

Ю.Л. Солдатский¹, Е.К. Онуфриева², Ю.В. Стрыгина¹, И.Е. Погосова¹, А.В. Дюдя³¹ Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова² Детская городская клиническая больница св. Владимира, Москва³ Институт генных технологий, Москва

Частота инфицированности вирусами папилломы человека верхних дыхательных путей у детей

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научной группы НИЦ, профессор кафедры болезней уха, горла и носа ММА им. И.М. Сеченова

Адрес: 107014, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3, «ДГКБ св. Владимира», **тел.** (499) 268-83-26

Статья поступила: 11.08.2008 г., **принята к печати** 02.02.2009 г.

Изучена частота инфицированности вирусами папилломы человека типов 6, 11, 16, 18, 31 и 33 слизистой оболочки глотки, носоглоточной и небных миндалин. Обследовано 29 детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом (РРП), и 57 детей, госпитализированных для плановой аденотомии, тонзиллотомии или тонзиллэктомии. Вирус в биоптате удаленных папиллом обнаружен у 100% больных, страдающих РРП — во всех случаях тип 6 и (или) 11. Несмотря на отсутствие клинических признаков папилломатоза глотки, у 48% детей этой группы обнаружено инфицирование ее слизистой оболочки. У детей без клинических признаков РРП вирус в слизистой оболочке верхних дыхательных путей обнаружен в 44% случаев. Частота инфицированности детей дошкольного и школьного возраста была сопоставимой.

Ключевые слова: дети, вирус папилломы человека, рецидивирующий респираторный папилломатоз.

Роль вирусов папилломы человека (ВПЧ) в развитии множества доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек не вызывает сомнений. В настоящее время выявлено более 100 типов ВПЧ. Геномная организация всех папилломавирусов сходна. Типы и подтипы определяются по степени гомологичности последовательности нуклеотидов. Считается, что нуклеотидная гомология ниже 90% разделяет вирусы на разные типы, а от 90 до 98% — на подтипы. В зависимости от канцерогенного потенциала ВПЧ делят на группы низкой (типы 6, 11, 42, 43, 44), средней (типы 31, 33, 35, 51, 52, 58) и высокой (типы 16, 18, 45, 56) степени онкогенного риска [1]. Кроме того, каждый тип ВПЧ характеризуется тропностью к опре-

деленным участкам кожи и слизистой оболочки, а также спецификой клинических проявлений поражения. В частности, типы ВПЧ 6 и 11 вызывают рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) [2] и кондиломы аногенитальной области [3]; типы 16 и 18 — рак шейки матки и аденокарциному [4], злокачественные опухоли ротоглотки [5, 6] и т.д. Полагают, что все 500 тыс. случаев рака шейки матки, ежегодно диагностируемых в мире, вызваны генитальной ВПЧ-инфекцией [7]. Наиболее известным оториноларингологическим проявлением ВПЧ-инфекции является респираторный папилломатоз: впервые ДНК этого вируса была выделена из биоптата папиллом гортани, удаленных у взрослых и детей в 1982 г. [8, 9].

Yu.L. Soldatskiy¹, Ye.K. Onufrieva², Yu.V. Strygina¹, I.Ye. Pogosova¹, A.V. Dyudya³¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy² St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow³ Institute of Gene Technologies, Moscow

The rate of contamination of upper respiratory tract with human papilloma viruses in children

This trial studied the rate of contamination of mucous tunica of throat, nasopharyngeal and palatine tonsils with human papilloma viruses, type 6, 11, 16, 18, 31 and 33. 29 children with recurrent respiratory papillomatosis (RRP) and 57 children hospitalized for planned adenotomy, tonsillotomy or tonsillectomy took part in this trial. Virus in biopate from removed papillomas was discovered in 100% of patients with RRP (type 6 and (or) 11 in all cases). Despite absence of clinical symptoms of throat papillomatosis, contamination of mucous tunic of throat was discovered in 48% of patients in this group. Children without clinical signs of RRP had virus contamination of upper airways in 44% cases. The rate of contamination of schoolchildren and younger children was comparable.

