

doi: 10.17116/otorino201580490-94

Роль перинатальной передачи и персистенции вируса папилломы человека в развитии ювенильного респираторного папилломатоза

Д.м.н., проф. В.П. СИТНИКОВ¹, асп. С.С. КРАВЧЕНКО², врач А.Э. ШЕВЧЕНКО³

¹Кафедра оториноларингологии (зав. — к.м.н., доц. И.Д. Шляга); ²кафедра акушерства и гинекологии (зав. — к.м.н. Т.Н. Захаренкова) Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, Беларусь, 246005; ³Гомельская городская центральная поликлиника, филиал №8 (глав. врач — С.Е. Ермакович), Гомель, Беларусь, 246031

The role of perinatal transmission and persistence of the human papilloma virus in the development of juvenile respiratory papillomatosis

V.P. SITNIKOV, S.S. KRAVCHENKO, A.E. SHEVCHENKO

Gomel' State Medical University, Gomel', Belarus', 246005; Branch No 8 of the Gomel' Central City Polyclinic, Gomel', Belarus', 246031

В обзоре представлены данные современных исследований по изучению этиопатогенетической роли папилломавирусной инфекции в развитии респираторного папилломатоза у детей. Рассмотрены возможные пути и механизмы, а также частота и факторы риска передачи вируса папилломы человека от матери к ребенку во время беременности, родов и в постнатальном периоде. Приведены результаты исследовательских работ по изучению частоты инфицированности вирусом папилломы у детей, факторов риска персистенции данной инфекции и развития ювенильного респираторного папилломатоза. Предложены возможные пути профилактики вышеназванного заболевания.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ювенильный респираторный папилломатоз, перинатальная передача.

This review paper presents the results of the recent studies designed to elucidate the etiopathogenetic role of human papilloma virus infection in the development of respiratory papillomatosis in the children. Special attention is given to the possible pathways and mechanisms of the mother-to-child transmission of papilloma virus, its frequency and risk factors during pregnancy and in the postnatal period. The results of investigations into the frequency of papilloma virus infection in the children are presented along with risk factors contributing to its persistence and the development of juvenile respiratory papillomatosis. The possible approaches to the management of this condition are proposed.

Key words: human papilloma virus, juvenile respiratory papillomatosis, perinatal transmission.

В настоящее время вирусным инфекциям придается особое значение в связи с их широким распространением, а также опасностью негативного воздействия на развитие плода, исход беременности и последующее здоровье ребенка [1, 2].

Особую актуальность проблема ларингеальной, оральной и генитальной папилломавирусной инфекции у детей приобрела в последнее десятилетие в связи с увеличением числа инфицированных взрослых. Передача вирусов папилломы человека (ВПЧ) возможна при генитальных контактах (непосредственно во время коитуса), контактах кожа-к-коже, мануально-генитальных контактах, орально и анально-генитальных, а также вертикально и горизонтально от инфицированной матери ребенку [3, 4]. Однозначно определить путь передачи инфекции в каждом конкретном случае крайне затруднительно. О.А. Биткина с соавторами считают, что вирус способен сохранять жизнеспособность даже на поверхности бытовых объектов, что не исключает его передачу подобным образом [5].

Предполагается, что в возрасте до 24 мес основным путем передачи ВПЧ-инфекции является интранатальное

инфицирование во время прохождения ребенка через естественные родовые пути. В возрасте старше 2 лет вероятны как вертикальный путь передачи от матери плоду, но с более длительным инкубационным периодом, так и горизонтальный — от родителей или других членов семьи. Для детей в возрасте старше 8 лет, особенно с сочетанным поражением аногенитальной зоны и орально-ларингеальными папилломами, необходимо предусматривать вероятность сексуальной агрессии как одного из путей передачи ВПЧ-инфекции [6].

