

I S S N 1810-4800



РОССИЙСКАЯ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Медицинский научно-практический журнал

Основан в 2002 году

(Выходит один раз в два месяца)

*Решением Президиума ВАК издание включено в перечень
рецензируемых журналов, входящих в бюллетень ВАК*

*Для физических лиц индекс 41225 в каталоге «Пресса России» (годовая подписка)
Для юридических лиц индекс 41223 в каталоге «Пресса России» (годовая подписка)*

Совместное издание

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
уха, горла, носа и речи» Минздрава России**

Российское общество оториноларингологов



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ю. К. Янов – *главный редактор*
Н. А. Дайхес – *зам. главного редактора*
С. В. Рязанцев – *зам. главного редактора*
В. Н. Тулкин – *ответственный секретарь,
научный редактор*

Абдулкеримов Х. Т. (Екатеринбург)	Карпищенко С. А. (Санкт-Петербург)	Пальчун В. Т. (Москва)
Аникин И. А. (Санкт-Петербург)	Киселев А. С. (Санкт-Петербург)	Панкова В. Б. (Москва)
Антонив В. Ф. (Москва)	Кокорина В. Э. (Хабаровск)	Пацинин А. Н. (Санкт-Петербург)
Арефьева Н. А. (Уфа)	Коноплев О. И. (Санкт-Петербург)	Пискунов Г. З. (Москва)
Артюшкин С. А. (Санкт-Петербург)	Кочеровец В. И. (Москва)	Попадюк В. И. (Москва)
Богомильский М. Р. (Москва)	Кошель В. И. (Ставрополь)	Свистушкин В. М. (Москва)
Борзов Е. В. (Иваново)	Крюков А. И. (Москва)	Староха А. В. (Томск)
Волков А. Г. (Ростов-на-Дону)	Кунельская Н. Л. (Москва)	Степанова Ю. Е. (Санкт-Петербург)
Гаджимирзаев Г. А. (Махачкала)	Лиленко С. В. (Санкт-Петербург)	Таварткиладзе Г. А. (Москва)
Гаращенко Т. И. (Москва)	Мальцева Г. С. (Санкт-Петербург)	Шахов А. В. (Нижний Новгород)
Дворянчиков В. В. (Санкт-Петербург)	Накатис Я. А. (Санкт-Петербург)	Шукурян А. К. (Ереван, Армения)
Егоров В. И. (Москва)	Осипенко Е. В. (Москва)	Юнусов А. С. (Москва)
Заболотный Д. И. (Киев, Украина)	Отвагин И. В. (Смоленск)	

№ 1 (74) 2015 г.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абабий И. И. (Кишинев, Молдова)	Золотарева М. В. (Симферополь)	Петрова Л. Г. (Минск, Беларусь)
Алиметов Х. А. (Казань)	Иванов Н. И. (Сыктывкар)	Пискунов В. С. (Курск)
Амонов Ш. Э. (Ташкент)	Игнатъева Е. Л. (Петрозаводск)	Пискунов С. З. (Курск)
Бабияк В. И. (Санкт-Петербург)	Извин А. И. (Тюмень)	Полякова С. Д. (Воронеж)
Боджоков А. Р. (Майкоп)	Калинин М. А. (Архангельск)	Портенко Г. М. (Тверь)
Беляев В. М. (Вологда)	Карпова Е. П. (Москва)	Портнов В. Г. (Ленинградская обл.)
Блоцкий А. А. (Благовещенск)	Киселев А. Б. (Новосибирск)	Пудов В. И. (Санкт-Петербург)
Бобошко М. Ю. (Санкт-Петербург)	Клочихин А. Л. (Ярославль)	Радциг Е. Ю. (Москва)
Бойко Н. В. (Ростов-на-Дону)	Козлов В. С. (Москва)	Русецкий Ю. Ю. (Москва)
Бойко С. Г. (Сыктывкар)	Коркмазов М. Ю. (Челябинск)	Семенов Ф. В. (Краснодар)
Бойкова Н. Э. (Москва)	Кравцова Е. Н. (Петрозаводск)	Сергеев М. М. (Краснодар)
Бокучава Т. А. (Мурманск)	Кравчук А. П. (Ижевск)	Сергеев С. В. (Пенза)
Бороноев С. А. (Улан-Удэ)	Красножён В. Н. (Казань)	Статьюха В. С. (Усурийск)
Быковский В. Н. (Псков)	Кржечковская Г. К. (Ставрополь)	Субботина М. В. (Иркутск)
Вахрушев С. Г. (Красноярск)	Кротов Ю. А. (Омск)	Тимен Г. Е. (Киев, Украина)
Виницкий М. Е. (Ростов)	Кузовков В. Е. (Санкт-Петербург)	Тулебаев Р. К. (Астана, Казахстан)
Вишняков В. В. (Москва)	Лавренова Г. В. (Санкт-Петербург)	Уханова Е. А. (Великий Новгород)
Гилифанов Е. А. (Владивосток)	Лопатин А. С. (Москва)	Фанта И. В. (Санкт-Петербург)
Гуляева Л. В. (Симферополь)	Макарина-Кибак Л. Е. (Минск, Беларусь)	Фридман В. Л. (Владимир)
Гусейнов Н. М. (Баку, Азербайджан)	Мареев О. В. (Саратов)	Хакимов А. М. (Ташкент, Узбекистан)
Гюсан А. О. (Черкесск)	Маркова Т. Г. (Москва)	Хоров О. Г. (Гродно, Беларусь)
Давудов Х. Ш. (Москва)	Машкова Т. А. (Воронеж)	Храбриков А. Н. (Киров)
Джандаев С. Ж. (Астана, Казахстан)	Меркулова Е. П. (Минск, Беларусь)	Храппо Н. С. (Самара)
Джамалудинов Ю. А. (Махачкала)	Мирошниченко А. П. (Самара)	Худиев А. М. (Баку, Азербайджан)
Джапаридзе Ш. В. (Тбилиси, Грузия)	Михайлов Ю. Х. (Чебоксары)	Чернушевич И. И. (Санкт-Петербург)
Дроздова М. В. (Санкт-Петербург)	Нажмудинов И. И. (Москва)	Шабалдина Е. В. (Кемерово)
Еловигов А. М. (Пермь)	Назарочкин Ю. В. (Астрахань)	Шантуров А. Г. (Иркутск)
Енин И. П. (Ставрополь)	Никонов Н. А. (Воронеж)	Шахов В. Ю. (Нижний Новгород)
Еремина Н. В. (Санкт-Петербург)	Носуля Е. В. (Москва)	Шахова Е. Г. (Волгоград)
Жуков С. К. (Ярославль)	Овчинников А. Ю. (Москва)	Шидловская Т. В. (Киев, Украина)
Забиров Р. А. (Оренбург)	Павлов П. В. (Санкт-Петербург)	Шульга И. А. (Оренбург)
Завадский А. В. (Симферополь)	Панин В. И. (Рязань)	Шустова Т. И. (Санкт-Петербург)
Захарова Г. П. (Санкт-Петербург)	Петров А. П. (Якутск)	

