Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова»
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ОТЕЙАМИ АЛАЙЕ БЬЕНВЕНЮ

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ У ВЗРОСЛЫХ В МОСКВЕ И В ЗАПАДНОЙ АФРИКЕ

3.1.3 – оториноларингология

**Диссертация**

На соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ

профессор, доктор медицинских наук А. И. Крюков

**Москва, 2024г.**

ОГЛАВЛЕНИЕ

**ВВЕДЕНИЕ** ..... 4

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ..... 12**

1.1. Анатомические и функциональные особенности гортани..... 12

1.2. История и классификация ПГ ..... 14

1.3. Эпидемиология ПГ ..... 17

1.4. Этиопатогенез ПГ ..... 22

1.5. Вирусология и иммунология ПГ у взрослых ..... 26

1.6. Диагностика ПГ..... 30

1.7. Лечение ..... 34

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 47**

2.1. Характеристика больных и методов исследования ..... 47

2.2. Характеристика методов исследования..... 48

2.3. Методы статистической обработки полученных данных ..... 52

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... 55**

3.1. ОПИСАНИЕ ВЫБОРКИ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 55

3.1.1. Социально-демографические и общие характеристики ..... 55

3.1.2. Гастроэзофагеальный рефлюкс..... 57

3.1.3. Клиническое обследование ..... 57

3.1.3.5. Распространенность папилломатоза гортани ..... 61

3.1.4. Хирургическое лечение ..... 63

3.1.5. Рубцевание голосовых связок ..... 64

3.1.6. Выраженность воспалительного процесса после операции..... 65

3.1.7. Противовоспалительное, антирефлюксное лечение и адъювантное лечение ..... 66

3.1.8. Анестезия ..... 67
3.1.9. Гистологическое исследование ..... 68
3.1.10. Качество голоса в послеоперационном периоде ..... 68
3.2. Папилломатоз гортани и факторы риска рецидива ..... 69
3.2.1. Папилломатоз гортани и социально-демографические факторы ..... 69
3.2.2. Влияние количества операций на гортани и послеоперационного рубцевания на возникновение рецидивов папилломатоза ..... 71
3.2.3. Влияние хирургического и адъювантного лечения на возникновение рецидивов папилломатоза гортани ..... 72
3.2.4. Моделирование факторов, связанных с рецидивом папилломатоза гортани ..... 73
3.2.5. Резюме ..... 75
3.3. Клинический пример ..... 76
**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ..... 88**
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 93**
**ВЫВОДЫ ..... 97**
**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 99**
**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ..... 100**
**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 103**

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

Папилломатоз гортани (ПГ) – это наиболее часто встречающееся доброкачественное новообразование гортани. Папилломы могут наблюдаться в различных частях гортани, однако преимущественно встречаются в голосовом отделе [131]. Быстрый рост папиллом, частое рецидивирование и агрессивное распространение их на окружающие анатомические структуры при респираторном рецидивирующем папилломатозе гортани говорит о злокачественном течении заболевания [3].

ПГ является причиной развития стойкой охриплости и может приводить к стенозу гортани и затруднению дыхания. Частые рецидивы заболевания требуют частых хирургических вмешательств под наркозом, что влияет на состояние общего здоровья пациента, снижает его трудоспособность, может являться причиной инвалидности. Также повторные операции могут вызвать рубцевание голосовых связок, что приводит к охриплости и/или изменению голоса [86]. Но самое главное – ПГ является облигатным предраком. Таким образом, ПГ имеет большую медицинскую и социально-экономическую значимость [159]. Клиническое течение ПГ непредсказуемо, заболевание часто рецидивирует и может длиться всю жизнь [130].

По данным различных авторов (2006, 2009гг) частота ПГ колеблется от 20 до 45% всех доброкачественных опухолей гортани [2, 20, 23] и встречается как мужчин, так и у женщин, при этом известно, что чаще болеют мужчины [5, 9, 130].

На сегодняшний день отсутствуют достоверные статистические данные по уровням заболеваемости и распространенности рецидивирующего респираторного папилломатоза в РФ [7]. В зарубежных странах распространенность ПГ варьирует от 0,02 (Япония) до 1,8 (США) на 100 тыс [67] взрослого населения. В Западной Африке за последние 5 лет нет данных о частоте встречаемости ПГ у взрослых. Таким образом, можно отметить, что ПГ является широко распространенным заболеванием в мире.

Главная роль в этиопатогенезе респираторного папилломатоза отводится вирусу папилломы человека – ВПЧ (HPV). В большинстве случаев диагностируется ВПЧ 11 и 6 типа, реже - 16 и 30 типа [71,72,101,133,147]. Тип ВПЧ важен из-за прогностических и лечебных последствий. Было обнаружено, что ВПЧ 11 более агрессивен, требует более частых хирургических вмешательств и с большей вероятностью требует адъювантной терапии. Также более вероятно наличие внегортанного поражения с более высоким риском необходимости трахеотомии [168].

Основным и окончательным способом дифференциальной диагностики ПГ является проведение гистологического исследования

удаленной ткани, в связи с этим определить места прицельной биопсии и участки, требующие гистологического исследования в общей массе удаляемых папиллом, очень важная задача.

Лечение ПГ до сих пор остается сложным вопросом. Несмотря на недавние достижения в области вакцинации и лечения, ПГ остается проблемой для лечения, поскольку наблюдается высокая частота рецидивов[146]. В настоящее время не существует способа, позволяющего излечить ПГ, поэтому необходимы хирургические вмешательства для улучшения качества голоса и предотвращения дыхательной обструкции [168].

В то же время, высокая частота рецидивов и послеоперационных осложнений в виде рубцовых стенозов гортани требует принципиально нового подхода к терапии ПГ. До сих пор нет точных данных о причинах рецидива ПГ.

Следует учитывать, что клинических исследований на большой выборке пациентов с ПГ у взрослых до настоящего времени практически не проводилось не только в РФ, но и в мире. Учитывая вышеизложенное, на первый план выходит необходимость изучения распространенности и заболеваемости ПГ для проведения профилактических мероприятий.

## Цель исследования

Повысить эффективность лечения пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке на основании изучения и сравнительного анализа эпидемиологии заболевания в этих регионах.

## Задачи исследования

1. Определить частоту встречаемости папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке с 2010 до 2020 гг.
2. Оценить частоту рецидива папилломатоза гортани среди взрослых в Москве и в Западной Африке с 2010 до 2020 гг.
3. Определить факторы риска развития рецидива папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.
4. Провести сравнительный анализ особенностей течения папилломатоза гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке.
5. Предложить меры по профилактике и улучшению прогноза папилломатоза гортани у взрослых.

## Научная новизна

Впервые проведено эпидемиологическое исследование распространенности папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

Впервые изучена частота рецидива папилломатоза гортани среди взрослых в Москве и в Западной Африке.

Впервые определены факторы риска развития рецидива папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

Предложены меры профилактики развития рецидивирующего ПГ у взрослых в Москве и в Западной Африке.

**Практическая значимость работы**

На основании результатов исследования предложены профилактические мероприятия развития рецидивирующего папилломатоза гортани у взрослых, которые позволят сократить сроки нетрудоспособности пациентов с этой патологией, и снизить частоту рецидивов заболевания, которые могут быть использованы врачами-оториноларингологами как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Распространенность ПГ зависит от географических зон и социо-экономических факторов. В Западной Африке частота встречаемости заболевания - 1,7 на 100 000 взрослого населения и в Москве - 5,8 на 100 000 взрослого населения. Среди пациентов с доброкачественной патологией гортани доля папилломатоза гортани составляет 17,80%.
2. Частота рецидива папилломатоза гортани составляет 65,6%, при этом значимыми факторами риска рецидива папилломатоза гортани

являются: женский пол, ГЭРБ, выраженность рубцевания голосовых складок, отсутствие адъювантной терапии, а также - страна проживания.

**Внедрение в практику**

Разработанные профилактические мероприятия развития рецидивирующего ПГ, внедрены в работу оториноларингологических отделений ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского г. Москвы и в больницах Западной Африки (Бенин, Того, Кот-д'Ивуар). Основные положения и выводы работы включены в программы обучения студентов, клинических ординаторов и слушателей циклов усовершенствования врачей на кафедре оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ, ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И.Пирогова ДЗМ, ГБУЗ ГКБ имени В.М. Буянова ДЗМ.

**Апробация материалов диссертации**

Основные положения работы и результаты исследования были доложены и обсуждены: на научной медицинской конференции по ларингологии «Международный День голоса» (Москва, 2023г); еженедельной научно-практической конференции ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ (Москва, 2023г.); заседании Московской ассоциации оториноларингологов (Москва, 2024г.); IV Всероссийском конгрессе с международным участием «Лечебно-реабилитационные перспективы при кохлеовестибулярных и голосовых расстройствах», первом национальном

конгрессе сурдологов (Москва,2024г.). Апробация диссертации состоялась на совместном заседании сотрудников кафедры оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ Протокол №10 от 21.06.2024 года.

**Личный вклад автора**

Автор участвовал в реализации основных этапов научно-исследовательской работы, проводил анализ медицинских карт больных с ПГ, провел статистическую обработку и анализ полученных результатов и оформил полученные данные в самостоятельный законченный научный труд.

