



## Механизмы Развития И Способы Передачи Папилломавирусной Инфекции У Детей

1. Адильгереева М. И.

Received 14<sup>th</sup> Jul 2022,  
Accepted 19<sup>th</sup> Aug 2022,  
Online 19<sup>th</sup> Sep 2022

**Аннотация:** В нашей работе нами был отражен литературный обзор по аспектам механизмам развития и способам передачи папилломавирусной инфекции у детей.

**Ключевые слова:** генотип, папиллома, население, дети, осложнения.

<sup>1</sup> Ассистент, Кафедры, Кожных и венерических болезней, детских кожных и венерических болезней, СПИД, Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт г. Ташкент

Вирус папилломы человека (ВПЧ) - это на сегодня наиболее распространенная вирусная инфекция, а семейство ВПЧ на данный момент насчитывает более 200 генотипов.

В основном ВПЧ являются распространенными патогенами у взрослых, но также могут вызывать различные инфекции слизистых оболочек и кожи у детей, от обычных бородавок до стигматизирующих остроконечных кондилом и опасного для жизни респираторного папилломатоза.

Большинство инфекций, вызванных ВПЧ, носят субклинический характер. У очень маленьких детей (младше четырех лет) видимые проявления инфекции ВПЧ могут включать острую кондилому. Поражения полости рта включают обыкновенные бородавки, папилломы, кондиломы и очаговую эпителиальную гиперплазию.

Ювенильный или юношеский рецидивирующий респираторный папилломатоз является редким, более серьезным проявлением инфекции. По оценкам специалистов, это заболевание встречается у 4,3 на 100 000 рождений, вызывается инфекцией ВПЧ типа 6 или 11 и наиболее вероятно возникает у первенцев, рожденных естественным путем, женщинами в возрасте до 20 лет.

Способы передачи вируса у детей различные, включая перинатальную передачу, ауто- и гетероинокуляцию, сексуальное насилие и, возможно, косвенную передачу через поверхности или объекты (например, одежда, оборудование, мебель), так называемые фомиты, которые могут быть заражены вирусом, где они могут оставаться активными длительное время.. Автоинокуляция происходит в результате передачи ВПЧ от одного участка к другому при царапании или купании.

Однако в настоящее время общепринято мнение, что в основном, новорожденные дети могут быть подвержены цервикальной инфекции ВПЧ матери. Данное предположение было

высказано Е.Ф.Нажек в 1956 г. Он впервые описал состояние, при котором «... множественные папилломы гортани обнаруживаются у маленьких детей и подростков. Они не передаются по наследству, но в 20% случаев могут быть обнаружены при рождении». Это состояние известно как рецидивирующий папилломатоз гортани с ювенильным началом.

В основном инфицирование плода и новорожденных происходит вертикальным путем. Согласно исследованиям, вертикальная передача происходит примерно в 20% случаев. И.Н. Воробцова выявила, что частота вертикальной передачи детям, рожденным от матерей с папилломавирусной инфекцией составляет 11,8%. В исследовании И.И. Бочаровой и соавт. частота передачи ВПЧ от матери новорожденному составила 17,6%. При этом во время беременности угроза прерывания составляла 47,1%, фетоплацентарная недостаточность — 33,3%. Куклина Л.В. и соавт. в своем исследовании привели цифры частоты обнаружения ВПЧ у новорожденных от матерей с ППИ в 38%, при этом ППИ осложнялось бактериальным вагинозом.

Вертикальное инфицирование можно разделить на три категории в зависимости от предполагаемого времени передачи ВПЧ: периконцептуальная передача (время до оплодотворения), пренатальная (во время беременности) и перинатальная (во время родов и сразу после них).

Периконцептуальная передача инфекции малоизученная область. Есть теоретические предположения, что периконцептуальная передача может происходить через инфицированную женскую половую клетку (ооцит) или мужскую половую клетку (сперматозоид). ДНК ВПЧ была выделена в 8-64% от образцов из семявыносящего протока, семенной жидкости и сперматозоидов бессимптомных мужчин, то есть, инфицирование вирусом может происходить через сперму при оплодотворении. Так же ВПЧ был обнаружен в женских половых путях, вплоть до эндометрия и даже яичников, но значимость этих результатов неясна. В настоящее время не существует исследований по обнаружению ВПЧ в ооцитах. Таким образом, теоретически последующая передача вируса может происходить от эмбрионов вскоре после оплодотворения.