Журнал зарегистрирован Государственным комитетом РФ по печати.

Регистрационное свидетельство ПИ № 77-13147 от 15 июля 2002 г.

Журнал издается по согласованию с Министерством здравоохранения Российской Федерации и Российской академией медицинских наук.

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-клинический центр оториноларингологии
ФМБА России»

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Издатель:

ООО «Полифорум Групп»

Все права на данное издание зарегистрированы. Перепечатка отдельных статей и журнала в целом без разрешения издателя запрещена.

Ссылка на журнал «Российская оториноларингология» обязательна.

Редакция и издатель журнала не несут ответственности за содержание и достоверность рекламной информации.

Ответственные за выпуск: С. В. Рязанцев, В. Н. Тулкин, С. М. Ермольчев

Адрес редакции:

190013, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Бронницкая, д. 9.
Тел./факс: (812) 316-29-32,
e-mail: tulkin19@mail.ru; tulkin@pfco.ru
сайт: <http://entru.org>

Компьютерная верстка: Т. М. Каргапольцева

Подписано в печать 08.12.2014 г.

Формат: 60×90¹/₈. Объем: 17,5 усл. печ. л.

Тираж: 3000 экз. (1-й завод – 500 экз.)

Отпечатано с готовых диапозитивов

в типографии «К-8».

Санкт-Петербург, Измайловский пр., 18-д.

Лицензия ПЛД № 69 291 от 19.10.1998 г.

Зак. тип. 2897.

© СПбНИИ уха, горла, носа и речи Минздрава России,
2014

© Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА
России, 2014



7. Zabolevaniya nosa i okolonosovyih pazuh: endomikrohirurgiya. G. Z Piskunov [et al.]. M.: Kolleksiya «Sovershenno sekretno», 2003, 208 p.
8. Simbirtsev A. S. Interleykin-1. Patologiya. Fiziologiya. Klinika. SPb.: Foliant, 2011, 480 p.
9. Pharmacology. 6th edition / Karen Whalen [et al.]. LWW.: Lippincott Williams and Wilkins, 2014, 680 p.
10. Hosemann W., Wigand M. E., Goede U. Normal wound healing of paranasal sinuses: Clinical and experimental investigations. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 1991, N 248, pp. 390–394.

Mashinets Olga O. – graduate student Otorhinolaryngology Medical University Ural State Medical University, omashinets@mail.ru, 620028 Ekaterinburg Street. Repin 3, v. 8, tel. (343) 240-04-76.

УДК 616.22-006.52-08

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА

Д. М. Мустафаев¹, К. Б. Волкова², П. Г. Евграфов²

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

(Руководитель клиники оториноларингологии – проф. В. И. Егоров)

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

(Директор клиники и каф. болезней уха, горла и носа – проф. В. М. Свистушкин)

RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS: CURRENT TRENDS IN TREATMENT

D. M. Mustafaev¹, K. B. Volkova², P. G. Evgrafov²

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», Москва, Россия

В статье приведены краткие сведения об этиологии, патогенезе и клинике респираторного папилломатоза. Рассмотрены три основных подхода: способы хирургического удаления папиллом, медикаментозная адьювантная терапия, вакцинопрофилактика. Приведены результаты проведенных клинических испытаний перечисленных методов. Сделан вывод об отсутствии на сегодняшний день универсального метода лечения, способного привести к стойкому излечению от респираторного папилломатоза. Также представлены собственные результаты лечения больных папилломатозом гортани.

Ключевые слова: папилломатоз гортани, противорецидивная терапия.

Библиография: 53 источника.

In the article is presented current knowledge on etiology, pathogenesis and clinical presentation of respiratory papillomatosis. The three main approaches to management are discussed: various methods of surgical treatment, adjuvant therapy and the use of vaccination to prevent the disease. The results of the latest clinical trials are presented. Finally a conclusion is made, that there is still no treatment of choice for respiratory papillomatosis. Also presented the results of their own treatment of patients with respiratory papillomatosis

Key words: papillomatosis of the larynx, anti-relapse therapy.

Bibliography: 53 sources.

Папилломатоз гортани (ПГ) – хроническое доброкачественное заболевание, вызываемое вирусом папилломы человека (ВПЧ), при котором происходит образование бородавчатых разрастаний слизистой оболочки гортани – папиллом [16].

Имеющиеся к настоящему моменту данные о распространенности и заболеваемости респиратор-

ным папилломатозом свидетельствуют о его относительной редкости [15, 16, 20, 26, 27].

ПГ вызывается следующими типами ВПЧ – 6, 11, 16, 18. Принято считать, что типы 6 и 11 ответственны за более чем 90% случаев папилломатоза гортани в общей популяции, причем инфицированность ВПЧ-11 ассоциирована с достоверно более высоким



риском обструкции верхних дыхательных путей, требующей трахеостомии для лечения [16, 31, 34, 41].

