

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.028>
УДК 616.22-006.522



Дегтярева Д.В., Поляков Д.П., Нажмуудинов И.И., Игнатова О.М. ✉, Вавин В.В.,
Гусейнов И.Г., Рабаданова З.Р.

Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Распространенность и этиологическая структура рецидивирующего папилломатоза гортани у детей и взрослых: современное состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дегтярева Д.В. – концепция, сбор данных, обзор литературы, написание рукописи; Поляков Д.П. – концепция, научное руководство, научная редакция текста рукописи; Нажмуудинов И.И. – научное руководство, научная редакция текста рукописи; Игнатова О.М. – сбор данных, обзор литературы, написание рукописи; Вавин В.В. – научная редакция текста рукописи; Гусейнов И.Г. – научная редакция текста рукописи; Рабаданова З.Р. – сбор данных, техническая редакция.

Подана: 24.11.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: olgaentdoc@gmail.com

Резюме

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одним из наиболее сложных заболеваний с точки зрения патогенеза, течения и лечебных подходов. Несмотря на редкость, считается, что это наиболее распространенное доброкачественное новообразование гортани как у детей, так и у взрослых. Вопреки достигнутым успехам в хирургии, РРП во всем мире рассматривается как патология с высокой частотой рецидивов, риском фатального поражения нижних дыхательных путей и значительным снижением качества жизни. В настоящее время установлено, что тяжесть клинического течения РРП во многом зависит от серотипа вируса папилломы человека (ВПЧ). Существует более 180 типов ВПЧ. Принято считать, что 6-й и 11-й серотипы ответственны за большинство случаев возникновения РРП. При этом в литературе достаточно часто встречаются данные и об идентификации других агрессивных в отношении гортани типах ВПЧ. Однако, учитывая тот факт, что большинство авторов не придерживались единого дизайна исследования, опубликованные результаты зачастую противоречивы. Возраст манифестации заболевания и штамм ВПЧ являются двумя широко обсуждаемыми потенциальными предикторами тяжести заболевания.

Ключевые слова: рецидивирующий респираторный папилломатоз, папилломатоз гортани, эпидемиология, распространенность, вирус папилломы человека, серотипы

Daria V. Degtiareva, Dmitry P. Polyakov, Ibragim I. Nazhmudinov, Olga M. Ignatova ✉,
Viacheslav V. Vavin, Ismail G. Guseinov, Zinfira R. Rabadanova
National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-
Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

Prevalence and Etiological Structure of Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children and Adults: Actual Data

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Daria V. Degtiareva – main paper author, concept, data collection, literature review, text writing; Dmitry P. Polyakov – main paper author, concept, scientific editing; Ibragim I. Nazhmudinov – scientific editing; Olga M. Ignatova – data collection, literature review, text writing; Viacheslav V. Vavin – scientific editing; Ismail G. Guseinov – scientific editing; Zinfira R. Rabadanova – data collection, text editing.

Submitted: 24.11.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: olgaentdoc@gmail.com

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is one of the most difficult diseases in terms of pathogenesis, course and treatment. Although being rare, it is believed to be the most common benign laryngeal lesion in children and adults. Despite the advances made in surgery, worldwide RRP is considered a severe disease with high recurrence rates, risk of the fatal damage of the lower airway, and significant decrease in quality of life. It is now estimated that the severity of RRP clinical course mostly depends on the human papillomavirus (HPV) serotype. There are over 180 types of HPV. It is generally considered that serotypes 6 and 11 are responsible for most cases of RRP. At the same time literature reviews give data on other types of HPV aggressive against the larynx. However, considering the fact that the most authors did not adhere to a single study design, published results are often inconsistent. Age at disease onset and HPV strain are two commonly discussed potential predictors of increased disease severity.

