

Рецидивираща респираторна папиломатоза. Начини на предаване на инфекцията

Сп. Тодоров, С. Вълчева

Катедра по УНГ-болести при
УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ“ ЕАД – София

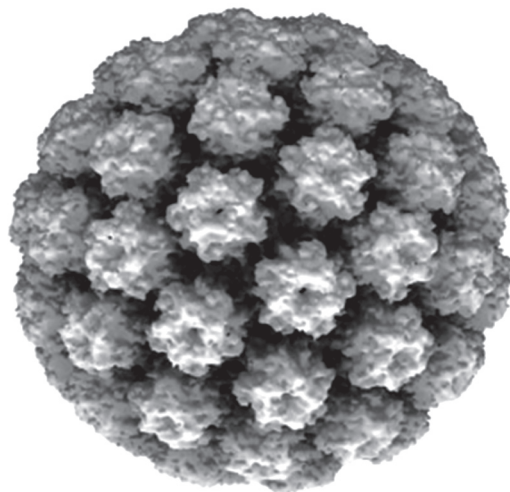
Резюме:

РРП е заболяване, причинено от HPV. Патохистологично се различават два вида папиломи – меки и твърди, което е от значение както за начина на предаване на инфекцията, така и за прогнозата на заболяването. Характерни за ювенилната форма на РРП са меките папиломи, където преобладава рехавата и богато кръвоснабдена строма. Основният начин за заразяване на детето при тази форма е предаването на инфекцията от инфектирания родов канал на майката по време на раждането. Съществуват и други фактори като имунен статус, продължителност и сила на действие на вируса, травма и др, които са съществени за появата и развитието на РРП.

Abstract:

RRP is a disease caused by HPV. Pathohystologically there are two types of papillomas – hard and soft, which is significant both for the spreading of the infection and the end of the disease. The soft papillomas are typical for the juvenile form of RRP, where the richly blood supplied and loose stromas are predominating. The main way for spreading the disease to the child in this form is by the infected birth channel of the mother during the childbirth. Other factors exist like immune status, continuity and intensity of the action of the virus, trauma and others which are essential for the appearance and development of the RRP.

Рецидивиращата респираторна папиломатоза е заболяване, причинено от човешкия папиломен вирус (Human papillomavirus HPV). HPV представлява безкапсулен вирус с икозохедрална симетрия от 72 капсомери, които обхващат един геном, съдържащ двойноверижна циркулярна ДНК, съставена от 7900 чифта нуклеотиди (фиг. 1).



Фиг. 1. Модел на папиломен вирус

Микроскопски папиломите се състоят от съединително-тъканна строма с кръвоносни съдове, покрити от многослоен плосък епител. Съотношението между стромата и покривния епител може да е различно, поради което някои автори различават твърди и меки папиломи. При твърдите преобладава епителът, а стромата е оскъдна. Този вид папиломи се развива по-често у възрастни болни и при него могат да се



наблюдават дегенеративни процеси. При меките папиломи преобладава рехавата и богато кръвоснабдена строма, а епителът се състои от тънък слой кубични или цилиндрични клетки. Меките папиломи са характерни за ювенилната форма на РРП. При нея рядко се наблюдават дисплазия, абнормени митози. Инфектирането с HPV е различно при двете форми на РРП (1).

При папиломатозата у възрастните водеща роля за предаване на инфекцията имат множеството и безразборни сексуални контакти, както и оралният и анален секс (2). При ювенилната форма на папиломатозата основният начин за заразяването на детето е предаването на инфекцията от инфектирания родов канал на майката по време на раждането (3, 4, 5, 6, 7). В подкрепа на това становище е фактът, че над 50% от майките с клинично изявена генитална кондилوماتоза раждат деца, при които се развива РРП (8).

