

М.Г. Галицкая

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Рецидивирующий респираторный папилломатоз у детей: этиология, клиника, лечение и профилактика

### Контактная информация:

Галицкая Марина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением вакцинопрофилактики Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел. (499) 134-03-92

Статья поступила: 14.10.08 г., принята к печати 14.01.2009 г.

В статье описывается одно из распространенных заболеваний детского возраста — доброкачественная опухоль респираторного тракта у детей — рецидивирующий респираторный папилломатоз. Обсуждаются вопросы этиологии, клинических проявлений и диагностики заболевания. Также рассказывается о сравнительно новой возможности первичной профилактики этой болезни.

**Ключевые слова:** респираторный рецидивирующий папилломатоз, вирус папилломы человека, вакцинопрофилактика.

**Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП)** — наиболее встречаемая доброкачественная опухоль дыхательных путей у детей [1]. Термин «папиллома» был предложен MacKensie в 1871 г. [2].

**Этиология.** В настоящее время доказана связь вируса папилломы человека (ВПЧ) с развитием респираторного папилломатоза. Выделено более 100 типов ВПЧ, определяющихся в первично-доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи и слизистых оболочек [3]. В частности, ВПЧ обнаруживают в биоптатах новообразований шейки матки [4], ретинобластомы [5], злокачественных опухолях полости рта [6], небной миндалины [7], пищевода [8], мочевого пузыря [9], кожи [10] и других органах и системах.

ВПЧ относится к ДНК-содержащим вирусам семейства паповирусов. Он поражает исключительно эпителиальные клетки. Внедрение вируса происходит в базальном слое на уровне незрелых клеток эпителия кожи и слизистых оболочек, что сопровождается пролиферацией клеток. Сборка вирусов происходит только в дифференцированных, высокоспециализированных клетках шиповатого и зернистого слоев эпидермиса.

Одной из особенностей ВПЧ является возможность латентной инфекции. Вирус может находиться внутриклеточно в неактивном состоянии годами, а иногда — пожизненно. По данным ВОЗ, при отсутствииотягощающих факторов в течение 3 лет плоскоклеточные внутриэпителиальные поражения низкой степени тяжести,

M.G. Galitskaya

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## Recurrent respiratory papillomatosis in children: etiology, clinical course, treatment and prevention

The article describes one of the widespread children's diseases — benign tumor of the respiratory tract in children: recurrent respiratory papillomatosis. The author describes the issues of disease etiology, clinical implications and diagnostics and also gives an insight into a relatively new opportunity of primary prevention of this disease.

**Key words:** recurrent respiratory papillomatosis, human papilloma virus, vaccination.

содержащие ВПЧ, подвергаются регрессии в 50–60% случаев.

Геномная организация всех ВПЧ сходна. Типы и подтипы вируса определяются по степени гомологичности последовательности полинуклеотидов.

Для определения типа ВПЧ наиболее широко используются полимеразная цепная реакция (ПЦР) и *in situ* гибридизация [11]. Каждый тип ВПЧ обладает тропностью к определенному виду эпителия слизистой оболочки или кожи и характеризуется определенной клинической спецификой поражения [12].

По данным литературы, у пациентов, страдающих РРП, чаще всего обнаруживают ВПЧ 6-го и/или 11-го типа [13–15]. В то же время сведения о распространенности ВПЧ 6-го и 11-го типов при РРП различны. Имеются сообщения как об одинаковой частоте встречаемости ВПЧ-6 и ВПЧ-11 [15], так и о большей частоте обнаружения при папилломатозе гортани ВПЧ 6-го типа или ВПЧ 11-го типа. Данные о влиянии типа ВПЧ на клиническое течение РРП также различны. Некоторые авторы отмечают, что РРП, вызванный ВПЧ 11-го типа, клинически протекает «агрессивнее» по сравнению с заболеванием, вызванным ВПЧ 6-го типа. Другие авторы не находят взаимосвязи между типом ВПЧ и клиническим течением болезни.

**Заражение детей папилломавирусной инфекцией происходит в большинстве случаев интранатально: при прохождении через родовые пути инфицированной матери.** Женщина инфицируется, в свою очередь, половым путем. Инфицирование ВПЧ может произойти задолго до беременности и родов. При этом у матери не всегда имеются клинические проявления ВПЧ 6-го и (или) 11-го типов — генитального кондиломатоза. Считается, что примерно у 7 из 1000 детей, рожденных от матерей с вагинальными кондиломами, развивается респираторный папилломатоз. Большинство папилломатозных поражений регрессирует спонтанно в течение 2 лет в результате эффективного клеточно-опосредованного иммунного ответа организма хозяина [16]. Но у некоторых детей вследствие особенностей иммунного ответа развивается болезнь. Доказана закономерность: чем раньше возникают симптомы папилломатоза гортани, тем тяжелее течение заболевания [17].