**Публикации**

По результатам исследований опубликованы 2 печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Структура диссертации**

Диссертация изложена на 126 страницах печатного текста, состоит из введения, литературного обзора, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 17 таблицами, 10 рисунками. Список литературы включает 176 источника: 24 отечественных и 152 зарубежных.

Хочу выразить благодарность сотрудникам научно-исследовательского отдела микрохирургии гортани и фониатрии ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского и лично заведующей отделом Романенко С.Г. за помощь в исполнении диссертационной работы.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1. Анатомические и функциональные особенности гортани

Гортань расположена в передней области шеи, между подъязычной костью и трахеей, на уровне С4 – С6 шейных позвонков. Она представляет собой полый орган, образованный хрящами, связками и мышцами. Гортань находится в тесной анатомической связи с щитовидной железой и ее перешейком, крупными сосудами шеи, глоткой и пищеводом. Скелет гортани составляют хрящи: 3 непарных, или крупных (перстневидный, щитовидный, надгортанник), и 3 парных, или мелких (черпаловидные, рожковидные, клиновидные). Они соединяются между собой при помощи суставов, связок, мышц. Различают наружные и внутренние мышцы гортани. Наружные мышцы поднимают или опускают гортань во время глотания, тогда как внутренние мышцы приводят в движение отдельные компоненты гортани, играя жизненно важную роль в дыхании и фонации (сужение и расширение голосовой щели). По анатомо-клиническим признакам полость гортань разделяют на три отдела:

- верхний (надскладковый или vestibulum laryngis) – от входа в гортань до уровня вестибулярных складок
- средний (голосовой щель или rima vocalis) – уровень голосовых складок
- нижний (подскладковый отдел) – от голосовых складок до трахеи.

Гортань граничит в области надгортанника с корнем языка, кпереди от основания лепестка надгортанника и частично его стебля находится жировое тело; оно лежит между щитоподъязычной мембраной и надгортанником. Далее книзу гортань спереди прикрыта парными мышцами - щитоподъязычными, грудинощитовидными и более поверхностно грудиноподъязычными. Гортань по бокам граничит с сосудисто-нервными пучками шеи. Сзади гортань в верхнем отделе (до черпаловидных хрящей) граничит с гортаноглоткой, а ниже - с шейной частью пищевода.

Слизистая оболочка гортани покрыта многорядным цилиндрическим эпителием, за исключением голосовых складок, межчерпаловидного пространства, язычной поверхности надгортанника и черпалонадгортанных складок, где эпителий многослойный плоский. Кровоснабжение гортани осуществляют две артерии–верхняя гортанная (a. laryngea superior) и нижняя гортанная (a. laryngea inferior). В свою очередь, они являются ветвями верхней и нижней щитовидных артерий соответственно. Иннервация гортани осуществляется верхним и нижним (возвратным) гортанными нервами - ветвями блуждающего нерва.

Гортань выполняет дыхательную, защитную и голосообразовательную функции. Дыхательная функция–гортань служит не просто воздухоносной трубкой, а активно участвует в акте дыхания, регулируя поступление

воздуха в легкие в зависимости от качественного состава вдыхаемого воздуха. Защитная функция гортани осуществляется благодаря наличию трех рефлекторных зон слизистой оболочки гортани с температурной, химической и тактильной чувствительностью. Защитная функция заключается в предохранении от попадания жидких и твердых веществ в респирационные пути при приеме пищи, напитков. Спазм препятствует проникновению инородного тела в нижние дыхательные пути, а рефлекторный кашель содействует его выталкиванию. Гортань выполняет речевую функцию, поэтому имеет огромную социальную значимость. Голосообразование происходит в гортани не только за счет колебания голосовых складок при прохождении выдыхаемого воздуха, но и при активной работе мышц гортани. Голосовые складки в момент фонации колеблются по длине, ширине. Звук голоса образуется в результате работы всего нервно-мышечного аппарата гортани, трахеи, бронхов, легких, диафрагмы и брюшного пресса. [3, 4, 15].

## 1.2. История и классификация ПГ

ПГ – доброкачественное новообразование, развивающееся из клеток плоского или переходного эпителия и выступающее над его поверхностью в виде сосочка [1, 21, 137], которое влияет на качество голоса и проходимость дыхательных путей [30, 60, 68, 123, 128, 143, 148, 175]. «Гортанные бородавки» или «warts in the throat» были описаны ещё в XVII

веке (Marcellus Donalus). Впервые название «папиллома» предложил Morell Mackenzie в 1871г. в своем труде «Заболевания глотки, гортани и трахеи» [115].

Среди носителей английского языка встречаются разные термины: Juvenile Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis (JORRP), который противопоставляется с Adult Onset RRP. Заболевание определялось как ювенильное (JoRRP) или взрослое (AoRRP) в зависимости от того, было ли оно приобретено до или после 18 лет [130]. Более простые термины, такие как «Recurrent Respiratory Papillomatosis» или «Papillomatose laryngée», иногда кажутся предпочтительными, но чаще используются англоговорящими. По данным литературы выделяют [24]:

- **По срокам возникновения заболевания** выделяют:
  - ювенильный респираторный папилломатоз (у детей младше 14 лет);
  - папилломатоз взрослых (пик в 20-30 лет)
- **По числу рецидивов заболевания** выделяют:
  - «агрессивный»: более 3 операций в год, более 10 операций за весь курс лечения, распространение папиллом на подголосовой отдел;
  - «не агрессивный»
- **По клиническому течению** папилломатоз подразделяют на:

- редко рецидивирующий (не каждый год);
- часто рецидивирующий (1-3 раза в год);
- очень часто рецидивирующий (почти ежемесячно или чаще)

- **По локализации папиллом на слизистой оболочке дыхательных путей**, ПГ подразделяют на:
  - папилломатоз носа;
  - папилломатоз глотки;
  - папилломатоз гортани;
  - папилломатоз трахеи;
  - папилломатоз бронхов;
  - папилломатоз легких
- **По распространенности патологического процесса** используется клиническая классификация Д.Г.Чирешкина (1971г), согласно которой различают:
  - Ограниченную (папилломы локализуются с одной стороны или располагаются в передней комиссуре с закрытием голосовой щели не более чем на 1/3);
  - Распространенную (папилломы локализуются с одной или двух сторон и распространяются за пределы внутреннего кольца гортани или располагаются в области передней комиссуры с закрытием голосовой щели на 2/3);

- Обтурирующую (плохая дифференциация голосовой щели за счет обширного распространения папиллом или полное отсутствие голосовой щели) форму папилломатоза.

В последние годы используется также анкета оценки распространенности и выраженности папилломатоза, предложенная C.S. Derkay и соавт. (1998г) и адаптированная Э.А. Цветковым с соавт. (2007г) позволяющая объективно контролировать течение заболевания и сопоставлять результаты ведения больных в различных лечебных учреждениях [11].

## 1.3. Эпидемиология ПГ

### 1.3.1. Распространённость и заболеваемость ПГ

В США в 2003г. заболеваемость ПГ составила приблизительно 1,8 на 100000 взрослых [45]. Исследование, проведенное в Южной Африке с 2011 по 2015 гг., показало частоту заболеваемости ПГ 0,18 на 100 000 населения в год и распространенность - 0,38 на 100 000 населения [151]. Ретроспективный анализ заболеваемости ПГ, проведённый с 2005 по 2014 гг. (Мустафаев Д.М., Егоров В.И) по всем округам столичной области, показал, что распространенность ПГ у детей в Московской области составила 2,3 на 100000 детей и 1,95 на 100000 взрослых. При этом в 55,9% заболевание встречалось у женщин и в 44,1% - у мужчин, а средний возраст составил 37,4 года [12]. В четырех крупных американских исследованиях

сообщается о когортах пациентов с РРП, которые на 64–90% составляют мужчины [44, 88, 107, 141, 145].

По данным Солдатского Ю.Л. с соавт. пик заболеваемости у взрослых приходится на возраст 20-30 лет [20]. При исследовании Иванченко Г.Ф. и соавт. указано, что папилломы гортани поражают с приблизительно одинаковой частотой мужчин и женщин [9]. Однако, большинство других авторов указывают, что папилломатозом взрослых в 2 раза чаще страдают мужчины [29, 112].

При обследовании большого числа взрослых жителей Дании ПГ выявлен у 3,94 человека на 100000 населения [31]. Исследование, проведенное в Белоруссии, выявило высокую частоту встречаемости ПГ у людей в возрасте от 18 до 30 лет (31,8%) [8]. Также при исследовании Bauman N.M. и Smith R.J. пик заболеваемости у взрослых приходится на возраст 20-40 лет [36].

Полученные данные позволяют заключить что распространенность ПГ зависит от географической зоны, и социо-экономического уровня.