Российские оториноларингологи считают, что в инфицировании детей все же преобладает вертикальный путь передачи [7–10]. Однако на сегодняшний день нет достоверной информации, как часто перинатальная ВПЧ-инфекция прогрессирует у детей до развития клинических признаков ларингеальных или оральных поражений. При наличии у матерей цервикальной ВПЧ-инфекции у 4–87% новорожденных определяется ДНК ВПЧ в соскобах из полости рта [6, 11]. По результатам проведенных

¹e-mail: prof.sitnikov@bk.ru

²e-mail: kravchenko_svetulja@rambler.ru

³e-mail: alla.shev4enko@gmail.com

исследований, вирус обнаружен в амниотических водах у 15,4–23,1% беременных, а также в назофарингеальных смывах новорожденных [12–16]. Исследование, проведенное R. Rombaldi и соавт., было направлено на изучение вероятности трансплацентарной передачи папилломавирусов от матери плоду. В 23,3% соскобов из материнской и плодовых поверхностей плаценты вирусы были верифицированы, однако с учетом того, что все дети были рождены через естественные родовые пути и плацента проходила через родовый канал, не исключено контактное инфицирование плаценты. Поэтому результаты этого исследования не являются убедительным доказательством гематогенной трансмиссии ВПЧ-инфекции [цит. по 16, 17]. Некоторые авторы отмечают, что ДНК ВПЧ не определяется в ворсинках хориона [13, 18–20]. По мнению зарубежных исследователей, ВПЧ может передаваться в антенатальном периоде и кесарево сечение полностью не защищает новорожденных от вертикальной передачи вируса [16, 21]. В исследовании С. Tseng и соавт. [22] различия в частоте инфицирования детей, рожденных через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения, были статистически значимыми и составили 51,4 и 27,3% соответственно. Это позволило сделать вывод, что вероятность инфицирования папилломавирусами выше у детей, рожденных через естественные родовые пути, чем оперативным путем.

По нашим данным, кумулятивная частота трансмиссии вируса папилломы человека от матери к ребенку во время беременности и родов составила 53,3%, причем при родах через естественные родовые пути данный показатель достигал 64,5%. Также было выявлено, что факторами высокого риска вертикальной трансмиссии ВПЧ-инфекции являются роды через естественные пути ($p=0,0002$), наличие нескольких генотипов ($p=0,01$) и высокая вирусная нагрузка в половых путях матери ($p=0,003$). Уровни вирусной нагрузки, выше которых возрастает риск вертикальной передачи, составили 4,8 lg на 100 000 клеток при родах через естественные родовые пути и 4,84 lg на 100 000 клеток независимо от метода родоразрешения [23].

Дискутабельным и малоизученным остается вопрос о возможности передачи ВПЧ через материнское молоко. По данным К. Yoshida и соавт. [24], ВПЧ в грудном молоке был обнаружен в 2 из 80 образцов (2,5%), однако в ротовой полости детей, получивших это молоко, он не был выявлен ни у одного ребенка. Результаты исследования подтверждают лишь возможность передачи ВПЧ-инфекции через материнское молоко. Однако возникает другой вопрос: каким образом вирус попадает в грудное молоко? Известно, что в состав последнего входят как эпителиальные клетки, так и клетки иммунной системы. Согласно общепринятому мнению, ВПЧ поражает эпителиальные клетки и размножается на участках перехода на кожу или слизистые оболочки, не приводя к виремии. Возможная подсказка лежит в исследовании de Villiers с соавт. [27], в котором ВПЧ был обнаружен в образцах рака молочных протоков соска, а эти опухоли имели типичные гистологические признаки ВПЧ-индуцированных опухолей человека. Данное исследование подтверждает точку зрения о патогенном механизме передачи ВПЧ ретроградным способом через сосок, ареолы, млечные каналы во время сексуального контакта.

Важным вопросом, находящимся в поле зрения ученых, является частота персистенции ВПЧ-инфекции,

