
ОБЗОРЫ

УДК 616.2:616–006.02.22]–08

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА. ЧАСТЬ I. ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

В.В. Барышев, В.Г. Андреев, В.В. Попучиев, С.В. Ежов

*Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск
249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4,
e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru*

Представлены результаты работ, указывающие, что патогенетический механизм заболевания основан на изменении регуляторных механизмов клеточной пролиферации. Предполагается, что многообразие типов вируса определяет клиническую специфику поражений. Не исключается возможность гибридизации вируса папилломы человека с аденовирусами, цитомегаловирусом, простым герпесом, вирусом Эпштейна-Барр и вирусами SV-40, что определяет потенциальную опасность онкогенеза. Наибольшая эффективность выявления ВПЧ достигается при использовании метода ПЦР в сочетании с гибридизацией *in situ*. Предполагается, что новые, более информативные критерии диагностики, лечения и прогноза развития РП могут быть разработаны на основе комплекса современных возможностей молекулярной биологии, морфологии и иммунологии.

Ключевые слова: респираторный папилломатоз, вирус папилломы человека, иммуногистохимический анализ, полимеразная цепная реакция.

MODERN ASPECTS OF STUDING RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS.

PART I. AETIOLOGY, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS

V.V. Baryshev, V.G. Andreev, V.V. Popuchiev, S.V. Yezhov

Medical Radiological Research Center, RAMS, Obninsk

4, Korolyeva, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru

The review presents the study results indicating that pathogenetic disease mechanism is based on the change in regulatory mechanisms of cell proliferation. Variety of viral types is supposed to define clinical manifestations of a disease. It is not excluded the possibility of hybridization of human papilloma virus with adenovirus, cytomegalovirus, simple herpes, Epstein-Bar virus and SV-40 viruses. The PCR method in combination with hybridization *in situ* is the most effective one for HPV detection. New, more informative criteria of diagnosis, treatment and prognosis of respiratory papillomatosis are assumed can be developed on the basis of the complex of contemporary potentials of molecular biology, morphology and immunology.

Key words: respiratory papillomatosis, human papilloma virus, immunohistochemical analysis, polymerase chain reaction.

Респираторный папилломатоз (РП) занимает первое место среди причин возникновения хронической обструкции гортани. Папилломатоз может поражать все органы, где имеется покровный или переходный эпителий: кожу, слизистую оболочку дыхательных путей, полости рта, глотки и других органов. Впервые папилломатоз гортани описал Marcellus Donalus в XVII в. как «бородавки гортани» [34], а термин «папиллома» предложил S. MacKenzie в 1871 г., изучая пролиферативные заболевания гортани. Актуальность проблемы РП, вне зависимости от

уровня поражения дыхательных путей, обусловлена частым рецидивированием, бурным ростом и склонностью к малигнизации [7, 8, 36].

Заболеванию подвержены как взрослое население, так и дети. Среди детей заболеваемость папилломатозом гортани в возрасте 0–14 лет в Дании составляет 0,7; в США – 0,6; в Японии – 0,1; на Кубе – 1,2; в Таиланде – 2,8 на 100 000 [23, 18], а показатели летальности колеблются от 5 до 8 % [8, 12]. Сравнительный анализ течения заболевания у 40 детей с папилломатозом нижних дыхательных путей и у 408 с папил-

ломатозом гортани показал, что причинами распространения папиллом на нижние дыхательные пути являются трахеотомия в 92,5 % и интубация трахеи в 7,5 % случаев. Заболевание у детей, страдающих папилломатозом нижних дыхательных путей, протекает более агрессивно по сравнению с папилломатозом гортани, а эффективность лечения этих больных меньше. Все больные, страдающие папилломатозом гортани и имеющие в анамнезе трахеотомию, нуждаются в регулярном эндоскопическом и рентгенологическом контроле, так как папилломатоз трахеи и/или легких может развиваться у них даже через несколько лет после деканюляции. [6]. Вопросам заболевания папилломатозом гортани у взрослых посвящено немного работ. Известно, что мужчины болеют чаще, причем малигнизация встречается в 12–25 % наблюдений, а в возрастной группе старше 40 лет и при эндофитных формах достигает 45 % [1, 3].

