



УДК: 616–006. 52/022. 1/321

**ЧАСТОТА ИНФИЦИРОВАННОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ГЛОТКИ
ВИРУСАМИ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА У ДЕТЕЙ,
СТРАДАЮЩИХ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ****Ю. Л. Солдатский, Е. К. Онуфриева, Ю. В. Стрыгина, А. В. Дюдя,
С. Ф. Гаспарян, И. Е. Погосова, Н. В. Щепин, А. М. Стеклов***Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова**(Зав. каф. болезней уха, горла и носа – проф. А. С. Лопатин)**Детская городская клиническая больница св. Владимира, г. Москва**(Главный врач – П. П. Касьянов)**Институт генных технологий, г. Москва**(Директор – В. В. Кулешов)*

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) – опухоль вирусной этиологии с «излюбленной» локализацией в гортани, характеризующаяся экзофитным ростом в просвет дыхательных путей. Будучи, с патогистологической точки зрения, доброкачественным, РРП является потенциально угрожающим жизни состоянием в связи с возможным озлокачиванием и высоким риском летальных респираторных осложнений. Несмотря на современные достижения эндоларингеальной хирургической техники, у многих больных РРП крайне тяжело поддается лечению не только в связи с рецидивированием опухоли после ее хирургического удаления, но и благодаря тенденции к распространению папиллом на ранее интактные отделы дыхательных путей. Более того, клиническое течение РРП остается непредсказуемым:

- у некоторых больных операции по удалению папиллом за весь курс течения заболевания исчисляются десятками, у других – удается ограничиться несколькими вмешательствами;
- в течении заболевания могут отмечаться как периоды бурного роста опухоли, так и периоды относительного благополучия;
- у части пациентов возникает спонтанная ремиссия, у других – рост папиллом на слизистой оболочке дыхательных путей может продолжаться всю жизнь.

В связи с этим не прекращаются исследования, позволяющие выявить какие-либо факторы, позволяющие прогнозировать и влиять на течение заболевания.

В настоящее время не вызывает сомнений роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в возникновении как РРП, так многочисленных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек. В частности установлено, что ВПЧ вызывает развитие рака шейки матки [6] и других новообразований аногенитальной области [15]; полагают, что ВПЧ-инфекция может приводить к развитию рака ротоглотки, пищевода и гортани [9, 10, 29]. Наиболее изучена взаимосвязь ВПЧ и рака шейки матки: в настоящее время считается, что все 500000 случаев развития опухоли, ежегодно диагностируемых в мире, вызваны генитальной ВПЧ-инфекцией [8]. Наличие ДНК ВПЧ в папилломах гортани, удаленных как у взрослых больных, так и пациентов детского возраста, впервые было доказано в 1982 г. [18, 19].

Вирус папилломы человека – небольшой (диаметр 50–55 нм) ДНК-содержащий вирус, не имеющий оболочки. Капсид имеет форму икосаэдра (20 сторон) и состоит из 72 капсомеров. Геном представлен двуспиральной, кольцевидно скрученной ДНК, включающей около 8000 пар нуклеотидов, организованных в 3 функционально различных единицы. Первые 1000 пар нуклеотидов представляют собой не кодирующий регион, отвечают на контрольные сигналы генной экспрессии и определяют место начала репликации. Вторая функциональная единица содержит 4000 пар нуклеотидов и кодирует репликационные и транскрипционные гены, играющие важную роль в процессе трансформации и получившие в связи с этим название онкогенов. Третья структурная единица содержит 2500–3000 пар нуклеотидов, кодируя структурные протеины [2]. За онкогенные свойства вируса ответственны белки Е6 и Е7, которые всегда выявляют в опухолевых клетках, зараженных ВПЧ.