приобретенной в антенатальном и интранатальном периодах от матери, а также оценка роли отца и других членов семьи в инфицировании ребенка. Когортное исследование, проведенное финскими исследователями, продемонстрировало, что в 29% случаев ВПЧ-инфекция была выявлена у всех членов семьи (отец, мать и ребенок), в 26% случаев выявлены папилломавирусы у матери и ребенка, в 11% — положительными оказались отец и ребенок и в 8% случаев папилломавирусы выявлены только у ребенка. Генитальная папилломавирусная инфекция у родителей определялась в 13–25% случаев, оральная — варьировала от 8 до 34%. У новорожденных детей ДНК ВПЧ выявляли в 15% в генитальной области, в 10% — в полости рта сразу после родов. Рост инфицирования достигал пика в 18 и 22% соответственно к 6 мес, тогда как к 24 мес наблюдалось снижение инфицирования до 10%. Таким образом, генитальная ВПЧ-инфекция у матери является фактором риска для оральной и ларингеальной локализации папиллом у новорожденных детей, в то время как оральная локализация инфекции у матери является фактором риска для генитальной ВПЧ-инфекции у детей в возрасте от 0 до 6 мес. Возраст 6 мес в данном исследовании оказался критическим для приобретения или элиминации ВПЧ-инфекции. Этот возрастной период для детей является особенным, так как собственная иммунная система еще не созрела, а циркулирующие материнские антитела уже исчезли [6, 25]. Выявление механизмов передачи ВПЧ между членами семьи представляет большой интерес, но в настоящее время не получено однозначных ответов на этот вопрос [6, 11, 26]. В обсуждаемом исследовании ВПЧ-статус периодически определялся в соскобах из клинически неизменной слизистой оболочки полости рта в течение 2 лет. Уровень длительной персистенции ВПЧ варьировал от 10 до 67%: у матерей — 8–34%, у отцов — 14–29% [6, 26]. Оральная резервуария вирусов у матери и отца может быть потенциальным ресурсом для передачи ВПЧ детям, так же как и очаги генитальной папилломавирусной инфекции [6, 25].

В исследовании, проводимом нами, частота персистенции ВПЧ в ротоглотке детей, рожденных от матерей с генитальной папилломавирусной инфекцией, в возрасте 6 мес составила 12% (12/100), в возрасте 12 мес — 4,2% (2/48). У одного инфицированного ребенка был диагностирован ювенильный респираторный папилломатоз (ЮРП), у остальных детей клинических проявлений заболевания не установлено. Необходимо отметить, что более чем у половины инфицированных детей в возрасте 6 мес при их рождении вирус в аспиратах из верхних дыхательных путей не выявлен. Данный факт подтверждает значимость роли постнатального инфицирования.

Частота инфицированности верхних дыхательных путей ВПЧ у детей остается недостаточно изученной, на что указывают данные литературы по этому вопросу. По данным D. Velyvute и соавт. [27], ДНК ВПЧ обнаружена в 23,1% биоптатов миндалин у лиц без клинических признаков респираторного папилломатоза, по данным D. Chen [28] — в 6,1% биоптатов. В исследовании J. Szvdowski и соавт. [29], обследовавших соскобы из слизистой оболочки глотки 201 здорового ребенка в возрасте от 3 до 10 лет, ВПЧ диагностировали в 28,8% наблюдений, тогда как K. Ribeiro и соавт. [30] при ПЦР-исследовании биоптатов удаленных миндалин 100 детей в возрасте от 2 до 13 лет ни в одном случае папилломавирусы не обнаружили.

Ю.Л. Солдатский и соавт. [31] выявили ДНК ВПЧ различных типов в соскобе слизистой оболочки задней стенки глотки и в биоптате глоточной и/или небных миндалин у 42,1% детей без клинических признаков ювенильного респираторного папилломатоза. Научно доказано, что одного присутствия вируса недостаточно для развития болезни, так как он длительно может персистировать в латентной форме [10].

Как правило, провоцирующим фактором в развитии клинических проявлений ЮРП могут быть иммуносупрессирующие воздействия или состояния физиологического иммунодефицита: сопутствующая вирусно-бактериальная инфекция, травма, стрессовая ситуация, беременность, способствующие реактивации ВПЧ и трансформации латентной инфекции в манифестную [32].

Распространенность респираторного папилломатоза (РП) в различных странах остается недостаточно изученной. При исследовании данной патологии в Дании (охвачено обследованием около 50% населения) установлено, что частота папилломатоза гортани составляет 3,84 наблюдения на 100 000 населения в целом; у детей — 3,62, взрослых — 3,94 на 100 000 [32, 33]. В США ежегодно регистрируют около 2500 новых случаев РП у детей (0,6—4,3 на 100 000) и 3600 случаев у взрослых (1,6—3,8 на 100 000) [32, 34]. Причем с 1979 по 2009 г. частота новых случаев возросла с 0,4 до 3,21 на 100 000 среди лиц государственного медобслуживания и 1,98 на 100 000 среди частного [35]. Отечественная статистика данными о частоте распространенности РП не располагает. Согласно данным белорусских исследователей, частота новых случаев ЮРП в Республике Беларусь за последнее десятилетие возросла в несколько раз, причем большинство из пациентов неоднократно проходят стационарное лечение (в течение года — от 2 до 7 раз) [36].

