

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
оториноларинголог Департамента
здравоохранения города Москвы,
профессор, д.м.н., член-корр. РАН

 А.И. Крюков

«01» АВГУСТА 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 17



«15» АВГУСТА 2025 г.

**Профилактика и снижение количества рецидивов
рецидивирующего папилломатоза гортани**

Методические рекомендации № 122

Москва - 2025

УДК: 616.22-006 / 616.22-089
ББК-56.8
К68

Учреждение разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Составители: Член-корр. РАН, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. А.И. Крюков, Заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф. Н.Л. Кунельская, к.м.н. С.Г. Романенко, к.м.н. Д.И. Курбанова, к.м.н. О.Г. Павлихин, к.м.н. О.В. Елисеев, к.м.н. Е.В. Лесогорова, к.м.н. М.Г. Тимофеева, Е.А. Теплых, Е.Н. Красильникова, Е.А. Сафьянникова, В.А. Землянов.

Рецензенты: Лейзерман Михаил Григорьевич – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, врач-оториноларинголог «Клиника уха, горла и носа»;

Мирошниченко Нина Александровна - д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Профилактика и снижение количества рецидивов рецидивирующего папилломатоза гортани: /Методические рекомендации/ составители Крюков А.И. [и др.]. – М.: ГБУЗ НИКИО им. Л. И. Свержевского ДЗМ, 2025 – 34с.

Предназначение:

В методических рекомендациях определены современные подходы к профилактике рецидивов рецидивирующего респираторного папилломатоза гортани. Описаны методы комплексного лечения, включающие хирургические и медикаментозные подходы. Представлены алгоритмы ведения пациентов с различными степенями заболевания. Разобраны критерии оценки эффективности профилактических мероприятий и долгосрочного мониторинга. Методические рекомендации рассчитаны на врачей – оториноларингологов, онкологов, педиатров, врачей общей практики.

Методические рекомендации разработаны в ходе выполнения научно-исследовательской работы «Повышение эффективности диагностики и лечения заболеваний гортани органической и функциональной этиологии, в том числе предраковых и постковидных, за счет разработки инновационных лечебно-диагностических алгоритмов, основанных на мультидисциплинарном подходе, комплексном использовании эндоскопических и лучевых методов исследований, биологической обратной связи и фотодинамической терапии, что ведет к сокращению сроков восстановления голоса и сроков нетрудоспособности пациентов с дисфонией различного генеза».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения Правительства Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025
© ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, 2025
© Коллектив авторов, 2025

Оглавление

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ	6
КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ	8
КЛАССИФИКАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА .	9
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ	10
Бальная оценка распространённости РРП по Н.Kashimas	13
Шкала Derkay	13
Методика подсчета скорости роста папиллом по Abramson A.L.....	14
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ	14
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ	19
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ	20
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ	20
Интерферонотерапия.....	21
Противовирусная терапия	22
Индол-3-карбинол	22
Бевацизумаб	23
Противоопухолевые препараты.....	23
Вакцинация	23
ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ	24
АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ	25
МОНИТОРИНГ И ДОЛГОСРОЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	25
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ	26
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	27
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	29

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15.05.2012 № 543н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 905н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «оториноларингология»».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применены следующие термины с соответствующими определениями:

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) – доброкачественное заболевание дыхательных путей, характеризующееся образованием множественных папиллом, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), преимущественно типов 6 и 11, с характерной склонностью к рецидивированию после удаления.

Ювенильный РРП – форма заболевания, манифестирующая в детском возрасте (до 18 лет), характеризующаяся более агрессивным течением и высокой частотой рецидивирования.

Профилактика рецидивов – комплекс мероприятий, направленных на предотвращение повторного роста папиллом после их хирургического удаления.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

РРП – рецидивирующий респираторный папилломатоз

ВПЧ – вирус папилломы человека

ИФН – интерферон

ПЦР – полимеразная цепная реакция

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ИП - индекс папиллом

ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующий респираторный папилломатоз (РРП) - доброкачественное образование гортани вирусной этиологии. Особенностью заболевания является частое рецидивирование, которое требует повторных хирургических вмешательств. Кроме этого, РРП является факультативным предраком гортани. Заболевание характеризуется образованием доброкачественных папиллом в дыхательных путях, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ), преимущественно типов 6 и 11. [1]. Заболевание может возникать в детском, среднем или в пожилом возрасте. РРП имеет возрастные особенности. Ювенильная форма РРП характеризуется агрессивным течением: широкой распространенностью папиллом в дыхательных путях до стенозирования просвета верхних дыхательных путей, частым рецидивированием после хирургического удаления и имеет повышенный риск малигнизации. [2]

Заболеваемость РРП зависит от географических зон. Сведений о распространенности РРП в разных странах немного. Например, в США РРП составляет 4,3 случая на 100 000 детей и 1,8 случая на 100 000 взрослых. [3]. По нашим данным в Москве частота встречаемости РРП составляет 5,8 на 100 000 взрослого населения.

Основной способ лечения РРП – хирургический. Применяются также методы адьювантной терапии. Единого стандартного протокола лечения РРП не существует, эффективность адьювантной терапии - дискуссионна. Все это обуславливает актуальность научно-клинической разработки темы профилактики и лечения РРП.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

РРП вызывается вирусом семейства Papillomaviridae. У пациентов с РРП чаще диагностируется ВПЧ типов 6 и 11 (низкого онкогенного риска), реже – 16 и 18 типы (высокого онкогенного риска). [4]. Встречается

коинфицирование ВПЧ, вирусом простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусом и вирусом Эпштейн – Барра.

Патогенез РРП связан с нарушением процессов клеточной дифференцировки и апоптоза в многослойном плоскоклеточном эпителии дыхательных путей. Вирусные белки Е6 и Е7 взаимодействуют с клеточными белками р53 и Rb, соответственно, что приводит к нарушению контроля клеточного цикла и избыточной пролиферации эпителиальных клеток [5].

Взгляды исследователей на изменение интерферонового статуса при РРП различны. Чаще всего указывается на снижение уровней иммуноглобулинов классов А и G, уменьшение относительного количества Т-лимфоцитов, угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов периферической крови.

В патогенезе заболевания определенная роль отводится концентрации эстрадиола и его метаболитов [6, 7], этим обуславливается применяемое в практике медикаментозное воздействие на обмен метаболитов эстрогенов в терапии папилломатоза гортани [8, 9].