Предполагается, что вирусы папилломы человека (ВПЧ) шестого и одиннадцатого типов являются этиологическим фактором заболевания [37]. В настоящее время известно более 70 типов вируса. Геномная организация всех папилломавирусов сходна, а типы и подтипы определяются по степени гомологичности последовательности полинуклеотидов. ДНК каждого отдельного типа не менее чем на 50 % гомологична ДНК других вирусов этого класса. Вирусы, гомологичные друг другу больше чем на 50 %, но меньше чем на 100 %, составляют подтипы, например 6 и 11, 16 и 18, 31 и 33 типы ВПЧ [15].

Патогенетический механизм заболевания запускается после того, как группы ВПЧ инфицируют клетки базального слоя эпителия и начинают оказывать влияние на регуляторные механизмы клеточной пролиферации. Долгое время вирус не удавалось выявить из новообразований из-за его способности внедряться своим геномом в ДНК-клетки. В настоящее время для обнаружения пациентов, инфицированных вирусом папилломы человека, и определения типов вируса применяются полимеразная цепная реакция и *in situ* гибридизация [26, 21]. Все известные типы вируса папилломы человека определяются в первично-доброкачественных и злокачественных новообразованиях кожи и

слизистой оболочки. Каждый тип, как правило, характеризуется определенной клинической спецификой поражений.

У пациентов с доброкачественным течением папилломатоза гортани, по данным литературы, чаще всего обнаруживаются ВПЧ-11 и/или ВПЧ-6 [19, 21, 26, 32, 33]. Одни авторы указывают, что ВПЧ-6 достоверно чаще встречается при ювенильном папилломатозе, по сравнению с заболеванием у взрослых [33]. Другие свидетельствуют, что в детском возрасте более распространенным является тип 11, а ассоциированное с ним заболевание протекает мягче, чем при ВПЧ-6 [29]. Третьи считают, что инфицирование ВПЧ-11 обуславливает более агрессивное течение папилломатоза у детей по сравнению с ВПЧ-6. Существует также точка зрения, согласно которой каких-либо корреляций между типами вируса (6 или 11) и тяжестью течения папилломатоза не определяется [24].

Имеются указания на возможность латентного течения ВПЧ-инфекции половой сферы и дыхательных путей. В частности, при помощи *in situ* гибридизации показано, что в шейке матки клинически и цитологически здоровых женщин ВПЧ-6 и 11 и ВПЧ-16 и 18 обнаруживались с частотой 23 % и 8 % соответственно [17]. Этот факт представляет интерес в связи с существующим положением об инфицировании детей вирусом папилломы человека при прохождении родовых путей [11, 25, 35]. Частота вертикальной трансмиссии вируса папилломы человека изучена у 170 беременных женщин, которым была проведена эндоцервикальная биопсия с последующим изучением образцов при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) (определялись типы 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52). Согласно полученным данным, были инфицированы 31,2 % женщин, новорожденных – 21,7 % (по результатам исследования слизи из ротовой полости и глотки). Причем инфицирование детей произошло у 57,14 % женщин, ВПЧ-позитивных на момент родов [11]. Было отмечено также значение высоких титров вируса для реализации вертикальной передачи.

Определение типа вируса папилломы человека у 26 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, при помощи ПЦР позволило