Универсалността на гениталната HPV-инфекция конкурира всички останали заболявания, предавани по полов път. Най-често тя се проявява като *condylomata acuminata* по женските и мъжките полови органи. Счита се, че в САЩ годишно се регистрират около един милион нови случая с генитални кондилиоми, а 25% от жените в детеродна възраст са с активна HPV-инфекция (9). Клинична изява на HPV-инфекцията имат 1.5 до 5% от бременните жени в САЩ (10). Друго доказателство за пренасянето на заразата от майката на детето по време на родовия акт е фактът, че и при гениталните кондилиоми, и при ювенилната ларингеална папиломатоза се откриват едни и същи типове на папиломния вирус, а именно HPV 6 и HPV 11.

Едно проучване в Дания между 1974 и 1993 год. сочи, че на всеки 1000 раждания от майки с регистрирани по време на бременността генитални кондилиоми 7 деца са развили ларингеални папиломи, което представлява 231.4 пъти по-висок риск от заболяване в сравнение с ражданията без данни за генитална кондилوماتоза (7).

Индиректно доказателство за водещата роля на гениталната инфекция по време на раждането дава едно 15-годишно проучване, извършено паралелно в Германия и Русия (11). Проследени са 29 пациенти с РРП и техните 45 деца и 5 внуци. При нито едно от децата или внуците, както и при нито един от партньорите на болните родители за този 15-годишен период не е наблюдавано развитие на РРП.

Sun et al. (12) изследват 7 деца с активна респираторна папиломатоза и техните родители, като взимат

мат проби както директно от папиломните лезии, така и от входа на носа, фаринкса и тонзилите. При всички проби, взети директно от папиломите, е доказано наличие на HPV 6 или 11, докато при нито една от пробите, взети от останалите места на децата и техните родители, не е установено наличие на HPV. Според авторите това е доказателство, че ювенилната респираторна папиломатоза се предава вертикално от вагиналните кондилиоми на майката.

Независимо от тясната връзка между гениталните кондилиоми и ларингеалните папиломи, само една малка част от децата, които са били в контакт с кондиломите по време на раждането, развиват клинически РРП. Т. напр. при около 30% от децата, родени от майки с генитални кондилиоми, в горните дихателни пътища се доказва наличие на HPV DNA, но само 1 на 400 от тези деца развиват РРП (13). Явно съществуват и други фактори в организма на човека (имунен статус, продължителност и сила на действие на вируса, травма и др.), които са съществени за появата и развитието на РРП (8, 10, 13). Sisk et al. (14) изследват тонзилите на 50 деца, оперирани по повод тонзиларна хипертрофия или хроничен тонзилит и без данни за РРП, за наличие на HPV-инфекция. За контрол служат 15 деца с ювенилна ларингеална папиломатоза. При едно от децата с хроничен тонзилит авторите са доказали наличие на HPV-11, което представлява честота от 2%, докато честотата на РРП е 2 до 4 на 100 000 души (0.004%). При всички проби от ларингеалните папиломи на контролната група е доказано наличие на HPV 6 или 11. Според авторите тези резултати показват, че в патогенезата на заболяването освен инфекцията роля играят и други фактори от страна на организма.

Друго доказателство за предаване на инфекцията от заразената майка на детето по време на раждането е ниската честота на децата с РРП, родени с Цезарово сечение. Протективната роля на Цезаровото сечение се потвърждава от факта, че само едно дете от общо 109 раждания със секцио при майки с генитални кондилиоми развива РРП. Според Shah et al. (15) при деца, родени със *Sectio Caesarea* рискът от заболяване е 4.6 пъти по-малък, отколкото при нормално раждане.

От друга страна, има съобщения, че досега поне пет деца, родени с Цезарово сечение, са болели от РРП (13). Поради това не се изключва и възможността за вътреутеринно предаване на инфекцията. Т. напр. HPV DNA е доказана както в умбиликалната връв на дете, родено от майка с асимптомна HPV-инфекция, така и в амниотич-

ната течност на майка с активна HPV-инфекция. Като се вземат под внимание тези факти, както и рисковете за майката при секцията и високата цена на самата операция, от една страна, и относително малкият брой на действително болелите деца – от друга, понастоящем се препоръчва въздържане от рутинното прилагане на Цезаровото сечение като профилактика на РПП (16).