**Диагностика.** Характерным цитологическим признаком папилломавирусного поражения является койлоцитарная атипия. Койлоциты — клетки неправильной формы с четкими границами, обычно крупнее нормальных клеток, с обильной цитоплазмой, крупным ядром, характерными вирусными частицами. Лабораторная диагностика папилломавирусной инфекции основывается именно на выявлении характерных признаков койлоцитарной атипии. Кроме указанного цитологического метода диагностики, для подтверждения диагноза РРП используется ПЦР и ДНК-гибридизация. При неяркой ларингоскопии в гортани определяются типичные папилломы — мелкобугристые мягкотканые образования розового цвета. При невозможности осмотра гортани при неяркой ларингоскопии выполняются диагностическая фиброларинготрахеоскопия либо прямая микроларингоскопия (рис.).

**Клиническая картина, лечение.** Клиническая картина респираторного папилломатоза складывается из нарушения голоса и дыхания. Наиболее часто при поражении гортани в области комиссуры и передних отделов голосовых складок развивается охриплость голоса, вплоть

**Рис.** Рецидивирующий респираторный папилломатоз. Папилломы суживают просвет голосовой щели на 2/3. Эндофотография гортани во время эндоскопии под наркозом



до полной его потери. По мере сужения просвета гортани папилломами развивается стеноз гортани. Без своевременной помощи возможна смерть от асфиксии. Патологический процесс в детском возрасте носит активный характер, для него характерны распространенность и частота рецидивирования, в связи с чем дети подвергаются многократным хирургическим вмешательствам с целью удаления папиллом. В свою очередь, это может приводить к дальнейшему распространению папилломатозного роста, развитию рубцовых осложнений, необходимости трахеостомии. У ребенка постепенно усугубляется имеющаяся хроническая респираторная гипоксемия. В связи с этим предложены разнообразные методы противорецидивного лечения: криодеструкция [18], эндоларингеальный фонофорез цитостатиков [19], фотодинамическая терапия [20], интерферонотерапия [21], иммунокорректирующая терапия [22] и другие. К сожалению, все методы противорецидивного лечения имеют те или иные недостатки и эффективны не у всех больных.

**Профилактика.** В настоящее время единственным перспективным методом профилактики папилломатоза является вакцинация. Во многих странах, в том числе и в нашей, в 2006 г. зарегистрирована первая и единственная в мире квадριвалентная вакцина против 4 (6, 11, 16, 18) серотипов ВПЧ. Именно эти 4 типа считаются самыми распространенными и клинически значимыми. Помимо онкогенных типов (16 и 18), вакцина включает в себя и неонкогенные типы ВПЧ (6 и 11), что позволяет предупредить абсолютное большинство генитальных кондилом, а значит, как их следствие — респираторный папилломатоз. При этом эффективность вакцинации достигает 100%.

Вакцинация против ВПЧ проводится девушкам и молодым женщинам в возрасте от 9 до 26 лет для предотвращения заражения и развития заболеваний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией 6, 11, 16-го и 18-го типов. Уже доказана эффективность вакцинации у женщин старшего возраста (до 45 лет) и у мужчин. Вакцина не предназначена для лечения папилломавирусной инфекции и связанных с ней заболеваний, хотя ее лечебный эффект уже исследуется. Вопрос о целесообразности вакцинации новорожденных детей, рожденных от

инфицированных ВПЧ матерей остается в настоящее время дискутабельным.