Пренатальная передача подразумевает, что при внутриутробном заражении плод может быть инфицирован через микротрещины в плодных оболочках или через плаценту при наличии у матери генитальной ВПЧ-инфекции. Обнаружение ДНК ВПЧ в околоплодных водах, плодных оболочках, пуповинной крови и трофобластических клетках плаценты так же указывает на внутриутробную инфекцию ВПЧ, то есть внутриутробную передачу гематогенным путем или как восходящая инфекция у матери. Некоторые авторы, в частности, M. Gajewska et al., обнаружили ДНК ВПЧ от 15-65% в амниотической жидкости и от 0 до 13,5% в пуповинной крови. М.Е. Sarkola et al. привели данные частоты обнаружения ДНК ВПЧ в образцах плаценты в пределах от 0% до 42,5%. И.Н. Воробцова и соавт. в 11,8% случаев обнаружили инфекцию ВПЧ у новорожденных, рожденных от матерей с папилломавирусной инфекцией. Н.Ю. Каткова и соавт. выявили ВПЧ в соскобе из ротоглотки новорожденных, который составил 14,7%, при внутриутробном инфицировании от ВПЧ положительных матерей. В пользу внутриутробной передачи ВПЧ говорит рождение ВПЧ-ДНК-положительных младенцев от ВПЧ-отрицательных матерей.

Н. You et al. в исследовании обнаружили, что трофобластические клетки обладают широкой проницаемостью для ВПЧ. S. Boulenoua et al. показали, что ВПЧ снижает как количество клеток трофобласта (дозозависимым образом посредством апоптоза), так и адгезию трофобластов и клеток эндометрия. Так же исследования показали, что ВПЧ-инфекция плаценты способствует выкидышам, генетическим аномалиям плода и самопроизвольным преждевременным родам.

R.L. Rombaldi et al. обнаружили плацентарные инфекции в 23,3% и транс-плацентарную передачу в 12,2% случаев.

E.N. Fedrizzi et al. обнаружили присутствие ДНК ВПЧ в нормальной эндометрии курильщиков в 3,5 раза чаще, чем у некурящих (25% против 7%), хотя эта разница не была статистически значимой.

**При перинатальном заражении** вирусом, как правило, происходит вследствие непосредственного контакта с инфицированными тканями родовых путей или восходящего пути инфицирования плода, в частности при преждевременном разрыве плодных оболочек. То есть, большинство инфекций у новорожденных передается во время родов.

Первый систематический обзор вертикальной передачи ВПЧ включал 2111 беременных женщин и их 2113 новорожденных. Суммарная передача ВПЧ от матери ребенку составила 6,5% и была выше после естественных родов, чем после кесарева сечения (18,3% против 8%) (OR = 1,8; 95% ДИ 1,3–2,4). Комбинированный относительный риск передачи ВПЧ от матери ребенку составил 7,3 (95% ДИ 2,4–22,2).

В большинстве исследований ДНК ВПЧ в слизистой оболочке половых органов младенца очищается в течение 1 года после родов. Частота выявления ДНК ВПЧ варьирует между 2,7% и 4,9%. D.H. Watts et al. (1998) наблюдали за младенцами до 3 лет, но частота обнаружения ДНК ВПЧ была низкой. Через 12, 18, 24 и 36 месяцев наблюдения только 2, 1, 1 и 0 младенцев имели положительный образец половых органов на ВПЧ. A. Koch et al. (1997) изучили 708 детей в возрасте от 0 до 17 лет и сообщили о четырех анальных пробах, положительных на ВПЧ - два у двухлетних детей, один у пятилетнего и один у одиннадцатилетнего мальчика.

Соответствие типов ВПЧ у матери и ребенка свидетельствует о перинатальной передаче. Тем не менее, возможные механизмы вертикальной передачи недостаточно изучены. То есть, обнаружение ВПЧ у младенцев и детей предполагает, что вертикальная передача существует, но точные механизмы и пути развития не были хорошо разработаны.

Мать изначально является основным передатчиком ВПЧ своему новорожденному, но последующие инфекции ВПЧ передаются горизонтально через слюну или другие контакты.

При изучении возможных путей передачи ВПЧ в исследованиях предполагается, что, младенцы теоретически могут заразиться через грудное молоко во время кормления грудью, от братьев и сестер через поцелуи или от других домохозяев, родственников и друзей. Так, M. Cazzaniga et al. при изучении секрета эпителия протоков молочной железы обнаружили ДНК ВПЧ в 4,5% и 19,7% проб, полученных через 3 дня и 2 месяца после родов соответственно. Считается, что повышенная частота кожных бородавок у детей старше 5 лет связана с обычным душем в первые годы учебы в школе. Однако Puranen et al. (1996) не обнаружили ДНК ВПЧ на полу и сиденьях курортов, закрытых плавательных бассейнов, школ и частных домов. Аногенитальные бородавки у детей могут возникать в результате бородавок на руках у ребенка или родственников. Доля кожных типов ВПЧ, обнаруживаемых в остроконечных кондиломах у детей, выше, чем у взрослых (15% против 2% соответственно).