### 1.3.2. Предрасполагающие факторы

Точные факторы риска РРП остаются неясными. Ученые всего мира пытаются выявить предрасполагающие факторы развития ПГ и выдвигают разные версии. Одной из причин развития различной патологии гортани считается курение и твердая атака, однако сведений в литературе о влиянии

этих факторов непосредственно на развитие ПГ нет. Также, к настоящему времени описаны следующие предрасполагающие факторы развития ПГ: длительный воспалительный процесс в гортани, перенапряжение голоса, чрезмерное употребление алкоголя [5], острые инфекции (чаще корь, грипп) в детском возрасте [56], воздействие вредных профессиональных факторов (химических и физических) [46] и экзогенных и эндогенных канцерогенных веществ [22], частые хирургические вмешательства [100].

Другими причинами могут быть дисбаланс нейрогуморальной и эндокринной систем организма. Все это приводит к местным нарушениям трофики слизистой оболочки, сдвигам в гомеостазе и нарушению обмена кальция, магния, цинка и др [1, 85, 89]. Существует также теория о влиянии половых гормонов на рост папиллом, основанная на том факте, что ПГ чаще возникает у мальчиков и частота его рецидивов снижается в период полового созревания [53].

Иным важным фактором распространения папиллом и формирования рубцов на голосовых складках после их хирургического удаления считается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь [124]. Рефлюкс желудочного содержимого на уровень гортани вызывает значительное повреждение слизистой оболочки и участвует в различных патологических поражениях гортани [64, 104, 105, 149, 152, 153, 176].

Benedict et al. описали когорту из 83 пациентов с ПГ, дебютировавшим во взрослом возрасте. Авторы отметили, что у пациентов, которые получали ранее лечение ингибиторами протонной помпы, в патологический процесс часто вовлекается подскладковый и задний отделы гортани, что говорит о потенциальном влиянии ларингофарингеального рефлюкса на течение ПГ [39].

Forma´nek et al. также исследовали связь между ларингофарингеальным рефлюксом и ПГ, изучив биоптаты тканей 20 человек, страдающих ПГ, а также 20 контрольных образцов на наличие пепсина в ткани. Они обнаружили, что у 40% пациентов с ПГ в биопсийной ткани был обнаружен пепсин, тогда как в контрольной группе пепсин выявлен не был.

Эти данные свидетельствуют о том, что воспалительные и иммуносупрессивные эффекты ларингофарингеального рефлюкса могут вызывать или стимулировать рост папиллом [79]. Тем не менее, следует отметить, что ларингофарингоеальный рефлюкс является достаточно широко распространенной патологией у пациентов с ПГ [84].

Учитывая все вышесказанное, необходимы более глубокие исследования для понимания факторов риска ПГ.

### 1.3.3. Локализация и частота рецидива ПГ

- **Локализация ПГ**

Benedict et al. в США, подтверждали что голосовые складки (ГС) являются наиболее часто поражаемым анатомическим участком при рецидивирующих респираторный папилломатоза (РРП) у взрослых, согласно когортном исследование. В этой когорте РРП чаще всего возникал на истинных голосовых связках и передней комиссуре (P <0,0001, отношение шансов [OR]: 7,02). Было обнаружено, что у пациентов мужского пола среднее число анатомических участков, пораженных РРП, выше, а вероятность возникновения заболевания в любом регионе почти в три раза выше, чем у женщин. Это первое исследование, демонстрирующее места поражения у взрослых с РРП до начала лечения. [39].

Исследование, проведенное в Уфе, показало, что чаще при ПГ поражается правая голосовая складка – 35,14%, левая складка – 29,73%, подскладковое пространство – примерно 7%, область комиссуры – 5,41%. Процентное соотношение других локализаций от 1 до 3% [22]. В московской области (взрослые и дети) имеются данные о поражении при ПГ одной или двух голосовых складок (35%), голосовых складок с переходом на переднюю комиссуру (47%), вестибулярных складках и подголосовом отделе (15%).

В Сенегале и в Германии, при ПГ поражается соответственно вестибулярный отдел – 35,42% и 44,30%; голосовой отдел–100% и 88,6%; подскладочный отдел – 25% и 22,8% [125, 133]. Менее чем у 1 из 5 взрослых

пациентов развивается распространение заболевания на легкие, хотя при ювенильном варианте этот показатель выше[150]. По данным литературы, дистальные дыхательные пути (бронхи) могут быть поражены у 2–5% пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом, а легкие — примерно у 1% пациентов [61, 91].

- **Частота рецидива ПГ**

Течение заболевания непредсказуемо: оно может рецидивировать с различной частотой и также может наступить выздоровление. Длительность ремиссии заболевания от нескольких недель до нескольких лет. Частота рецидивирования папилломатоза у взрослых оценивается как 65% одними авторами и 40% процентов по данным других [82, 171].

При исследовании Lizbeth Hu и соавт. через 1 месяц в 71,4% рецидив выявлен в одной или нескольких областях голосовых складок и в 50% в черпало-надгортанной области. В отдельных регионах средняя частота рецидивов в течение 1 месяца для голосовых складок составила 45% по сравнению с черпало-надгортанными областями — 23% [93].

## 1.4. Этиопатогенез ПГ

Понимание этиопатогенеза заболевания может помочь в разработке различных методов лечения. Главная роль в этиопатогенезе респираторного папилломатоза отводится вирусу папилломы человека – ВПЧ (HPV). В большинстве случаев диагностируется ВПЧ 11 и 6 типа, реже - 16 и 30 типа.

ВПЧ поражает базальные эпителиальные клетки гортани, проникая внутрь через разрыв их мембраны [25, 140]. Механизм проникновения инфекции в базальный эпителий голосовых складок до конца неизвестен, но предполагается, что этому может способствовать микротравма голосовых складок, возникающая, например, при неправильной фонации [144, 157].

В литературе имеется мало данных о предполагаемых механизмах передачи ВПЧ или факторах риска развития заболевания [145]. Считается, что ПГ, возникший во взрослом возрасте, скорее всего связан с орогенитальным распространением ВПЧ, тогда как юношеский ПГ возникает в результате вертикальной передачи ВПЧ от матери к ребенку во время родов при наличии генитальных папиллом у матери[48, 156].

ВПЧ – самая распространенная инфекция, передающаяся половым путем, у женщин. Распространенность среди женщин колеблется от 2 до 44% и 3,5–45% у мужчин [52]. Взрослые подвергаются повышенному риску заражения ВПЧ при большем количестве сексуальных партнеров и оральном контакте с инфицированными наружными половыми органами [81]. Юношеский ПГ возникает в результате вертикальной передачи ВПЧ от матери к ребенку во время родов при наличии генитальных папиллом у матери [48, 55]. Для предотвращения передачи ВПЧ от матерей с активными кондиломами Квик и др. рекомендуют кесарево сечение [138], однако еще 12% случаев РРП передаются через плаценту [81].

РРП может быть приобретен половым путем. По сравнению с контрольной группой без признаков заболевания, пациенты с РРП имеют значительно более высокое среднее количество сексуальных партнеров в течение жизни. [97]. В исследование Kashima H.K. с соавторами указано, что развитие ПГ у взрослых ассоциируется с увеличением числа сексуальных партнеров на протяжении всей жизни, а также с увеличением частоты орального секса [99]. Но недавние данные исследования Taliercio S. И соавт. не подтвердили этот вывод [161]. Сексуальный контакт может способствовать передаче вируса от человека к человеку, но убедительных доказательств недостаточно [167].

В отличие от вируса иммунодефицита человека, пациенты с ПГ не обязаны обсуждать свой инфекционный статус с партнером. Другие возможные пути передачи ВПЧ-инфекции: бытовой и контактный (при совершении медицинских манипуляций).

Также, до сих пор нет точных данных о причинах рецидива ПГ. Некоторые ученые предполагают, что это связано с повторяющимися реинфицированием пациента новыми типами ВПЧ, другие же указывают на подтверждение персистенции ВПЧ-инфекции в здоровом эпителии рядом с папилломами [55]. ВПЧ генетически стабилен и не изменяется в течение заболевания, что позволяет предположить, что рецидив заболевания может быть вызван реактивацией латентного ВПЧ в прилегающей здоровой эпителиальной ткани [54]. Таким образом, окружающие ткани могут

служить «резервуаром» для латентного вируса и ждать триггерных сигналов.

Некоторые авторы считают, что сам процесс заживления после удаления папиллом может способствовать реактивации и репликации латентных ВПЧ в окружающих тканях [54, 101]. Другие исследователи считают, что воздействие кислоты или желудочных ферментов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни вызывает раздражение эпителия и воспалительную реакцию, способствуя распространению ВПЧ и развитию ПГ. В связи с этим, есть предположение, что контроль гастроэзофагеального рефлюкса может помочь в лечении ПГ [47, 55, 120]. Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что ПГ является мультифакторным заболеванием, возникающим вследствие нарушения врожденного и/или приобретенного иммунитета и развития в слизистой оболочке гортани хронической инфекции ВПЧ 6 или 11 типа. Более агрессивное клиническое течение ПГ как правило вызвано ВПЧ 11 типа[139].

Примерно у 2% пациентов на фоне ПГ развивается карцинома[94]. В исследовании Gerein V. и соавторов, оценивающих эффективность ИФН-α в лечении ювенильного ПГ и ПГ взрослых, установлено, что у ВПЧ6-положительных пациентов не было зарегистрировано случаев малигнизации, тогда как у 5 из 14 ВПЧ11-положительных пациентов (36%) произошла малигнизация папиллом[83]. Смерть вследствие

респираторного папилломатоза встречается редко и чаще всего связана с поражением легких. Интересно, что дисплазию можно выявить до 50% случаев при РРП, однако злокачественная трансформация происходит менее чем в 3% случаев [37, 150].