До сих пор остается нерешенным вопрос о пути заражения ВПЧ. Предполагаются вертикальный, половой и контактный пути передачи. Вертикальный путь ответственен по крайней мере за 20% всех случаев заболевания [49]. Один лишь факт наличия у беременной манифестной ВПЧ-инфекции не гарантирует возникновения у ребенка респираторного папилломатоза [4, 12, 16, 48]. Доказано влияние триады факторов: роды через естественные родовые пути, первые роды, возраст матери меньше 20 лет [43].

Единая классификация респираторного папилломатоза по тяжести течения, локализации и распространенности процесса к настоящему моменту не разработана. Наиболее известной, хотя и не универсальной, является анатомическая классификация С. S. Derkay с соавт. [16]. Из отечественных классификаций наиболее известна классификация Д. Г. Чирешкина (1971), предлагающая в качестве критериев распространенность процесса, состояние внешнего дыхания, степень дисфонии, течение заболевания [49].

В иностранной литературе традиционно выделяют папилломатоз детей – ювенильный папилломатоз и папилломатоз взрослых. Возрастная граница между этими двумя понятиями различными авторами определяется по-разному – 12, 14, 16, 18 лет. Средний возраст диагностирования ювенильного папилломатоза, по данным американских ученых, составляет 3,76 лет. У взрослых пик заболеваемости лежит в интервале между 20 и 30 годами [16].

Характер течения заболевания весьма вариабелен: от спонтанной долгосрочной ремиссии до часто рецидивирующего [26, 47]. Наиболее частым симптомом дебюта являются в разной степени выраженная дисфония. Часто папилломатоз выступает под маской хронической рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей [16]. Трахеостомия, по многим данным, способствует распространению процесса. Поэтому рекомендуется прибегать к ней только при крайней необходимости и как можно быстрее деканюлировать больного после активного эндоларингеального вмешательства [22, 33, 51].

Распространение опухоли за пределы гортани наблюдается приблизительно у 30% детей и 16% взрослых. Наиболее частые локализации в этом случае: ротовая полость, трахея, бронхи, легкие, пищевод [16].

Исход ПГ зависит от ряда факторов, вклад каждого из которых оспаривается. Летальность среди детей составляет 5,7%. У 19,3% детей наблюдают спонтанную ремиссию, которую связывают с гормональной перестройкой, изменением соотношения различных стероидных гормонов [16]. Риск малигнизации оценивается в 3–5% [15]. В литературе встречается также понятие об «агрессивном» течении папилломатоза гортани, под которым подразумевается наличие 10 и более проведенных опера-

тивных вмешательств, либо более 3 вмешательств в год, либо распространение процесса в подскладочный отдел гортани [16, 40].

Прогрессирующий характер заболевания с возможностью развития угрожающих жизни и снижающих ее качество осложнений обуславливает необходимость лечения папилломатоза дыхательных путей. К настоящему моменту известно не менее 50 различных методов лечения, ни один из которых не гарантирует стойкого излечения. В последних обзорах литературы на данную тему выделяют три основных направления поиска новых методов лечения:

- разработка новых и усовершенствование уже существующих методик хирургического лечения;
- поиск эффективных средств адьювантной терапии;
- предотвращение заболевания путем вакцинации от ВПЧ [3, 16].

С 1968 года, когда Bredemeier предложил и применил на практике устройство для эндохирургического применения CO₂-лазера, и по сей день этот метод не теряет популярности. Физической основой применения метода является поглощение излучения лазера межклеточной жидкостью с последующей трансформацией электромагнитной энергии в тепловую и локальной коагуляцией и vaporизацией тканей. Большим преимуществом метода является лучший по сравнению с обычной эндоларингеальной хирургией контроль операционного поля, меньшая продолжительность вмешательства, хороший контроль над кровопотерей, меньшая продолжительность госпитализации, что снижает себестоимость метода. Однако он требует общей анестезии и потому может быть осуществлен только в условиях операционной [53].

В амбулаторной практике возможно применение FPD-лазера, обладающего несколько иным механизмом действия: длина волнового излучения находится в видимом спектре, что обуславливает поглощение излучения молекулами гемоглобина с последующим местным гемолизом и микротромбированием. Этим объясняется меньшая глубина проникновения излучения (2 мм) и возможность сохранения эпителия интактным, что в ряде исследований использовалось для удаления папиллом голосовых складок и передней комиссуры. Применение метода не сопровождалось побочными эффектами, рубцевания или образования спаек через 3 месяца и через 1 год не отмечалось [6, 7, 18]. Необходимы более масштабные контролируемые испытания для проверки эффективности и безопасности метода. КТР-лазер действует по схожему принципу, но более удобен в обращении [30].

В ЛОР-клинике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского внедрен в клиническую практику и применен метод деструкции папиллом гортани с использованием Ho:YAG лазера (длина волны 2,09 мкм). Отмечено более быстрое заживление послеоперационной раневой поверхности по сравнению с CO₂-лазером (3–4 сут. вместо 5–8), лучший космети-

ческий и гемостатический эффект. У детей, оперированных с применением данной методики, удалось достичь клинического выздоровления в 45,8% случаев [2].

Микродебридерная методика удаления папиллом получает все большее распространение. Имеются сведения о двух исследованиях сравнительной эффективности микродебридерной техники и CO₂-лазера. В исследованиях продемонстрированы относительная быстрота дебридерной методики, более низкая стоимость, меньший риск рубцевания, лучшее качество голоса после операции при отсутствии достоверных различий в отдаленных результатах [19].