Key words: children, human papilloma virus, recurrent respiratory papillomatosis.

Считается, что ВПЧ-инфекция передается в основном половым путем, что объясняет ее широкую распространенность среди сексуально активного населения. В частности, в США ежегодно диагностируют 6,2 млн новых случаев генитальной ВПЧ-инфекции [10]. Пути инфицирования детского населения остаются неизвестными. 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 контактно-бытовым путями, при сексуальном насилии [11]. Частота инфицированности верхних дыхательных путей ВПЧ среди детского населения остается неизвестной. В доступной литературе удалось обнаружить лишь несколько работ, посвященных выявлению ВПЧ в соскобах со слизистой оболочки верхних дыхательных путей или в биоптатах удаленных носоглоточной и небных миндалин у детей без клинических признаков РРП. При этом результаты, полученные авторами, отличаются большим разнообразием. В частности, по данным J. Sisk и соавт., в биоптатах миндалин 50 детей в возрасте от 3 до 12 лет, подвергшихся рутинной тонзиллэктомии или тонзиллотомии (у всех пациентов наличие РРП было исключено), ДНК вируса папилломы методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) была выявлена у 2 (4%) пациентов, в том числе у 1 из них был типирован ВПЧ-11 [12]. По R. Chen и соавт., ДНК вируса папилломы в биоптате удаленных миндалин была обнаружена у 13 (6,1%) из 212 пациентов всех возрастных групп (от 1,5 до 72 лет); во всех случаях был типирован ВПЧ-16 [13]. По сведениям I. Mammias и соавт., проводивших исследование на наличие ВПЧ в ткани удаленных аденоидов и небных миндалин у 102 детей в возрасте от 2 до 14 лет (биоптат ткани выделяли из парафиновых блоков); положительный результат был получен в 8,5% наблюдений. При этом ВПЧ был диагностирован у 9,4% больных, подвергшихся тонзиллэктомии и у 7,1% после аденотомии. Тип 16 ВПЧ был обнаружен у 6 из 9 инфицированных пациентов; тип 11 — у 2; у 1 ребенка типировать ВПЧ не удалось; типы 18 и 33 не были выявлены ни разу [14]. Однако другим авторам с помощью ПЦР в биоптатах удаленных миндалин 100 детей в возрасте от 2 до 13 лет ни разу не удалось выявить ДНК вируса [15]. В соскобе слизистой оболочки глотки ВПЧ обнаруживается значительно чаще, чем в биоптате удаленной лимфоидной ткани. Так, по данным D. Velyutе и соавт., ВПЧ был обнаружен у 25 (23,1%) из 108 обследованных (без клинических признаков РРП). В большинстве случаев (60%) обнаруживали типы ВПЧ 6 и 11, а по данным J. Szydlowski и соавт. — у 29% здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет (всего обследован 201 ребенок) [16, 17]. Однако существенными недостатками всех проведенных ранее исследований явились как методика получения материала (выявление ВПЧ либо в соскобе слизистой оболочки верхних дыхательных путей, либо в биоптатах носоглоточной или небных миндалин), так и выявление ограниченного количества типов вируса (чаще типы 6 и 11). Целью настоящего исследования было изучение частоты инфицированности верхних дыхательных путей ВПЧ (типы 6, 11, 16, 18, 31 и 33) у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 86 детей в возрасте от 1 года 11 мес до 15 лет 8 мес, в том числе: 57 пациентов (1-я группа — 30 мальчиков и 27 девочек с аденоотонзиллярной патологией, средний возраст 82 ± 29 мес), направленных оториноларингологами для плановой аденотомии, тонзиллотомии или тонзиллэктомии, и 29 больных (2-я группа — 19 мальчиков и 10 девочек с РРП, средний возраст 97 ± 47 мес), госпитализированных в стационар для плано-

вого или экстренного удаления папиллом гортани (по возрасту и полу группы были сопоставимы; $p > 0,05$). Все пациенты 2-й группы были ранее оперированы по поводу папилломатоза гортани (от 2 до 76 операций по удалению папиллом, в среднем 12 ± 9 операций); диагноз во всех случаях был подтвержден гистологически.