**Заключение.** Несмотря на интенсивные исследования, проблема рецидивирующего респираторного папилломатоза остается неразрешенной. Бурное течение заболевания, особенно у детей младшего возраста, развитие дыхательного стеноза, повторные, а в ряде случаев — ежемесячные оперативные вмешательства

приводят к нарушениям в физическом, психомоторном и эмоциональном развитии ребенка, формированию хронической легочной патологии. Распространенность папилломавирусной инфекции в настоящее время увеличивается во всем мире. И остановить процесс возможно лишь с помощью первичной профилактики ВПЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний — с помощью вакцинации.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. — М., 1994.
2. Детская оториноларингология / Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистякова. — М.: Медицина, 1974. — С. 53.
3. Hausen H., Villiers E.N. A High Frequency of Human Papilloma Virus (HPV) DNA Type 16 in Biopsies of Cervical Squamous Cell Neoplasia of Uygur Women // *Ann. Rev. Microbiol.* — 1994. — № 48. — P. 427–447.
4. Schlecht N.F., Platt R.W., Duarte-Franco E. et al. Facile, Comprehensive, High-Throughput Genotyping of Human Genital Papillomaviruses Using Spectrally Addressable Liquid Bead Microarrays // *J. Nat. Cancer Inst.* — 2003. — № 17. — P. 1336–1343.
5. Montoya-Fuentes H., Paz Ramirez-Munoz M., Villar-Calvo V. et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in Retinoblastoma Samples: A Preliminary Study // *Anticancer. Res.* — 2003. — V. 23, № 3. — P. 2853–2862.
6. Ritchie J.M., Smith E.M., Summersgill K.F. et al. The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus // *Int. J. Cancer.* — 2003. — V.104, № 3. — P. 336–344.
7. Mellin H., Friesland S., Auer G. et al. Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus DNA in Nonkeratinizing (Cylindrical Cell) Carcinoma of the Sinonasal Tract // *Anticancer. Res.* — 2003. — V. 23, № 3. — P. 2821–2828.
8. Zhou X.B., Guo M., Quan L.P. et al. Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinoma of Esophagus in a High-Risk Population // *World. J. Gastroenterol.* — 2003. — V. 9, № 6. — P. 1170–1173.
9. Lacey J.V., Swanson C.A., Brinton L.A. et al. Asensitive, type-specific, fluorogenic probe assay for detection of human papillomavirus DNA // *Cancer.* — 2003. — V. 98, № 4. — P. 814–821.
10. Feltkamp M.C., Broer R., Summa F.M. et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. // *Cancer Res.* — 2003. — V. 63, № 10. — P. 2695–2700.
11. Каримова Ф.С. Российская оториноларингология. — 2002. — Т. 1, Приложение. — С. 40–41.
12. Руководство по медицине. Диагностика и терапия. В 2 т.: Пер. с англ. / Под ред. Р. Беркоу, Э. Флетчера. — М., 1997. — Т. 2. — С. 134–136.
13. Aaltonen L.M., Rihkanene H., Vaheri A. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in vocal cords without laryngeal papillomas // *Laryngoscope.* — 2002. — V. 112, № 4. — P. 700–707.
14. Bergler W.F., Gotte K. Human papilloma virus (HPV) is possibly involved in laryngeal but not in lung carcinogenesis // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* — 2000. — V. 257, № 5. — P. 263–269.
15. Gabbott M., Cossart Y.E., Kan A. et al. Human Papillomavirus-11-associated Recurrent Respiratory Papillomatosis Is More Aggressive Than Human Papillomavirus-6-associated Disease // *J. Clin. Microbiol.* — 1997. — V. 35, № 12. — P. 3098–3103.
16. Kelly A. Sinclair et al. Anogenital and Respiratory Tract Human Papillomavirus Infections Among Children: Age, Gender, and Potential Transmission Through Sexual Abuse // *Pediatrics.* — 2005. — № 116. — P. 815–825.
17. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // *Вестник отоларингологии.* — 2007. — № 2. — С. 9–11.
18. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. — М., 1994. — С. 15–18.
19. Чирешкин Д.Г., Зенгер В.Г., Тихоненкова Л.П. и др. Эндоларингеальный и эндотрахеальный фонофорез при папилломатозе и рубцовых стенозах гортани и трахеи у детей: Методические рекомендации. — М., 1988. — С. 7.
20. Shikowitz M.J., Abramson A.L., Freeman K. et al. Clinical Trial of Photodynamic Therapy With Meso-Tetra (Hydroxyphenyl) Chlorin for Respiratory Papillomatosis // *Laryngoscope.* — 1998. — V. 108, № 7. — P. 962–967.
21. Плужников М.С., Катинас Е.Б., Рябова М.А. Местное применение препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2 в терапии РРП // *Медицинская иммунология.* — 2006. — Т.8, № 5–6. — С. 679–688.
22. Ашуров З.М. Респираторный папилломатоз у детей (патогенез, клиника и комплексное лечение): Автореф. дис. ... док. мед. наук. — М., 1999.