Keywords: recurrent respiratory papillomatosis, laryngeal papillomatosis, epidemiology, prevalence, human papillomavirus, serotypes

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) – это тяжелое, склонное к рецидивированию заболевание, в основе которого лежит поражение единичными, но чаще множественными фиброэпителиальными доброкачественными новообразованиями (папилломами). Выделяют две формы РРП: ювенильный рецидивирующий респираторный папилломатоз (ЮРРП) с манифестацией заболевания до 12 лет и рецидивирующий респираторный папилломатоз взрослых (РРП).

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) является одним из наиболее сложных заболеваний с точки зрения патогенеза, течения и лечебных подходов. Особенно актуальна на сегодняшний день необходимость разработки протоколов не только лечения, но также и профилактики РРП.

Учитывая тот факт, что одной из особенностей течения папилломатоза гортани являются крайне выраженная склонность к частым рецидивам и, как следствие, многократные оперативные вмешательства, данное заболевание представляет большое финансовое и социальное бремя. При этом необходимо учитывать, что социально-экономические затраты связаны не только с лечением (консервативным и хирургическим), но также с оплатой листов нетрудоспособности, пропуском рабочих и учебных дней.

Считается, что ЮРРП возникает в результате вертикальной передачи ВПЧ во время родов через инфицированные половые пути, но точный механизм до сих пор не ясен. Основным механизмом передачи РРП считается половой [1]. Ранняя манифестация является фактором риска тяжести заболевания при ЮРРП, при этом возраст дебюта менее 5 лет является независимым фактором риска [2]. Возрастное распределение РРП является тримодальным: с первым пиком у детей в возрасте до 5 лет, вторым у взрослых в возрасте от 20 до 40 лет и третьим – у лиц в возрасте около 64 лет [3, 4].

Для клинических проявлений респираторного папилломатоза характерны нарушения фонации и дыхания. В начальной стадии заболевания возникает незначительная охриплость, происходит изменение силы и тембра голоса вплоть до афонии. Впоследствии могут развиваться одышка, стридор и дыхательная недостаточность, которые значительно быстрее прогрессируют в детском возрасте в связи с более узким просветом дыхательных путей. При распространенном папилломатозе может возникать острый стеноз гортани – от легкой степени до асфиксии. Также могут быть поражены трахея, ротоглотка, носоглотка, полость носа и рта. По данным разных исследователей, у 5–48% детей с ЮРРП процесс распространяется дистальнее гортани [5, 6]. У 3,3% пациентов происходит поражение легких, среди них заболеваемость раком легких составляет 16% [7].

Клиническое течение папилломатоза гортани непредсказуемо. Не было идентифицировано никаких маркеров, позволяющих предсказать, у каких пациентов наступит ремиссия или когда это произойдет. У большинства пациентов частота операций со временем уменьшается, но примерно в трети случаев она остается постоянной или увеличивается [8–11]. Также у ряда пациентов существует риск рецидива после многих лет ремиссии [12]. В связи с этим вплоть до настоящего времени остается неясным, можно ли когда-либо говорить о «выздоровлении» от РРП. По меньшей мере 50% детей с ЮРРП требуется более 10 хирургических вмешательств, а 7% пациентов подвергаются более чем 100 операциям в течение жизни [13].

На сегодняшний день отсутствуют достоверные статистические данные по уровням заболеваемости и распространенности РРП в РФ. Тем не менее, в других странах аналогичные исследования представлены в достаточном количестве. Так, в Южной Корее распространенность РРП составляет 0,30 на 100 000 человек среди лиц в возрасте младше 12 лет [14]. Этот уровень сопоставим с данными, регистрируемыми в других странах для аналогичной возрастной группы. Например, в популяционном исследовании, проведенном в США, уровень распространенности варьировал от 1,7 до 2,6 на 100 000 детей, а заболеваемость РРП среди несовершеннолетних составляла от 0,3 до 1,1 на 100 000 детей в 1996 г. [15]. В исследовании 2006 г. в США заболеваемость и распространенность составляли от 0,5 до 1,0 и от 1,5 до 2,9 на 100 000 детей (младше 18 лет) соответственно [16]. В Канадской национальной базе данных