Папилломатозом гортани лица обоих полов страдают с одинаковой частотой. РП может возникать как в детском, так и во взрослом возрасте: в литературе приводятся сведения о врожденном папилломатозе гортани [36] и о возникновении заболевания в возрасте 84 лет [31, 33]. По данным Ю.Л. Солдатского и соавт. [31], более чем у 75% больных симптомы возникают до 5-летнего возраста, а пик заболеваемости приходится на детей первого (22,8%) и второго (23,6%) годов жизни.

В настоящее время существуют работы, посвященные связи риска развития папилломатоза гортани у детей с особенностями материнских факторов. В исследовании K. Shah и соавт. [37] показано, что для детей с ЮРП характерна триада таких материнских факторов, как первые вагинальные роды и возраст матери до 20 лет. В. Wiatrak и соавт. [38] отмечают низкую частоту заболеваемости папилломатозом гортани у детей, рожденных путем операции кесарева сечения. В нескольких зарубежных исследованиях продемонстрировано, что до 60% матерей детей, больных ЮРП, имели генитальные папилломы, а по данным M. Silverberg и соавт. [39], наличие генитальных папиллом у женщин во время беременности повышает риск развития РП у рожденных ими детей в 200 раз. Таким образом, вышеперечисленные исследования также подтверждают теорию о роли перинатальной передачи вируса в развитии ЮРП.

Имеется мнение, что активации вируса и развитию РП у ребенка может способствовать дисфункция иммунной системы [7, 8, 12, 40]. Однако полностью меха-

низм активации ВПЧ до настоящего времени не изучен, хотя известно, что важную роль в этом процессе играет клеточное звено иммунитета. Отмечено снижение абсолютного числа Т- и В-лимфоцитов, уменьшение процентного содержания Т-лимфоцитов (в основном за счет Т-супрессоров) при одновременном увеличении относительного содержания В-лимфоцитов [32, 41]. Изменения со стороны факторов гуморального иммунитета наиболее выражены у детей с распространенной формой заболевания: у больных в возрасте до 6 лет отмечается снижение уровня IgG и IgA, а у пациентов старшего возраста наряду со снижением IgG выявлено повышение уровня IgM [42].

Учитывая важную роль иммунной системы, многие авторы придают значение генетическим и иммунологическим факторам риска как в развитии РП, так и в определении прогноза тяжести заболевания. В исследовании, включающем 2296 случаев ЮРП, факторами риска развития данной патологии были наличие конкретных аллелей человеческого лейкоцитарного антигена II и иммунные факторы ответа, а предикторами тяжести заболевания — 11-й генотип вируса и более молодой возраст дебюта ЮРП. Однако многие авторы сходятся на том, что только фактор наличия генитальных кондилом у матерей всегда связан с развитием папилломатоза гортани у детей. Все изучаемые генетические и иммунологические факторы, лежащие в основе развития и клинического течения ЮРП, являются трудно управляемыми, поэтому предотвращение развития папилломатоза наружных половых органов у женщины детородного возраста может снизить риск развития этого тяжелого заболевания у рожденных ими детей [43].

Существует предположение, что иммунизация квадвалентной вакциной беременной женщины, которая имеет кондиломы или ВПЧ 6 и 11, приведет к выработке высокой концентрации нейтрализующих антител к вышеперечисленным генотипам, и эти антитела, переданные новорожденному, скорее всего будут защищать ребенка против развития ЮРП. Однако из-за низкой заболеваемости в группе риска детей довольно проблематично проверить эффективность материнской иммунизации для профилактики ЮРП [44]. Кроме того, несмотря на отсутствие данных, свидетельствующих о нежелательных воздействиях на беременность или на плод, адекватных и строго контролируемых исследований безопасности применения вакцины во время гестации не проводилось, что может стать еще одним препятствием для использования данного метода у беременных пациенток.