Для выявления как ДНК ВПЧ, так и определения типа вируса используют, в основном, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и *in situ* гибридизацию [20, 30]. В настоящее время выявлено более 100 типов ВПЧ, определяющихся в первично-доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи и слизистых оболочек. Геномная организация всех папилломавирусов сходна. Типы и подтипы определяются по степени гомологичности последовательности полинуклеотидов. Считается, что нуклеотидная гомология ниже 90% разделяет вирусы на новые типы, а от 90 до 98% – на подтипы, например 6 и 11; 16 и 18; 31 и 33 типы ВПЧ. Каждый тип ВПЧ обладает «излюбленной» локализацией на коже и слизистой оболочке и характеризуется определенной клинической спецификой поражения. В частности, ВПЧ 6 и 11 типов вызывает РРП [3, 25] и кондиломы аногенитальной области [15, 31]; ВПЧ 16 и 18 типов – аденокарциному и рак шейки матки [6, 11], злокачественные опухоли ротоглотки [4, 10] и т. д. Кроме того, ВПЧ делят по канцерогенному потенциалу на группы низкой (ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44), средней (ВПЧ 31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокой (ВПЧ 16, 18, 45, 56) степени онкогенного риска [22].

Полагают, что ВПЧ-инфекция, в основном, передается половым путем, что объясняет ее широкую распространенность среди сексуально активного населения. В частности, в США ежегодно диагностируют 6,2 млн. новых случаев ВПЧ-инфекции [26]. Пути передачи ВПЧ-инфекции у детей остаются окончательно не изученными. В детском возрасте потенциально возможны 3 способа инфицирования: от матери к ребенку (трансплацентарно; во время родов, в том числе путем кесарева сечения; возможно через слюну или грудное молоко и т. д.); посредством передачи вируса воздушно-капельным или контактным путем или через различные предметы; при сексуальном насилии [28]. В частности, при проведении эндоцервикальной биопсии у 170 беременных, с последующим изучением образцов при помощи ПЦР (определяли ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33 и 52 типов) была обнаружена инфицированность ВПЧ-инфекцией 31,2% женщин и 21,7% новорожденных (по результатам исследования слизи из полости рта и глотки) [17]. При этом инфицирование новорожденных произошло у 57,14% женщин, ВПЧ-позитивных на момент родов. Более чем у 60% матерей детей, страдающих РРП, обнаружена ВПЧ-инфекция цервикального канала матки или кондиломы [5]. Тем не менее, РРП развивается лишь у 1 из 400 детей, инфицированных во время прохождения родовых путей, т. е. инфицирование ВПЧ не является изолированной причиной развития заболевания [24]. Возможными причинами развития манифестной формы заболевания могут быть иммунодепрессивные состояния больного, интеркуррентные заболевания, травма (например, трахеотомия или обширное удаление папиллом), инфекция и др. [1], однако механизм реактивации ВПЧ до настоящего времени не изучен. Более того, ДНК ВПЧ обнаруживают во внешне не измененной слизистой оболочке дыхательных путей у 78,5% больных, страдающих РРП. Полагают, что ДНК ВПЧ включается в ДНК эпителиальных клеток респираторного тракта и может сохраняться в ее составе в течение всей жизни инфицированных [16].

Сведения о частоте встречаемости ВПЧ 6 и 11 типов при РРП у детей и взрослых различны. Если некоторые авторы обнаружили преобладание детей с папилломатозом гортани, вызванным ВПЧ-6 [27], то другие – отмечают, что в детском возрасте более часто выявляют ВПЧ-11, указывая при этом, что заболевание, ассоциированное с ВПЧ 11 типа, протекает мягче, чем при ВПЧ 6 типа [14]. Последнее утверждение, однако, опровергается другими исследователями [12, 21]. В других работах [7, 13] каких-либо корреляций между типом вируса (6 или 11) и тяжестью течения папилломатоза выявить не удалось.

Цель работы

Изучить частоту инфицированности вирусом папилломы человека слизистой оболочки глотки у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом.

Критерии включения в исследование

- гистологически подтвержденный папилломатоз гортани;
- госпитализация в клинику для планового удаления папиллом гортани;
- отсутствие данных анамнеза и клинических признаков папилломатоза глотки;
- письменное согласие родителей на проведение исследования.