Также возможна аутоинокуляция ВПЧ, например, при царапании с переносом с одного участка тела на другой. Sonnex et al. (1999) обнаружили, что у 27% обследуемых был обнаружен один и тот же тип ВПЧ как в образцах гениталий, так и в образцах пальцев. ВПЧ 2-го типа часто обнаруживается при поражениях слизистой оболочки полости рта или губ и может быть получен при жевании обычных бородавок на руках.

Исследования в этой области, в основном, проводились на взрослой популяции с использованием различных стратегий лечения, а данные об эффективности экстраполировались

на педиатрическую популяцию. Например, криотерапия жидким азотом - наиболее часто используемый хирургический метод лечения бородавок. У взрослого населения показатель излечения колеблется от 62% до 86%. Однако никаких исследований в педиатрической популяции не проводилось. CO<sub>2</sub>-лазер - безопасный метод, и уровень излечения среди взрослого населения колеблется от 27% до 100%. Электрокоагуляция - еще один неспецифический метод разрушения, и скорость заживления у взрослого населения колеблется от 57% до 94%. Импульсная световая терапия - менее распространенный вариант, но в серии из 22 пациентов показатель излечения составил 100%, с небольшой послеоперационной болью, что делает этот метод привлекательным вариантом для детей с анагенитальными бородавками. Хирургическое удаление также является вариантом для пациентов с небольшим количеством поражений или единичными большими поражениями. Что касается медицинского лечения, Имиквимода на 5% было одобрено для лечения детей в возрасте до 12 лет или старше, и является первой линией лечения у детей в этой возрастной группе. Этот синтетический иммуномодулятор активирует клеточный и врожденный иммунные ответы посредством активации цитокинов. В нескольких исследованиях сообщалось об эффективности этого препарата у детей в возрасте 6 месяцев, с показателями излечения до 75%.

C.J. Lacey et al. (2003) в рандомизированном контролируемом исследовании показали, что кератолитические агенты, такие как салициловая кислота, иногда используются при лечении поражений, вызванных ВПЧ. Лекарства с антимитотическими свойствами, включая подофиллотоксин, подофиллин и 5-фторацил, также доступны для лечения вагинальных инфекций, но не одобрены для применения в педиатрии.

Хотя кондиломы представляют собой доброкачественную патологию, они вызывают беспокойство и требуют множественных затрат, как экономического, так и человеческого фактора. Единого лечения этого состояния не существует. Для достижения заживления обычно требуются несколько сеансов и комбинации различных техник и методов лечения.

О.С. Бычкова с соавт. использовали при лечении детей кондиломами в возрасте 3 мес.-17 лет сочетание лазерных технологий и медикаментозной терапии препаратом интерферона α2b в свечах и глицирризиновой кислоты местно. По результатам исследования комбинация данных методов лечения показала хорошие клинические результаты по сравнению с отдельным использованием каждого метода, которая выразилась в достаточно быстром достижении эффекта, процесс заживления ранок после оперативного вмешательства осуществлялся первичным натяжением, отсутствием присоединения вторичной инфекции.

Тем не менее, исходя из литературных данных, ни один из доступных методов лечения не может надежно удалить генитальные бородавки и гарантировать отсутствие бородавок. Независимо от выбранного лечения, несмотря на успешное лечение, ДНК ВПЧ может оставаться латентной в ткани и приводить к рецидиву видимых повреждений. После первоначального успешного лечения в 70% случаев в течение 6 месяцев происходит дальнейшее образование кондилом. Доступные в настоящее время варианты местного лечения с помощью таких препаратов, как то, крем Подофиллотоксин 0,15%, Имиквимод крем 5%, Полифенон Е 15%, не подтверждены клиническими исследованиями не лицензированы для применения у детей и подростков.

Адекватного патогенетического лечения ЮРП так же, к сожалению, нет и лечение состоит из повторных микроларингоскопических процедур по удалению папиллом до тех пор, пока у пациента не наступит ремиссия. Удаление папиллом осуществляется либо с помощью чашечных щипцов, либо с помощью лазера (CO<sub>2</sub>, KTP или флеш-краситель), микродебридера или коблации, в зависимости от предпочтений хирурга и наличия оборудования. Целью операции является удаление папиллом с сохранением нормальной ткани гортани.

Использование лазера или микродебридера не связано с более длительным межоперационным интервалом. Лечение с помощью микродебридера дает лучший голосовой результат по сравнению с лазером CO<sub>2</sub>. Дальнейшие процедуры обычно проводятся через определенные интервалы в зависимости от тяжести заболевания конкретного пациента.

Осложнения в результате повторных хирургических вмешательств часты и включают синехии передней гортани, стеноз передней голосовой щели, стеноз задней голосовой щели и образование гранулем. Эти осложнения приводят к ненормальному качеству голоса в долгосрочной перспективе, при этом большее количество хирургических процедур коррелирует с более патологическим качеством голоса. Даже если все видимые папилломы удалены, болезнь рецидивирует, поскольку ДНК ВПЧ обнаруживается в прилегающей не вовлеченной ткани гортани, а также в других прилегающих анатомических участках.