Имеются литературные данные о том, что малигнизации папиллом гортани могут способствовать факторы ангиогенеза, такие как хемокины CXCL1, CXCL6, CXCL8 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)-A[69]. ДНК-чип анализ показал, что повышенная экспрессия CXCL1, CXCL6 и VEGF-A в значительной степени коррелировала с тяжелым ПГ, что свидетельствует о том, что ангиогенез является неотъемлемой частью развития данного заболевания[18].

## 1.5. Вирусология и иммунология ПГ у взрослых

На сегодняшний день идентифицировано более 200 типов папилломавирусов, из которых 170 могут инфицировать человека [40, 65]. Известно, что сорок типов ВПЧ передаются половым путем и могут быть классифицированы как онкогенные и нет. Морфологически ВПЧ представляет собой небольшой кольцевой безоболочечный вирус с двухцепочечной ДНК, имеющий 8 или 9 генов и тропизм к коже, а также слизистой оболочке половых органов и верхних дыхательных путей. Белки, кодируемые областями генома E6 и E7, отвечают за онкогенный потенциал различных типов. E6 и E7 взаимодействуют с опухолевыми супрессорами

p53 и pRB соответственно, что приводит к нарушению регуляции пролиферации клеток, генетической стабильности и апоптозу. Другие области, в частности L1 и L2, кодируют капсидные белки, присутствующие на внешней поверхности вируса. Капсидный белок L1 является основой доступных в настоящее время вакцин против ВПЧ [166]. Недавние данные показывают, что ВПЧ низкого риска, как и типы 6 и 11, кодируют белки E6 и E7, которые имеют более слабый потенциал связывания, а также различия в размещении и регуляции промотора. Эти вариации, вероятно, делают ВПЧ типов 6 и 11 менее эффективными в злокачественной трансформации [129].

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека, распространена повсеместно, но лишь у части инфицированных развивается клиническое заболевание. К возрасту 50 лет 80% женщин в США имеют серологические доказательства перенесенной ВПЧ-инфекции в жизненном цикле [49, 51]. Несмотря на схожие уровни инфицирования, у мужчин гораздо реже, чем у женщин, обнаруживаются антитела к ВПЧ [118] .Несмотря на исследования, показавшие, что у большинства из них есть серологические доказательства перенесенной инфекции ВПЧ, лишь у небольшой когорты развивается РРП.

Имеющиеся данные также свидетельствуют о том, что коинфекция микробами, нарушающими целостность эпителия полости рта, приводит к

увеличению числа копий вирионов ВПЧ. Известно, что транс-активирующие ВПЧ и белки gp120 могут нарушать плотные соединения эпителия слизистой оболочки полости рта и усиливать развитие поражений, связанных с ВПЧ, облегчая проникновение ВПЧ в эпителий слизистой оболочки. Предполагается, что в ротоглотке ВПЧ проникает в базальный слой эпителия миндалин и инфицирует клетки крипт, которые обнажаются во время разрушения эпителия и базальной мембраны, которое естественным образом происходит при переносе антигенов, лимфоцитов и вирусов. антигенпрезентирующие клетки в лимфоидную ткань миндалин [43].

Как только вирус заразил ткань, в организме возникает иммунный ответ. По оценкам, у 5% населения ДНК ВПЧ обнаруживается в гортани, однако механизм(ы), с помощью которых у небольшого процента лиц, подвергшихся воздействию вируса, развивается РРП, остается неясным [157]. Комбинированный врожденный и приобретенный иммунный ответ на вирусные белки, который может устранить инфекцию ВПЧ, по-видимому, неэффективен у пациентов с РРП. По механизму, который еще предстоит определить, адаптивный иммунный ответ становится поляризованным в сторону TH2-подобного (Т-хелперные Т-клетки, подтип 2) или Т-регуляторного фенотипа. Эта поляризация приводит к подавлению клеток TH1, которые производят воспалительные цитокины, такие как

интерферон-γ, интерлейкин-2 и фактор некроза опухоли, ответственные за лечение вирусных инфекций [157]. Кроме этого, распознавание инфицированных кератиноцитов естественными киллерными клетками, по-видимому, нарушено [45]. Рецептор эпидермального фактора роста и Rho-GTPase Rac1, а также циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) и нижестоящий простагландин сверхэкспрессируются в папилломах. по сравнению с нормальной тканью пациентов без РРП. Последующие простагландин и ЦОГ-2 могут изменять местные иммунные реакции, а сверхэкспрессия ЦОГ-2 может быть фактором риска заболевания [113, 169, 170]. Недавно было завершено рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, в котором оценивалась безопасность и эффективность целекоксиба у детей и взрослых пациентов с ПГ [NCT 00571701]. Данные показали, что целекоксиб не влиял на среднее процентное изменение скорости роста папиллом во время лечения по сравнению с исходным уровнем (P = 0,57).

Следует отметить, что доза целекоксиба в исследовании была снижена регулирующими органами до более низкой дозы, чем обычно, из-за опасений по поводу побочных эффектов со стороны сердца. Кроме того, клетки папилломы гортани вырабатывают рецептор эпителиального фактора роста (EGFR) и содержат множественные нарушения EGFR зависимых сигнальных путей, включая повышенную активность

фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)[165] [114, 122]. Таким образом, в современной литературе описаны разные случаи лечения бевацизумабом при РРП [34, 35, 38, 42, 78, 87, 103, 158, 164, 173].

## 1.6. Диагностика ПГ

### 1.6.1. Клиническая картина

В основе клиники РП– нарушение дыхательной и фонаторной функции гортани. Изменение голоса в различной степени является основным и наиболее постоянным симптомом [32], так как чаще всего папилломы локализуются на голосовых и вестибулярных складках. При этом даже одиночные папилломы на свободном крае голосовых складок могут вызывать значительную хрипоту. В некоторых случаях голос может быть неизменен (небольшие папилломы на надгортаннике, в области задней стенки гортани, верхняя поверхность вестибулярных складок.

По мере роста папилломы происходит сужение голосовой щели, приводящее к затруднению дыхания. Ввиду узости голосовой щели у детей раннего возраста явления стеноза развиваются значительно быстрее, что иногда приводит к необходимости трахеотомии.

Другие симптомы при папилломах гортани: кашель (рефлекторного характера, иногда с небольшим количеством мокроты и крови), утомляемость голоса, ощущение инородного тела и дискомфорт при глотании (как правило, при распространении папиллом в гортаноглотку) [50, 75]– являются непостоянными и встречаются реже. В тяжелых

случаях у пациентов развивается обструкция дыхательных путей и легочная недостаточность[12, 18, 19] .Следует учитывать, что затруднение дыхания может быть вызвано не только поражением гортани, но и одновременной локализацией папиллом в гортани и трахее, а иногда и бронхах, что устанавливается при трахеобронхоскопии.

По внешнему виду папилломы напоминают малину, петушинный гребень, виноградную кисть или бородавчатые образования, иногда имеют вид опухоли с мелкодольчатой поверхностью; чаще располагаются на широком основании, реже на ножке. Величина колеблется в больших пределах: от конопляного зерна до боба или горошины, а при большом распространении занимают всю полость гортани.

По окраске встречаются розовые, ярко-красные и белые папилломы, что обусловлено степенью васкуляризации и ороговевания. При этом белую окраску необходимо учитывать в сочетании с рядом признаков характерных для злокачественного роста. В отношении консистенции установлено, что более плотные папилломы связаны с продолжительностью заболевания, возрастом больного, а также оперативными вмешательствами.

Клиническое течение РРП вариабельно, спонтанная ремиссия наблюдается в меньшинстве случаев. В большинстве случаев он протекает агрессивно, требуя многократных хирургических вмешательств и адъювантной медикаментозной терапии [19, 145]. Периферическое

распространение может привести к рецидивирующей пневмонии, обструктивному ателектазу и злокачественному перерождению с симптомами, включая лихорадку, кашель, кровохарканье и прогрессирующую одышку [5].

Необходимо отметить, что процесс малигнизации папиллом длительный, симптоматика долгое время стабильна, что в совокупности с отсутствием четких клинических признаков прогрессирования ведет к поздней диагностике. И.А. Вознесенская выявила ряд таких признаков: ощущение неловкости и появление болезненности при глотании, возникновение изъязвления на папилломах, увеличение лимфатических узлов шеи, незначительное ограничение подвижности гортани. Появление хотя бы одного из них является поводом для более детального обследования. При наличии трахеостомы, ношение канюли может способствовать распространению процесса на слизистую трахеи и дальнейшему упорному рецидивированию.

Также, хроническое течение значительно нарушает общее состояние больных, а именно ведет к развитию анемии, хронической гипоксии, способствует развитию частых бронхитов и рецидивирующих пневмоний, что особенно опасно у маленьких детей и может привести к летальному исходу [145]. В исследовании Kashima et al. длительность заболевания была значительной: от 2-5 лет до 30 лет, при этом малигнизация наступала в значительные сроки (через 5-24 года от начала заболевания) [99].