выявить ДНК ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов [4]. ДНК вируса папилломы человека удалось определить у всех больных, в том числе у 15 пациентов обнаружено изолированное инфицирование ВПЧ 11 типа; у 7 – изолированное инфицирование ВПЧ 6 типа; остальные 4 ребенка оказались инфицированы одновременно ВПЧ 6 и 11 типов. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов ни в одном случае обнаружен не был. При анализе клинического течения заболевания установлено, что в группе больных, инфицированных ВПЧ 11 типа, папилломатоз гортани протекает агрессивнее по сравнению с детьми, инфицированными ВПЧ-6. Возможность гибридизации вируса папилломы человека с аденовирусами и вирусами SV-40 также не исключается [2]. Потенциальную опасность в онкогенезе могут представлять ассоциации вируса папилломы человека с вирусом простого герпеса, с цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр. Анализ ассоциации вирусов папилломы человека и Эпштейна-Барр с клинико-морфологическими показателями больных раком и предраковой патологией гортани позволил установить, что частота выявления ВПЧ у больных раком гортани составляет 20,4 % и превышает данный показатель в группе больных предопухолевыми заболеваниями гортани в 2,3 раза [9]. Диапазон типов вируса папилломы человека в опухолевой ткани зависел от стадии заболевания: при III стадии развития рака гортани зарегистрирован более широкий спектр типов вируса папилломы человека по сравнению с данным параметром у больных со II стадией. Отмечается 8-кратный риск развития рака гортани, ассоциированный с инфицированностью эпителия гортани вирусом папилломы человека 6 типа. Показано, что в опухолевых клетках 42 % больных раком гортани выявлен латентный мембранный протеин (LMP-1) вируса Эпштейна-Барр, синтез которого в 87 % случаев сопровождается высокой активностью гуморального иммунного ответа на антигены литической инфекции вируса Эпштейна-Барр. Установлено также, что к факторам риска развития рака гортани можно отнести высокие уровни иммуноглобулина G к капсидному антигену вируса Эпштейна-Барр, инфицирование эпителия гортани вирусом

папилломы человека 6 типа, носительство делеции GSTT1 гена, возраст больного [9].

Папилломавирусы демонстрируют тканевой и видовой тропизм, поскольку реплицируются только в окончательно дифференцированном эпителии. Вероятно, инфекционные частицы папилломавируса, образованные в 293ТТ клетках, могут вызывать папилломатозный рост у нормальных хозяев-животных [16]. Показано, что в соответствии с видом папилломавируса геномы могут быть успешно доставлены *in vivo* гетерологичным видо-несочетаемым папилломавирусным капсидом.

Изучение экспрессии фактора *surviving* позволило установить, что рецидивный респираторный папилломатоз (РРП), вызываемый папилломавирусом человека, характеризуется нерегулируемым ростом бородавкоподобных неоплазм на слизистой, что обусловлено дисрегуляцией апоптоза [28]. Дисрегуляция апоптоза, как определено по аномальной экспрессии антиапоптотических факторов, таких как *survivin* и XIAP, вероятно, способствует росту и выживанию папилломы и может представлять потенциальную мишень в лечении этого заболевания.

Известно сообщение о фибропапилломатозе полости рта как начальном проявлении синдрома Cowden [14], который является редким наследственным аутосомным доминантным заболеванием с характерными слизисто-кожными папилломатозными повреждениями. Заболевание характеризуется связанными слизисто-кожными аномалиями и чрезмерной тенденцией к развитию злокачественной неоплазии, главным образом в молочной и щитовидной железах. Корректный диагноз банальной патологии слизистой полости рта сделал возможным начать своевременные действия против неопластической патологии, связанной с данным заболеванием, что согласуется с результатами других исследований [13].

Совершенствование морфологических методов открывает новые перспективы своевременной диагностики опухолей и предопухолевых заболеваний. Экспериментальные данные свидетельствуют, что опухолевые маркеры выявляются задолго до появления микроскопических и цитологических изменений [5]. Это заставляет

искать новые, более информативные критерии для выработки подходов к лечению и прогнозу РП, используя современные возможности иммунологии, иммуногистохимии, проточной цитометрии и других методов.

Ретроспективное исследование результатов лечения 73 пациентов с синоназальной инвертированной папилломой, оперированных с применением микроэндоскопических технологий, показало, что у 30,1 % больных развился рецидив заболевания, который был пролечен повторно хирургическим методом [22]. Удаленная рецидивная опухоль была подвергнута иммуногистохимическому анализу в панели выбранных антигенов (Ki67/CK5/CK14/E-cadherin/CD56). При этом выявлены повышенная пролиферативная активность (Ki67) и потеря экспрессии базальноклеточного кератина 14 (CK14), что было связано с развитием рецидива в микрохирургически удаленной синоназальной инвертированной папилломе. Вероятно, данный признак может служить одним из диагностических критериев определения риска развития рецидива после проведенного лечения.