Папилломы при РРП возникают в анатомических зонах, где происходит переход реснитчатого эпителия в плоский: преддверие гортани, носоглоточная поверхность мягкого неба, средняя зона гортанной поверхности надгортанника, верхний и нижний края желудочка гортани, нижняя поверхность голосовых складок, карина и бронхиальные шпоры [8]. При наличии трахеостомы папилломы распространяются в области трахеостомы, в средней трети грудного отдела трахеи, достаточно быстро распространяются в легкие, что неизбежно приводит к летальному исходу [8].

Удалить все участки слизистой оболочки, зараженные ВПЧ, невозможно, так как вирус персистирует в базальных слоях эпителия даже после полного удаления видимых папиллом. ДНК вируса обнаруживается в неповрежденных ранее слоях эпителия даже в периоды длительной ремиссии. [10] Рецидивы заболевания непредсказуемы и индивидуальны.

Спонтанная ремиссия наблюдается приблизительно в 25–30% случаев [11]. Важную роль в патогенезе РРП играет состояние местного и системного иммунитета, особенно клеточного звена иммунной системы [12].

Исходя из понимания этиологии и патогенеза заболевания можно сформулировать основные факторы высокого риска рецидивирования:

- Ранний возраст манифестации (до 3 лет)
- Множественное поражение дыхательных путей
- Инфицирование ВПЧ типов 11 и 16
- Распространение папиллом в трахею и легкие
- Иммунодефицитные состояния
- Наличие факторов, вызывающих травму эпителия голосовых складок: гастроэзофагеальный рефлюкс и курение, частые хирургические вмешательства, повторные воспалительные процессы в гортани, воздействие вредных профессиональных факторов (газы, повышенная температура, вдыхание ядовитых веществ).

- Беременность

Прогностически неблагоприятные признаки РРП:

- Потребность в хирургическом лечении более 4 раз в год
- Распространение процесса за пределы гортани
- Трахеостомия
- Выявление ВПЧ высокого онкогенного риска
- Гистологические признаки дисплазии эпителия дыхательных путей

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

РРП классифицируется на две основные формы в зависимости от возраста манифестации заболевания:

Ювенильный РРП манифестирует в возрасте до 5–7 лет, Средний интервал между операциями составляет 6–12 месяцев. Как происходит

инфицирование доподлинно неизвестно. Считается, что этому способствует перинатальная передача от матери [13].

У взрослых РРП обычно манифестирует в возрасте 20–40 лет, протекает менее агрессивно, часто ограничивается поражением слизистой оболочки гортани. Интервал между рецидивами составляет 12-24 месяца [14]. Но может впервые появиться и в более взрослом возрасте, у пожилых пациентов.

КЛАССИФИКАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА

Классификация РРП основана на особенностях клинического течения заболевания.

1) По «агрессивности» течения:

- Агрессивный РРП: 4 или более операций в год или более 10 операций за весь период наблюдения, и/или распространение папиллом на подголосовой отдел.
- Неагрессивный РРП

2) По частоте рецидивов:

- Редко рецидивирующий: рецидивы возникают не ежегодно.
- Часто рецидивирующий: 1–3 раза в год.
- Очень часто рецидивирующий: почти ежемесячно или чаще.

3) По локализации поражения слизистой оболочки дыхательных путей:

- папилломатоз полости носа;
- папилломатоз глотки;
- папилломатоз гортани;
- папилломатоз трахеи;
- папилломатоз бронхов;
- папилломатоз лёгких.

4) По распространённости процесса (классификация Д. Г. Чирешкина, 1971):

- Ограниченная форма: папилломы локализуются с одной стороны или в области передней комиссуры; закрытие голосовой щели — не более 1/3 (рис. 1, 4).
- Распространённая форма: папилломы с одной или обеих сторон с выходом за пределы внутреннего кольца гортани или расположение в передней комиссуре с закрытием голосовой щели примерно на 2/3 (рис. 2, 3, 5).
- Обтурирующая форма: выраженное затруднение дифференциации голосовой щели из-за обширного распространения папиллом или отсутствие просвета голосовой щели (рис.6).

Чаще всего (в 90% случаев) диагностируется распространенный редко рецидивирующий РРП с поражением голосового отдела гортани. Сочетанное поражение папилломатозом различных участков дыхательных путей диагностируется у 1% пациентов. [15] Распространение папиллом на трахею и главные бронхи наблюдаются в 2-29% наблюдений, а поражение паренхимы легкого — в 1-7% случаев. [16]

Основные симптомы заболевания – охриплость и нарушение дыхания.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Основной метод диагностики РРП - *микроларингоскопия*. Для РРП характерны следующие микроскопические признаки: образования сосочкового строения, розового или белого цвета, располагающиеся в разных отделах дыхательных путей на широком или узком основании, группами или покрывающие всю слизистую оболочку пораженных участков равномерно, могут суживать просвет гортани до стеноза. Подвижность элементов гортани сохранена, за исключением тех случаев, когда имеется рубцовый процесс в связи с неоднократными хирургическими вмешательствами. Опухоль напоминает «тутовую ягоду». Не вовлеченный в процесс эпителий

голосовых складок прозрачный, без признаков дисплазии, иногда с усиленным сосудистым рисунком линейного строения.



Рис. №1. Ограниченная форма папилломатоза гортани на правой голосовой складке. Просвет гортани не сужен. С усилением сосудистого рисунка линейного строения правой голосовой складки. (Фото из личного архива авторов)



Рис. №2. Распространенная форма папилломатоза гортани с локализацией папиллом на верхней поверхности правой голосовой складки в средней трети, на границе левой голосовой и вестибулярной складок в передней и средней трети и по нижне-медиальному краю левой и правой голосовых складок в передней и средней трети. Просвет гортани не сужен. Усилен сосудистый рисунок линейного строения в задней трети правой голосовой складки. (Фото из личного архива авторов)