Всем пациентам при поступлении проводили видеоэндоскопическое исследование полости носа, всех отделов глотки и гортани: детям, поступившим для удаления носоглоточной и (или) небных миндалин — для исключения клинических признаков папилломатоза и подтверждения основного диагноза; больным, страдающим РРП, — для определения срочности удаления папиллом гортани и исключения папилломатоза носа и глотки.

В 1-й группе аденотомия была произведена 49 детям, аденотомия и тонзиллотомия — 3, тонзиллэктомия — 5 пациентам. Операцию выполняли под местной анестезией общепринятым способом. Непосредственно перед операцией с помощью стерильной цитощетки у ребенка брали соскоб со слизистой оболочки задней стенки глотки, а после операции — биоптат лимфоидной ткани удаленной миндалины, включающий слизистую оболочку. Таким образом, у пациентов этой группы наличие ДНК вируса папилломы определяли в 117 образцах ткани: в 57 случаях это был соскоб со слизистой оболочки задней стенки глотки, в 52 — биоптат носоглоточной миндалины и в 8 — биоптат глоточной миндалины (у 3 пациентов одновременно получили биоптат носоглоточной и небной миндалин).

У всех больных 2-й группы соскоб слизистой оболочки задней стенки глотки получали с помощью стерильной цитощетки непосредственно перед введением наркозом; во время операции под наркозом микроинструментами брали биоптат папиллом гортани. Кроме того, через 2–3 нед после операции по удалению папиллом 7 детей этой группы были оперированы по поводу сопутствующей аденоотонзиллярной патологии, в том числе 5 пациентам была произведена аденотомия по поводу гипертрофии носоглоточной миндалины, 1 ребенку тонзиллэктомия в связи с хроническим декомпенсированным тонзиллитом и еще 1 ребенку — аденоотонзиллотомия. У этих 7 больных дополнительно брали биоптат лимфоидной ткани удаленной миндалины, включающий участок слизистой оболочки. Таким образом, наличие ВПЧ определяли в 66 образцах ткани, в том числе 29 проб представляли собой соскоб со слизистой оболочки задней стенки глотки, 29 — биоптат папиллом гортани, 6 — биоптат носоглоточной миндалины и 2 — биоптат небной миндалины.

Удаленные папилломы гортани отправляли для гистологического исследования; диагноз РРП был подтвержден во всех случаях. Резецированные небные и носоглоточные миндалины также были исследованы гистологически. Ни в одном случае не было выявлено признаков доброкачественного или злокачественного новообразования. Полученный материал для исследования помещали в стерильный контейнер, маркировали и сразу замораживали. Всего для выявления ДНК вируса папилломы от больных обеих групп было получено 183 образца ткани. Амплификацию ДНК вируса проводили с помощью ПЦР по методу, предложенному R. Voort и соавт. [18]. Для проведения ПЦР были использованы праймеры на область, кодирующую E7-белки ВПЧ типов 6, 11, 16, 18, 31 и 33 (реагенты «АмплиСенс», вариант 100R).

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ STATGRAPHICS Plus 3.0 и Microsoft Excel 97. Количественные признаки представлены в виде средней арифметической величины и ее стандартного отклонения. Сравнение количественных переменных проводили с помощью *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди больных 1-й группы ВПЧ был выявлен у 25 из 57 (44%) обследованных больных, в том числе у 11 (19%) — в материале, полученном при соскобе со слизистой оболочки задней стенки глотки; у 16 из 52 (31%) — в биоптате носоглоточной миндалины и у 1 из 8 (13%) — в биоптате небной миндалины. Лишь у 3 детей (5% — от всей группы или 12% — от подгруппы с положительным результатом) ВПЧ обнаружили одновременно и в образце соскоба со слизистой оболочки, и в биоптате (во всех случаях — носоглоточной миндалины). У остальных 22 пациентов (39% — от всей группы и 88% — от подгруппы с положительным результатом) ВПЧ выявили в одной пробе.