Ларингоскопическая картина при папилломах гортани настолько характерна, что не вызывает диагностических трудностей. Тем не менее при присоединении рубцового процесса, а также гиперплазии слизистой оболочки гортани в сочетании с папилломатозом и при появлении первых признаков малигнизации процесса дифференциальная диагностика по микроларингоскопической картине затруднена. Наряду с характерными клиническими проявлениями, окончательное подтверждение диагноза возможно только по результатам патоморфологического исследования, в том числе с применением иммуногистохимических методов.

В ряде случаев могут понадобиться дополнительные исследования: фибротрахеобронхоскопия, рентгеновская томография или мультиспиральная компьютерная томография, ларингостробоскопия, цитологическое исследование. Пациентам с ювенильным папилломатозом компьютерную томографию легких проводят два раза в год для исключения папилломатоза легких.

### 1.6.2. Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз РРП включает очаговые и диффузные заболевания дыхательных путей [161].

Очаговое вовлечение происходит в первую очередь при новообразованиях трахеи, поражениях травматического происхождения, постинтубационных стенозах, некоторых инфекционных заболеваниях и

различных системных заболеваниях, которые могут поражать дыхательные пути и приводить к фокальному стенозу [117, 161].

Диффузное вовлечение происходит при широком спектре состояний, включая гранулематоз (гранулематоз Вегенера), амилоидоз, рецидивирующий полихондрит, трахеобронхомегалию, туберкулез и другие гранулематозные инфекции, нейрофиброматоз и саркоидоз [117, 161]. Бронхоскопия остается основным методом диагностики этих заболеваний. Тем не менее, в случаях клинического или рентгенологического подозрения на трахеобронхиальную альтерацию большое значение имеет дальнейшая оценка с помощью КТ [117]. Внешний вид и локализация поражений, наличие и локализация кальцинатов, связь с паренхиматозными аномалиями легких и корреляция с клиническими данными могут указывать на конкретный диагноз и помогают в планировании бронхоскопии или терапевтического вмешательства [27, 117]. В итоге гистопатологические данные устанавливают диагноз ПГ [55, 117, 161].

## 1.7. Лечение

Вопросы лечения и реабилитации больных ПГ являются одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Основным методом лечения остается хирургический (удаление папиллом), целью которого является максимально возможное удаление папилломатозных разрастаний без повреждения нормальных структур. Хирургическое

лечение папилломатоза гортани может выполняться с использованием холодного микрохирургического инструментария, разнообразных лазеров, или микродебридера [66, 76, 110].

**Лазер:** Лазерная хирургия — один из новейших методов лечения папиллом. Лазерный эффект зависит от типа лазера и ткани, подлежащей лечению. Это минимально инвазивная процедура по удалению или уменьшению объема папиллом. Существуют различные категории лазеров, используемых для лечения ПГ, включая CO2-лазеры, калий-титанилфосфатные (KTP) или импульсные лазеры (PDL-Pulseddye Laser). К преимуществам использования лазера относятся его кровоостанавливающие свойства и превосходная визуализация по сравнению с холодными инструментами или использованием микродебридера [174].

Одним из недостатков лазеров при РРП является отсроченное повреждение тканей, которое может привести к ригидности голосовых связок, дисфонии, образованию мембран, рубцеванию и/или фиксации межчерпаловидных отростков [63]. Импульсный KTP-лазер является наиболее распространенным лазером, используемым ларингологами, из-за его поглощения оксигемоглобином. Поскольку это волоконный лазер, его можно использовать как в операционной при прямой ларингоскопии, так и амбулаторно при помощи назоларингоскопа. Преимущества амбулаторных

процедур включают отсутствие общей анестезии, меньше времени, необходимого для завершения процедуры, и меньшую стоимость [154, 172].

**Микродебридер:** Микродебридер обычно используется для удаления объемных поражений и может использоваться в сочетании с лазерами или отдельно .Это может помочь сократить время операции, снизить затраты, а также создать меньше термических травм по сравнению с лазерной хирургией [92].

**Холодные инструменты:** холодная микрохирургия гортани в значительной степени вытеснена использованием микродебридера, но используется по предпочтениям хирурга и может использоваться в сочетании с лазером, микродебридером и другими адъювантными методами лечения. Было показано, что по сравнению с лазерной хирургией хирургия холодными инструментами имеет повышенный уровень осложнений и ухудшение послеоперационного качества голоса, но это во многом зависит от навыков хирурга [95].

**Трахеостомия:** трахеостомию по возможности избегают у пациентов с РРП, поскольку она может способствовать распространению папиллом на нижележащие дыхательные пути. Если для безопасности пациента требуется трахеостомия, рекомендуется ранняя деканюляция [98]. Таким образом следует отметить, что выбор метода хирургического лечения индивидуален у каждого пациента и зависит от хирурга. Liu S и Shao J

сообщили, что статистической разницы между микродебридером, CO 2 - лазером и KTP-лазером отсутствует. [111].

Следует помнить, что хирургическое вмешательство не приводит к полному излечению от папиллоломатоза и выбор метода операции и ее объем определяется необходимостью максимального удаления папиллом при минимальной травматизации оперируемых тканей, максимального сохранения окружающих структур гортани и голосовой функции. Любое эндоларингеальное вмешательство при папилломатозе должно выполняться под контролем операционного микроскопа или эндоскопической техники с различными углами обзора (0°, 30° и 70°).

Также необходимо учитывать, что поражение гортани ВПЧ происходит в пределах слизистой оболочки, соответственно, удаление подлежащих тканей (мышечного слоя) не имеет никакого терапевтического эффекта и только провоцирует развитие грубых рубцов в месте операции. Операцию выполняемая «холодным» микрохирургическим инструментом целесообразно выполнять при единичных папилломах, особенно при впервые выявленных, с целью максимального щажения слизистой оболочки. Удаление папиллом с использованием CO2-лазера или дебридера следует проводить при распространенном процессе с поражением нескольких отделов гортани, наличии рубцового процесса, особенно при рецидивирующем папилломатозе [3, 17, 18, 33, 59]. Невозможно радикально удалить все клетки, пораженные ВПЧ, поскольку он

присутствует в окружающей слизистой оболочке, которая внешне выглядит здоровой, и отличить инфицированные клетки от неинфицированного эпителия в настоящее время невозможно [8]. Кроме того, Нажмудинов И.И. и соавт. в 2018г. подчеркнули, что использования CO2- лазера в сочетании с контактной эндоскопией у больных РРПГ всех возрастных групп, в том числе и детей, позволяют прогнозировать некоторое увеличение межрецидивного периода и уменьшение риска развития ятрогенных рубцовых изменений в гортани. Но этот вывод требуется дальнейшего рандомизированного мультиполярного исследования и анализа полученных данных в этом направлении [13].

Специфических противовирусных препаратов, проникающих сквозь вирусную оболочку и разрушающих его структуру, на сегодняшний день не существует, и принято считать, что полного устранения ПВЧ из организма достичь невозможно [145], поэтому целью терапии является не элиминация возбудителя, а удаление папилломатозных разрастаний и профилактика их образования. Однако, высокая частота рецидивов, послеоперационных осложнений в виде рубцовых стенозов гортани требует принципиально нового подхода к терапии ПГ. На сегодняшний день предложено свыше 50 разнообразных методов адъювантной терапии. Чаще используют длительную терапию рекомбинантными интерферонами, препаратами индол-3-карбинола, цитостатиками, хлоридами, иммуномодуляторами и др

(включая цидофовир, интерферон, бевацизумаб, ингибитор PD-1, ацикловир, ретиноиды, рибавирин ).

- **Цидофовир**

Цидофовир представляет собой аналог цитозинового нуклеотида, который в своей дифосфатной форме блокирует репликацию ДНК-вирусов путем ингибирования вирусной ДНК-полимеразы. Основным показанием к применению цидофовира является лечение ЦМВ-ретинита у пациентов с ВИЧ. В многочисленных исследованиях изучалась оптимальная концентрация для внутриочаговой инъекции, и в целом результаты оказались положительными[81]. Fusconi et al. обнаружили, что внутриочаговые инъекции 2,5–15 мг оказались эффективными в снижении общего количества операций [81]. Рекомендуемый режим лечения – 4–5 инъекций с интервалом от 2 до 6 недель. Цидофовир может вызывать серьезные побочные эффекты, включая нефротоксичность, нейтропению и онкогенность. Международное исследование безопасности внутриочагового применения цидофовира у 635 пациентов с РРП не выявило клинических признаков нефротоксичности, нейтропении или злокачественных новообразований гортани после внутриочагового введения цидофовира [162]. Coulombeau et al. обнаружили, что у 89% взрослых пациентов с РРП в их исследовании наблюдается полная ремиссия через 24 месяца наблюдения, [62] в то время как Lee et al. обнаружили, что только у 77% их пациентов наблюдается полная ремиссия [106]. Однако

большинство этих исследований представляют собой небольшие исследования. без контрольных групп. В последнее время возникли некоторые вопросы относительно канцерогенеза цидофовира у пациентов с РРП и прогрессирования дисплазии. Ребекка и др. пришли к выводу, что нет статистически значимых различий в скорости развития дисплазии в группе их пациентов [90]. Другая статья, оценивающая использование адъювантного цидофовира у пациентов с РРП, продемонстрировала 5% риск злокачественной трансформации у пациентов, не получавших цидофовир, по сравнению с 1% злокачественной трансформации. у пациентов, получавших цидофовир [162].