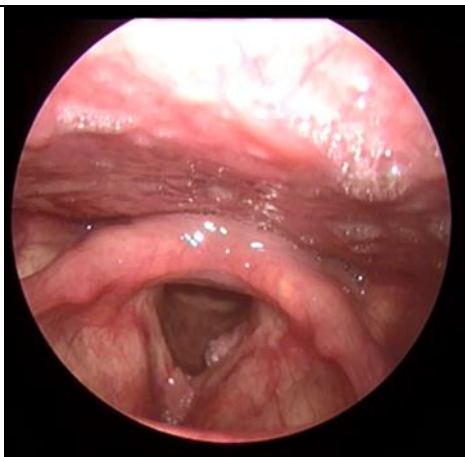


Рис. №3. Распространенная форма папилломатоза гортани с локализацией папиллом в комиссуре гортани и по нижне-медиальному краю левой голосовой складки в задней трети. Просвет гортани не сужен. (Фото из личного архива авторов)



Рис. №4. Локализованная форма папилломатоза гортани с локализацией папиллом в комиссуре гортани, синехия передней комиссуры гортани. Просвет гортани сужен на 1/3. (Фото из личного архива авторов)



Рис. №5. Распространенная форма папилломатоза гортани, мембрана комиссуры гортани, стеноз гортани 1 ст. (Фото из личного архива авторов)

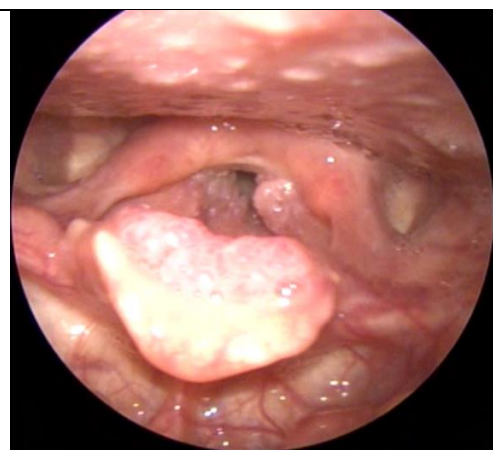


Рис. №6. Обтурирующая форма папилломатоза гортани. Стеноз гортани 2 ст. (Фото из личного архива авторов)

В детской практике требуется проведение фиброларингоскопии. [17]. При распространенной форме РРП рекомендуется эндоскопический контроль не реже 2 раз в год [18]; при агрессивном течении — чаще, каждые 2–3 месяца [19].

Для диагностики и мониторинга поражения трахеи и бронхов используется бронхоскопия и КТ органов грудной клетки каждые 6 месяцев при агрессивном течении РРП [20], некоторые авторы рекомендуют низкодозовую КТ при подтвержденном поражении нижних дыхательных путей 1 раз в год. [21].

ОЦЕНКА РРП ПО РАЗЛИЧНЫМ ШКАЛАМ

Бальная оценка распространенности РРП по Н. Kashimas

Для определения степени распространенности папилломатоза используется бальная система по Н. Kashimas 1985 года по формуле: $ИП = AS + SA + LE$.

- ИП - индекс папиллом
- AS – это 9 анатомических зон: надгортанник, черпалонадгортанные складки, вестибулярные складки, гортанные желудочки, голосовые складки, подскладковый отдел, трахеостома, трахея, карина, главные бронхи.
- SA – количество анатомических зон с поражением более 1/3 поверхности
- LE – количество анатомических зон с обтурацией просвета дыхательных путей более 1/3

По ИП оценивается тяжесть заболевания: 1-5 баллов – слабая степень тяжести, 6-11 – умеренная, более 12 – тяжелая.

Шкала Derkay

Для оценки тяжести РРП разработана шкала Derkay, 1998 г. [22]. Оценивается поражение 25 анатомических областей дыхательных путей по 4-балльной шкале (0 – отсутствие, 3 – тяжелое поражение). Оценка включает

две подшкалы: (1) анатомическая подшкала — суммирование баллов по фиксированному перечню анатомических участков дыхательного тракта (каждый участок оценивается в баллах от 0 до 3: 0 — нет очага; 1 — поверхностный; 2 — приподнятый; 3 — массивный), и (2) клиническая подшкала, включающая: качество голоса (0–2), наличие/выраженность стридора (0–2), срочность вмешательства (0–3), безопасность дыхательных путей (0–4). Сумма баллов анатомической и клинической подшкал формирует общий балл тяжести течения заболевания. В ряде протоколов указывается теоретический максимум 86 баллов (75 - за анатомическую и 11 - за клиническую подшкалу), что облегчает унификацию конечных точек в исследованиях.

Методика подсчета скорости роста папиллом по Abramson A.L.

Методика Abramson A.L., 1992 г. заключается в формировании суммарного «балла папилломы» при эндоскопическом осмотре и оценивает три компонента поражения:

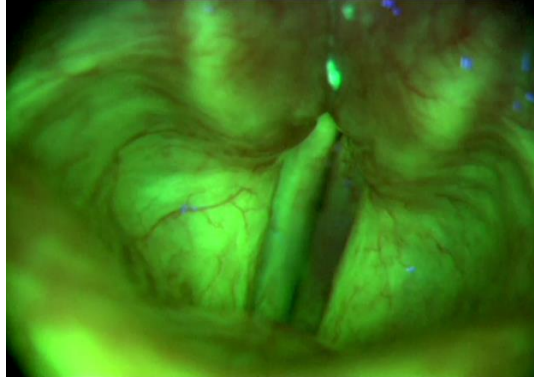
- (а) количество анатомических участков с папилломами;
- (б) площадь вовлечения;
- (в) степень обструкции просвета.

Эти компоненты суммируются в общий «балл папилломы». Скорость роста=суммарный балл папилломы/ Δt (дни), где дни - количество дней с момента предыдущей операции. Для оценки течения РРП берут среднюю скорость по нескольким последовательным интервалам. Порог $\geq 0,06$ балла/сут (или наличие трахеального распространения) трактуют как тяжёлое течение; $< 0,06$ без трахеального вовлечения — как лёгкое–умеренное. [23]

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

Дифференциальный диагноз РРП проводят с раком гортани. Для этого применяют эндоскопические методики с визуализацией сосудистого рисунка, включая *аутофлуоресцентную ларингоскопию*, при которой эпителий

предопухолевых и злокачественных поражений даёт свечение меньшей интенсивности по сравнению с нормальной слизистой; визуально такие зоны выглядят фиолетово-красными, синими или тёмно-фиолетовыми (рис. 7, 8).