детей с ЮРРП, зарегистрированной в 1994–2007 гг., заболеваемость составила 0,24 на 100 000 детей в возрасте до 14 лет, а распространенность – 1,1 на 100 000 детей в той же возрастной группе [17]. В Австралии в период с 2000 по 2013 год национальный показатель распространенности составлял 0,81 на 100 000 детей в возрасте до 15 лет, достигая пика в возрастном диапазоне 5–9 лет (1,1 на 100 000) [18]. Исследование, проведенное в Южной Африке, оценило уровень заболеваемости и распространенности РРП среди несовершеннолетних в Южной Африке в 1,3 и 3,9 на 100 000 детей соответственно [19].

Согласно многочисленным исследованиям, ювенильная форма заболевания более агрессивна и склонна к частым рецидивам [20–24]. При этом ранний возраст манифестации РРП и тип ВПЧ являются двумя широко обсуждаемыми потенциальными предикторами тяжести заболевания [25].

ВПЧ 11-го серотипа ассоциируется с более агрессивной клиникой по сравнению с ВПЧ 6-го серотипа. Однако данные, подтверждающие это, противоречивы и ограничены [32]. В одном из исследований было показано, что у пациентов с ВПЧ11 период между операциями был гораздо короче по сравнению с ВПЧ6, но эта корреляция прослеживалась только при ЮРРП, но не при РРП у взрослых [14]. Возможно, эти противоречия связаны с разной методологией проведенных исследований. Глядя на дизайн нескольких работ, обобщенных в таблице, становится очевидным, что, когда в анализируемые когорты включают пациентов с дебютом заболевания у взрослых

Когорты пациентов с РРП, в которых оценивались факторы риска (представлено в хронологическом порядке) [25]

Cohorts of PPH patients evaluated for risk factors (in order of publication year) [25]

Исследование	Состав когорты	Факторы риска тяжелого течения заболевания	Более тяжелое течение при + ВПЧ11
Mounts, 1984 [26]	21; РРП + ЮРРП	ВПЧ6 субтип «с»	Неизвестно
Padayachee, 1993 [27]	20; ЮРРП	ВПЧ6	Нет
Pou, 1995 [28]	29 (24); РРП	ВПЧ11/16; ВПГ, ВЭБ- или ЦМВ-коинфекция	Неизвестно
Rimell, 1997 [29]	24; ЮРРП	ВПЧ11	Да
Gabbott, 1997 [30]	47; ЮРРП	Ранний возраст постановки диагноза	Нет
Peñaloza-Plascencia, 2000 [31]	47; ЮРРП	Нет	Нет
Rabah, 2001 [32]	61; ЮРРП	ВПЧ11	Да
Wiatrak, 2004 [33]	73 (58); ЮРРП	ВПЧ11, возраст манифестации ≤3, Medicaid страхование, кесарево сечение	Да
Draganov, 2005 [34]	23; ЮРРП	ВПЧ11	Да
Buchinisky, 2008 [35]	118; ЮРРП	Ранний возраст дебюта, ВПЧ11	Да
Omland, 2014 [36]	221; ЮРРП + РРП	ВПЧ отрицательный при РРПВ	Нет
Tjon Pian Gi, 2015 [37]	55; ЮРРП + РРП	Ранний дебют, ВПЧ11 при ЮРРП, ВПЧ6 при РРПВ	Только при ЮРРП
Buckinisky, 2019 [38]	339; ЮРРП + РРП	Ранний возраст дебюта	Нет
Nogueira, 2021 [39]	15 ЮРРП, 26 РРП	Ранний возраст дебюта, 11 при ЮРРП	Да

(РРП), более вероятно, что ВПЧ11 не является фактором риска. Например, в недавнем исследовании оценивалось более 300 пациентов с РРП, в том числе с манифестацией в юношеском и взрослом возрасте [38]. Авторы пришли к выводу, что тип ВПЧ не связан с клиническим течением у всех пациентов. Однако у пациентов с ЮРРП было обнаружено, что ВПЧ11 коррелирует с более ранним возрастом постановки диагноза и агрессивным течением заболевания. Следует отметить, что при более ранней манифестации заболевания наблюдается более неблагоприятный прогноз течения. В этом аспекте ВПЧ 11-го серотипа рассматривается как более агрессивный, и дебют заболевания наступает у таких детей в более раннем возрасте, чем у пациентов с РРП, вызванным ВПЧ 6-го серотипа.