- **Интерферон**

Терапия интерфероном (ИФН) была одним из первых системных методов лечения, использованных для лечения РРП [55]. Интерфероны представляют собой полипептиды, которые высвобождаются как часть иммунного ответа человека на вирусную инфекцию. Хотя механизм действия интерферона при лечении РРП до конца не изучен, он оказывает некоторый антипролиферативный эффект, который, вероятно, влияет на рост очагов поражения [26]. Однако использование интерферона ограничено из-за его многочисленных побочных эффектов при системном применении. Эти распространенные побочные эффекты включают лихорадку, головную боль, артралгию, лейкопению и тромбоцитопению [108]. Эффективность интерферона является спорной и не получила четкого

определения в литературе. В одном исследовании Nodarse et al. пришли к выводу, что 73,1% их пациентов, получавших адъювантный IFN-альфа-2b, имели полный или частичный ответ, измеряемый степенью рецидивов [126] , по сравнению с другими исследованиями, которые не показали снижения роста папиллом. Успех также может варьироваться в зависимости от подтипа. Сепс и др. обнаружили, что пациенты с ВПЧ6 легче реагировали на терапию ИФН-альфа, чем пациенты с ВПЧ11 или NPV-отрицательными [160].

- **Бевацизумаб**

Бевацизумаб (Авастин) — один из новейших адъювантных методов лечения РРП. Это рекомбинантное моноклональное антитело, нацеленное на фактор роста эндотелия сосудов (анти-VEGF), которое приводит к снижению ангиогенеза [55]. Несколько исследований показали, что инъекции бевацизумаба в голосовые связки безопасны и обещают положительный эффект при лечении папилломы. Бевацизумаб обычно используется в сочетании с хирургическим лечением РРП в операционной путем внутриочаговой инъекции бевацизумаба после удаления папилломы. Типичная доза бевацизумаба составляет 12,5–25 мг/мл [173]. Кроме того, группа Зейтелс сообщила, что 95% их РРП для взрослых у пациентов наблюдался лучший контроль заболевания при лечении голосовой складки бевацизумабом/КТП-лазером по сравнению с группой голосовых складок, обработанной только лазером КТР [173]. Недавнее исследование Tkaczuk et

al. по парентеральному использованию бевацизумаба для лечения тяжелого РРП у взрослых пришло к выводу, что внутривенное введение бевацизумаба для первичного лечения тяжелого РРП у взрослых представляется клинически эффективным и безопасным [164]. Двумя распространенными побочными эффектами бевацизумаба являются гипертензия и увеличение риска кровотечений [109, 135].Рекомендуется тщательно контролировать артериальное давление во время лечения, чтобы контролировать любые случаи гипертензии и ожидается, что после прекращения приема бевацизумаба артериальное давление вернется к значениям, наблюдавшимся до лечения [116].

- **Ингибитор PD-1**

Одним из новых и многообещающих методов лечения папилломы являются ингибиторы пути запрограммированной смерти 1 (PD-1). Белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганд на поверхности Т-лимфоцитов играют роль в росте папилломатозных клеток, и было обнаружено, что он высоко экспрессируется при раке головы и шеи, связанном с ВПЧ [80, 114]. Множественные ингибиторы PD-1, такие как пембролизумаб и авелумаб участвуют в клинических исследованиях по лечению РРП у взрослых [127, 132].

- **Ацикловир**

Ацикловир представляет собой ациклический аналог пуринового нуклеозида, который распознается герпетической тимидинкиназой и

превращается в активную монофосфорилированную форму с последующим фосфорилированием клеточными ферментами [77]. Он нацелен на вирус простого герпеса и вирус Эпштейна-Барр, которые могут одновременно и коинфицировать ВПЧ при РРП [58]. Механизм действия ацикловира при РРП не ясен, но считается, что он ингибирует репликацию ДНК вируса. Ацикловир применяется системно, дозировка в литературе составляет 500–600 мг в день в течение 5–6 месяцев [28].

- **Другая адъювантная терапия**

Существуют и другие методы лечения РРП, такие как рибавирин, индол-3-карбинол и ретиноевая кислота. Индол-3-карбинол играет роль в метаболизме эстрогенов, которые являются индукторами цитохрома P450. В высоких концентрациях он содержится в крестоцветных овощах, таких как капуста, брокколи и цветная капуста. В некоторых исследованиях было показано, что индол-3-карбинол замедляет развитие папилломы в тканях гортани, инфицированных ВПЧ [121]. Розен и его группа сообщили, что из пациентов, получавших пероральный индол-3-карбинол, у 33% у них не было роста папилломы и хирургическое вмешательство больше не потребовалось, у 33% наблюдалось снижение роста папилломы, а у 33% не было клинического ответа [142]. Хотя в литературе по RRP описаны многочисленные адъювантные методы лечения, клиническое применение еще четко не определено. Кроме этого, изолированное исследование

подчеркивает возможность использования метформина. Но размер выборки очень мал [70].

Однако все использующиеся методики противорецидивной терапии эффективны лишь у 50-70% больных, а многие из них имеют выраженные побочные эффекты. До настоящего времени не найдено патогенетического метода лечения рецидивирующего ПГ.

Многими авторами указывается, что эффективным методом лечения ПГ является фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия (ФДТ) – современный активно развивающийся метод лечения онкологических заболеваний. В основе его лежит воздействие света определенной длины волны на опухолевую ткань после предварительного местного или системного введения фотосенсибилизирующего вещества. Необходимым условием также является наличие достаточного количества кислорода в тканях.

ФДТ может применяться как альтернативный способ по отношению к традиционному удалению ПГ, так и в послеоперационном периоде, после стихания воспалительных изменений. Авторы отмечают эффективность метода в отношении регресса папиллом до 80%, а также возможность увеличить длительность межрецидивного периода, который в 75% случаев составляет год и более. Однако, и этот метод противорецидивного лечения имеет свои ограничения и побочные эффекты: болевой синдром, возможность отека тканей верхних дыхательных путей.

Существующая четырехвалентная вакцина Гардасил с активностью в отношении подтипов ВПЧ 6, 11, 16 и 18 и новая девятивалентная вакцина Гардасил-9 с активностью в отношении подтипов ВПЧ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 46, 53 и 59, были разработаны на основе капсидного белка вируса HPV L1 в качестве меры первичной профилактики, чтобы предотвратить возможное инфицирование ВПЧ здоровых пациентов или предупредить повторное заражение уже инфицированных пациентов [55]. Эффективность вакцины в снижении частоты заболеваемости рецидивирующим ПГ за счет повышения коллективного иммунитета была продемонстрирована в Австралии в 2007г. [136]. Другие исследования показали снижение частоты рецидивов заболевания и увеличение межоперационного интервала после адъювантной терапии вакциной против ВПЧ [71, 119, 163]. Эти данные свидетельствуют о том, что вакцинация препаратом Гардасил может быть эффективной как в лечении, так и в профилактике рецидивов ПГ, однако имеющихся данных недостаточно и необходимы многоцентровые рандомизированные контролируемые испытания для полной оценки эффективности вакцинации против ВПЧ в качестве меры по снижению заболеваемости рецидивирующим ПГ в популяции [96].

Определенную роль в лечении пациентов с ПГ имеет и фонопедия. Фонопедические занятия позволяют избавиться от форсированного механизма голосоведения, что предотвращает травму голосовых складок при фонации и улучшает естественное заживление слизистой оболочки

голосовых складок, а также позволяют улучшить голосовую функцию пациента при рубцовых изменениях вследствие множественных операций [32]. При исследовании Bertino.G с соавт. хирургическая резекция остается лечением первой линии, но в случае множественных рецидивов необходимо рассмотреть возможность использования адъювантной терапии [41].

Таким образом, лечение пациента с ПГ должно быть индивидуальным и комплексным, с учетом факторов риска прогрессирования и рецидива заболевания, а также возможной малигнизации и включать в себя медикаментозные, хирургические и фонопедические методы лечения.

Существует необходимость изучения распространенности и заболеваемости ПГ и провоцирующих факторов рецидивирования заболевания для разработки возможных профилактических мероприятий.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Характеристика больных и методов исследования

### 2.1.1. Характеристика обследованных больных

Мы провели ретроспективный анализ историй болезни 372 больных с папилломатозом гортани , которые наблюдались и проходили лечение в Москве (n=336) на базе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ», в ЛОР-клинике ГБУЗ «МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского» и в Западной Африке (n=36) в периоде исследования с 2010г по 2020г.

В Западной Африке исследование проходило в ЛОР-отделениях Университетского Больничного Центра Параку (Бенин), Университетского Больничного Центра Сильванус Олимпио (Того), Университетского Больничного Центра Трейчвилль (Кот-д'Ивуар).