Роль фактора p27Kip1 изучена при развитии папилломы полости носа у 58 пациентов [31]. Основная задача работы состояла в выяснении механизмов пролиферации эпителиальных клеток и экспрессии p27Kip1 в направлении ступенчатых гистологических изменений от эндофитных папиллом полости носа до карцином. Иммуногистохимическое исследование включало оценку ядерного антигена Ki67, экспрессируемого в пролиферирующих клетках, и ингибитора p27Kip1 циклинзависимой киназы (cdk). Связывание p27Kip1 с комплексом циклин E-cdk2 подавляет эту киназу, что приводит к блоку клеточного цикла. Экспрессионные отношения обоих белков сравнивали между непапилломатозной слизистой носа, эндофитной шнейдеровской папилломой, карциномой *in situ* и инвазивной плоскоклеточной карциномой. В результате исследования удалось установить, что инвертированные папилломы дают увеличенную клеточную пролиферацию по сравнению с непапилломатозной назальной слизистой. Увеличение клеточной пролиферации сопровождалось последовательными гистологическими изменениями в пределах инвертированных

папиллом. Среди них повышенная клеточная пролиферация вместе с развитием дисплазии и карциномы *in situ* связана с сокращением экспрессии p27Kip1. Ранее было проведено исследование экспрессии p21(waf1/cip1) в непапилломатозной назальной слизистой, эндофитных синоназальных папилломах и карциномах. Установлено, что экспрессия p21(waf1/cip1) связана с окончательной дифференцировкой на поверхности клеток в инвертированных и цилиндрическоклеточных папилломах, но не в непапилломатозной назальной слизистой (здоровой). Сверхэкспрессия белка p53 сочетается с экспрессией p21(waf1/cip1) в базальных/парабазальных клетках инвертированных папиллом, но не в цилиндрическоклеточных папилломах. В плоскоклеточных карциномах экспрессия p21(waf1/cip1) сочетается со сверхэкспрессией белка p53.

Исследования сывороточного антигена плоскоклеточной карциномы как биологического маркера у пациентов с инвертированными папилломами (ИП) полости носа и придаточных пазух показали, что ИП является частой доброкачественной синоназальной опухолью, которая гистологически характеризуется плоскоклеточной метаплазией, эпителиальным акантозом и гиперплазией назального эпителия [36]. Из-за высокой степени рецидивирования и потенциала злокачественной трансформации необходимо тщательное долгосрочное наблюдение за подобными пациентами. Авторы попытались изучить экспрессию антигена плоскоклеточной карциномы (SCC) в синоназальной ИП и оценить полезность антигена SCC в качестве биологического маркера для дальнейшего наблюдения за пациентами с синоназальной ИП. Экспрессия SCCA1 в трех случаях синоназальной ИП и случаях нормального назального эпителия была исследована с помощью Western blot analysis. Модель экспрессии SCCA1 в 31 образце ИП и 4 карциномах в ИП образцах была оценена с помощью иммуногистохимического анализа. Результаты данного исследования показали, что SCCA1 часто подвергается сверхэкспрессии и может играть биологическую роль в развитии синоназальной ИП, а сывороточный антиген SCC может быть полезным биологическим маркером у пациентов с синоназальной ИП.

Фокальная эпителиальная гиперплазия (FEN) является заболеванием слизистой полости рта, вызываемым папилломавирусом человека (HPV) типов 13 и 32. Фокальная эпителиальная гиперплазия представляет экзофитные очаги на слизистой полости рта и может ошибочно приниматься за папилломы или кондиломы. Описаны эффективные способы постановки точного диагноза FEN и других связанных с HPV заболеваний с помощью *in situ* гибридизации на биопсийном материале или проведением ПЦР с HPV типоспецифичными праймерами [30]. Отмечается высокая диагностическая ценность HPV типирования в сомнительных клинических случаях. При этом вирусная ДНК для HPV типирования может быть легко получена за счет соскабливания с патологических очагов слизистой оболочки.

Роль человеческого папилломавируса как мощного канцерогена, тропного к слизистой оболочке полости рта, исследовали методом ПЦР в 102 образцах – 81 плоскоклеточной карциномы и 21 гиперплазии слизистой полости рта [10]. Установлено, что 49 % образцов были ВПЧ-положительны. Последующий анализ выявил 22 % положительности к ВПЧ-16 и 44 % к ВПЧ-18. Показано, что ВПЧ-18 определялся только в карциномах, в то время как ВПЧ-16 был больше представлен в папилломатозных гиперплазиях и в малом проценте карцином.