Другим открытым вопросом в отношении персистенции папилломавирусов в верхних дыхательных путях является значение генотипа. По мнению подавляющего большинства ученых, основное этиологическое значение имеет инфицирование низкоонкогенными 6-м и 11-м генотипами вируса. Однако, учитывая широкое распространение других генотипов, в том числе и высокоонкогенных, не изучено, насколько опасна персистенция данных вирусов, имеющих доказанный высокий канцерогенный потенциал, в отношении не только ЮРП, но и онкологических заболеваний рото- и гортаноглотки у детей.

Несмотря на невысокую частоту ЮРП, рассматриваемая проблема имеет огромные масштабы физического, психологического и экономического бремени, что подтверждают следующие цифры. По данным канадских уче-

ных, 243 пациента с ЮРП для контроля симптомов заболевания были подвержены 3021 хирургической процедуре. Кроме того, инвазивный характер ЮРП имеет сложные последствия для здоровья и благополучия детей, а также их семей. Родители часто имеют труднопреодолимое чувство вины, а дети, как правило, становятся жертвами грубых комментариев и физических посягательств со стороны других детей [35].

Таким образом, приведенные в обзоре литературы сведения указывают, что, несмотря на доказанную этиологическую причастность 6-го и 11-го генотипов ВПЧ к

возникновению ЮРП, патогенетические механизмы развития указанного патологического процесса изучены недостаточно. В связи с этим установленные дополнительные сведения и знания о повышенном риске развития ВПЧ-ассоциированных заболеваний верхних дыхательных путей у детей, рожденных от женщины с генитальной папилломавирусной инфекцией, требуют активного взаимодействия специалистов различного профиля, что является основанием для более полноценного выявления, лечения и профилактики указанной патологии у различных категорий пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глинских Н.П., Пацук Н.В. *Перинатальные вирусные инфекции (этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика)*. Екатеринбург: АМБ; 2001.
2. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. *Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений)*. СПб.: Элби СПб; 2002.
3. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12:2:45-56.
4. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koulsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Eng J of Med*. 2006;354:25:2645-2654.
5. Биткина О.А., Овсянникова Р.Д. *Заболевания, вызванные вирусом папилломы человека*. Нижний Новгород: НГМА; 2004.
6. Вергейчик Г.И., Ситников В.П. Папилломавирусная инфекция верхних дыхательных путей и аногенитальной зоны у детей. Пути передачи и возможности профилактики. *Вестник оториноларингологии*. 2010;2:74-77.
7. Ашуров З.М. *Респираторный папилломатоз у детей (патогенез, клиника, клиника комплексное лечение)*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 1999.
8. Пурмухаметов Р.Х. *Применение препаратов интерферона при ювенильном респираторном папилломатозе*: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1998.
9. Солдатский Ю.Л., Пурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Бродский М.Ю. Определение типа вируса папилломы человека у детей с ювенильным респираторным папилломатозом. Актуальные вопросы оториноларингологии: Сборник материалов конференции, посвященной 75-летию кафедры оториноларингологии Казанского государственного медицинского университета. Казань. 2000;21-22.
10. Чмырева Н.Н. *Комплексное лечение респираторного папилломатоза у детей с применением циклоферона и рекомбинантного интерферона — Виферона*: Дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2002.
11. Syrjanen S, Puranen M. Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2000;11:2:259-274.
12. Cason J, Best JM. Transmission of cervical cancer-associated human papillomavirus from mother to child. *J Interviol*. 1998;41:4: 213-218.
13. Eppel W, Worda C, Frigo P, Ulm M, Kucera E, Czerwenka K. Human Papillomavirus in the cervix and placenta. *J Obstet Gynecol*. 2000;96:3:337-341.
14. Puranen ML, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjanen K, Syrjanen 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;174:694-699.
15. Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *J China Medicine*. 1998;111:726-727.
16. Xu S, Liu L, Liu S, Ren S. Clinical observation on vertical transmission of human papillomavirus. *J China Medicine Scientist*. 1998;13:1:29-31.
17. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinai SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics*. 2005;116:4:815-825.
18. Fife KH, Katz BP, Brizendine EJ, Brown DR. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persist throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:5:1110-1114.
19. Pakarinen F, Kaye J, Cason J, Kell B, Jewers R, Derias NW, Raju KS, Best JM. Cancer associated human papillomaviruses: perinatal transmission and persistence. *Br J Obstet Gynecol*. 1994;101:514-517.
20. Romero R, Gomes R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labor and delivery. *Pediatr Perinat Epid*. 2001;15:41-56.
21. Czegledy J. Sexual and non-sexual transmission of human papillomavirus. *J Acta Microbiol Immunol*. 2001;48:3-4:511-517.
22. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, Pao CC. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol*. 1998;91:1:92-96.
23. Кравченко С.С. Вертикальная передача папилломавирусной инфекции женщин. *Вост Европ. Репрод здор*. 2013;2:26:59-69.
24. Yoshida K, Furumoto H, Abe A, Kato T, Nishimura M, Kuwahara A, Maeda K, Malsuzaki T, Trahara M. The possibility of vertical transmission of human papillomavirus through maternal milk. *J Obstet Gynecol*. 2011;31:8:503-506.
25. Rintala M, Grenman SE, Puranen MH, Isoauri E, Ekblad U, Kero PO, Syrjanen SM. Transmission of high-risk Human Papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1:376-381.
26. Syrjanen K, Syrjanen S. *Papillomavirus infections in human pathology*. New York: 1st ed. Wiley. 2000.
27. Velyvyte D, Laiskonis A, Uloza V, Gozdicka-Jozeliak A. Prevalence of papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the effects of some risk factors on the persistence of papillomaviruses in the upper respiratory tract. *Medicina*. 2002;38:5:499-504.

