



РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Махамадаминова Ш.А.,

Махмудова Х.Ж.,

Фархатов М.Б.

*Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент,
Узбекистан*

Аннотация. Повторяющийся респираторный папилломатоз (ПРП), вызываемый вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов 6 и 11, является наиболее распространённой доброкачественной опухолью гортани у детей и второй по частоте причиной охриплости в детском возрасте. После изменения голоса (шумное дыхание) является вторым по частоте симптомом, сначала вдох, а затем двухфазным. Менее распространённые проявления включают хронический кашель, рецидивирующую пневмонию, задержку роста, одышку, дисфагию или острый респираторный дистресс, особенно у младенцев с инфекцией верхних дыхательных путей. В дифференциальную диагностику входят бронхиальная астма, круп, аллергии, голосовые узелки или бронхит. У детей заражение связано с вертикальной передачей инфекции во время вагинальных родов от инфицированной матери. Более ранний возраст постановки диагноза ассоциируется с более агрессивным течением заболевания и необходимостью более частых хирургических вмешательств для снижения обструкции дыхательных путей. Если требуется хирургическое лечение чаще четырёх раз в течение 12 месяцев или имеется распространение ПРП за пределы гортани, следует рассмотреть возможность назначения дополнительной медикаментозной терапии. К вспомогательным методам терапии, которые были исследованы, относятся диетические добавки, контроль вне пищеводного гастроэзофагеального рефлюкса, мощные противовирусные и



химиотерапевтические препараты, а также фотодинамическая терапия; хотя некоторые из них показали обнадеживающие результаты, ни один метод до сих пор не дал полного излечения от ПРП, а некоторые могут вызывать серьёзные побочные эффекты. Поскольку ПРП, несмотря на свою гистологическую доброкачественность, трудно поддаётся лечению и может вызывать тяжёлую заболеваемость и летальные исходы, существует необходимость в более эффективных методах терапии.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз, детская охриплость, вирус папилломы человека (ВПЧ), вакцина.

ВВЕДЕНИЕ

Повторяющийся респираторный папилломатоз (ПРП) — это хроническое заболевание вирусной этиологии, которое встречается как у детей, так и у взрослых. Было опробовано множество методов лечения — как медикаментозных, так и хирургических, — однако на сегодняшний день не существует известного способа полного излечения. Несмотря на доброкачественный характер, ПРП у детей, как правило, протекает более агрессивно и может привести к летальному исходу из-за склонности к рецидивам и распространению по дыхательным путям. В данной статье рассматриваются современные данные о ПРП и подходах к его лечению, особенно у детей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Повторяющийся респираторный папилломатоз (ПРП) вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ) типов 6 и 11 и характеризуется разрастанием доброкачественных плоскоклеточных папиллом в пределах аэродигестивного тракта. ПРП является самой распространённой доброкачественной опухолью гортани у детей и второй по частоте причиной охриплости в детском возрасте.

Хотя заболевание является доброкачественным и обычно поражает гортань, клиническое течение ПРП непредсказуемо: оно склонно к рецидивам и может распространяться по аэродигестивному тракту, а также подвергаться



злокачественной

трансформации.

Кроме того, оно оказывает сильное психологическое давление на пациентов и их семьи из-за необходимости многократных операций, а также сопровождается значительными экономическими затратами, которые оцениваются в 150 миллионов долларов в год.

ПРП может манифестировать как в детстве, так и во взрослом возрасте; в одной из серий наблюдений самый младший пациент был в возрасте 1 дня, а самый пожилой — 84 лет.

Выделяют две основные формы ПРП: более агрессивную, которая чаще встречается у детей, и менее агрессивную, более типичную для взрослых. Хотя агрессивная форма может возникать и у взрослых, более ранний возраст постановки диагноза ассоциируется с более тяжёлым течением заболевания. Проявление заболевания в неонатальном периоде связано с более высоким риском необходимости трахеотомии и связанных с ней осложнений и смертности.

Причиной смерти при ПРП, как правило, становятся осложнения многократных хирургических вмешательств или дыхательная недостаточность из-за прогрессирования заболевания в нижние отделы дыхательных путей.

Диагноз, установленный до 3-летнего возраста, связан с 3,6 раза большей вероятностью необходимости более четырёх хирургических вмешательств в год и почти в 2 раза большей вероятностью поражения двух или более анатомических участков.

Аналогично, дети с прогрессирующим заболеванием обычно получают диагноз в более раннем возрасте, чем те, у кого заболевание остаётся стабильным или проходит.

У 75% детей с ПРП диагноз был установлен до достижения ими пятилетнего возраста.