	
Рис. №7. Гиперплазия левой голосовой складки при белом свете. (Фото из личного архива авторов)	Рис. №8. Гиперплазия левой голосовой складки при аутофлюоресценции. (Фото из личного архива авторов)

Узкоспектральная ларингоскопия с использованием системы IMAGE1 S™ Karl Storz — эндоскопическая цифровая платформа, которая использует алгоритмы специфической цветопередачи для спектральной декомпозиции изображения, сформированного HD-камерой, во всём видимом диапазоне; работает со стандартным источником света. Система поддерживает пять режимов визуализации — Clara, Clara+Chroma, Chroma, Spectra A и Spectra B, что позволяет детально оценивать как поверхностную, так и субэпителиальную сосудистую сеть и отчётливо отображать микрососудистый рисунок слизистой оболочки (рис. 9, 10).

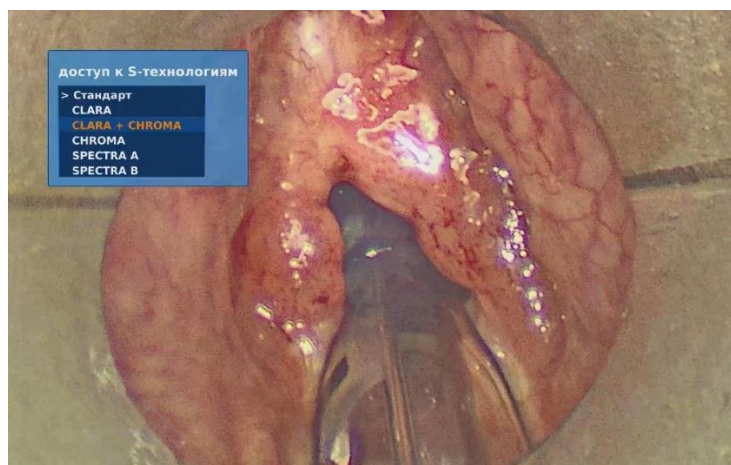


Рис. №9. Вид папилломы при CLARA+CHROMA, выражен микрососудистый рисунок, визуализируются зоны распространения (Фото из личного архива авторов)

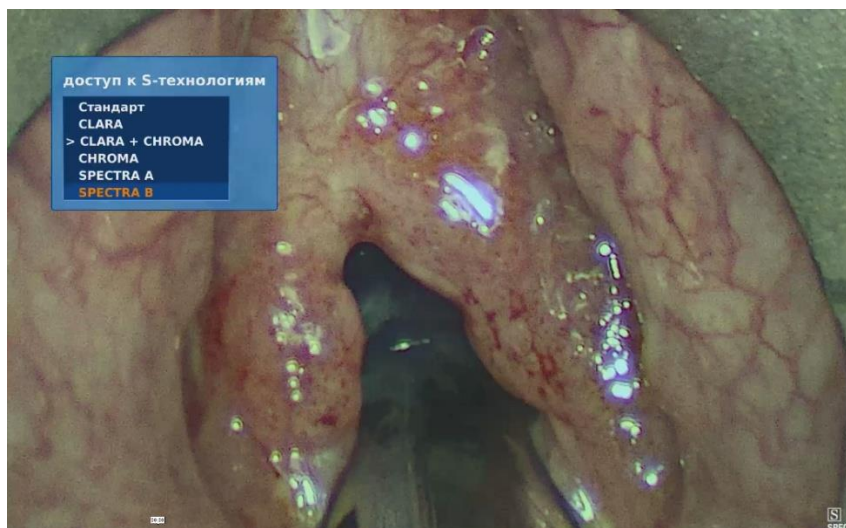


Рис. №10. Вид папилломы при Spectra B. (Фото из личного архива авторов)

Интраоперационно можно использовать усовершенствованную контактную эндоскопию, сочетающую классическую контактную эндоскопию с цифровой платформой IMAGE1 S™. Дистальный конец эндоскопа устанавливают непосредственно на поверхность слизистой оболочки голосовой складки.

При РРП отмечается выраженная перестройка сосудистого русла: сосуды становятся извитыми, нередко приобретают характерную

«шпилечную» форму (в виде «петель» или «булавочных головок»); часть капиллярных петель демонстрирует древовидное разветвление (**рис. 11**).

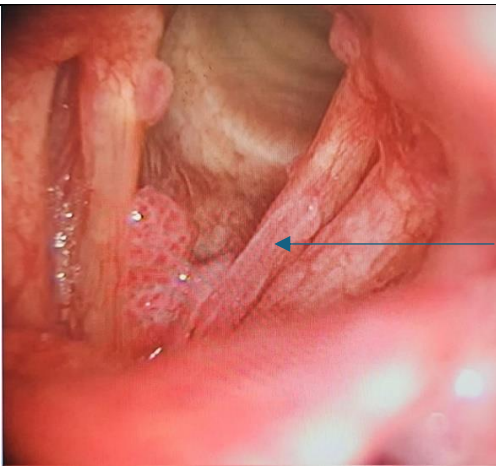
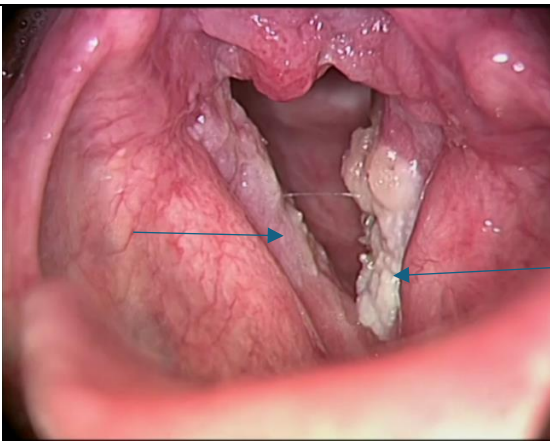


Рис. №11. Усовершенствованная контактная эндоскопия папилломы голосовой складки. (Фото из личного архива авторов.)

Признаки малигнизации папиллом в гортани при микроларингоскопии:

- Атипия сосудистого рисунка: изменение калибра и формы сосудов, их деформация, хаотичное расположение и выраженная извитость.
- Инфильтративный рост.
- Изъязвление поверхности образования.
- Наличие кератоза.
- Белая окраска папиллом у молодых пациентов.
- Нарушение подвижности голосовых складок при отсутствии рубцового процесса.

