):558–565. doi:10.1002/lary.23298.
35. Salazar, C. R., Anayannis, N., Chi, R. V., et al. Combined P16 and human papillomavirus testing predicts head and neck cancer survival. *International Journal of Cancer*. 2014;135(10):2404–2412. doi:10.1002/ijc.28876.
36. Janecka-Widla, A., Mucha-Malecka, A., Majchrzyk, K., et al. Active HPV infection and its influence on survival in head and neck squamous-cell cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020;146(7):1677–1692. doi:10.1007/s00432-020-03218-6.
37. Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., et al. Improved Survival of Patients with Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(4):261–269. doi:10.1093/jnci/djn011.
38. Biesaga, B., Mucha-Malecka, A., Janecka-Widla, A., et al. Differences in the prognosis of HPV16-positive patients with squamous cell carcinoma of head and neck according to viral load and expression of P16. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2017;144(1):63–73. doi:10.1007/s00432-017-2531-2.
39. Yoo, S. H., Ock, C.-Y., Keam, B., et al. Poor prognostic factors in human papillomavirus-positive head and neck cancer: who might not be candidates for de-escalation treatment? *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2019;34(6):1313–1323. doi:10.3904/kjim.2017.397.
40. Tinhofer, I., Jöhrens, K., Keilholz, U., et al. Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence. *European Journal of Cancer*. 2015;51(4):514–521. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.018.
41. Tsai, S. C.-S., Huang, J.-Y., Lin, C., et al. The association between human papillomavirus infection and head and neck cancer. *Medicine*. 2019;98(7): e14436. doi:10.1097/md.00000000000014436.
42. Morshed, K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *Journal of Medical Virology*. 2010;82(6):1017–1023. doi:10.1002/jmv.21749.
43. Mourad, M., Jetmore, T., Jategaonkar, A. A., et al. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(12):2562–2572. doi:10.1016/j.joms.2017.05.008.
44. Sonawane K, Suk R, Chiao EY, et al. Oral human papillomavirus infection: differences in prevalence between sexes and concordance with genital human papillomavirus infection, NHANES 2011 to 2014. *Ann Intern Med*. 2017;167:714–724. doi: 10.7326/M17-1363.
45. Lafaurie GJ, Perdomo SJ, Buenahora MR, et al. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factor for oral cancer? *J Investigativ Clin Dent*. 2018;9:e12313. doi: 10.1111/jicd.12313.
46. Pedlow CT, Carey MP. Developmentally-appropriate sexual risk reduction interventions for adolescents: rationale, review of interventions, and recommendations for research and practice. *Ann Behav Med*. 2004;27:172–184. doi: 10.1207/s15324796abm2703_5.
47. Döring N, Daneback K, Shaughnessy K, et al. Online sexual activity experiences among college students: a four-country comparison. *Arch Sex Behav*. 2017;46:1641–1652. doi: 10.1007/s10508-015-0656-4.
48. Zeng, X.-T., Deng, A.-P., Li, C., et al. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(10):e79017. doi:10.1371/journal.pone.0079017.
49. Zeng, X.-T., Luo, W., Huang, W., et al. Tooth Loss and Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e79074. doi:10.1371/journal.pone.0079074.
50. Manoharan, S., Nagaraja, V., Eslick, G. D. Ill-fitting dentures and oral cancer: A meta-analysis. *Oral Oncology*. 2014;50(11):1058–1061. doi:10.1016/j.oraloncology.2014.08.002.
51. Tezal, M., Scannapieco, F. A., Wactawski-Wende, J., et al. Local Inflammation and Human Papillomavirus Status of Head and Neck Cancers. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2012;138(7):669. doi:10.1001/archoto.2012.873.
52. Boss, E. F., Marsteller, J. A., Simon, A. E. Outpatient Tonsillectomy in Children: Demographic and Geographic Variation in the United States, 2006. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(5):814–819. doi:10.1016/j.jpeds.2011.11.041.
53. Surgical operations in short-stay hospitals for discharged patients: United States – 1965. *Vital Health Stat*. 1971;13(April):1–8.
54. Chaturvedi, A. K., Song, H., Rosenberg, P. S., et al. Tonsillectomy and Incidence of Oropharyngeal Cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2016;25(6):944–950. doi:10.1158/1055-9965.epi-15-0907.
55. Altenhofen, B., DeWees, T. A., Ahn, J. W., et al. Childhood tonsillectomy alters the primary distribution of HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2020;5(2):210–216. doi:10.1002/liv.2342.
56. WHO/IVB Database, as at June 2020 Map production: Countries with HPV vaccine in the national immunization programme. Доступно на: Available at: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx. Accessed: November 2020.
57. Lowy, D. R. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(5):1167–1173. doi:10.1172/jci28607.
58. Gardasil 9. Food and Drug Administration. Доступно на: Available at: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM42457.pdf>. Accessed: November 2020.
59. Giuliano, A. R., Palefsky, J. M., Goldstone, S., et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(5):401–411. doi:10.1056/nejmoa0909537.
60. Palefsky, J. M., Giuliano, A. R., Goldstone, S., et al. HPV Vaccine against Anal HPV Infection and Anal Intraepithelial Neoplasia. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1576–1585. doi:10.1056/nejmoa1010971.
61. Muñoz, N., Manalastas, R., Pitisuttithum, P., et al. (2009). Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: a randomised, double-blind trial. *The Lancet*. 2009;373(9679): 1949–1957. doi:10.1016/s0140-6736(09)60691-7.
62. Ferris, D., Samakoses, R., Block, S. L., et al. Long-term Study of a Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. *PEDIATRICS*. 2014;134(3):e657–e665. doi:10.1542/peds.2013-4144.
63. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, et al. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
64. Дьяков, И.А. Фармакоэкономическая эффективность квадринальной вакцины. // Медицинский совет. – 2016. – № 19. – С. 103–108. /D'jakov, I.A. Farmakoeconomicheskaja jeffektivnost' kvadrivalentnoj vakciny. Medicinskij sovet. – 2016. – № 19. – С. 103–108 (in Russ).
65. Хрянин А. А. Решетников О., Коломиец Л. А. Новые возможности профилактики папилломавирусной инфекции. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 5. – С. 49–55. /Hrjanin A.A. Reshetnikov O.V., Kolomic L.A. Novye vozmozhnosti profilaktiki papillomavirusnoj infekcii. Vestnik dermatologii i venerologii. – 2009. – № 5. – С. 49–55 (in Russ).

Об авторе

- **Екатерина Николаевна Белякова** – аспирант Сеченовского Университета, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. +7 (977) 642-65-14, beliacova.caterina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>.

Поступила: 02.12.2020. Принята к печати: 12.02.21.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Eкатерина N. Belyakova** – postgraduate of the Ministry of Sechenov University, 8, Trubetskaya St., bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation. +7 (977) 642-65-14, beliacova.caterina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0210-1668>.

Received: 02.12.2020. Accepted: 12.02.21.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.