Эти результаты в некоторой мере еще раз подтверждают гипотезу о том, что ЮРРП и РРП взрослых представляют собой принципиально разные заболевания, тяжесть течения которых в большей степени зависит от иммунологических реакций организма, чем от серотипа ВПЧ. Эта идея согласуется с другими опубликованными работами по РРП. Например, было обнаружено, что распределение типов ВПЧ не соответствует между ЮРРП и РРП взрослых. Что интересно, в одной из опубликованных работ показано, что РРП чаще является ВПЧ-отрицательным [36], хотя можно предположить, что возбудитель (тип вируса) находится за пределами современных диагностических возможностей. Кроме того, было обнаружено, что ВПЧ-отрицательный РРП протекает более тяжело, с 50-кратным увеличением риска злокачественной трансформации [36]. Таким образом, по-видимому, главным с прогностической точки зрения изначально является не серотип ВПЧ, а возраст дебюта.

Противоречивость данных об эпидемиологии РРП и типовом составе ВПЧ как возбудителя заболевания в разных странах мира, вероятность региональных различий, отсутствие подобных данных в отношении Российской Федерации обосновали инициацию эпидемиологического исследования, результаты которого мы планируем представить в последующих публикациях.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gerein V., Schmandt S., Babkina N., Barysik N., Coerd W., Pfister H. Human papilloma virus (HPV)-associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detect Prev.* 2007;31(4):276–281. doi: 10.1016/j.cdp.2007.07.004
2. Xi Y., Wang H., Wang W., Wang X., Zhang J., Zhao J., Wang G., Gui J., Ni X. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in Chinese juvenile patients. *Acta Otolaryngol.* 2020;140(9):779–784. doi: 10.1080/00016489.2020.1767804. Epub 2020 Jun 3.
3. Carifi M., Napolitano D., Morandi M., Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Clin. Risk Manag.* 2015;11:731–738. doi: 10.2147/TCRM.S81825
4. San Giorgi M.R., van den Heuvel E.R., Tjon Pian Gi R.E., Brunings J.W., Chirila M., Friedrich G., Golusinski W., Graupp M., Horcasitas Pous R.A., Ilmarinen T., Jackowska J., Koelmel J.C., Ferran Vilà F., Weichbold V., Wierzbicka M., Dikkers F.G. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clin Otolaryngol.* 2016;41(5):448–53. doi: 10.1111/coa.12565. Epub 2016 Feb 11.
5. Armstrong L.R., Derkay C.S., Reeves W.C. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP task force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(7):743–748. doi: 10.1001/archotol.125.7.743
6. Lindeberg H., Elbrønd O. Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. *Clin Otolaryngol.* 1989;14(4):333–342. doi: 10.1111/j.1365-2273.1989.tb00381.x
7. Gélinas J-F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(4):433–452. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.12.003
8. Silverberg M.J., Thorsen P., Lindeberg H., Ahdieh-Grant L., Shah K.V. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(6):711–716. doi: 10.1001/archotol.130.6.711
9. Campisi P., Hawkes M., Simpson K. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope.* 2010;120(6):1233–1245. doi: 10.1002/lary.20901
10. Hawkes M., Campisi P., Zafar R., Punthakee X., Dupuis A., Forte V., Ford-Jones E.L. Time course of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis caused by human papillomavirus. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):149–54. doi: 10.1097/INF.0b013e318159833e