28. Chen R, Sehr P, Walerboer T, Leivo I, Pawlita M, Vaehri A, Aaltonen LM. Presence of DNA of human papillomavirus 16 but no other types in tumor-free tonsillar tissue. *J Clin Microbiol*. 2000;43:3:1408-1410.
29. Szydłowski J, Duzynski L, Myga M, Grzegorowski M, Gozdzińska-Jozefiak A. Human papillomavirus DNA presence of the upper respiratory tract mucosa of healthy children. *J Otolaryngol Pol*. 2004;58:211-215.
30. Ribeiro KMX, Alvez JM, Pignatari SSN, Weckx LLM. Detection of human papilloma virus in the tonsils of children undergoing tonsillectomy. *Brazil J Infect Dis*. 2006;10:3:165-168.
31. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Стрыгина Ю.В., Дюдя А.В. Инфицированность вирусом папилломы человека верхних дыхательных путей у детей без клинических признаков респираторного папилломатоза. *Вестник оториноларингологии*. 2009;1:16-19.
32. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Погосова И.Е., Стрыгина Ю.В. Рецидивирующий респираторный папилломатоз: современное состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии*. 2009;4:66-71.
33. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: The epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol*. 1990;15:2:125-131.
34. Derkay CS. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:12:1386-1391.
35. Кампизи П. Респираторный рецидивирующий папилломатоз у детей. *ВНЧ сегодня*. 2010;2:15.
36. Кукса Е.Н., Песоцкая М.В. Наш опыт лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза. *Медицинский журнал*. 2008;2:119-123.
37. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:372-376.
38. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004;114:104:1-23.
39. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Obstet Gynecol*. 2003;101:645-652.
40. Кузьмин В.И. Значение внутриутробного инфицирования в акушерстве и гинекологии: Дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1995.
41. Тарасов Д.И., Лазарев В.Н. Гормонально-метаболический и иммунный статусы при рецидивирующем папилломатозе гортани у детей. *Вестник оториноларингологии*. 1996;4:22-24.
42. Прицкер А.Д., Григорян С.С., Онуфриева Е.К., Чирешкин Д.Г., Ершов Ф.И. Активность естественных киллеров при респираторном папилломатозе и ее изменения после лечения интерфероном. *Вопросы вирусологии*. 1991;5:409-411.
43. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:2:186-197.
44. Shah KV. A Case for Immunization of human papillomavirus (hpv) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent hpv vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma. *J Infect Dis*. 2014;209:9:1307-1309.