

Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе

Е.С. Коровкина¹, М.П. Костинов^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Vaccination against human papillomavirus in aggressive juvenile respiratory papillomatosis

E.S. Korovkina¹, M.P. Kostinov^{1,2}

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

В последние годы отмечается увеличение случаев папилломатоза верхних дыхательных путей, в том числе в детском возрасте, что представляет собой значительную проблему. Более 70% детей имеют тяжелые рецидивирующие формы заболевания. Доказано, что развитие респираторного папилломатоза связано с инфицированием вирусом папилломы человека, чаще 6-го и 11-го типов. Развитие респираторного папилломатоза в детском возрасте может быть следствием инфицирования вирусом папилломы человека дыхательных путей в момент рождения, а реактивация вируса может произойти после травмы или инфекции. Лечение данного состояния представляет значительную проблему, поскольку при хирургическом лечении происходит иссечение только видимого патологического процесса, а воздействия на этиологический фактор не производится. Поэтому самым радикальным может считаться проведение вакцинации против вируса папилломы человека имеющимися вакцинами на этапе планирования беременности у ранее не привитых лиц, а также проведение вакцинации против вируса папилломы человека у инфицированных лиц с имеющимся респираторным папилломатозом. В статье представлен случай успешной вакцинации ребенка 2 лет с агрессивным течением респираторного папилломатоза против вируса папилломы человека.

Ключевые слова: дети, респираторный папилломатоз, вирус папилломы человека, вакцинация против вируса папилломы человека, лечение респираторного папилломатоза.

Для цитирования: Коровкина Е.С., Костинов М.П. Вакцинация против вируса папилломы человека при агрессивном ювенильном респираторном папилломатозе. Рос вестн перинатол и педиатр 2024; 69:(1): 123–126. DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-123-126

In recent years there has been an increase in cases of papillomatosis of the upper respiratory tract, including in childhood, which is a significant problem. More than 70% of children have severe recurrent forms of the disease. It has been proven that the development of respiratory papillomatosis is associated with infection with human papillomavirus, more often HPV types 6 and 11. The development of respiratory papillomatosis in childhood may be a consequence of infection with the human papillomavirus of the respiratory tract at the time of birth, and HPV reactivation may occur after injury or infection. The treatment of this condition is a significant problem, since during surgical treatment, only the visible pathological process is excised, and no effect on the etiological factor is produced. Therefore, the most optimal can be considered to be vaccination against HPV with available vaccines at the stage of pregnancy planning in previously unvaccinated individuals, as well as vaccination against HPV in already infected individuals with existing respiratory papillomatosis. In our article, we present a case of successful vaccination of a 2-year-old child with an aggressive course of respiratory papillomatosis against HPV.

Key words: children, respiratory papillomatosis, human papillomavirus, HPV vaccination, treatment of respiratory papillomatosis.

For citation: Korovkina E.S., Kostinov M.P. Vaccination against human papillomavirus in aggressive juvenile respiratory papillomatosis. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2024; 69:(1): 123–126 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2024-69-1-123-126

Проблема рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей на протяжении многих лет привлекает пристальное внимание специалистов

© Коровкина Е.С., Костинов М.П., 2024

Адрес для корреспонденции: Коровкина Елена Сергеевна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории аллергодиагностики Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, ORCID: 0000-0001-8896-5808 e-mail: eskorovkina@yandex.ru

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-1382-9403 105064 Москва, Малый Казенный переулок, д. 5 А

оториноларингологов, поскольку рецидивирующий папилломатоз гортани остается одной из наиболее частых доброкачественных опухолей, встречающихся в детском возрасте [1]. Папилломатоз дыхательных путей приводит к выраженным нарушениям дыхательной функции, а при поражении гортани и голосовых складок — к нарушению голосообразования. В последние годы отмечается увеличение числа детей с папилломатозом гортани, при этом более 70% пациентов имеют тяжелые распространенные рецидивирующие формы заболевания, и зачастую причина рецидивов связана с тем, что при хирургическом лечении производится иссечение только видимого патологического процесса, при этом этиологический фактор не устраняется. Именно по этой причине лечение ювенильного респираторного

папилломатоза представляет одну из сложных проблем оториноларингологии [2, 3].