Критерии исключения из исследования

- выявление при эндоскопическом осмотре папилломатоза глотки;
- данные анамнеза о хирургическом удалении папиллом глотки.

Пациенты и методы

В исследование было включено 27 детей (17 мальчиков и 10 девочек), госпитализированных в отделение восстановительной хирургии гортани ДГКБ св. Владимира для планового хирургического вмешательства по поводу РРП в период с декабря 2007 г. по февраль 2008 г. Возраст детей на момент госпитализации составлял от 1 года 11 мес. до 15 лет 8 мес. (в среднем – $100 \pm 40,4$ мес.). Все пациенты были ранее оперированы от 2 до 76 раз (в среднем – 13 ± 9 операций) по поводу папилломатоза гортани. Показанием к настоящей госпитализации являлись явления дисфонии и стеноза гортани различной степени выраженности и данные фиброларингоскопии – выявление рецидива папилломатоза гортани.

У всех больных соскоб слизистой оболочки задней стенки глотки получали при помощи стерильной цитощетки непосредственно перед вводным наркозом; во время операции под наркозом микроинструментами брали биоптат папиллом гортани. Полученный материал помещали в стерильные контейнеры, маркировали и сразу замораживали. Удаленные во время операции папилломы гортани отправляли для гистологического исследования; диагноз был подтвержден во всех случаях. Кроме того, через 2–3 недели после операции по удалению папиллом, у четырех пациентов была произведена плановая аденотомия по поводу гипертрофии носоглоточной миндалины, а еще у одного – плановая тонзиллэктомия по поводу хронического декомпенсированного тонзиллита. У всех этих пяти больных дополнительно брали биоптат лимфоидной ткани удаленной миндалины, включающий участок слизистой оболочки; полученный материал также замораживали. Удаленную во время операции миндалину отправляли для гистологического исследования; ни в одном случае не было выявлено признаков доброкачественного или злокачественного новообразования. Таким образом, наличие ДНК ВПЧ определяли в 59 образцах ткани, в том числе: 27 проб – соскоб слизистой оболочки задней стенки глотки, 27 – биоптат папиллом гортани, 4 – биоптат носоглоточной миндалины и 1 – биоптат небной миндалины.

Выделение ДНК из образца ткани производили при помощи ПЦР по общепринятому методу, предложенному R. Boom et al. (1990) [23]. Для проведения ПЦР были использованы праймеры на область, кодирующую E7 белки ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33 типов (комплекты реагентов «АмплиСенс» вариант 100R).

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов программ STATGRAPHICS Plus 3. 0, Microsoft Excel 97 с использованием непараметрических критериев Вилкоксона-Манна-Уитни и Колмагорова-Смирнова путем подсчета средней арифметической величины «М», стандартного отклонения «s», критерия Стьюдента «t». Доверительные интервалы для средних величин вычислялись с заданным уровнем достоверности 9,95. Различие средних величин считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующим достоверной вероятности 0,95 и более.

Полученные результаты

Вирус папилломы человека в биоптате удаленных папиллом гортани удалось определить у всех 27 больных (табл.): у всех пациентов обнаружены либо ВПЧ 6 типа (8 больных – 29,6%), либо ВПЧ 11 типа (16 больных – 59,3%), либо оба этих типа вируса одновременно (3 больных – 11,1%). ВПЧ в соскобе слизистой оболочки задней стенки глотки диагностирован у 12 (44,4%) детей, в том числе: ВПЧ 6 типа – у 1; ВПЧ 11 типа – у 5; сочетание ВПЧ 6 и 11 типов одновременно – у 3; ВПЧ 16, 31 и 33 типов – по 1 ребенку соответственно. ВПЧ в биоптате миндалины обнаружен у 2 из 5 детей (у обоих – в биоптате аденоидов): в одном наблюдении выявлен ВПЧ 11 типа, в другом – ВПЧ 31 типа. ВПЧ 18 не был обнаружен ни у одного ребенка. Таким образом, слизистая оболочка глотки и/или глоточная миндалина также инфицированы вирусами папилломы человека различных типов у 48,1% детей, страдающих папилломатозом гортани.