11. Ongkasuwan J, Friedman E.M. Juvenile recurrent respiratory papilloma: variable intersurgical intervals. *Laryngoscope*. 2012;122(12):2844–2849. doi: 10.1002/lary.23534
12. Somers G.R., Tabrizi S.N., Borg A.J., Garland S.M., Chow C.W. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997;17(1):53–64. doi: 10.1080/15513819709168346
13. Derkay C.S. Task force on recurrent respiratory papillomas: a preliminary report. *Arch Otolaryngol – Head Neck Surg*. 1995;121(12):1386–1391. doi: 10.1001/archotol.1995.01890120044008
14. Oh J.K., Choi H.Y., Han M., Jung Y.S., Lee S.J., Ki M. Estimated incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in Korea. *Epidemiol Health*. 2021;43:e2021019. doi: 10.4178/epih.e2021019. Epub 2021 Mar 10.
15. Armstrong L.R., Preston E.J., Reichert M., Phillips D.L., Nisenbaum R., Todd N.W., Jacobs I.N., Inglis A.F., Manning S.C., Reeves W.C. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):107–9. doi: 10.1086/313914. Epub 2000 Jul 11.
16. Marsico M., Mehta V., Chastek B., Liaw K.L., Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(5):300–5. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000115
17. Campisi P, Hawkes M., Simpson K.; Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*. 2010;120(6):1233–45. doi: 10.1002/lary.20901
18. Novakovic D., Cheng A.T., Baguley K., Walker P., Harrison H., Soma M., Malloy M., Brotherton J.M. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. *Laryngoscope*. 2016;126(12):2827–2832. doi: 10.1002/lary.26005. Epub 2016 Apr 14.
19. Seedat R.Y. The incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the Free State province of South Africa and Lesotho. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(12):2113–5. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.09.017. Epub 2014 Sep 28.
20. Omland T., Akre H., Lie K.A., Jebsen P., Sandvik L., Brøndbo K. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One*. 2014;9(11):e113584. doi: 10.1371/journal.pone.0113584
21. Wierzbicka M., Jackowska J., Bartochowska A., Józefiak A., Szyfter W., Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intraleSIONal treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(9):1305–11. doi: 10.1007/s00405-011-1599-6. Epub 2011 Apr 26.
22. Pudszuhn A., Welzel C., Bloching M., Neumann K. IntraleSIONal Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(1):63–70. doi: 10.1007/s00405-006-0151-6. Epub 2006 Oct 13.
23. Graupp M., Gugatschka M., Kiesler K., Reckenzaun E., Hammer G., Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):641–6. doi: 10.1007/s00405-012-2221-2. Epub 2012 Oct 16. Erratum in: *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(10):2785.
24. Ablanedo-Terrazas Y., Soda-Merhy A., Hernández-Palestina M., Ormsby C.E., Reyes-Terán G. IntraleSIONal cidofovir in severe juvenile respiratory papillomatosis. *B-ENT*. 2012;8(3):197–202.
25. Bedard M.C., de Alarcon A., Kou Y.F., Lee D., Sestito A., Duggins A.L., Brusadelli M., Lane A., Wikenheiser-Brokamp K.A., Wells S.I., Smith D.F. HPV Strain Predicts Severity of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis with Implications for Disease Screening. *Cancers (Basel)*. 2021;13(11):2556. doi: 10.3390/cancers13112556
26. Mounts P., Kashima H. Association of human papillomavirus subtype and clinical course in respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 1984;94:28–33. doi: 10.1002/lary.5540940106