Доказано, что развитие респираторного папилломатоза связано с инфицированием вирусом папилломы человека, распространенным повсеместно. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире диагностируется почти 3 млн случаев инфицирования. В настоящее время выявлено более 100 типов вируса папилломы человека, ассоциированных с развитием доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек. По канцерогенному потенциалу вирус папилломы человека делят на группы низкой (6, 11, 42, 43, 44-й типы), средней (31, 33, 35, 51, 52, 58-й типы) и высокой (16, 18, 45, 56-й типы) степени онкогенного риска [1, 4, 5]. Респираторный папилломатоз чаще всего вызывается вирусом папилломы человека 6-го и 11-го типов, однако возможно инфицирование вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, что необходимо учитывать при разработке дальнейшей тактики лечения пациента. Кроме того, потенциальную опасность в онкогенезе могут представлять ассоциации вируса папилломы человека с другими вирусными инфекциями (вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна–Барр).

Лечение пациентов с респираторным папилломатозом подразделяется на хирургическое и противорецидивное. Среди методов противорецидивного лечения особое внимание представляют препараты интерферона-альфа-2b, индинол:3:карбинола, цидофовир (не зарегистрирован в РФ), бевацизумаб (рекомендован к назначению *off-label* у пациентов с часто рецидивирующей, обтурирующей формой рецидивирующего респираторного папилломатоза, а также при папилломатозе нижних дыхательных путей). В качестве профилактического мероприятия может быть рекомендована вакцинация против вируса папилломы человека зарегистрированными в РФ вакцинами, причем пациентам с рецидивирующим респираторным папилломатозом рекомендована вакцинация даже после дебюта заболевания [6, 7].

Клинический случай. Вашему вниманию представляется клинический случай успешной вакцинации против вируса папилломы человека у 2-летнего ребенка (мальчик К. 2019 г.р.) с агрессивным течением респираторного папилломатоза.

Анамнез жизни. Ребенок от 1-й беременности, роды самопроизвольные, срочные, масса тела при рождении 3690 г, рост 54 см. Вакцинация — БЦЖ в роддоме, дальнейшая вакцинация не проводилась из-за отказа матери. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания. В возрасте 1 года (июнь 2020 г.) родители обратили внимание на шумное затрудненное дыхание во сне и при играх, осиплость голоса, свисты в грудной клетке. Симптоматика резко усилилась в течение месяца, присоединились ночное удушье, стридорозное дыхание, цианоз кожи.

В августе 2020 г. ребенок был госпитализирован в ЛОР-отделение Могилевской областной детской больницы. При ларингоскопии обнаружены множественные бледно-розовые образования (папилломы) на обеих голосовых складках, суживающие просвет гортани на $\frac{3}{4}$, удалены методом скисывания. Ребенок был выписан под наблюдение оториноларинголога. Через 1,5 мес симптоматика возобновилась. В декабре 2020 г. с жалобами на шумное дыхание преимущественно при выдохе, охриплость, незвонкий плач был госпитализирован в отделение хирургии детей и подростков Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева. При прямой эндоларингоскопии: голосовые складки изменены, покрыты множественными новообразованиями (папилломы), в большей степени в переднем отделе — передняя комиссура. Проведено частичное удаление новообразований при помощи микроинструментов, после чего визуализировались голосовые складки. Материал отправлен на морфологические исследование и исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), в полученном материале подтверждена морфологическая картина папиллом, при проведении ПЦР — вирус папилломы человека 6-го, 11-го типов. Ребенок выписан под наблюдение оториноларинголога по месту жительства.

В дальнейшем симптоматика неоднократно рецидивировала, в феврале, мае, июле, сентябре 2021 г., в феврале 2022 г. проводилось хирургическое лечение в связи с рецидивированием папиллом в проекции голосовых складок, сужением просвета гортани, образованием баллотирующих конгломератов папиллом в межчерпаловидной области.