Диагностические возможности КТ-исследования и ПЭТ-диагностики при респираторном папилломатозе едва ли несут специфичный характер для данной патологии [27]. Определенные надежды в последние годы возлагаются на флюоресцентную диагностику.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует, что этиологическим фактором РП является вирус папилломатоза человека, чаще тип 6 и 11. Заболевают лица разного возраста, однако у детей РП протекает более агрессивно. В патогенезе заболевания существенную роль играет изменение регуляторных механизмов клеточной пролиферации. Значение онкогенного потенциала ВПЧ, по данным разных авторов, варьирует в широких пределах. Диагностическая значимость различных методов неодинакова, однако наибольшая эффективность выявления ВПЧ достигается при использовании

метода ПЦР в сочетании с гибридизацией *in situ*. Вместе с тем вопросы обоснования прогноза течения РП остаются нерешенными и требуют, очевидно, комплексной оценки результатов гистологических, иммуногистохимических и молекулярно-биологических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вознесенская И.А. Папилломы верхних дыхательных путей. М.: Медицина, 1974. 240 с.
2. Иванченко Г.Ф., Каримова Ф.С. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике, диагностике и лечении папилломатоза гортани // Вестн. оторинолар. 2000. № 1. С. 44–49.
3. Новрузов Г.Д. Клиника, диагностика и лечение папилломатоза ЛОР-органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 14 с.
4. 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 // Вестн. оторинолар. 2004. № 3. С. 29–33.
5. Пожариский К.М. Современные представления о предраке // Общая онкология. Л., 1989. С. 193–210.
6. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Стеклов А.М. и др. Папилломатоз нижних дыхательных путей у детей // Вестн. оторинолар. 2005. № 5. С. 20–25.
7. Уразова Л.Н., Шилова О.Ю., Мухамедов М.Р. и др. Онкогенные вирусы в патогенезе хронических заболеваний и рака гортани // Buletinul academiei de stiinta a Moldovei stiinte medicale: revista stiintifico-practica. 2007. № 4. С. 341–342.
8. Чирешкин Д.Г. Хроническая обструкция гортанной части глотки, гортани и трахеи у детей. Этиология, клиника и методы устранения. М.: Рипид-Принт, 1994. 144 с.
9. Шилова О.Ю. Ассоциация рака гортани с онкогенными вирусами папилломы человека и Эпштейна-Барр: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2008. 23 с.
10. Aggelopoulou E.P., Skarlos D., Papadimitriou C. et al. Human papilloma virus DNA detection in oral lesions in the Greek population // Anticancer Res. 1999. Vol. 19 (2B). P. 1391–1395.
11. Alberico S., Pinzano R., Comar M. et al. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus // Minerva Ginecol. 1996. Vol. 48(5). P. 199–204.
12. Bergler W., Honig M., Gotte K. et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation // J. Laryngol. Otol. 1997. Vol. 111. P. 381–384.
13. Botma M., Russell D.I., Kell R.A. Cowden's disease: a rare cause of oral papillomatosis // J. Laryngol. Otol. 2002. Vol. 116 (3). P. 221–223.
14. Capitán Cañadas L.M., Salinas Sánchez J.L., Martínez Castillo S.L. et al. Multiple oral fibropapillomatosis as an initial manifestation of Cowden Syndrome. Case report // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. 2006. Vol. 11 (4). P. 319–324.
15. Costa L.J., Silveira F.R., Batista J.M., Birman E.G. Human papilloma virus - its association with epithelial proliferative lesions // Braz. Dent. J. 1994. Vol. 5 (1). P. 5–10.
16. Culp T.D., Cladel N.M., Balogh K.K. et al. Papillomavirus particles assembled in 293TT cells are infectious in vivo // J. Virol. 2006. Vol. 80 (22). P. 11381–11384.
17. Czegledy J., Veress G., Kenya J., Gergely L. Genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungarian women // Acta Microbiol. Hung. 1993. Vol. 40 (2). P. 115–122.
18. Delank W., Khanavkar B., Nakhosteen J.A., Stoll W. A pilot study of autofluorescent endoscopy for the in vivo detection of laryngeal cancer // Laryngoscope. 2000. Vol. 110. P. 368–373.