РРП может сочетаться с гиперпластическим ларингитом. В этих случаях при микроларингоскопии кроме характерного вида папиллом видны участки гиперплазии, лейкоплакии, гиперкератоз (**рис. 12, 13**).

	
Рис. №12. Распространенный папилломатоз гортани в сочетании с гиперпластическим ларингитом: участок лейкоплакии на левой голосовой складке. (Фото из личного архива авторов)	Рис. №13. Распространенный папилломатоз гортани в сочетании с гиперпластическим ларингитом: участок гиперкератоза на левой и правой голосовой складке. (Фото из личного архива авторов)

Гистологическое исследование является основным методом дифференциальной диагностики РРП и рака гортани. Характерными признаками являются акантоз, гиперкератоз, койлоцитоз. [24]. При выявлении очагов дисплазии наряду с характерными признаками папилломатоза проводят отдельно гистологическое исследование всего удаленного материала.

Для *определения типа ВПЧ* используется молекулярно-биологические методы - *ПЦР-диагностику*. [25].

Исследование иммунного статуса больных РРП необходимо проводить 1 раз в 6-12 мес., особенно при планировании интерферонотерапии (ИФН-терапии). Целесообразно определение титра нейтрализующих антител к рекомбинантным ИФН (иммуноглобулины класса G) и снижающим их активность при помощи реакции нейтрализации антивирусной активности альфа-ИФН.

Лучевые методы диагностики применяются при подозрении на распространение процесса в нижележащие дыхательные пути и для дифференциальной диагностики с раком гортани. КТ шеи и грудной клетки позволяет оценить протяженность поражения и степень обструкции дыхательных путей, КТ с контрастом позволяет дифференцировать злокачественный процесс в гортани. Используется также и МРТ.

Для оценки качества голоса используют анкеты - Pediatric Voice Outcome Survey (PVOS) для детей и Voice Handicap Index (VHI) для взрослых, определение времени максимальной фонации, нагрузочные тесты и акустический компьютерный анализ голосовой функции. Акустический анализ голоса включает измерение основных акустических параметров: основной частоты (F0), Dgitter, Shimmer, соотношения гармоника/шум (HNR). Определение индивидуальных особенностей фонации пациента помогает избежать нарушение голоса в послеоперационном периоде, а также - предотвратить осложнение воспалительного процесса и улучшить качество голоса пациента. Встречается нормальный, гипертонусный и гипотонусный типы фонации.

Для диагностики степени дыхательных нарушений при стенозе гортани на фоне РРП используют *спирометрию*. Диагностика обструкции ВДП определяется по соотношению скоростных параметров на уровне 50% ФЖЕЛ при вдохе (МОС50вд) и выдохе (МОС50), которое у здоровых людей не превышает 1,0.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Цель операции – максимально полное удаление папиллом с сохранением здоровых тканей и минимизацией риска рубцевания.

При этом применяется СО₂-лазерная хирургия, холодноплазменная коагуляция и операция по Клейнзассеру холодными инструментами под контролем эндоскопа или операционного микроскопа. Золотым стандартом хирургического лечения РРП считается СО₂-лазерная хирургия. [26, 27]. Для

контроля за полным удалением папиллом можно интраоперационно использовать усовершенствованную контактную эндоскопию.

После удаления папиллом в гортани допустимо использовать поверхностную лазерную обработку лучом фотоангиолитического лазера (PDL 585/595 нм и КТР 532 нм). Такое воздействие позволяет селективно коагулировать микрососуды папилломы, при этом щадить эпителий и поверхностный слой собственной пластинки. [28]

С 1986 года для лечения папилломатоза гортани стали применять фотодинамическую терапию (адьювант). [29]. Метод основан на разрушении лазерным облучением опухолевых клеток, которые накопили фотосенсибилизатор. [30] В качестве фотосенсибилизатора используют различные препараты: 5-аминолевулиновую кислоту, темопорфин и м-тетрагидроксифенилхлорин, эфир дигематопорфирина (porfimer sodium), хлорины, тексафирины, пурпурины и фталоцианины [31]. Однако, достоверных сведений об эффективности фотодинамической терапии на сегодняшний день не получено. [32]

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РРП

В первые 3-7 дней после операции пациента просят соблюдать голосовой покой. В качестве противовоспалительного лечения используют ингаляции через небулайзер: раствор бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония – 3-4 мл смешать с 0,5 мл дексаметазона, на спокойном дыхании через рот в течение 10 минут 2 раза в день в течение 7-10 дней. При подтверждении диагноза ГЭРБ назначается антирефлюксная терапия.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

Показаниями к адьювантной терапии многие авторы считают: необходимость в 4 и более вмешательствах в год; распространение разрастаний в подскладковый отдел; дыхательные нарушения,

обусловленные быстрым рецидивированием папиллом. [33] Есть мнение, что адыювантная терапия показана всем пациентам с диагностированным РРП.

Интерферонотерапия.

Механизм действия основан на противовирусном и иммуномодулирующем эффектах интерферонов [34].

Рекомендуемые схемы интерферонотерапии:

- Инъекционные рекомбинантные препараты ИФН назначают из расчета 100-150 тыс. МЕ/кг массы тела внутримышечно 1 раз в сутки 3 раза в неделю до момента остановки роста папиллом в течение 6 месяцев.
- Рекомбинантный интерферон- $\alpha 2$ в виде ректальных свечей: первые 10 дней - по 1 свече 2 раза в день, затем - по 1 свече 3 раза в неделю. Длительность применения зависит от клинического эффекта.
- Ингаляционный IFN- α применяется по 1 млн МЕ, растворенного в 5 мл 0,9% NaCl на спокойном дыхании через рот 1 раз в сутки в течение 10-15 дней.

Противопоказаниями к интерферонотерапии являются: тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые психические расстройства, аутоиммунные заболевания, беременность.

Индукторы интерферона могут использоваться как альтернатива экзогенным интерферонам. Чаще всего при этом используют Циклоферон, который является низкомолекулярным индуктором интерферона, обладает прямым противовирусным действием, подавляя репродукцию вируса на ранних сроках (1-5 сут.) инфекционного процесса, снижая вирулентность вирусного потомства; иммуномодулирующим эффектом, повышая неспецифическую резистентность организма в отношении вирусных и бактериальных инфекций, а также обладает противовоспалительной активностью. Циклоферон применяется по схеме: 2,0 мл 12,5% раствора в 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23 сутки и далее 1 инъекции 1 раз в 10 дней в течение

6 месяцев. По данным других авторов Циклоферон назначается по 1 ампуле (125 мг/мл) внутримышечно через день, в течение 10 дней, после этого может потребоваться повторение курса.