В апреле 2022 г. консультирован аллергологом-иммунологом для решения вопроса о возможном проведении иммунотропной терапии. При подробном сборе анамнеза выяснилось, что у отца длительное время рецидивировали аногенитальные бородавки, никакого лечения, кроме хирургического удаления образований, не получал. Перед планированием беременности родители не обследовались, мать не вакцинирована против папилломавирусной инфекции, родоразрешение проходило через естественные родовые пути. После беременности и родов обследована у гинеколога, выявлено инфицирование вирусом папилломы человека 6-го, 11-го типов.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, непрерывно рецидивирующее течение основного заболевания, морфологически подтвержденный диагноз респираторного папилломатоза, вызванного вирусом папилломы человека 6-го, 11-го типов, после проведения расширенного консилиума специалистов было принято решение о вакцинации против вируса папилломы человека четырехвалентной вакциной (Гардасил, «Мерк Шарп и Доум Корп.», США). В качестве противовирусной терапии назначен пре-

парат интерферон-альфа-2b в виде интраназального спрея (Гриппферон спрей, «Фирн-Н», Россия). Вакцинация проводилась по схеме, предложенной производителем: 0, 2-й, 4-й месяц. Ребенок был осмотрен оториноларингологом через 2, 6, 12 и 18 мес после введения первой дозы вакцины.

За все время наблюдения жалобы на затруднение дыхания, удушье, осиплость голоса не беспокоили, рецидив папиллом не отмечается. В настоящее время пациент отпущен под наблюдение оториноларинголога по месту жительства с регулярными контрольными осмотрами каждые 6 мес. В связи с нарушенным графиком вакцинации рекомендована вакцинация другими вакцинами по индивидуальному графику.

Обсуждение

В России до сих пор нет достоверных сведений о распространенности респираторного ювенильного папилломатоза. В США ежегодно регистрируется около 0,6–4,4 новых случая заболевания на 100 тыс. населения у детей и 1,6–3,8 случая у взрослых, в Германии — 3,62 на 100 тыс. детей и 3,94 — на 100 тыс. взрослых [8].

По данным разных авторов, средний возраст выявления ювенильного респираторного папилломатоза составляет 3,76 года, хотя в ряде ситуаций заболевание может диагностироваться и у новорожденных. Развитие респираторного папилломатоза в детском возрасте может быть следствием инфицирования вирусом папилломы человека дыхательных путей в момент рождения, что и произошло у представленного нами пациента, а также проведение трахеостомии, искусственной вентиляции легких, хирургических вмешательств. Реактивация вируса папилломы человека может произойти при интеркуррентном заболевании, травме, инфекции или по каким-либо другим причинам.

У большинства больных развивается папилломатоз гортани, первым симптомом которого служит постепенно усиливающаяся, вплоть до афонии, охриплость с дальнейшим постепенно усиливающимся стенозом. Распространению папиллом в нижние отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, частые хирургические вмешательства и длительность заболевания. Папилломатоз легких — самая редкая форма респираторного папилломатоза, в мировой литературе описано лишь несколько десятков таких больных [6, 8].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Кочнева А.О. Папилломатоз гортани у детей: современное состояние проблемы. Вестник оториноларингологии 2018; 83(5): 84–90. [Egorov V.I., Mustafaev D.M., Kochneva A.O. Papillomatosis of the larynx in children: the current state of the problem.

Несмотря на пристальное внимание исследователей к проблеме респираторного папилломатоза, она по-прежнему далека от решения: клиническое течение заболевания остается непредсказуемым, патогенетически обоснованного лечения, позволяющего предупредить рецидив после хирургического удаления папиллом, не существует [4]. Единственным действенным методом предотвращения ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний ризана вакцинопрофилактика [9]. В мире уже более 90 стран включили в национальный календарь прививок вакцинацию против вируса папилломы человека, из них в 26 странах вакцинация предоставляется и мальчикам, и девочкам (гендерно-нейтральный подход). В РФ вакцинация против вируса папилломы человека реализуется региональными программами в ряде крупных регионов [9]. В настоящее время в РФ зарегистрированы две вакцины против вируса папилломы человека: четырехвалентная вакцина (против вирусов 6, 11, 16 и 18-го типов) и двухвалентная вакцина (против 16-го и 18-го типов вируса). Обе вакцины показали высокую эффективность в предотвращении развития ассоциированных с вирусом папилломы человека заболеваний. Стоит помнить, что обе вакцины наиболее эффективны, если вакцинация проведена до воздействия вируса. Согласно инструкции к препарату вакцинация против вируса папилломы человека проводится в возрасте с 9 до 45 лет, однако в представленном клиническом случае была проведена вакцинация ребенка младшего возраста, в результате чего был продемонстрирован выраженный положительный клинический эффект, несмотря на имеющееся инфицирование вирусом папилломы человека.