Метод ультразвуковой дезинтеграции папиллом также обладает меньшей, нежели у «холодной» хирургии, травматичностью. При соблюдении техники работы с оборудованием не подвергаются воздействию здоровые ткани, а на участке воздействия образуется зона асептического некроза с практически полным отсутствием клеток эритроидного ряда. Применение данной методики на базе МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского с 1984 по 1998 г. привело к клиническому излечению у 41,4% детей, удлинению межрецидивных периодов в 2 и более раз у 50% детей [2].

Метод коблации впервые применен в 1995 г. [5]. Радиочастотная холодная абляция (коблация) подразумевает пропускание переменного электрического тока радиочастоты через солевой раствор в небольшом его объеме. Это приводит к образованию плазменного поля ионов натрия, которое способно разрушать межклеточные соединения, что ведет к vaporизации ткани при сравнительно невысокой температуре – 60–65 °C [5, 15]. Кроме того, исключается образование аэрозоля вирусных частиц за счет низкой температуры [15]. Опыт его применения при лечении рецидивирующего папилломатоза гортани включает несколько описаний серий случаев, в которых отмечено достоверно более длительные межрецидивные периоды (по сравнению с лечением CO₂-лазером), отсутствие рубцевания, лучшая сохранность голоса в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [11, 35–38].

В качестве абсолютных показаний к началу адьювантной терапии ПГ были выделены:

- необходимость в 4-х и более вмешательствах в год;
- распространение разрастаний в подголосовую полость;
- дыхательные нарушения, обусловленные быстрым рецидивированием папиллом [5].

Первым из предложенных в качестве адьювантной терапии ПГ был альфа-интерферон. Точный механизм действия интерферона при ПГ неизвестен. Вероятно, имеет место механизм, аналогичный таковому при других вирусных инфекциях – увеличение продукции эндонуклеаз, ингибирующих сборку белков вируса внутри клетки, и протеинкиназ, изменяющих структуры мембран соседних клеток, что может помешать внедрению в них вирусных частиц

[46]. Терапия интерфероном позволяет добиться полной ремиссии в 36,7% случаев (средняя длительность ремиссии – 550 сут.), причем 25% остаются в ремиссии спустя 4 года от начала терапии; частичной ремиссии – в 41,7% случаев (средняя длительность – 400 сут.). 21,6% пациентов не реагируют на интерферон [29].

Активность еще одного противовирусного препарата – ацикловира – определяется активностью вирусной тимидинкиназы. Несмотря на отсутствие данного фермента у ВПЧ, обнаружена противовирусная активность ацикловира в двух сериях случаев, когда имело место коинфицирование ВПЧ и вирусом простого герпеса – 1, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна–Барр [16, 31, 33].

В последние годы внимание исследователей привлек цидофовир – аналог цитозина. При его системном введении наблюдался ряд побочных действий: нефротоксичность, нейтропения, тошнота, диарея. Однако инъекционный путь введения непосредственно в место поражения не вызывал достоверных изменений в анализах мочи и перечисленных осложнений. Из 20 проведенных в период с 1998 по 2012 годы исследований эффективности цидофовира лишь одно является двойным слепым плацебо-контролируемым и именно по его результатам был сделан вывод об отсутствии выраженного влияния цидофовира на частоту и тяжесть рецидивов при наличии достоверного положительного влияния на качество голоса (которое оценивалось по субъективным признакам) [9]. Кокрановский обзор 2012 года вновь подтвердил сомнительность имеющихся данных по антивирусной адьювантной терапии ПГ [8]. Несмотря на это, цидофовир остается и по сей день наиболее распространенным препаратом для адьювантной терапии респираторного папилломатоза и используется десятками хирургов во всем мире по не проверенным методам доказательной медицины протоколам [14].

С 1986 года Shikowitz с соавт. разрабатывали метод фотодинамической терапии для лечения ПГ [32]. В контролируемом испытании показано, что проведение сеанса фотодинамической терапии в совокупности со стандартными методиками лечения приводит в большинстве случаев к стойкой ремиссии, развивающейся после кратковременной (до 6 мес.) стабилизации или небольшого ухудшения течения заболевания. Ремиссия продолжается до 3–5 лет, а развивающиеся рецидивы достоверно менее тяжелые, нежели при использовании обычных методик (микродебридер, CO₂-лазер) [5, 10, 17].

Индол-3-карбинол (индинол) является биологически активной добавкой к пище, способной подавлять гиперпластический рост. Он содержится в листьях растений семейства Крестоцветные. Индинол ингибирует образование в тканях 16-альфа-гидроксистерона и стимулирует синтез 2-гидроксистерона, что приводит к подавлению опухолевого роста. В отечественном исследовании 46 пациентам в возрасте от 2 до 15 лет индинол вводился перорально из расчета 100–300 мкг/кг/сут не менее 12 недель.



Клинический эффект (отсутствие рецидивов на протяжении 2 лет и более; увеличение межрецидивного периода в 1,5 раза и более) отмечен у 65,2% исследуемых, причем процент эффективности мало зависел от распространенности процесса [1, 5]. Эти данные в целом перекликаются с данными зарубежных источников: у трети больных отмечается полное отсутствие эффекта от лечения [62].

Достаточно давно замечено, что витамин А, равно как и его производное – 13-цис-ретиноевая кислота – участвует в регуляции процессов кератинизации в эпителии, а именно: его недостаток повышает риск плоскоклеточной метаплазии, а избыток – железистой [5]. Это привело к возникновению предположения о протективной роли ретиноидов при ПГ. Однако на практике оно не получило подтверждения: исследование пришлось прекратить из-за отсутствия улучшения и выраженных побочных эффектов от лечения [50].