Рискови фактори за предаване на инфекцията

Освен наличието на генитални кондилиомы у майката Kashima et al. (17) изследват ролята и на други фактори за появата на РПП. Те установяват, че триадата от вагинално (естествено) раждане, първо раждане и възраст на майката под 20 години повишава риска от заболяване. Като изследват зависимостта между регистрираните и очаквани случаи с РПП, авторите установяват, че при младите майки съществува 2.6 пъти по-голям риск от поява на заболяване при детето, а при първородно

дете рискът е 1.6 пъти повече. При първескините времетраенето на родовия процес е по-голямо, контактът с вируса е по-продължителен, което повишава риска от заболяване на първородното дете. Според Silverberg et al. (7) при продължителност на раждането над 10 часа рискът от заболяване на детето се увеличава два пъти. Авторите считат още, че пряко придобитите генитални HPV лезии разпространяват вируса по-лесно, отколкото дълготрайните лезии, с което може да се обясни по-голямата честота на ларингеалната папиломатоза при потомството на младите майки, особено на тези с нисък социоекономически статус. При последните, поради честите и безразборни сексуални контакти, вероятността от заразяване с HPV е по-голяма (15).

Макар и много рядко и трудно доказуемо при децата, особено тези с орофарингеална и генитална HPV-инфекция, не може да се изключи и възможността за сексуално насилие като причина за инфектирането (18).

Литература

1. Cripe TR. Human papilloma viruses: pediatric perspectives on a family of multifaceted tumorigenic pathogens. *Ped Infect Dis J* 1990; 9: 836-44.
2. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glaokin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Whitt S, Shah K. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 1992; 102: 8-13.
3. Alberico S, Pinzano R, Comar N, Toffoletti F, Maso G, Ricci G, Guaschino S. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Minerva Gynecol* 1996; 48: 199-204.
4. Derkay CS, Faust RA. Recurrent respiratory papillomatosis. In: Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4-Ed. – Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005; vol 4: 4370-86.
5. Halleden C, Majmudar B. The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condilomata acuminata. *J Reprod Med* 1986; 31: 804-7.
6. Puranen M, Yliskoski M, Saarikoski S, Syriänen K, Syriänen S. Vertical transmission of human papillomavirus from infected mothers to their newborn babies and persistence of the virus in childhood. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 694 – 9.
7. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 645 – 52.
8. Bauman NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Paed Otolaryngol* 1996; 43: 1385-1401.
9. Koutsky L. Epidemiology of genital papillomavirus infection. *Am Med J* 1997; 102: 3-8.
10. Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: association between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 299-332.
11. Gerein V, Soldatski I, Babkina N, Onufrieva EK, Barysik N, Pfister H. Children and parents of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long-term observation. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2006; 70: 2061-66.
12. Sun JD, Weatherly RA, Koopman J, Carey TE. Mucosal swabs detect HPV in laryngeal papillomatosis patients but not family members. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 53: 95-103.
13. Shah K, Kashima HK, Polk F et al. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 795-9.
14. Sisk J, Schweinfurth J, Wang XT, Chong K. Presence of human papillomavirus DNA in tonsillectomy specimens. *Otolaryngological society papers. Laryngoscope* 2006; 116: 1372-74.
15. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 372-6.
16. Kosko JR, Derkay CS. Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis – is there one? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35: 31-8.
17. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glaokin R, Muhammad N, Turner L, Van Zandt S, Shah K. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope* 1992; 102: 8-13.
18. Sinklair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract Human papillomavirus infections among children: age, gender and potential transmission through sexual abuse. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 199: 976-89.