19. Gale N., Poljak M., Kambic V. et al. Laryngeal papillomatosis: molecular, histopathological, and clinical evaluation // *Virchows. Arch.* 1994. Vol. 425 (3). P. 291–295.
20. Gassler N., Helmke B., Schweigert H.G. et al. Carcinoma cuniculatum of the oral cavity. A contribution to the differential diagnosis of potentially malignant papillary lesions of mouth mucosa // *Pathologie.* 2002. Vol. 23 (4). P. 313–317.
21. Gomez M.A., Drut R., Lojo M.M., Drut R.M. Detection of human papillomavirus in juvenile laryngeal papillomatosis using polymerase chain reaction // *Medicina (B. Aires).* 1995. Vol. 55 (3). P. 213–217.
22. Gunia S., Liebe D., Koch S. Loss of basal cell keratin 14 reflects increased risk of recurrence in surgically resected sinonasal inverted papilloma // *J. Clin. Pathol.* 2008. Vol. 61 (6). P. 707–712.
23. *Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear.* (WHO International Histological Classification of Tumours). Berlin-Hedelberg-New York-London, 1991.
24. Jakubikova J., Ondrus B. Is it possible to predict the clinical development of juvenile papillomatosis of the larynx // 7th Intern. Cong. Pediatr. Otorhinolaryngology. Helsinki, 1998. A. 209.
25. Kashima H.K., Mounts P., Shah K. Recurrent respiratory papillomatosis // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1996. Vol. 23 (3). P. 699–706.
26. Multhaupt H.A., Fessler J.N., Warhol M.J. Detection of human papillomavirus in laryngeal lesions by in situ hybridization // *Hum. Pathol.* 1994. Vol. 25 (12). P. 1302–1305.
27. Pipavath S.N., Manchanda V., Lewis D.H. et al. 18F FDG-PET/CT findings in recurrent respiratory papillomatosis // *Ann. Nucl. Med.* 2008. Vol. 22 (5). P. 433–436. Epub. 2008, July 4.
28. Poetker D.M., Sandler A.D., Scott D.L. et al. Survivin expression in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2002. Vol. 111 (11). P. 957–961.
29. Rimmell F.L., Shoemaker D.L., Pou A.M. et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors // *Laryngoscope.* 1997. Vol. 107 (7). P. 915–918.
30. Schwenger J.U., von Buchwald C., Lindeberg H. Oral focal epithelial hyperplasia. Any risk of confusion with oral condylomas? // *Ugeskr. Laeger.* 2002. Bd. 164 (37). S. 4287–4290.
31. Schwerer M.J., Sailer A., Kraft K., Maier H. Cell proliferation and p27Kip1 expression in endophytic schneiderian papillomas // *Laryngoscope.* 2002. Vol. 112 (5). P. 852–857.
32. Somers G.R., Tabrizi S.N., Borg A.J. et al. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study // *Pediatr. Pathol. Lab. Med.* 1997. Vol. 17 (1). P. 53–64.
33. Sun A.K. Detection of human papillomavirus DNA with biotinylated probes in laryngeal papillomas by in situ hybridization // *Chung Hua Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chih.* 1993. Vol. 28 (5). P. 297–299.
34. Wilson W.R., Hashemiyoony R., Hawrych A. Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: preliminary report // *Ear. Nose Throat. J.* 2000. Vol. 79 (4). P. 236–238.
35. Xavier R., Santos G., Medeiros R. et al. Perinatal transmission of human papilloma virus // 7th Intern. Congr. Pediatr. Otorhinolaryngology. Helsinki, 1998. A. 210.
36. Yasumatsu R., Nakashima T., Kuratomi Y. et al. Serum squamous cell carcinoma antigen is a useful biologic marker in patients with inverted papillomas of the sinonasal tract // *Cancer.* 2002. Vol. 94 (1). P. 152–158.
37. Zur Hausen H., de Villiers E.M. Human papillomaviruses // *Ann. Rev. Microbiol.* 1994. Vol. 48. P. 427–447.

Поступила 18.05.09