Противопоказания: цирроз печени в стадии декомпенсации, детский возраст до 4 лет (в связи с несовершенным актом глотания), беременность, период грудного вскармливания; индивидуальная непереносимость компонентов препарата. С осторожностью следует применять препарат при заболеваниях органов пищеварения в фазе обострения (эрозии, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, гастриты, дуодениты). Побочные реакции – только аллергические реакции.

Противовирусная терапия

Противовирусная терапия включает применение ацикловира, валацикловира, цидофовира. Цидофовир показал эффективность при адьювантом лечения и является распространенным способом лечения РРП. Препарат вводится субэпителиально во время операции в место операционного вмешательства в гортани. Наиболее распространённые концентрации для инъекции — 5–7,5 мг/мл; общий объём в сеанс обычно до 5 мл у взрослых [35]. Применение препарата проводится каждые 3-6 недель с постепенным увеличением интервала. Противопоказан для людей с нарушением работы почек с одновременным применением нефротоксичных препаратов, гиперчувствительностью, при беременности и в период лактации.

На сегодняшний день эффективность противовирусной терапии считается сомнительной. [36, 37].

Индол-3-карбинол

Индол-3-карбинол (I3C) применяется у взрослых дозой 200 мг внутрь 2-3 раза в сутки [38] Длительность лечения составляет не менее 12 недель.

Бевацизумаб

К средствам, влияющим на иммунный ответ и блокирующим сигнальные пути, отвечающим за рост эпителиальных клеток, относится бевацизумаб (Авастин). Используют два способа введения препарата: интраочаговые (субэпителиальные) инъекции в область поражения после удаления папиллом и системное (в/в) введение при распространенном/тяжёлом течении заболевания. Субэпителиальные инъекции проводят по 0,1–0,3 мл в 3–6 точек по периметру хирургического локуса. Интервал применения - каждые 4-6 недель в течение 6 месяцев. Системно обычно применяют внутривенно 5–10 мг/кг каждые 2–4 недели с постепенным увеличением интервала до поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца в течение 1-2 лет [39, 40].

Противоопухолевые препараты

Проспидин из группы алкилирующих соединений используется с помощью ингаляций при помощи небулайзера или ингалятора, 0,1 г препарата разводят в 5 мл физиологического раствора. Процедуру проводят ежедневно 1 раз в день в течение 1 месяца. Повторный курс можно проводить через 6-8 месяцев. Противопоказан при повышенной чувствительности к препарату, сердечной, печеночной и почечной недостаточности.

Вакцинация

Четырехвалентная вакцина Гардасил предназначена для защиты от подтипов ВПЧ 6, 11, 16 и 18, девятивалентная Гардасил-9 действует против всех тех же типов и дополнительно 31, 33, 46, 53 и 59. Эти вакцины нацелены на начальную профилактику, чтобы уберечь здоровых людей от возможного заражения ВПЧ и предотвратить повторное инфицирование тех, кто уже имеет вирус. Последние исследования показывают, что использование вакцины в качестве адъювантной терапии может значительно снизить частоту рецидивов РРП [41].

ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Первичной профилактикой РРП является предупреждение инфицирования ВПЧ, чем является превентивное вакцинирование пациента любой из доступных вакцин в регионе.

Вторичной профилактикой выступает ранняя диагностика заболевания и его своевременное лечение:

1. Проведение ларингоскопии пациентам с изменением голоса, длящимся более 7-10 дней, а также детям с жалобами на одышку.
2. Хирургическое лечение при первичном выявлении папиллом гортани, проведение гистологического исследования для верификации диагноза.
3. Консультация врача-иммунолога для проведения иммунологической диагностики, выявления иммунодефицитов и проведения иммунной терапии.

При третичной профилактике контролируется хроническое заболевание для предупреждения рецидивов и осложнений.

1. Динамическое наблюдение за пациентом с РРП в зависимости от частоты рецидивов: 1 раз в 3 месяца, или 1 раз в 6 месяцев.
2. Проведение эндоскопических исследований 1 раз в 6 месяцев для предотвращения развития папилломатоза трахеи и легких.
3. Проведение КТ исследования легких 1 раз в 6 месяцев пациентам с часто рецидивирующим папилломатозом гортани.
4. Купирование послеоперационного воспаления гортани для предотвращения рубцевания и создания неблагоприятных условий для распространения папиллом.
5. Контроль за функцией внешнего дыхания, не доводя до проведения трахеостомии.
6. Проведение адьювантной терапии для предупреждения развития рецидивов заболевания.

АЛГОРИТМ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Предоперационный этап:

1. Комплексное обследование пациента с оценкой факторов риска рецидивирования: выявление сопутствующей патологии, в том числе и коррекция гастроэзофагеального рефлюкса, определение типа ВПЧ методом ПЦР исследования, оценка иммунного статуса пациента

Интраоперационный этап:

1. Использование малотравматичных хирургических технологий
2. Максимально полное удаление папиллом с сохранением здоровых тканей
3. Забор материала для гистологического исследования и ПЦР-диагностики

Послеоперационный этап (14 дней):

1. Ограничение голосовой нагрузки в течение 5-7 дней
2. Противовоспалительная терапия в течение 7-10 дней
3. Эндоскопический контроль через 7–10 дней

Профилактический этап (1-6 месяцев):

1. Применение адыювантной терапии
2. Коррекция сопутствующих заболеваний
3. Эндоскопический контроль каждые 3-6 месяцев

МОНИТОРИНГ И ДОЛГОСРОЧНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Долгосрочное наблюдение пациентов с РРП является обязательной частью лечения, направленной на раннее выявление рецидивов и предотвращение осложнений.

Наблюдение послеоперационных пациентов может проводиться по схеме:

1. Первые 6 месяцев после операции – осмотр каждые 1-2 месяца с проведение ларингоскопии
2. С 6 по 12 месяцы повторный осмотр 1 раз в 3 месяца

3. Далее осмотр может проводиться каждые 6 месяцев в случае отсутствия рецидивов с постепенным увеличением интервалов повторных осмотров.