Среди инфицированных ВПЧ детей один тип вируса обнаружен в 19 наблюдениях (33% — от всей группы и 76% — от подгруппы с положительным результатом); у 5 пациентов диагностированы 2, и у 1 — 3 типа ВПЧ одновременно (см. рис.).

В образце соскоба со слизистой оболочки задней стенки глотки ВПЧ тип 6 обнаружен у 1 ребенка, тип 16 — у 2; тип 31 — у 2; и тип 33 — у 4 детей. Кроме того, в 2 случаях выявлено сочетание разных типов: в одном — типы 6 и 11, 11 и 33. В одном биоптате носоглоточной миндалины ВПЧ тип 6 выделен у 6 детей, в другом — тип 31 — у 1; тип 33 — у 5. Помимо этого у 4 пациентов обнаружили сочетание различных типов ВПЧ (соответственно, 6 и 16; 16 и 33; 31 и 33; 6, 16 и 33). У единственного пациента с положительной пробой биоптата небной миндалины обнаружили ВПЧ тип 33. Из 3 детей с одновременным наличием ВПЧ как в соскобе со слизистой оболочки глотки, так и в биоптате носоглоточной миндалины, у 2 обнаружен ВПЧ тип 33 в обеих пробах, а у 1 — ВПЧ тип 6 в соскобе и ВПЧ типов 6 и 16 — в биоптате. Соотношение мальчики/девочки в подгруппах инфицированных и неинфицированных ВПЧ детей было одинаковым ($p = 0,196$). По возрасту эти подгруппы также не различались: у инфицированных ВПЧ детей он составлял от 2 лет 10 мес до 12 лет (в среднем — 80 ± 31 мес), у неинфицированных — от 3 лет 4 мес до 14 лет 5 мес (в среднем — 83 ± 27 мес; $p = 0,376$). Хотя частота выявления ВПЧ у детей младшего (до 6 лет) возраста была несколько выше, чем у детей старше 6 лет (соответственно, 46 и 38%), статистически значимо эти подгруппы также не различались ($p = 0,262$). Частота выявления типов ВПЧ низкой (6 и 11), средней (31 и 33) и высокой (16) степени онкогенного рис-

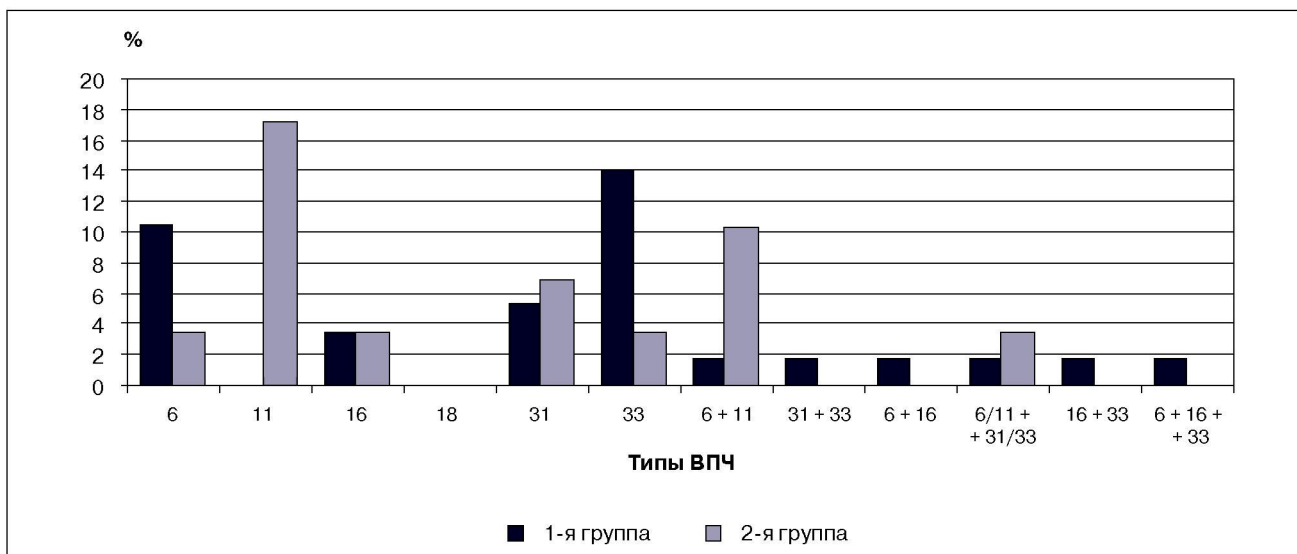
ка в подгруппах детей младше и старше 6 лет была сопоставима: соответственно низкой степени — у 21 и 10% ($p = 0,131$), средней — у 25 и 28% ($p = 0,414$), высокой — у 11 и 7% ($p = 0,309$) пациентов.