С недавних пор внимание исследователей привлекает противоопухолевый препарат бевацизумаб – моноклональные IgG иммуноглобулины к рецептору VEGF. Блокировка указанных рецепторов приводит к резкому замедлению ангиогенеза, что тормозит рост опухоли и нередко приводит к циторедуктивному эффекту [47]. Применение авастина (торговое наименование бевацизумаба) в сочетании с КТФ-лазером показало в ряде исследований как эффективность, так и полное отсутствие побочных эффектов у детей и взрослых в суммарных дозировках от 5 до 88 мг на одну процедуру в виде инъекций в пораженные участки раз в 4–6 недель. Наблюдались уменьшение тяжести поражения по шкале Derkaу в среднем на 58% и увеличение межрецидивных периодов в 1,6–3,25 раз [23, 28, 45].

Эпителиальные клетки папилломы отличаются от нормальных плоских эпителиоцитов повышенным количеством рецепторов эпителиального фактора роста (EGFR), которые, как было выяснено, запускают путь фосфатидил-3-инозитол-киназы, приводящий к трансляции большого количества циклооксигеназы-2, в свою очередь синтезирующей простагландины, в т. ч. PGE2. Последний способен, по механизму положительной обратной связи, активировать EGFR. Этот порочный круг, как считают, является одним из механизмов роста папиллом [21]. Было сделано предположение, что разорвать его можно с помощью ингибиторов ЦОГ-2, например, целекоксиба. Wu и Steinberg провели пилотное исследование на трех пациентах с использованием целекоксиба. Прием препарата в течение 12 мес. привел к ремиссии с полным отсутствием необходимости в хирургических вмешательствах [13, 52]. Описан также клинический случай стойкой ремиссии заболевания при использовании комбинации «целекоксиб – эрлотиниб». Эрлотиниб – ингибитор киназы рецептора EGFR [42].

В ряде описаний клинических случаев показано, что использование тетравалентной вакцины у больных ПГ позволяет заметно повлиять на течение процесса. [25, 39]. В одном из последних клинических

испытаний тетравалентной вакцины Гардасил в качестве средства противорецидивной терапии получены обнадеживающие результаты: частота рецидивирования спустя 9 мес. после оперативного вмешательства у больных опытной группы составила 4,8 против 23,5% в группе контроля ($p = 0,02$) [3].

Вызывает интерес использование рекомбинантного белка HspE7, полученного из антигена Hsp65 *Mycobacterium bovis* BCG и протеина E7 ВПЧ-16. Использование этого продукта у детей позволило почти в два раза увеличить интервалы между хирургическими вмешательствами. Среди побочных эффектов приводится только слабая реакция со стороны места введения вакцины [24].

Пациенты и методы. Данное исследование проведено на базе ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. В исследование включено 50 больных (31 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с ПГ. Средний возраст составил 37,2 года.

В основную группу вошли 25 пациентов, которые получали терапию препаратом аллокин-альфа по схеме согласно протоколу в комплексе с эндоларингеальной микрохирургией с применением холодной плазмы. Каждый пациент получил всего 6 инъекций препарата через 2 суток подкожно в дозе 1 мг: 3 инъекции до операции (3-я инъекция в день операции), 3 инъекции в послеоперационном периоде.

В контрольной группе (25 человек) пациенты оперированы методом эндоларингеальной микрохирургии с применением холодной плазмы. Медикаментозная терапия не назначалась.

Суть холодноплазменной хирургии (коблации) заключается в способности электрического тока образовывать в стерильном солевом растворе электролита плазму. С его помощью в зависимости от ситуации врач может коагулировать, рассекать или разрушать массив патологически измененных тканей, не оказывая при этом негативного влияния на близ расположенные анатомические структуры. Глубина проникающего воздействия составляет лишь сотые доли миллиметра, а это значит, что подлежащие слои не затрагиваются. Совсем небольшая толщина плазменного слоя позволяет скрупулезно дозировать воздействие и тщательнейшим образом рассчитывать объем удаляемой и рассекаемой ткани. Вот почему коблация сейчас претендует на роль совершенного, универсального хирургического инструмента. Кроме того, гибкость рабочего электрода и осуществление визуального контроля через операционный микроскоп над производимыми манипуляциями в значительной мере повышают их точность и эффективность.

Составляющим препарата аллокин-альфа является аллоферон, представляющий собой циткиноподобный олигопептид (гистидил-глицил-валилсерил-глицил-гистидил-глицил-глутаминил-гистидил-глицил-валил-гистидил-глицин). По характеру фармакологического действия наиболее сходен с интерфероном альфа. Аллоферон является эффективным индуктором синтеза эндогенных интерфе-

ронов и активатором распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток натуральными (естественными) киллерами (НК), нейтрофилами и другими эффекторными системами естественного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Применение аллокина-альфа улучшает распознавание пораженных клеток и позволяет подавить очаги репликации вируса. В отличие от известных индукторов ИФН, аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим ИФН- α лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген.

Пациентам обеих групп проведено оториноларингологическое исследование с видеофибрларингоскопией, типирование ДНК ВПЧ и количественное исследование вируса методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с определением вирусной нагрузки ВПЧ-генотипов исходно до начала курса лечения, через три, шесть месяцев и год после окончания курса лечения.

ПЦР диагностика является одним из наиболее современных и совершенных лабораторных диагностических методов, позволяющий специфично выявлять ДНК единичных клеток возбудителей инфекционных заболеваний в образце.

Период наблюдения за больными состоял из времени пребывания больных в стационаре (примерно 1 неделя) и последующего амбулаторного наблюдения после выписки из стационара в течение двух лет.

По первым полученным результатам (срок наблюдения 9 месяцев) выявлено, что у пациентов первой группы увеличился межрецидивный период и уменьшилась частота рецидивов.

У пациентов 1 группы увеличился период ремиссии в среднем до 9 ± 1 месяцев. У 5 пациентов (20%) наблюдались рецидивы.

Среди пациентов 2-ой группы период ремиссии составлял 4 ± 1 месяцев. У 15 пациентов (60%) данной группы за наблюдаемый период выявлены рецидивы.

По данным результатов исследования слюны и материала методом ПЦР уменьшилась активность вируса ВПЧ 6 и 11 типа у 20 пациентов (80%), получавших комбинированное лечение.