Согласно данным Национального регистра детей с ПРП, охватывающего пациентов из 22 педиатрических оториноларингологических



клиник, дети с этим заболеванием в среднем переносят 19,7 хирургических вмешательств, что соответствует примерно 4,4 операциям в год. Это эквивалентно более чем 10 000 хирургическим процедурам ежегодно у детей с ПРП только в США.

ВИРУСОЛОГИЯ

Вирус папилломы человека (ВПЧ) относится к семейству *Papovaviridae*. Это мелкий, икосаэдрический (20-гранный), капсидный вирус, не имеющий оболочки. Его двухцепочечная кольцевая ДНК длиной 7 900 пар оснований является эпителиотропной, то есть инфицирует эпителиальные клетки.

На сегодняшний день идентифицировано около 110 различных типов ВПЧ, сгруппированных по сходству генетического кода. Эти группы коррелируют с патофизиологией и тканевым тропизмом (предпочтением к определённым тканям). Существуют также другие виды специфических ВПЧ, например, бычий, собачий и мышинный, которые также проявляют тканевую специфичность — например, к эпителию ротовой полости, половых органов или кожи.

В 1990-х годах было окончательно подтверждено, что ВПЧ является причиной ПРП. С появлением молекулярных зондов ДНК ВПЧ была обнаружена практически во всех исследованных папилломатозных образованиях. Наиболее часто в дыхательных путях выявляются ВПЧ типов 6 и 11 — те же типы, которые ответственны более чем за 90% случаев генитальных кондилом. Некоторые вирусные субтипы могут быть связаны с тяжестью заболевания и особенностями клинического течения. Дети, инфицированные ВПЧ 11-го типа, имеют более высокий риск развития обструктивного заболевания дыхательных путей и чаще нуждаются в трахеотомии для поддержания проходимости дыхательных путей.

Существует ещё две основные группы ВПЧ, ассоциированные с поражением слизистых оболочек.



Группа, включающая ВПЧ типов 16 и 18, связана с развитием злокачественных новообразований половых органов и аэродигестивного тракта.

Группа, включающая ВПЧ типов 31 и 33, обладает промежуточным онкогенным потенциалом между группами 6/11 и 16/18.

Считается, что ВПЧ инфицирует стволовые клетки в базальном слое слизистой оболочки. После инфицирования вирусная ДНК может либо активно экспрессироваться, либо сохраняться в латентной форме, при этом слизистая будет выглядеть клинически и гистологически нормально. Для начала продукции вирусных белков или репликации вируса ДНК ВПЧ активирует гены репликации клетки-хозяина.

Геном ВПЧ состоит из трёх участков: регуляторного участка (upstream regulatory region), а также раннего (E) и позднего (L) участков, которые названы в соответствии со стадией инфекции, на которой они экспрессируются.

Гены раннего участка (E-региона) участвуют в репликации вирусного генома, взаимодействии с клетками хозяина и трансформации клеток; некоторые из них могут выполнять функции онкогенов в зависимости от типа ВПЧ. Гены позднего участка (L-региона) кодируют структурные белки вируса.

Точные механизмы, с помощью которых ВПЧ вызывает клеточную пролиферацию, до конца не изучены.

Некоторые белки из группы E-секвенций связываются с белками-супрессорами опухолей в клетке и инактивируют их. Также известно, что ВПЧ может активировать путь рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), который связан с пролиферацией эпителиальных клеток.

Гистологически ВПЧ-инфекция проявляется множественными фиброзно-сосудистыми сосочками (фрондами), покрытыми многослойным плоским эпителием.



Когда папилломы микроскопические и распространены, слизистая приобретает бархатистый вид. В случае макроскопических или экзофитных поражений они выглядят как «цветная капуста». Такие образования могут быть сидячими или на ножке, и обычно имеют розоватый или беловатый оттенок.

Мерцательный эпителий подвергается плоскоклеточной метаплазии при повторных травмах и замещается немерцательным эпителием, что может объяснять, почему ПРП чаще возникает у пациентов с неконтролируемым гастроэзофагеальным рефлюксом.

ПРП задерживает созревание эпителия, что приводит к значительному утолщению базального слоя и наличию ядер в поверхностных слоях клеток. Считается, что это, по крайней мере частично, обусловлено взаимодействием вирусных белков ВПЧ с рецепторным путём эпидермального фактора роста. Хотя инфицированные ВПЧ клетки не делятся быстро, наблюдается непропорциональное увеличение количества делящихся клеток базального слоя.

Таким образом, увеличение объема тканей при ПРП может происходить очень быстро из-за большого количества делящихся клеток.