Среди больных 2-й группы ВПЧ в биоптате удаленных папиллом гортани удалось обнаружить у всех 29 больных, в том числе ВПЧ тип 6 — у 9 (31%), тип 11 — у 16 (55%), сочетание типов 6 и 11 — у 4 (14%) пациентов. ДНК других типов ВПЧ в биоптате удаленных папиллом не обнаружены. ВПЧ в материале, полученном при соскобе со слизистой оболочки задней стенки глотки, выявлены у 13 (45%) детей, в том числе тип 6 — у 1, тип 11 — у 5, сочетание типов 6 и 11 — у 3, типы 16, 31 и 33 — по 1 наблюдению, сочетание типов 6, 11 и 31 — у 1 больного. Среди 7 детей этой группы, оперированных по поводу адено tonsиллярной патологии, ВПЧ в образцах биоптата удаленной миндалины обнаружили в 2 наблюдениях (в обоих случаях — в биоптате носоглоточной миндалины): у 1 ребенка диагностировали тип 11, у другого — тип 31. Таким образом, инфицирование ВПЧ верхних дыхательных путей, помимо гортани, выявлено у 14 (48%) больных: у 12 из них ВПЧ обнаружены в образцах соскоба со слизистой оболочки глотки, у 1 — в образце биоптата удаленной носоглоточной миндалины, еще у 1 — в образцах и соскоба и биоптата ВПЧ тип 18 не был обнаружен ни в одной пробе.

Одновременно ВПЧ одного и того же типа (т.е. либо тип 6, либо 11) при исследовании папиллом гортани и в соскобах со слизистой оболочки глотки были обнаружены у 4 детей. Еще у 5 пациентов, кроме типов вируса, найденных в удаленных папилломах гортани, в слизистой оболочке глотки дополнительно имелся близкий к нему тип вируса (типы 6 или 11), причем в одном наблюдении эти типы вируса были обнаружены и в биоптате аденоидной ткани. Лишь у 5 (17%) больных в глотке были найдены типы ВПЧ, не характерные для РРП (т.е. типы 16, 31 и 33). У одного из них в слизистой оболочке глотки помимо ВПЧ тип 31 выявлены также типы вируса 6 и 11.

Таким образом, на основании анализа результатов исследования можно утверждать, что у 1/3 пациентов с РРП вирусами, характерными для этого заболевания, инфицирована слизистая оболочка не только гортани, но и глотки, несмотря на отсутствие в глотке клинических признаков папилломатоза. Известно, что респираторный папилломатоз, ассоциированный с ВПЧ тип 11, протекает агрессивнее, чем

Рис. Результаты типирования ВПЧ в соскобах слизистой оболочки глотки и в биоптатах носоглоточной и (или) небной миндалины у детей с адено tonsиллярной патологией (1-я группа) и РРП (2-я группа)



Каждый день в России
рак шейки матки
уносит **17** жизней¹.

ЧТО ВЫ СДЕЛАЕТЕ, ЧТОБЫ ПОМОЧЬ ЗАЩИТИТЬ СЕБЯ И СВОЮ ДОЧЬ?