Заключение. Полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности комбинированного лечения больных папилломатозом гортани, требуют продолжения исследования, дальнейшего наблюдения и накопления фактического материала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола / Ю. Л. Солдатский [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2006. – № 1. – С. 46–48.
2. Ашуров З. М., Зенгер В. Г. Респираторный папилломатоз у детей. – М.: Медиа-сфера, 2004. – 208 с.
3. Заболотный Д. И., Самбур М. Б. Использование противовирусной вакцины в профилактике рецидивов папилломатоза гортани / Мат. III Петербургского форума оториноларингологов России. – СПб., 2014. – С. 317.
4. Папилломатоз нижних дыхательных путей у детей / Ю. Л. Солдатский [и др.] // Вестн. оторинолар. – 2005. – № 5. – С. 20–25.
5. Свистушкин В. М., Мустафаев Д. М. Папилломатоз гортани: современное состояние проблемы // Вестн. оторинолар. – 2013. – № 2. – С. 79–85.
6. A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report / K. McMillan [et al.] // Laryngoscope. – 1998. – Vol. 108, N 7. – P. 968–972.
7. A new laser treatment for vocal cord papilloma 585-nm pulsed dye / T. A. Valdez [et al.] // Otolaryngol. Head. Neck Surg. – 2001. – Vol. 124, N 4. – P. 421–425.
8. Chadha N. K., James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12. – N 12. – CD005053.
9. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // J. S. McMurray [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. – 2008. – Vol. 117, N 7. – P. 477–483.
10. Clinical Trial of Photodynamic Therapy With Meso-Tetra (Hydroxyphenyl) Chlorin for Respiratory Papillomatosis / Mark J Shikowitz. [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005. – Vol. 131. – P. 99–105.
11. Coblation treatment for laryngeal papilloma in adult / C. P. She [et al.] // Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. – 2011. – Vol. 46, N 4. – P. 336–338.
12. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis / M.J. Silverberg [et al.] // Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 101, N 4. – P. 645–652.
13. Constitutive overexpression of the oncogene Rac1 in the airway of recurrent respiratory papillomatosis patients is a targetable host-susceptibility factor / A. V. Lucs [et al.] // Mol Med. – 2012. – Vol. 30, N 18. – P. 244–249.
14. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis / C. S Derkay [et al.] // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, N 3. – P. 705–712.
15. Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111, N 1. – P. 57–69.
16. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review // Laryngoscope. – 2008. – Vol. 118, N 7. – P. 1236–1247.
17. Efficacy of DHE-photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results / M. J Shikowitz [et al.] // Laryngoscope. – 1998. – Vol. 108, N 7. – P. 962–967.
18. Efficacy of treating children with anterior commissure and true vocal fold respiratory papilloma with the 585-nm pulsed-dye laser / Hartnick C. J [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2007. – Vol. 133, N 2. – P. 127–130.
19. El-Bitar M. A., Zalzal G. H. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 128, N 4. – P. 425–428.



20. Epidemiological Aspects of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Population-Based Study // OmlandTurid [et al.] // *Laryngoscope*. – 2012. – Vol. 122. – P. 1595–1599.
21. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas / Wu R. [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2005. – Vol. 11, N 17. – P. 6155–6161.
22. Experience with recurrent respiratory papillomatosis in a developing country: impact of tracheostomy / F. T. Orji [et al.] // *World J Surg*. – 2013. – Vol. 37. – N 2. – P. 339–343.
23. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis / D. R. Sidell [et al.] // *Ann OtolRhinolLaryngol*. – 2014. – Vol. 123, N 3. – P. 214–221.
24. HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial / C. S Derkey [et al.]. – *Ann OtolRhinolLaryngol*. – 2005. – Vol. 114, N 9. – P. 730–737.
25. Juvenile laryngeal papillomatosis – immunisation with the polyvalent vaccine gardasil /G. Förster [et al.] // *Laryngorhinootologie*. – 2008. – Vol. 87, N 11. – P. 796–799.
26. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children /J. S. Hermann [et al.] // *Rev Assoc Med Bras*. – 2012. – Vol. 58, N 2. – P. 204–208.
27. Lindeberg H., Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984 // *ClinOtolaryngol Allied Sci*. – 1990. – N 15. – P. 125–131.
28. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study / S. M. Zeitels [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2011. – Vol. 120, N 10. – P. 627–634.
29. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1 / B. G. Leventhal [et al.] // *Papilloma Study Group. N Engl J Med*. – 1991. – Vol. 325, N 9. – P. 613–617.
30. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia / S. M. Zeitels [et al.] // *Ann OtolRhinolLaryngol*. – 2006. – Vol. 115, N 9. – P. 679–685.
31. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors / F. L. Rimell [et al.] // *Laryngoscope*. – 1997. – Vol. 107, N 7. – P. 915–918.
32. Photodynamic therapy of cottontail rabbit papillomavirus-induced papillomas in a severe combined immunodeficient mouse xenograft system / R. G. Lee [et al.] // *Laryngoscope*. – 2010. – Vol. 120, N 3. – P. 618–624.
33. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis / R. C. McGlennen [et al.] // *Head Neck*. – 1993. – Vol. 15, N 6. – P. 504–513.
34. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients / C. M. Carvalho [et al.] // *Acta Otolaryngol*. – 2009. – Vol. 129, N 4. – P. 462–470.
35. Psaltis A., Carney A.S. The use of radiofrequency ablation in the treatment of tracheal papillomatosis: A case report // *Australian Journal of Otolaryngology*. – 2003. – Vol. 6, N 2. – P. 86–88.
36. Rachmanidou A., Modayil P. C. Coblation resection of paediatric laryngeal papilloma // *Journal of Laryngology and Otology*. – 2011. – Vol. 125, N 8. – P. 873–876.
37. Radiofrequency ablation (coblation): A promising new technique for laryngeal papillomata /M.S. Timms [et al.] // *Journal of Laryngology and Otology*. – 2007. – Vol. 121, N 1. – P. 28–30.
38. Radiofrequency coblation for treatment of advanced laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis / A. S. Carney [et al.] // *Journal of Laryngology and Otology*. – 2010. – Vol. 124, N 5. – P. 510–514.
39. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination / P. Mudry [et al.] // *Arch Dis Child*. – 2011. – Vol. 96, N 5. – P. 476–477.
40. Recurrent respiratory papillomatosis / H. K. Kashima [et al.] // *Obstet Gynecol Clin North Am*. – 1996. – Vol. 23, N 3. – P. 699–706.
41. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papillomaviral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population /B. J. Wiatrak [et al.] // *Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114, N 11. – Pt. 2. Suppl. 104. – P. 1–23.
42. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy / Limsukon A [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136, N 3. – P. 924–926.
43. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis / K. V. Shah [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 1998. – Vol. 17, N 5. – P. 372–376.
44. Rosen C. A., Bryson P. C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results / J. Voice. – 2004. – Vol. 18, N 2. – P. 248–253.
45. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis / S. R. Best [et al.] // *Ann. Otol.Rhinol.Laryngol*. – 2012. – Vol. 121, N 9. – P. 587–593.
46. Sen G. C. Mechanism of interferon action: progress toward its understanding / *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. – 1982. Vol. 27. – P. 105–156.
47. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis / M.A. Avelino [et al.] // *Braz J Otorhinolaryngol*. – 2013. – Vol. 79, N 5. – P. 636–642.
48. The Cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis / D. Bishai [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2000. – Vol. 126, N 8. – P. 935–939.
49. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis / Donne A. J. [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2010. – Vol. 74, N 1. – P. 7–14.



50. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study / R. Bell [et al.] // *Am J Otolaryngol.* – 1988. – Vol. 9, N 4. – P. 161–164.
51. Tracheotomy in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the Children's Hospital of Pittsburgh experience / A. M. Shapiro [et al.] // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1996. – Vol. 105, N 1. – P. 1–5.
52. Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas / R. Wu [et al.] // *Mol Med.* – 2007. – Vol. 13, N 3–4. – P. 143–150.
53. Use of Lasers in Laryngeal Surgery / Yan Yan [et al.] // *J Voice.* – 2010. – Vol. 24, N 1. – P. 102–109.

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы – канд. мед. наук, ст. н. с. отделения оториноларингологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Россия. 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, тел. 8 (495) 631-08-01; 8 (926) 564-35-93. e-mail: mjavanshir@mail.ru

Волкова Карина Борисовна – аспирант Первого Московского ГМУ имени И. М. Сеченова. Россия. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. 8-916-839-39-39, e-mail: karina-volkova@bk.ru

Евграфов Павел Геннадьевич – сотрудник Первого Московского ГМУ имени И. М. Сеченова. Россия. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел. 8-967-292-12-23, e-mail: gembov@gmail.com

References

1. Analiz effektivnosti protivorechidivnoy terapii uvenilnogo respiratornogo papillomatoza pri pomoshi indinola / U.L. Soldatskiy [et al.]. *Vestnik otorinolaringologii*, 2006, N 1, pp. 46–48.
2. Ashurov Z. M., Zenger V. G. Respiratorniy papillomatoz u detey. M.:Media-sphera, 2004, 208 p.
3. Zabolotniy D. I., Sambur M. B. Ispolzovanie protivovirusnoy vakchini v profilaktike rechidivov papillomatoza gortani. Materiali III Peterburgskogo foruma otorinolaringologov Rossii. Sankt-Peterburg, 2014, p. 317.
4. Papillomatoz nijnix otdelov dixatelnix putey u detey U. L. Soldatskiy [et al.]. *Vestnik otorinolaringologii*, 2005, N 5, pp. 20–25.
5. Svistushkin V. M., Mustafaev D. M. Papillomatoz gortani: sovremennoe sostoyanie problem. *Vestnik otorinolaringologii*, 2013, N 2, pp. 79285.
6. A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. K. McMillan [et al.]. *Laryngoscope*, 1998, vol. 108, N 7, pp. 968–972.
7. A new laser treatment for vocal cord papilloma 585-nm pulsed dye. T. A. Valdez [et al.]. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2001, vol. 124, N 4, pp. 421–425.
8. Chadha N. K., James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2012 Dec 12. N 12, CD005053.
9. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J. S. McMurray [et al.]. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2008, Vol. 117, N 7, pp. 477–483.
10. Clinical Trial of Photodynamic Therapy With Meso-Tetra (Hydroxyphenyl) Chlorin for Respiratory Papillomatosis / Mark J Shikowitz. [et al.]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2005, vol. 131, pp. 99–105.
11. Coblation treatment for laryngeal papilloma in adult. C. P. She [et al.]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2011, vol. 46, N 4, pp. 336–338.
12. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. M. J. Silverberg [et al.]. *Obstet Gynecol.*, 2003, vol. 101, N 4, pp. 645–652.
13. Constitutive overexpression of the oncogene Rac1 in the airway of recurrent respiratory papillomatosis patients is a targetable host-susceptibility factor. A. V. Lucs [et al.]. *Mol Med.*, 2012, vol. 30, N 18, pp. 244–249.
14. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. C. S Derkay [et al.]. *Laryngoscope*, 2013, vol. 123, N 3, pp. 705–712.
15. Derkay C. S. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*, 2001, vol. 111, N 1, pp. 57–69.
16. Derkay C. S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*, 2008, vol. 118, N 7, pp. 1236–1247.
17. Efficacy of DHE-photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. M. J. Shikowitz [et al.]. *Laryngoscope*, 1998, vol. 108, N 7, pp. 962–967.
18. Efficacy of treating children with anterior commissure and true vocal fold respiratory papilloma with the 585-nm pulsed-dye laser. Hartnick C. J [et al.]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2007, vol. 133, N 2, pp. 127–130.
19. El-Bitar M. A., Zalzal G. H. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2002, vol. 128, N 4, pp. 425–428.
20. Epidemiological Aspects of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Population-Based Study. Omland Turid [et al.]. *Laryngoscope*, 2012, vol. 122, pp. 1595–1599.
21. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. Wu R. [et al.]. *Clin Cancer Res.*, 2005, vol. 11, N 17, pp. 6155–6161.
22. Experience with recurrent respiratory papillomatosis in a developing country: impact of tracheostomy. F. T. Orji [et al.]. *World J Surg.*, 2013, vol. 37, N 2, pp. 339–343.
23. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. D. R. Sidell [et al.]. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2014, vol. 123, N 3, pp. 214–221.
24. HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial. C. S Derkay [et al.]. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2005, vol. 114, N 9, pp. 730–737.
25. Juvenile laryngeal papillomatosis – immunisation with the polyvalent vaccine gardasil / G. Förster [et al.]. *Laryngorhinootologie*, 2008, vol. 87, N 11, pp. 796–799.
26. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. J. S. Hermann [et al.]. *Rev Assoc Med Bras.*, 2012, vol. 58, N 2, pp. 204–208.
27. Lindeberg H., Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984. *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, 1990, N 15, pp. 125–131.
28. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. S. M. Zeitels [et al.]. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 2011, vol. 120, N 10, pp. 627–634.



29. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1. B. G. Leventhal [et al.]. Papilloma Study Group. *N Engl J Med.*, 1991, vol. 325, N 9, pp. 613–617.
30. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. S. M. Zeitels [et al.]. *Ann OtolRhinolLaryngol.*, 2006, vol. 115, N 9, pp. 679–685.
31. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. F. L. Rimell [et al.]. *Laryngoscope*, 1997, vol. 107, N 7, pp. 915–918.
32. Photodynamic therapy of cottontail rabbit papillomavirus-induced papillomas in a severe combined immunodeficient mouse xenograft system. R. G. Lee [et al.]. *Laryngoscope*, 2010, vol. 120, N 3, pp. 618–624.
33. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. R. C. McGlennen [et al.]. *Head Neck.*, 1993, vol. 15, N 6, pp. 504–513.
34. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients. C. M. Carvalho [et al.]. *Acta Otolaryngol.*, 2009, vol. 129, N 4, pp. 462–470.
35. Psaltis A., Carney A.S. The use of radiofrequency ablation in the treatment of tracheal papillomatosis: A case report. *Australian Journal of Otolaryngology*, 2003, vol. 6, N 2, pp. 86–88.
36. Rachmanidou A., Modayil P.C. Coblation resection of paediatric laryngeal papilloma. *Journal of Laryngology and Otology*, 2011, vol. 125, N 8, pp. 873–876.
37. Radiofrequency ablation (coblation): A promising new technique for laryngeal papillomata. M. S. Timms [et al.]. *Journal of Laryngology and Otology*, 2007, vol. 121, N 1, pp. 28–30.
38. Radiofrequency coblation for treatment of advanced laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis. A. S. Carney [et al.]. *Journal of Laryngology and Otology*, 2010, vol. 124, N 5, pp. 510–514.
39. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. P. Mudry [et al.]. *Arch Dis Child*, 2011, vol. 96, N 5, pp. 476–477.
40. Recurrent respiratory papillomatosis. H. K. Kashima [et al.]. *Obstet Gynecol Clin North Am.*, 1996, vol. 23, N 3, pp. 699–706.
41. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papillomaviral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. B. J. Wiatrak [et al.]. *Laryngoscope*, 2004, vol. 114, N 11, pt. 2, suppl. 104, pp. 1–23.
42. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. Limsukon A [et al.]. *Chest*, 2009, vol. 136, N 3, pp. 924–926.
43. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. K. V. Shah [et al.]. *Pediatr Infect Dis J.*, 1998, vol. 17, N 5, pp. 372–376.
44. Rosen C. A., Bryson P. C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *Voice*, 2004, vol. 18, N 2, pp. 248–253.
45. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. S. R. Best [et al.]. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 2012, vol. 121, N 9, pp. 587–593.
46. Sen G.C. Mechanism of interferon action: progress toward its understanding. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.*, 1982, vol. 27, pp. 105–156.
47. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. M. A. Avelino [et al.]. *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2013, vol. 79, N 5, pp. 636–642.
48. The Cost of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. D. Bishai [et al.]. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2000, vol. 126, N 8, pp. 935–939.
49. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. A. J. Donne [et al.]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*, 2010, vol. 74, N 1, pp. 7–14.
50. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. R. Bell [et al.]. *Am J Otolaryngol.*, 1988, vol. 9, N 4, pp. 161–164.
51. Tracheotomy in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the Children's Hospital of Pittsburgh experience. A. M. Shapiro [et al.]. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 1996, vol. 105, N 1, pp. 1–5.
52. Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas. R. Wu [et al.]. *Mol Med.*, 2007, vol. 13, N 3–4, pp. 143–150.
53. Use of Lasers in Laryngeal Surgery. Yan Yan [et al.]. *Voice*, 2010, vol. 24, N 1, pp. 102–109.

Мустафаев Джаваншир Мамед оглы – канд. мед. наук, ст. н. с. отделения оториноларингологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Россия. 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, тел. 8 (495) 631-08-01; 8 (926) 564-35-93. e-mail: mjavanshir@mail.ru

Волкова Карина Борисовна – аспирант Первого Московского ГМУ имени И. М. Сеченова. Россия. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел. 8-916-839-39-39, e-mail: karina-volkova@bk.ru

Евграфов Павел Геннадьевич – сотрудник Первого Московского ГМУ имени И. М. Сеченова. Россия. 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, тел. 8-967-292-12-23, e-mail: gembov@gmail.com