27. Padayachee A., Prescott C. Relationship between the clinical course and HPV typing of recurrent laryngeal papillomatosis. The Red Cross War Memorial Children's Hospital Experience 1982–1988. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 1993;26:141–147. doi: 10.1016/0165-5876(93)90019-Y
28. Pou A.M., Rimell F.L., Jordan J.A., Barua P., Shoemaker D.L., Post J.C., Johnson J.T., Ehrlich G.D. Adult Respiratory Papillomatosis: Human Papillomavirus Type and Viral Coinfections as Predictors of Prognosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 1995;104:758–762. doi: 10.1177/000348949510401002
29. Rimell F.L., Shoemaker D.L., Pou A.M., Jordan J.A., Post J.C., Ehrlich G.D. Pediatric Respiratory Papillomatosis: Prognostic Role of Viral Typing and Cofactors. *Laryngoscope*. 1997;107:915–918. doi: 10.1097/00005537-199707000-00015
30. Gabbott M., Cossart Y., Kan A., Konopka M., Chan R., Rose B.R. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J. Clin. Microbiol*. 1997;35:3098–3103. doi: 10.1128/JCM.35.12.3098-3103.1997
31. Peñalosa-Plascencia M., Montoya-Fuentes H., Flores-Martínez S.E., Fierro-Velasco F.J., Peñalosa-González J.M., Sánchez-Corona J. Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2000;126:1119–1123. doi: 10.1001/archotol.126.9.1119
32. Rabah R., Lancaster W., Thomas R., Gregoire L. Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2001;4:68–72. doi: 10.1007/s100240010105
33. Wiatrak B.J., Wiatrak D.W., Broker T.R., 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;114:1–23. doi: 10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f
34. Draganov P., Todorov S., Todorov I., Karchev T., Kalvatchev Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR® Green real-time PCR. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 2006;70:469–473. doi: 10.1016/j.ijporl.2005.07.018
35. Buchinsky F.J., Donfack J., Derkay C.S., Choi S.S., Conley S.F., Myer C.M., McClay J.E., Campisi P., Wiatrak B.J., Sobol S.E., Schweinfurth J.M., Tsuji D.H., Hu F.Z., Rockette H.E., Ehrlich G.D., Post J.C. Age of Child, More than HPV Type, Is Associated with Clinical Course in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *PLoS ONE*. 2008;3:e2263. doi: 10.1371/journal.pone.0002263
36. Omland T., Lie K.A., Akre H., Sandlie L.E., Jebsen P., Sandvik L., Nymoen D.A., Bzhilava D., Dillner J., Brøndbo K. Recurrent Respiratory Papillomatosis: HPV Genotypes and Risk of High-Grade Laryngeal Neoplasia. *PLoS ONE*. 2014;9:e99114. doi: 10.1371/journal.pone.0099114
37. R.E.A.T.P., Giorgi M.R.M.S., Slagter-Menkema L., Van Hemel B.M., Van Der Laan B.F.A.M., Heuvel E.R.V.D., Dikkers F.G., Schuurink E.M.D. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: Comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck*. 2014;37:1625–1632. doi: 10.1002/hed.23808
38. Buchinsky F.J., Valentino W.L., Ruszky N., Powell E., Derkay C.S., Seedat R.Y., Uloza V., Dikkers F.G., Tunkel D.E., Choi S.S., Mortelliti A.J., Campisi P., Ospina J.C., Donne A.J., Sataloff R.T., Conley S.F., McClay J.E., Friedman E.M., Elden L., Tylor D.A., Rosen C.A., Smith L.J., Copley G.J., Karas D.E., Schweinfurth J.M., Myer C.M. 3rd, Wiatrak B.J., Dohar J.E., Sobol S.E., Bastian R.W., Smith R.J.H., Smith M.E., Wassie A.M., Post J.C., Ehrlich G.D. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216697. doi: 10.1371/journal.pone.0216697
39. Nogueira R.L., Küpper D.S., Bonfim C.M.D., Aragon D.C., Damico T.A., Miura C.S., Passos I.M., Nogueira M.L., Rahal P., Valera F.C.P. HPV genotype is a prognosticator for recurrence of respiratory papillomatosis in children. *Clin. Otolaryngol*. 2021;46:181–188. doi: 10.1111/coa.13640