Подумайте, застрахованы ли Вы и
Ваша дочь от рака шейки матки?

Эта болезнь вызывается особыми
типами вируса папилломы человека
(ВПЧ).² 8 из 10 женщин инфицируются
этим вирусом в течение жизни³, и
чаще - в молодом возрасте.²

Уже есть вакцина, которая
помогает предотвращать
заболевания, связанные с ВПЧ.²
Защитите своё будущее
уже сегодня!

**Обратитесь к Вашему
врачу или звоните по
тел.: 8-800-555-8888**

1. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). Москва, 2008 г.
2. Папилломавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика. Москва, 2007 г.
3. Brown DR, Shew ML, Qadadri B. et al. A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent women. J Infect Dis 2005; 191: 182 - 92.

Для большей информации
по этому вопросу посетите сайт
www.hpv-vaccine.ru

Всё, что возможно!



АССОЦИАЦИЯ
ПЕДИАТРОВ-ИНФЕКЦИОНИСТОВ



Союз
педиатров
России

**ЛЮБАЯ ВАКЦИНА ИМЕЕТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД ПРИНЯТИЕМ РЕШЕНИЯ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ.**

заболевание, вызванное типом 6 [2, 19]. По нашим данным, среди детей без клинических признаков РРП этот тип вируса встречается относительно редко — в 4% наблюдений. Для этой группы детей более характерно инфицирование вирусами средней степени онкогенного риска (типы 31 и 33), которые выявлены у 26% пациентов. Для больных, страдающих РРП, характерна обратная зависимость — типы вируса папилломы 31 и 33 обнаружены у 14% детей, в то время как тип 11 — в 31% случаев. В этих условиях слизистая оболочка глотки может являться «внутренним резервуаром» инфекции, способствуя реинфицированию слизистой оболочки гортани, в том числе, видимо, и у больных с длительной ремиссией опухоли. С другой стороны, под воздействием каких-либо травмирующих факторов, латентная ВПЧ-инфекция глотки может переходить в манифестную форму. Возможно также, что инфицирование глотки является транзитным, и при возникновении стойкой ремиссии опухоли гортани происходит элиминация вируса в слизистой оболочке глотки. Однако у 11% детей без клинических признаков РРП выявлен вирус папилломы типа 6, вызывающий и респираторный папилломатоз. Отсутствие клинических признаков заболевания у этих детей также свидетельствует о том, что к росту папиллом, помимо самого факта инфицирования, приводят иные, пока не установленные, причины. Несмотря на интенсивные исследования, пока не разработана универсальная методика, позволяющая после хирургического лечения эффективно предупреждать рецидив опухоли, вызванной ВПЧ-инфекцией. В частности, применение различных методов адъювантной терапии РРП позволяет добиться стойкой ремиссии у 80–85% детей. В остальных случаях рецидивы папилломатоза продолжают и во взрослом возрасте [20]. В связи с этим на первый план выходит профилактика ВПЧ-инфекции. В настоящее время у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет, а также у маль-

чиков и юношей в возрасте от 9 до 17 лет разрешена к применению квадривалентная рекомбинантная вакцина «Гардасил», разработанная для профилактики заболеваний, ассоциированных с ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18. Вакцина продемонстрировала свою высокую эффективность в предупреждении инфицирования женщин в двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследованиях [21, 22]. Однако, необходимо учитывать, что эта вакцина не способна оказать влияние на течение уже имеющейся инфекции. По нашим данным, у 46% детей в возрасте до 6 лет без клинических признаков респираторного папилломатоза слизистая оболочка верхних дыхательных путей уже инфицирована различными типами ВПЧ, в том числе у 30% — вирусами типов 6, 11, 16 и 18, т.е. теми, от которых производится вакцинация.