Заключение

Ювенильный респираторный папилломатоз склонен к частому рецидивированию, что значительно снижает качество жизни как самого ребенка, так и членов семьи. Поскольку в детском возрасте в большинстве случаев заражение вирусом папилломы человека происходит во время родов через естественные родовые пути инфицированной матери, в качестве профилактических мероприятий могут быть рекомендованы своевременная вакцинопрофилактика и тщательное обследование обоих супругов на этапе планирования беременности и в случае имеющегося инфицирования следует рассмотреть вопрос о родоразрешении путем кесарева сечения.

- Vestnik Oto-Rino-Laringologii 2018; 83(5): 84–90. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino20188305184

2. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Шепин Н.В., Стрыгина Б.В., Стеклов А.М., Гаспарян С.Ф. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза. Российская

- оториноларингология 2004; 4: 70–73. [Soldatsky Yu.L., Onufrieva E.K., Shchepin N.V., Strygina B.V., Steklov A.M., Gasparyan S.F. Outcomes of juvenile respiratory papillomatosis. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2004; 4: 70–73. (in Russ.)]
3. Кочнева А.О., Егоров В.И. Современные возможности и перспективы в лечении папилломатоза гортани. Современная наука: актуальные проблемы и практика. Серия естественные и технические науки 2020; 5: 179–184. [Kochneva A.O., Egorov V.I. Modern opportunities and prospects in the treatment of laryngeal papillomatosis. Modern Science: actual problems of theory and practice. Seriya estestvennye i tehicheskie nauki 2020; 5: 179–184. (in Russ.)] DOI: 10.37882/2223–2966.2020.05.22
 4. Коровкина Е.С., Магаршак О.О. Рецидивирующий папилломатоз трахеи в сочетании с бронхиальной астмой. Терапевтический архив 2016; 3(88): 84–88. [Korovkina E.S., Magarshak O.O. Recurrent tracheal papillomatosis in combination with bronchial asthma Terapevticheskii arkhiv 2016; 88(3): 84–88. (in Russ.)] DOI: 10.17116/terarkh201688384–88
 5. Shah K.V., Stern W.F., Shah F.K., Bishai D.M., Kashima H.K. Risk factors for juvenile — onset recurrent respiratory papillomatosis. J Pediatr Res 1998; 43: 157. DOI: 10.1203/00006450–199804001–00930
 6. Решетов И.В., Багненко С.Ф., Крюков Е.В., Поляков В.Г., Паршин В.Д., Разумовский А.Ю. и др. Консенсус по лечению больных респираторным рецидивирующим папилломатозом. Голова и шея. Российский журнал 2023; 3(11): 99–104. [Reshetov I.V., Bagnenko S.F., Krjukov E.V., Poljakov V.G., Parshin V.D., Razumovskij A.Yu. et al. Consensus on the treatment of patients with respiratory recurrent papillomatosis. Golova i sheya. Rossiiskii zhurnal 2023; 3(11): 99–104. (in Russ.)] DOI: 10.25792/HN.2023.11.3.99–104
 7. Sidell D.R., Balakrishnan K., Best S.R., Zur K., Buckingham J., De Alarcon A. et al. Systemic Bevacizumab for Treatment of Respiratory Papillomatosis: International Consensus Statement. Laryngoscope 2021; 131(6): E1941–E1949. DOI: 10.1002/lary.29343
 8. Katsenos S., Becker H.D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: apropos of two cases and a brief literature review. Case Report Oncol 2011; 4(1): 162–171. DOI: 10.1159/000327094
 9. Аполихин О.И., Баранов А.А., Барчук А.А., Белоцерковцева Л.Д., Беляев А.М., Брико Н.И. и др. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека. Методические рекомендации. Москва: ПедиатрЪ, 2021. [Apolihin O.I., Baranov A.A., Barchuk A.A., Belocerkovceva L.D., Beljaev A.M., Briko N.I. et al. Vaccination of diseases caused by the human papillomavirus. Methodological recommendations. Moscow.: Pediatr, 2021. (in Russ.)]

Поступила: 30.11.23

Received on: 2023.11.30

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.