4. При выявлении ВПЧ высокого онкогенного риска должно проводиться пожизненное наблюдение врачом-оториноларингологом каждые 6 месяцев.

Объем обследования при контрольных осмотрах:

1. Сбор жалоб и анамнеза с акцентом на изменение голоса, дыхания
2. Непрямая микроларингоскопия, эндоскопическая ларингоскопия или фиброларингоскопия, видеоларингостробоскопия.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ

Эффективность профилактики рецидивов РРП оценивается по комплексу клинических, эндоскопических и функциональных показателей.

Основные критерии эффективности:

1. Увеличение межрецидивного интервала более чем в 2 раза
2. Снижение тяжести рецидивов (уменьшение объема поражения)

Количественные показатели эффективности:

1. Средний межрецидивный интервал.
2. Количество операций в год до и после профилактического лечения.

3. Объем папиллом по эндоскопической шкале Derkay (максимальный балл – 75).

4. Оценка качества голоса врачом и пациентом методом анкетирования и слуховой оценки голоса, акустический анализ голоса (улучшение показателей на 20% и более считается клинически значимым) [42].

Критерии высокой эффективности профилактики:

1. Увеличение межрецидивного интервала в 3 и более раз

2. Снижение балла по шкале Derkay на 50% и более
3. Улучшение качества голоса, показателей акустического анализа голоса
4. Отсутствие прогрессирования распространенности поражения папиллом

Критерии частичной эффективности:

1. Увеличение межрецидивного интервала в 1,5-2,9 раза
2. Снижение балла по шкале Derkay на 25-49%
3. Стабилизация клинического состояния без ухудшения

Критерии неэффективности:

1. Отсутствие увеличения межрецидивного интервала
2. Прогрессирование заболевания
3. Ухудшение голосовой функции
4. Развитие осложнений терапии

Долгосрочная оценка эффективности проводится через 1, 2 и 5 лет после начала профилактического лечения с использованием всех вышеперечисленных критериев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика рецидивов РРП представляет собой сложную медицинскую проблему, требующую комплексного подхода. Эффективная профилактика должна включать оптимальную хирургическую технику, патогенетически обоснованную медикаментозную терапию и длительное динамическое наблюдение.

Основными принципами профилактики рецидивов папилломатоза являются:

- Использование малотравматичных хирургических технологий с максимально полным удалением папиллом
- Дифференцированное назначение медикаментозной терапии с учетом факторов риска рецидивирования

- Коррекция сопутствующих заболеваний, способствующих рецидивированию
- Регулярное динамическое наблюдение с ранним выявлением рецидивов
- Комплексная оценка эффективности проводимых мероприятий

Наиболее перспективными направлениями дальнейших исследований являются разработка новых противовирусных препаратов, совершенствование методов иммунотерапии, изучение возможностей генной терапии и профилактической вакцинации против ВПЧ.

Внедрение представленных в методических рекомендациях алгоритмов диагностики, лечения и профилактики позволит улучшить результаты лечения пациентов с РРП, снизить частоту рецидивов и повысить качество жизни этого контингента больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derkay C.S., Bluher A.E. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis // Otolaryngologic Clinics of North America. — 2019. — Vol. 52, No. 4. — P. 669–679. — DOI: 10.1016/j.otc.2019.03.011.
2. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В., и др. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза // Российская отоларингология. — 2004. — Т. 4, № 11. — С. 70–73.
3. Alanazi A., Karas A.F., Husain I.A. Recurrent Respiratory Papillomatosis: An Update // International Journal of Head and Neck Surgery. — 2022. — Vol. 13, No. 1. — P. 1–7. — DOI: 10.5005/jp-journals-10001-1514.
4. 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. — Vol. 9, No. 11. — e113584. — DOI: 10.1371/journal.pone.0113584.
5. Maloney E.M., Unger E.R., Tucker R.A., Swan D., Karem K., Todd N.W., Reeves W.C. Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral loads and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis // Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. — 2006. — Vol. 132, No. 7. — P. 711–715. — DOI: 10.1001/archotol.132.7.711.
6. Brunings J.W., Schepens J.J.B.F.G., Peutz-Kootstra C.J., Kross K.W. The Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in the Human Larynx // Journal of Voice. — 2013. — Vol. 27, No. 3. — P. 376–380. — DOI: 10.1016/j.jvoice.2013.01.011.
7. Kirgezen T., Sunter A.V., Yigit O., Erdem Huq G. Sex Hormone Receptor Expression in the Human Vocal Fold Subunits // Journal of Voice. — 2017. — Vol. 31, No. 4. — P. 476–482. — DOI: 10.1016/j.jvoice.2016.11.010.
8. Rios O.A.B., Duprat A.C., dos Santos A.R. Immunohistochemical searching for estrogen and progesterone receptors in women vocal fold epithelia //

- Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. — 2008. — Vol. 74, No. 4. — P. 487–493. — DOI: 10.1016/S1808-8694(15)30593-0.
9. Kashima H., Mounts P., Leventhal B., Hruban R.H. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. — 1993. — Vol. 102, No. 8 (Pt 1). — P. 580–583. — DOI: 10.1177/000348949310200802.
 10. Steinberg B.M., Topp W.C., Schneider P.S., Abramson A.L. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission // *New England Journal of Medicine*. — 1983. — Vol. 308, No. 21. — P. 1261–1264. — DOI: 10.1056/NEJM198305263082104.
 11. Ruparel S., Unger E.R., Nisenbaum R., Derkay C.S., Reeves W.C. Predictors of remission in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. — 2003. — Vol. 129, No. 12. — P. 1275–1278. — DOI: 10.1001/archotol.129.12.1275.
 12. Bonagura V.R., Hatam L.J., Rosenthal D.W., и др. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11 // *APMIS*. — 2010. — Vol. 118, Nos. 6–7. — P. 455–470.
 13. Tasca R.A., McCormick M., Clarke R.W. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. — 2006. — Vol. 70, No. 7. — P. 1183–1187. — DOI: 10.1016/j.ijporl.2005.12.003.
 14. Bertino G., Pedretti F., Mauramati S., Filauro M., Vallin A., Mora F., и др. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. — 2023. — Vol. 43 (Suppl. 1). — P. S111–S122. — DOI: 10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-14.
 15. Molodtsova V., Ryabova M., Dvorakovskaya I., Vasilyeva M., Akopov A. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement // *Respiratory*