В целом, результаты исследования свидетельствуют о крайне высокой частоте инфицирования ВПЧ слизистой оболочки верхних дыхательных путей у детей, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов респираторного папилломатоза. При этом для детей, страдающих папилломатозом гортани, характерно инфицирование слизистой оболочки глотки вирусом папилломы типа 11, а у пациентов без клинических признаков РРП чаще выявлены типы 6, 31 и 33. Частота инфицирования детей дошкольного и школьного возраста сопоставима. Есть основания полагать, что включение в календарь прививок вакцинации против папилломавирусной инфекции девочек 12–13 лет позволит прервать вертикальный путь инфицирования новорожденных в родах и уменьшить число ВПЧ-ассоциированных поражений респираторных путей у детей, рожденных от привитых в детстве женщин.

Авторы выражают благодарность ООО «Аванген» за поддержку проведенного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pfister H., Fuchs P.G. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses // *Intervirol.* — 1994. — V. 37, № 3–4. — P. 143–149.
2. Wiatrak B.J., Wiatrak D.W., Broker T.R. et al. 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 // *Laryngoscope.* — 2004. — V. 114, № 11. — P. 23.
3. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata) // *Eur. J. Dermatol.* — 2001. — V. 11, № 6. — P. 598–604.
4. Mucoz N., Bosch F.X., de Sanjose S. et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — V. 348, № 6. — P. 518–527.
5. Kreimer A.R., Clifford G.M., Boyle P. et al. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2005. — V. 14, № 2. — P. 467–475.
6. D'Souza G., Kreimer A.R., Viscidi R. et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1944–1956.
7. Cutts F.T., Franceschi S., Goldie S. et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review // *Bulletin World Health Organization.* — 2007. — V. 85, № 9. — P. 719–726.
8. Gissmann L., Diehl V., Schultz-Coulon H.J. et al. Molecular cloning and characterization of human papilloma virus DNA derived from a laryngeal papilloma // *J. Virol.* — 1982. — V. 44, № 1. — P. 393–400.
9. Mounts P., Shah K.V., Kashima H. Viral etiology of juvenile- and adult-onset squamous papilloma of the larynx // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1982. — V. 79, № 17. — P. 5425–5429.
10. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — V. 354, № 11. — P. 1109–1112.
11. Syrjanen S., Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* — 2000. — V. 11, № 2. — P. 259–274.
12. Sisk J., Schweinfurth J.M., Wang X.T. et al. Presence of human papillomavirus DNA in tonsillectomy specimens // *Laryngoscope.* — 2006. — V. 116, № 8. — P. 1372–1374.
13. Chen R., Sehr P., Waterboer T. et al. Presence of DNA human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — V. 43, № 3. — P. 1408–1410.
14. Mammas I.N., Sourvinos G., Michael C. et al. Human papilloma virus in hyperplastic tonsillar and adenoid tissues in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2006. — V. 25, № 12. — P. 1158–1162.
15. Ribeiro K.M.X., Alvez J.M., Pignatari S.S.N. et al. Detection of human papilloma virus in the tonsils of children undergoing tonsillectomy // *BJID.* — 2006. — V. 10, № 3. — P. 165–168.
16. Velyvyte D., Laikonis A., Uloza V. et al. Prevalence of human papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the influence of some risk factors on the persistence of papillomaviruses in the upper respiratory tract // *Medicina.* — 2002. — V. 38, № 5. — P. 83–88.
17. Szydowski J., Durzynski L., Myga M. et al. Human papillomavirus DNA presence of the upper respiratory tract mucosa of healthy children // *Otolaryngol. Pol.* — 2004. — V. 58, № 1. — P. 211–215.
18. Boom R., Sol C.J., Salimans M.M. et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids // *J. Clin. Microbiol.* — 1990. — V. 28, № 3. — P. 495–503.
19. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. и др. Распространенность типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // *Вестник оторинолар.* — 2004. — № 3. — С. 29–33.
20. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В. и др. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза // *Российская оториноларингология.* — 2004. — V. 4, № 11. — С. 70–73.
21. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1915–1927.
22. Garland S.M., Hernandez-Avila M., Wheeler C.M. et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — V. 356, № 19. — P. 1928–1943.