Лишь у 4 больных в глотке были обнаружены типы ВПЧ, не характерные для РРП (т. е. 16, 31 и 33 типы ВПЧ). Полная вирусологическая корреляция между типом ВПЧ, диагностиро-



ванным при исследовании папиллом гортани (т. е. либо 6, либо 11 тип) и типом вируса, обнаруженным в слизистой оболочке глотки, имелась у 4 детей. Еще у 5 пациентов – кроме типов вируса, обнаруженных в удаленных папилломах гортани, в слизистой оболочке глотки обнаружен дополнительно и близкий к нему подтип вируса, причем в одном наблюдении эти типы вируса были обнаружены и в биоптате аденоидной ткани. Таким образом, по результатам нашего исследования можно утверждать, что у 1/3 пациентов, страдающих РРП, несмотря на отсутствие в глотке клинических признаков папилломатоза, вирусами, характерными для этого заболевания, инфицирована слизистая оболочка не только гортани, но и глотки.

При статистическом анализе между подгруппами больных «с инфицированием» и «без инфицирования» глотки ВПЧ по клиническим параметрам «возраст на момент появления симптомов РРП», «возраст на момент обследования» и «число операций по удалению папиллом гортани», достоверной разницы не было получено ($p > 0,05$). При анализе этих же показателей между подгруппами «ВПЧ 6», «ВПЧ 11» и «ВПЧ 6 + 11», обнаружено, что по параметрам «возраст на момент появления симптомов РРП» и «возраст на момент обследования» эти подгруппы так же были статистически сопоставимы ($p > 0,05$). Однако при анализе по клиническому параметру «число операций по удалению папиллом», в подгруппе детей, инфицированных ВПЧ 11, произведено достоверно большее количество хирургических вмешательств по сравнению с двумя другими подгруппами («ВПЧ 6» $p = 0,049$ и «ВПЧ 6 + 11» $p = 0,021$), т. е. еще раз подтвержден тот факт, что заболевание, вызванное ВПЧ 11, протекает агрессивнее. В то же время, частота инфицированности вирусами папилломы глотки у детей в подгруппе «ВПЧ 11» была наименьшей и составила 37,5% («ВПЧ 6» – 62,5%; «ВПЧ 6 + 11» – 66,6%).

Заключение

Проведенное нами исследование еще раз подтвердило как роль вирусов папилломы человека 6 и 11 типов в развитии рецидивирующего респираторного папилломатоза, так и факт более тяжелого течения заболевания, ассоциированного с ВПЧ 11 типа по сравнению с папилломатозом гортани, вызванным ВПЧ 6 типа. Кроме того у 48,1% детей, страдающих РРП, различные типы ВПЧ обнаружены не только в папилломах гортани, но и во внешне интактной слизистой оболочке глотки и/или в носоглоточной миндалине. При этом в подавляющем большинстве наблюдений (у 9 из 13 – 69,2%), в глотке обнаружены ВПЧ 6 и 11 типов, т. е. ВПЧ-инфекция, вызывающая респираторный папилломатоз. В этих условиях слизистая оболочка глотки может являться «внутренним резервуаром» инфекции, возможно приводя к реинфицированию слизистой оболочки гортани, в том числе, возможно, и у больных с длительной ремиссией опухоли. С другой стороны, под воздействием каких-либо травмирующих факторов, латентная ВПЧ-инфекция глотки может переходить и в манифестную форму. Возможно так же, что инфицирование глотки является транзитным и при возникновении стойкой ремиссии опухоли гортани происходит и элиминация вируса в слизистой оболочке глотки.

Относительно небольшое количество обследованных пациентов не позволяет делать далеко идущие выводы о влиянии ВПЧ-инфекции глотки на течение РРП. Требуется длительное наблюдение за больными и повторные исследования в динамике для определения влияния ВПЧ-инфекции глотки на течение папилломатоза гортани.