- Medicine Case Reports. — 2018. — Vol. 25. — P. 323–326. — DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.019.
16. Gelinas J.F., Manoukian J., Côté A. Lung involvement in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2008. — Vol. 72, No. 4. — P. 433–452.
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. — Vol. 120, No. 6. — P. 1233–1245. — DOI: 10.1002/lary.20901.
18. Smahelova J., Hamsikova E., Ludvikova V., и др. Outcomes After Human Papillomavirus Vaccination in Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Nonrandomized Clinical Trial // JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery. — 2022. — Vol. 148, No. 7. — P. 654–661. — DOI: 10.1001/jamaoto.2022.1190.
19. Benedict J.J., Derkay C.S. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. — 2021. — Vol. 6. — P. 340–345. — DOI: 10.1002/lio2.545.
20. Schraff S., Derkay C.S., Burke B., Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy // Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. — 2004. — Vol. 130, No. 9. — P. 1039–1042. — DOI: 10.1001/archotol.130.9.1039.
21. Консенсус по лечению больных респираторным рецидивирующим папилломатозом // Голова и шея. Российский журнал. — 2023. — Т. 11, № 3. — С. 99–104. — DOI: 10.25792/HN.2023.11.3.99–104.
22. Derkay C.S., Malis D.J., Zalzal G., Wiatrak B.J., Kashima H.K., Coltrera M.D. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. — 1998. —

- Vol. 108, No. 6. — P. 935–937. — DOI: 10.1097/00005537-199806000-00026.
23. Abramson A.L., Shikowitz M.J., Mullooly V.M., Steinberg B.M., Hyman R.B. Variable Light-Dose Effect on Photodynamic Therapy for Laryngeal Papillomas // *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. — 1994. — Vol. 120, No. 8. — P. 852–855. — DOI: 10.1001/archotol.1994.01880320054012.
24. 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. — Vol. 114, No. 11 (Pt 2, Suppl. 104). — P. 1–23. — DOI: 10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f.
25. Reeves W.C., Ruparel S.S., Swanson K.I., Derkay C.S., Marcus A., Unger E.R. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. — 2003. — Vol. 129, No. 9. — P. 976–982. — DOI: 10.1001/archotol.129.9.976.
26. Zeitels S.M., Burns J.A. Laser applications in laryngology: past, present, and future // *Otolaryngologic Clinics of North America*. — 2006. — Vol. 39, No. 1. — P. 159–172. — DOI: 10.1016/j.otc.2005.10.001.
27. Carney A.S., Evans A.S., Mirza S., Psaltis A. Radiofrequency coblation for treatment of advanced laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis // *Journal of Laryngology & Otology*. — 2010. — Vol. 124, No. 5. — P. 510–514. — DOI: 10.1017/S0022215109992398.
28. Zeitels S.M., Akst L.M., Burns J.A., и др. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. — 2006. — Vol. 115, No. 9. — P. 679–685.
29. Shikowitz M.J., Abramson A.L., Freeman K., Steinberg B.M., Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results // *Laryngoscope*. — 1998. — Vol. 108, No. 7. — P. 962–967. — DOI: 10.1097/00005537-199807000-00002.

- 30.Нажмуудинов И.И., Гусейнов И.Г. Комбинированное лечение рецидивирующего папилломатоза гортани взрослых с применением CO2-лазера и фотодинамической терапии // Head and Neck / Голова и шея. Российское издание. — 2024. — Т. 12, № 4. — С. 90–94. — DOI: 10.25792/HN.2024.12.4.90-94.
- 31.Chen J., Keltner L., Christophersen J., Zheng F., Krouse M., Singhal A., Wang S.-S. New technology for deep light distribution in tissue for phototherapy // Cancer Journal. — 2002. — Vol. 8, No. 2. — P. 154–163. — DOI: 10.1097/00130404-200203000-00009.
- 32.Lieder A., Khan M.K., Lippert B.M. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2014. — No. 6. — Art. CD009810. — DOI: 10.1002/14651858.CD009810.pub2.
- 33.Свистушкин В.М., Егоров В.И., Мустафаев Д.М., Волкова К.Б. Комбинированное лечение больных папилломатозом гортани // Вестник РГМУ. — 2015. — № 1. — С. 13–17.
- 34.Плужников М.С., Катинас Е.Б., Рябова М.А., и др. Местное применение препаратов рекомбинантного интерферона-альфа2 в терапии рецидивирующего респираторного папилломатоза // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 8, № 5–6. — С. 679–688.
- 35.Clamp P.J., Saunders M.W., Hartley B.E.J. Systematic review of intralesional cidofovir dosing regimens in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. — 2013. — Vol. 77, No. 3. — P. 323–328. — DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.12.007.
- 36.Chadha N.K., James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2012. — No. 12. — Art. CD005053.

- 37.Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A., и др. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis // *Laryngoscope*. — 2013. — Vol. 123, No. 3. — P. 705–712.
- 38.Rosen C.A., Bryson P.C. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results // *Journal of Voice*. — 2004. — Vol. 18, No. 2. — P. 248–253. — DOI: 10.1016/j.jvoice.2003.05.005.
- 39.Best S.R., Bock J.M., Fowler N.B., Raabe E.H., Klein A.M., Laetsch T.W., и др. A Consensus Statement on the Administration of Systemic Bevacizumab in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis // *Laryngoscope*. — 2024. — Vol. 134, No. 12. — P. 5041–5046. — DOI: 10.1002/lary.31670.
- 40.Zeitels S.M., Barbu A.M., Landau-Zemer T., и др. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. — 2011. — Vol. 120, No. 10. — P. 627–634. — DOI: 10.1177/000348941112001001.
- 41.Dion G.R., Teng S., Boyd L.R., и др. Adjuvant human papillomavirus vaccination for secondary prevention: a systematic review // *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. — 2017. — Vol. 143, No. 6. — P. 614–622. — DOI: 10.1001/jamaoto.2016.4736.
- 42.Verma H., Solanki P., James M. Acoustical and Perceptual Voice Profiling of Children With Recurrent Respiratory Papillomatosis // *Journal of Voice*. — 2016. — Vol. 30, No. 5. — P. 600–605. — DOI: 10.1016/j.jvoice.2015.06.008.