Во время вирусной латентности вирусная РНК почти не экспрессируется. Тем не менее, ДНК ВПЧ может быть обнаружена в слизистой оболочке, выглядящей нормально, у пациентов с ПРП, находящихся в ремиссии в течение многих лет. Неизвестные факторы могут вызывать реактивацию вируса и клинический рецидив заболевания.

Считается, что иммунная система хозяина играет важную роль в патогенезе поражений, вызванных ВПЧ. У детей с ПРП может наблюдаться нарушение как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, и уровень иммунной компетентности пациента может быть связан с клиническим течением заболевания.

Роль таких цитокинов, как интерлейкины 2, 4 и 10, а также экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) в нарушении



клеточно-опосредованного иммунного ответа у детей с ПРП была продемонстрирована в ряде исследований.

ПЕРЕДАЧА ВИРУСА

Механизм передачи ВПЧ до конца не изучен. Ежегодно в Узбекистане диагностируется около миллиона случаев генитального папилломатоза.

Согласно одному исследованию, у женщин инфекция чаще всего проявляется в виде кондилом (бородавок) шейки матки, вульвы или других аногенитальных участков, а у мужчин — на половом члене, как правило, у половых партнеров инфицированных женщин.

Субклинические изменения, выявляемые при кольпоскопии, наблюдаются примерно у 4% женщин, а примерно у 10% женщин выявляют положительные образцы на ДНК ВПЧ при отсутствии видимых поражений. Предполагается, что около 60% женщин (то есть 81 миллион) могут иметь положительный результат на антитела к ВПЧ, а вирус может присутствовать в половых путях до 25% женщин репродуктивного возраста во всём мире.

Предполагается, что основным способом передачи инфекции детям является вертикальная передача во время родов через инфицированный родовой канал.

Клинически выраженная инфекция ВПЧ выявляется у 1,5–5% беременных женщин в Узбекистане, а явные кондиломы наблюдаются более чем у 50% матерей, дети которых впоследствии заболевают ПРП. При этом задействованы те же субтипы вируса — ВПЧ типов 6 и 11, а кесарево сечение, по-видимому, снижает риск инфицирования ребёнка.

У детей с ПРП, начавшимся в раннем возрасте, чаще всего это первенцы, рождённые вагинально, по сравнению с контрольной группой детей аналогичного возраста.

Существует гипотеза, согласно которой у первородящих матерей чаще наблюдается длительная вторая стадия родов, что приводит к более длительному контакту плода с вирусом. Если недавно приобретённые



генитальные поражения ВПЧ более активно выделяют вирус, чем длительно существующие, это может объяснить более высокую частоту ПРП у детей молодых матерей.

Хотя в одном исследовании ВПЧ был обнаружен в носоглоточных выделениях у 30% новорождённых, прошедших через инфицированный родовой канал, клиническая форма ПРП развивалась только у небольшого числа детей. Очевидно, что в развитии ПРП играют роль и другие факторы: состояние иммунной системы ребёнка, время и длительность контакта с вирусом, количество вирусных частиц, местная травма и др.

Хотя кесарево сечение может снизить риск передачи ВПЧ, оно сопряжено с большей заболеваемостью, смертностью и экономическими затратами.

Более того, в некоторых случаях передача вируса может происходить внутриутробно.

Риск развития заболевания у ребёнка от матери с активными генитальными кондиломами при вагинальных родах оценивается как 1 случай на 231–400 родов. Однако характеристики, отличающие этого одного ребёнка от остальных 230–399, до сих пор неясны. Необходимо лучше понимать факторы риска передачи ВПЧ и развития ПРП, прежде чем можно будет рекомендовать плановое кесарево сечение как профилактическую меру.

Кроме того, если вакцина против ВПЧ окажется эффективной в снижении заболеваемости генитальными бородавками и поражениями полости рта, вакцинация может практически полностью искоренить ПРП у будущих поколений.

РЕЗЮМЕ

Повторяющийся респираторный папилломатоз (ПРП) — это, на первый взгляд, капризное и потенциально смертельно опасное заболевание, вызывающее значительные трудности в лечении. Цели хирургического вмешательства — обеспечение проходимости



дыхательных путей при минимизации образования рубцов и сохранении функциональности голосовых связок.

Ни один из известных методов лечения не продемонстрировал устойчивую эффективность в полном устранении ПРП. Если ребёнку требуется хирургическое вмешательство чаще четырёх раз в течение 12 месяцев или выявлено распространение заболевания за пределы гортани, следует рассмотреть возможность назначения дополнительной медикаментозной терапии.