### 2.1.2. Критерии исследования

- Критерии включения в исследования:

  . возраст – взрослые (от 18 лет)

  . пациенты с диагнозом: «папилломатоз гортани»

- Критерии исключения из исследования:

  . возраст – младше 18 лет

  . пациенты с другими диагнозами

  . неполные данные в истории болезни

### 2.1.3. Распределение больных по возрасту

Из 372 больных,108 были моложе 30 лет и 106 старше 50 лет (Рис.1)

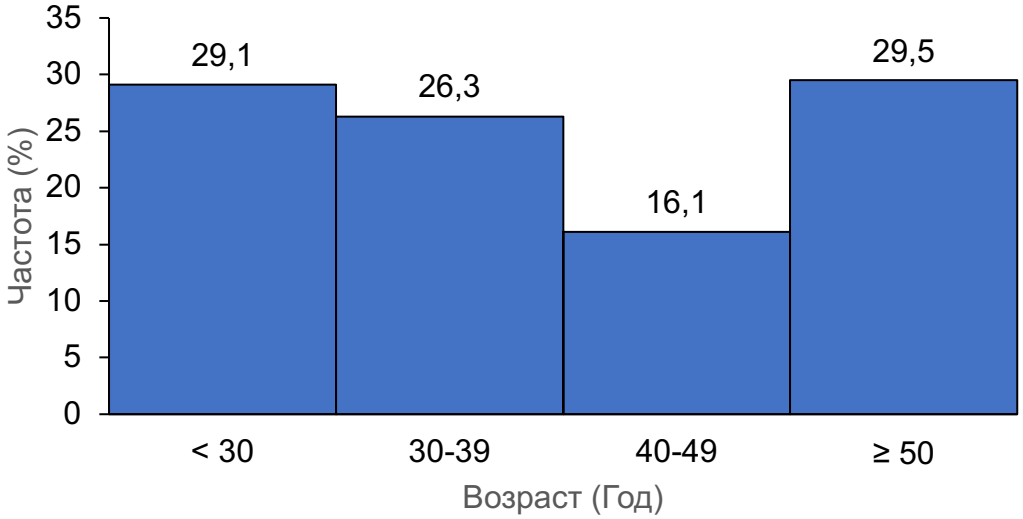



*Рисунок **1**. Распределение больных по возрасту*

## 2.2. Характеристика методов исследования

Для решения поставленных задач мы проанализировали истории болезней по следующим параметрам: пол, возраст, давность ПГ, жалобы, анамнез заболевания, результаты стандартного осмотра ЛОР-органов. Результаты исследования дыхательных путей включали в себя данные эндоскопических методов (видеоларингоскопии, видеоларингостробоскопоии, фиброринофаринголарингоскопии, узкоспектральной контактной эндоскопии и аутофлюоресцентной эндоскопии), компьютерной томографии гортани и органов грудной клетки, гистологического исследования.

В анамнезе жизни особое внимание уделяли выяснению условий труда, наличию вредных привычек (курение), характеру голосовых нагрузок, в анамнезе заболевания – дебюту заболевания, числу хирургических вмешательств, количеству рецидивов заболевания, длительности межрецидивного периода, выраженности дисфонии. Основным критерием постановки диагноза ПГ было гистологическое исследование.

- **Непрямая микроларингоскопия**

Непрямая микроларингоскопия проведена с использованием операционного микроскопа Spectra 500 фирмы «Moller Wedel» (Германия) с фокусным расстоянием 350-400 мм и возможностью увеличения от 2 до 24 раз. Оценивали состояние слизистой оболочки гортани, подвижность структур гортани, наличие или отсутствие образования.



*Рисунок 2. Непрямая ларингоскопия*

Выраженность послеоперационного воспаления мы оценивали по степени выраженности гиперемии слизистой оболочки, которая была наиболее постоянным признаком, встречающимся у всех пациентов. Для объективизации оценки выраженности гиперемии слизистой оболочки, мы использовали визуально- аналоговую шкалу (ВАШ):

*Гиперемия слизистой оболочки гортани*

0 – гиперемия отсутствует

1 – слабо выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

2 - умеренно выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

3 - сильно выраженная гиперемия слизистой оболочки голосовых складок и/или других отделов гортани

- **Видеофиброларингоскопия**

Видеофиброларингоскопию проводили с использованием видеориноларингоскопа (Karl Storz, Германия) при невозможности оценки состояния отдельных элементов гортани при помощи стандартных методик из-за анатомических или функциональных особенностей гортани.

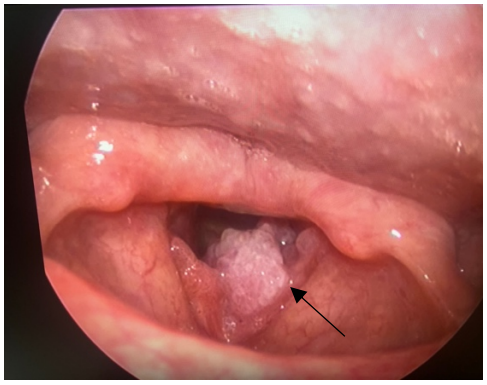


*Рисунок 3.* Папилломатоз гортани в складковом и подскладковом отделе

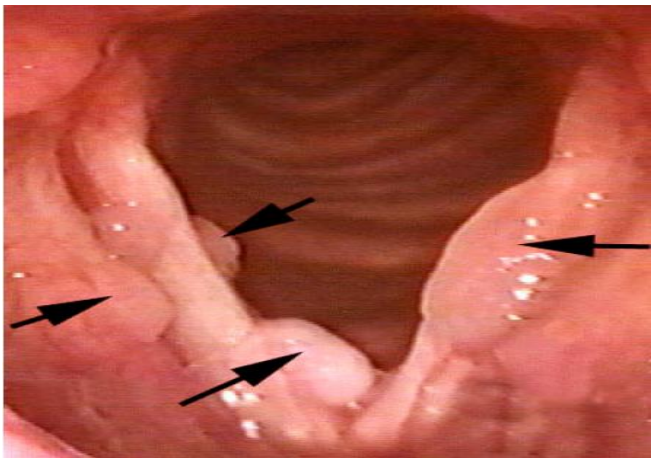


*Рисунок 4. Папилломатоз гортани в голосовом и подкладковом отделе*

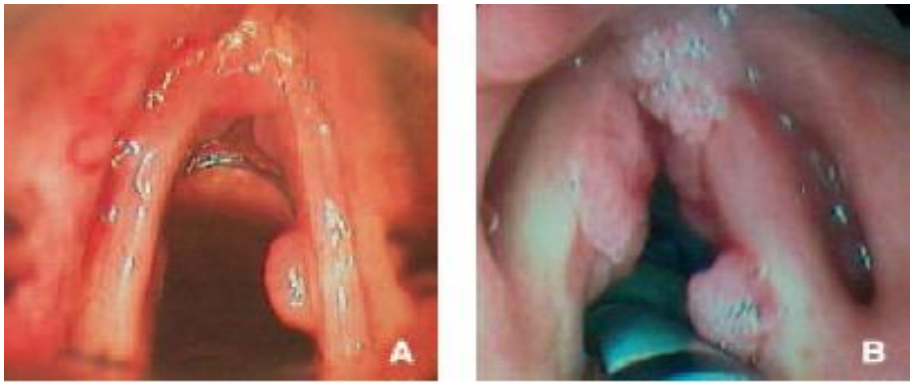



Рисунок 5. *Папилломатоз гортани с поражением голосовых складок и передней комиссуры*

- **Гистологическое исследование**

Исследование выполняли на базе патологоанатомического отделения в соответствующих больницах.

## 2.3. Методы статистической обработки полученных данных

- **Зависимая переменная**

Зависимой переменной в нашем исследовании был папилломатоз гортани. Критерии диагностики были клинические. Диагноз папилломатоза устанавливали у любого пациента с клиническими признаками и наличием гистологического исследования (неороговевающая папиллома, ороговевающая папиллома).

- **Независимые переменные**

Независимые переменные сгруппированы в несколько категорий:

- Социально-демографические и экономические переменные: возраст, пол, страна проживания, профессия.

- Переменные, связанные с факторами риска: курение, Гастроэзофагеальный рефлюкс.

-Другие переменные, связанные с ЛОР-осмотром: начало заболевания, количество операций на гортани, наличие рецидива, расположение ПГ, распространенность, хирургическое лечение, выраженность

воспалительного процесса после операции, анестезия, трахеотомия, адъювантное лечение, результаты гистологического исследования и качество голоса после операции по шкале Yanagihara:

1- нормальный голос

2 -дисфония - легкая степень нарушения (легкая охриплость)

3 -дисфония - умеренные нарушения (умеренная охриплость)

4 -дисфония - выраженные нарушения (выраженная охриплость)

5-афония

Для сбора данных создали электронную анкету. Весь цифровой материал подвергался статистической обработке. Полученные данные были централизованы и проанализированы с помощью программного обеспечения R-Studio 4.2.2. Качественные переменные выражали как пропорцию, а количественные переменные как среднее ± стандартное отклонение или как медиану с межквартальными размахами после проверки их нормальности с помощью теста Шапиро-Уилка. Для качественных переменных сравнение долей производилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнения средних значений и медиан проводились с помощью критерия Стьюдента и критерия Крускала-Уоллиса. Для выявления факторов, связанных с ПГ, проводили одномерный и многомерный анализы. Для всех сравнений разница при пороговом значении $p < 5\%$ считалась статистически значимой.