Таким образом, подводя итог литературного обзора можно прийти к выводу, что в настоящее время окончательного лечения папилломавирусной инфекции у детей не существует, несмотря на доступность дополнительных методов лечения, хирургия остается основным методом лечения, а адьювантные методы требуют дальнейших кропотливых исследований.

## Литература

1. Вергейчик Г.И., Ситников В.П. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики // Вестн. оториноларингол. - 2010. - №2. - С.74-77.
2. Воробцова И.Н. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции у беременных с целью профилактики инфицирования новорожденных: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – СПб, 2007. – 26 с.
3. Воробцова И.Н., Тапильская Н.И., Гайдуков С.Н. Результаты обследования новорожденных, рожденных от матерей с различными формами папилломавирусной инфекции // Педиатр. – 2011. – Т.2. – № 4. – С. 72-74.
4. Галицкая М.Г., Гайворонская А.Г. Расширение возможностей вакцинопрофилактики папилломавирусной (ВПЧ)-инфекции: защита от целого спектра ВПЧ-ассоциированных заболеваний лиц различного возраста и пола // Педиатрич. фармакол. – 2013. - 10 (1). – С.13-17.
5. Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Качалина О.В. Внутриутробное инфицирование при папилломавирусной инфекции у беременных // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – Т.9, №1. – С.32-36.
6. Каткова Н.Ю., Кабатин Н.А., Качалина О.В. Особенности различных форм папилломавирусной инфекции во время беременности и факторы риска ее вертикальной передачи // Мед. альманах. - 2014. – №5 (35). – С. 40-45.
7. Кравченко С.С., Вергейчик Г.И. Частота встречаемости вирусов папилломы человека в верхних дыхательных путях детей полугодия жизни, рожденных от инфицированных матерей // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №1 (31). – С. 80-85.
8. Кравченко С.С., Захаренкова Т.Н., Теслова О.А. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных у женщин с генитальной папилломавирусной инфекцией // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. - №3. - С.59-65.
9. Куклина Л.В., Кравченко Е.Н., Соснин М.И., Задорожная Е.А. Особенности течения беременности, родов, послеродового периода и состояния новорожденных у женщин с

- папилломавирусной инфекцией в сочетании с бактериальным вагинозом // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2017. - №.1 – С.72-76.
10. Лопухов П.Д., Брико Н.И., Халдин А.А., Цапкова Н.Н., Лупашко О.В. Папилломавирусная инфекция: основные характеристики, клинические проявления, вакцинопрофилактика // *Журн. микробиол.* – 2016. - № 1. - С.71-78.
  11. Намазова-Баранова Л.С., Чемакина Д.С., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Обзор вакцинации против папилломавирусной инфекции в мире // *Педиатрич. фармакол.* – 2018.- Т.15, №1. - С. 80-85.
  12. Valentino K., Poronsky C.B. Human Papillomavirus Infection and Vaccination // *J. Pediatr. Nurs.* – 2016. - Vol.31, N2. – P.155-66.
  13. Walling E.B., Benzoni N., Dornfeld J., Bhandari R., Sisk B.A., Garbutt J., Colditz G. Interventions to improve HPV vaccine uptake: A systematic review // *Pediatrics*. – 2016. - N138. - e20153863.
  14. Wegwarth O., Kurzenhäuser-Carstens S., Gigerenzer G. Overcoming the knowledge-behavior gap: the effect of evidence-based HPV vaccination leaflets on understanding, intention, and actual vaccination decision // *Vaccine*. – 2014. - N32. – P.1388-1393.
  15. Weissenborn S.J., De Koning M.N., Wieland U., Quint W.G., Pfister H.J. Intrafamilial transmission and family-specific spectra of cutaneous betapapillomaviruses // *J. Virol.* – 2009. - N83. – P.811-816.
  16. Seedat R.Y., Schall R. Age of diagnosis, incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis-A South African perspective // *Clin. Otolaryngol.* – 2018. – Vol.43, N2. – P.533-537.
  17. Sisk J., Schweinfurth J.M., Wang X.T., Chong K. Presence of human papillomavirus DNA in tonsillectomy specimens // *Laryngoscope*. – 2006. - N116. – P.1372-1374.
  18. Smith E.M., Parker M.A., Rubenstein L.M. et al. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. / *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* – 2010. – Т.2. – P. 326-369.
  19. Smulian E.A., Mitchell K.R., Stokley S.S. Interventions to increase HPV vaccination coverage: A systematic review // *Hum. Vaccines Immunother.* – 2016. - N12. – P.1566-1588.