Изучено множество дополнительных методов лечения, включая приём пищевых добавок, контроль внепищеводного гастроэзофагеального рефлюкса, применение мощных противовирусных и химиотерапевтических препаратов, а также фотодинамическую терапию (ФДТ). Несмотря на то что некоторые из этих подходов показали обнадеживающие результаты, на сегодняшний день ни один из них не дал окончательного «излечения» от ПРП.

В последнее время достигнут значительный прогресс в изучении естественного течения заболевания. Создан регистр пациентов с ПРП, а также разработано программное обеспечение, облегчающее ведение пациентов и обмен данными о лечении между специалистами.

Необходимы дальнейшие исследования, направленные на предотвращение передачи ВПЧ от матери к ребёнку. В частности, необходимо уточнить роль кесарева сечения и гинекологических вмешательств во время беременности в снижении риска заражения. Широкое или почти повсеместное использование вакцины против ВПЧ, обеспечивающей защиту от типов 6 и 11, может привести к такому же значительному снижению заболеваемости ПРП, какое было достигнуто после введения вакцины против *Haemophilus influenzae* типа В (HiB), практически устранившей случаи эпиглоттита, вызванного этим возбудителем, менее чем за десятилетие.



Также необходимы дальнейшие усовершенствования в области хирургических методик, включая применение новых лазеров для амбулаторных процедур, позволяющих минимизировать рубцевание гортани.

Хирургическое лечение ПРП требует участия высококвалифицированной команды, включающей оториноларингологов, анестезиологов и операционный персонал, работающих в учреждении, оснащённом для ведения пациентов с трудной дыхательной проходимостью, особенно у детей.

С учётом рецидивирующего характера ПРП и риска обструкции дыхательных путей, поддержка и обучение родителей играют важную роль в обеспечении безопасности дыхательных путей у ребёнка с этим заболеванием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:229–232.
2. Mounts P, Shah KV, Kashima H. Viral etiology of juvenile and adult-onset squamous papilloma of the larynx. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:5425–5429.
3. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:711–716.
4. Morgan AH, Zitch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat J* 1986;65:19–28.
5. Steinberg BM, DiLorenzo TP. A possible role for human papillomaviruses in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1996;15:91–112.
6. Lindman JP, Lewis LS, Accortt N, Wiatrak BJ. Use of the Pediatric Quality of Life Inventory to assess the health-related quality of life in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:499–503.
7. Derkay C, Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386–1391.



8. Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:976–982.
9. Ruparella S, Unger ER, Nisenbaum R, et al. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1275–1278.
10. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004;114:1–23.
11. Cohn AM, Kos JT II, Taber LH, Adam E. Recurring laryngeal papilloma. *Am J Otolaryngol* 1981;2:129–132.
12. Armstrong LR, Prestor EJ, Reichert M, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000;31:107–109.
13. Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:743–748.
14. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15:125–131.
15. Draganov P, Todorov S, Todorov I, et al. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset RRP using SYBR real-time PCR. *Intl J Ped Otorhinolaryngol* 2006;70: 469–473.
16. Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, et al. Pediatric respiratory



papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997;107:915–918.

18. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R. Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:1001–1005.

19. Brockmeyer NH, Kreuzfelder E, Chalabi N, et al. The immunomodulatory potency of cimetidine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1989;27:458–462.

20. Chhetri DK, Blumin JH, Shapiro NL, Berke GS. Officebased treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:642–648.

21. Aaltonen LM, Wahlstrom T, Rihkanen M, Vaheri A. A novel method to culture laryngeal human papillomaviruspositive epithelial cells produces papillomas-type cytology on collagen rafts. *Eur J Cancer* 1998;34:1111–1116.

22. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97:678–685.

23. Steinberg BM, Meade R, Kalinowski S, Abramson AL. Abnormal differentiation of human papillomavirus-induced laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:1167–1171.

24. Swan DC, Vernon SD, Icenogle JP. Cellular proteins involved in papillomavirus-induced transformation. *Arch Virol* 1994;138:105–115.

25. Ward P, Coleman DV, Malcolm AD. Regulatory mechanisms of the papillomaviruses. *Trends Genet* 1989;5:97–99.

26. Vambutas A, Di Lorenzo TP, Steinberg BM. Laryngeal papilloma cells have high levels of epidermal growth factor receptor and respond to epidermal growth factor by a decrease in epithelial differentiation. *Cancer Res* 1993;53:910–914.



27. Borkowski G, Sommer P, Stark T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256:370–372.
28. Smith EM, Pignatari SS, Gray SD, et al. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with recurrent respiratory papillomas using the polymerase chain reaction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:554–557.