**Характеристика наблюдавшихся больных и данные ПЦР
по выявлению ДНК ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31 и 33 типов**

№№	Ф.И.О.	пол	возраст (в месяцах):		число операций по удалению папиллом	тип ВПЧ:		
			на момент обследо- вания	на момент появления симптома в РРП		папилломы гортани	слизистая оболочка глотки	биоптат миндалины
1	Б.А.	м	169	12	76	11	11	н/о
2	Г.С.	м	84	24	2	6	6 + 11	отриц. *
3	Ю.А.	ж	154	24	20	11	отриц.	н/о
4	С.И.	м	129	90	9	11	отриц.	н/о
5	З.Д.	м	83	28	10	11	11	н/о
6	Ю.А.	м	41	14	7	6	отриц.	31 *
7	П.В.	м	103	4	31	11	отриц.	н/о
8	К.Н.	м	94	3	24	6	отриц.	н/о
9	С.А.	ж	188	6	16	6	отриц.	н/о
10	В.М.	м	41	9	12	11	16	отриц. *
11	Я.Т.	ж	145	21	23	11	31	н/о
12	К.К.	ж	125	103	2	6	6	н/о
13	Г.И.	ж	128	14	6	6+11	33	н/о
14	С.Д.	м	160	101	16	11	отриц.	отриц. #
15	М.А.	м	58	34	4	6+11	отриц.	н/о
16	З.Э.	м	76	4	5	11	отриц.	н/о
17	М.Ш.	ж	51	10	21	11	отриц.	н/о
18	К.Д.	ж	23	2	10	6+11	11	н/о
19	К.Е.	ж	84	55	5	11	отриц.	н/о
20	Е.И.	м	149	76	13	11	11	н/о
21	М.Д.	м	87	72	2	6	11	н/о
22	О.К.	м	66	39	4	6	отриц.	н/о
23	К.Ш.	ж	75	32	9	11	отриц.	н/о
24	С.А.	м	148	38	7	11	отриц.	н/о
25	Г.С.	ж	39	12	6	11	отриц.	н/о
26	Д.А.	м	148	9	8	11	6+11	11 *
27	Е.В.	м	53	20	7	6	6+11	н/о

Примечание: отриц. – в соскобе слизистой оболочки глотки или биоптате миндалины тип ВПЧ определить не удалось; н/о – тип ВПЧ не определяли, т. к. не брали биоптат миндалины;

* – биоптат носоглоточной миндалины; # – биоптат небной миндалины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская И. А. Папилломы верхних дыхательных путей. / И. А. Вознесенская. – М.: Медицина, 1974. – 239 с.
2. Герайн В. Молекулярно-биологические аспекты ювенильного респираторного папилломатоза и его комбинированное лечение. / В. Герайн, Д. Г. Чирешкин // Вестн. оторинолар. – 1996. – №4. – С. 25–27.
3. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом. / Ю. М. Овчинников, В. И. Киселев, Ю. Л. Солдатский и др. // Там же. – 2004. – №3. – С. 29–33.
4. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. / G. D'Souza, A. R. Kreimer, R. Viscidi et al. // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356, №19. – P. 1944–1956.
5. Derkay C. S. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. / C. S. Derkay // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 1995. – Vol. 121, №12. – P. 1386–1391.
6. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. / N. Mucoz, F. X. Bosch, S. de Sanjose et al. // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348, №6. – P. 518–527.
7. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. / M. Gabbott, Y. E. Cossart, A. Kan et al. // J Clin Microbiol. – 1997. – Vol. 35, №12. – P. 3098–3103.



8. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. / F. T. Cutts, S. Franceschi, S. Goldie et al. // *Bulletin World Health Organization*. – 2007. – Vol. 85, №9. – P. 719–726.
9. Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical status and relationship with clinical/pathological parameters. / G. Badaracco, A. Venuti, R. Morello et al. // *Anticancer Res*. – 2000, Vol. 20, №2B. – P. 1301–1306.
10. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. / A. R. Kreimer, G. M. Clifford, P. Boyle, S. Franceschi // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. – 2005. – Vol. 14, №2. – P. 467–475.
11. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. / G. M. Clifford, J. S. Smith, M. Plummer et al. // *Br J Cancer*. – 2003. – Vol. 88, №1. – P. 63–73.
12. Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. / R. Rabah, W. D. Lancaster, R. Thomas, L. Gregoire // *Pediatr Dev Pathol*. – 2001. – Vol. 4, №1. – P. 68–72.
13. Jakubikova J. Is it possible to predict the clinical development of juvenile papillomatosis of the larynx. / J. Jakubikova, B. Ondrus // 7th International Congress of Pediatric Otorhinolaryngology. – Helsinki, 1998. – P. 209.
14. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study. / G. R. Somers, S. N. Tabrizi, A. J. Borg et al. // *Pediatr Pathol Lab Med*. – 1997. – Vol. 17, №1. – P. 53–64.
15. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. / L. Koutsky // *Am J Med*. – 1997. – Vol. 102, №1. – P. 3–8.
16. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies. / A. L. Abramson, B. M. Steinberg, B. Winkler // *Laryngoscope*. – 1987. – Vol. 97, №6. – P. 678–685.
17. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. / S. Alberico, R. Pinzano, M. Comar et al. // *Minerva Ginecol*. – 1996. – Vol. 48, №5. – P. 199–204.
18. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma. / L. Gissmann, V. Diehl, H. J. Schultz-Coulon, H. zur Hausen // *J Virol*. – 1982. – Vol. 44, №1. – P. 393–400.
19. Mounts P. Viral etiology of juvenile-and adult-onset squamous papilloma of the larynx. / P. Mounts, K. V. Shah, H. Kashima // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1982. – Vol. 79, №17. – P. 5425–5429.
20. Multhaupt H. A. Detection of human papillomavirus in laryngeal lesions by in situ hybridization. / H. A. Multhaupt, J. N. Fessler, M. J. Warhol // *Hum Pathol*. – 1994. – Vol. 25, №12. – P. 1302–1305.
21. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. / F. L. Rimell, D. L. Shoemaker, A. M. Pou et al. // *Laryngoscope*. – 1997. – Vol. 107, №7. – P. 915–918.
22. Pfister H. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. / H. Pfister, P. G. Fuchs // *Intervirology*. – 1994. – Vol. 37, №3–4. – P. 143–149.
23. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. / R. Boom, C. J. Sol, M. M. Salimans et al. // *J Clin Microbiol*. – 1990. – Vol. 28, №3. – P. 495–503.
24. Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. / K. Shah, H. Kashima, B. F. Polk et al. // *Obstet Gynecol*. – 1986. – Vol. 68, №6. – P. 795–799.
25. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in large pediatric population. / B. J. Wiatrak, D. W. Wiatrak, T. R. Broker, L. Lewis // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114, №11, Part 2 (Suppl. 104). – 23 p.
26. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. / R. Steinbrook // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, №11. – P. 1109–1112.
27. Sun A. K. Detection of human papillomavirus DNA with biotinylated probes in laryngeal papillomas by in situ hybridization. / A. K. Sun // *Chung Hua Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chih*. – 1993. – Vol. 28, №5. – P. 297–299.
28. Syrjanen S. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. / S. Syrjanen, M. Puranen // *Crit Rev Oral Biol Med*. – 2000. – Vol. 11, №2. – P. 259–274.
29. The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas. / T. Major, K. Szarka, I. Sziklai et al. // *J Clin Pathol*. – 2005. – Vol. 58, №1. – P. 51–55.
30. Using the polymerase chain reaction to genotype human papillomavirus DNAs in samples containing multiple HPVs may produce inaccurate results. / R. A. Tucker, P. R. Johnson, W. C. Reeves et al. // *J Virol Methods*. – 1993. – Vol. 43, №3. – P. 321–333.
31. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). / G. von Krogh // *Eur J Dermatol*. – 2001. – Vol. 11, №6. – P. 598–604.