Исходная модель многофакторного анализа включала переменные, связанные в одномерном анализе, переменные, не связанные в одномерном анализе, но находящиеся на пороге значения p<20% в одномерном анализе, и переменные, признанные в литературе факторами, связанными с ПГ (вынужденные переменные), но который не соблюдали ни одно из двух предыдущих условий. Все эти переменные были введены в начальную модель бинарной логистической регрессии, а затем была применена ступенчатая нисходящая регрессия. Взаимодействие проверено. Подгонка модели проводилась с помощью информационного критерия Акаике (AIC). Порог значимости при p<5% был применен для сохранения факторов, связанных с ПГ, после поправки на другие переменные в окончательной модели многомерного анализа.

Обработка текста и создание таблиц выполнялись в Word 2019, а создание графики в Excel 2019.

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

## 3.1. ОПИСАНИЕ ВЫБОРКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1.1. Социально-демографические и общие характеристики

Средний возраст больных составил 40,5 лет. При исследовании, проведенном Москве, средний возраст больных составил 42,5 и 35,8 в Западной Африке (З.А). Среди 372 пациентов, 190 (51,08%) мужчины, т.е. соотношение полов 1,04 (Рис.6). В таблицах 1 и 2 представлены возрастные и социально-демографические характеристики пациентов.

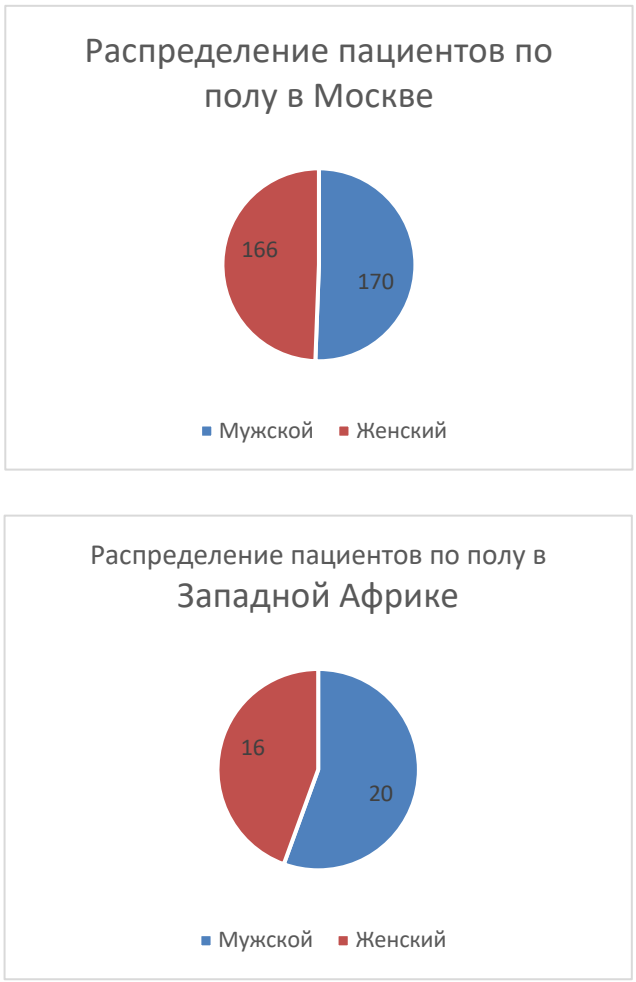



*Рисунок 6. Распределение больных по полу*

Половых различий в распространенности РРПГ ни в Москве, ни в Западной Африке не выявлено.

**Таблица 1**

**Распределение больных по возрасту в каждой стране**

| **Возраст (год)** | **З.Африка N = 36** | **Москва N=336** | **Всего N = 372** |
|---|---|---|---|
| **< 30 лет** | 15 (41,7%) | 93 (27,6%) | 108(29,1%) |
| **30-39 лет** | 11 (30,5%) | 87 (26,0%) | 98 (26,3%) |
| **40-49 лет** | 4 (11,1%) | 56 (16,7%) | 60 (16,1%) |
| **≥ 50 лет** | 6 (16,7%) | 100 (29,7%) | 106(28,5%) |

Таким образом, в Западной Африке РРПГ болеют чаще пациенты моложе 30 лет. В Москве ПГ практически одинаково встречается во всех возрастных группах, кроме 40-49 лет. В связи с этим средний возраст больных с ПГ в Москве старше, чем в З.Африке (42,5 и 35,8, соответственно).

**Таблица 2**

**Распределение больных по социально-демографическим признакам**

| **Характеристика** | **Москва N=336** | **З.Африка N=36** | **Общий N=372** |
|---|---|---|---|
| **Профессия** | | | |
| Голосовая | 17 (5,1%) | 4 (11,1%) | 21 (5,6%) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Не голосовая | 319 (95%) | 32 (88,8%) | 351(94,3%) |
| **Курение*** | | | |
| **Да** | 56 (16,6%) | 2 (5,6%) | 58 (15,6%) |
| **Нет** | 280 (83,3%) | 34 (94,4%) | 314 (84,4%) |

* Количество *упаковок*-лет: среднее= 11,4±10,4

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с ПГ не курили и не были представителями голосовых профессий.

### 3.1.2. Гастроэзофагеальный рефлюкс

В анамнезе гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) была у 182 пациентов, т.е. 48,9% выборки, соответственно 49,4 и 44,4% в Москве и в З.Африке.

Ни один из пациентов не был вакцинирован от ВПЧ.

### 3.1.3. Клиническое обследование

#### 3.1.3.1. Сведение о длительности заболевания

Из 372 больных более чем у половины у 244 (65,6%) имел место рецидив ПГ, в Москве у 69,6% и в З.Африке у 33,6% (Табл.3). Таким образом, в З.Африке ПГ рецидивирует реже (Табл.3).

**Таблица 3**

**Распределение больных по периодичности рецидивов**

| | **Москва (n=336)** | **З.Африка n=36)** | **Общий (n=372)** |
|---|---|---|---|
| **Каждый месяц** | 1 (0,4%) | 0 | 1 (0,4%) |
| **Каждые 3 месяца** | 15 (6,5%) | 2 (20%) | 17 (7%) |
| **Каждые 6 месяцев** | 24 (10,3%) | 3 (30%) | 27 (11,2%) |
| **1 раз в год** | 138 (59,5%) | 3 (30%) | 141(58,3%) |
| **Более года** | 54 (23,3%) | 2 (20%) | 56 (23,1%) |
| **Итого** | 232 (69%) | 10 (27,7%) | 242 (65%) |

По клиническому течению ПГ чаще рецидивирует (1 раз в год) в Москве ПГ отличается более агрессивным течением. Важно отметить, что все пациенты были оперированы в среднем 11,3 раза в Москве и 2,4 раза в Западной Африке.

### 3.1.3.2. Основные жалобы

Основной жалобой больных ПГ была дисфония (n=336, 90,32%), соответственно, 94,1 и 55,6% в Москве и в З.Африке (рис 7.). Дисфония и одышка при физической нагрузке наблюдалась у 24 больных или 6,4% из 372 больных. 9 (2,4%) пациентов из 372 больных жаловались на кашель. Таким образом, самая частая жалобы пациентов с РРПГ была жалоба на охриплость.

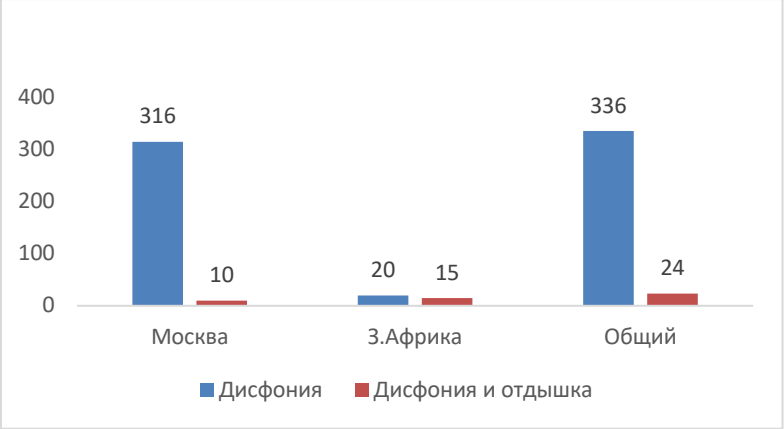



*Рисунок 7: Распределение больных в зависимости от основной жалобы*

### 3.1.3.3. Расположение папилломатоза гортани в других органах

В таблице 4 ниже представлено распространение папилломатоза. Из 372 больных у 5 был папилломатоз другой локализации, т.е., у 1,3% (Табл. 4).

**Таблица 4**

**Распределение больных по локализации папилломатоза**

| **Локализация папиллом** | **Москва n=336** | **З.Африка n=36** | **Общий n=372** |
|---|---|---|---|
| Гортань | 332 (98,8%) | 35 (97,2%) | 367(98,7%) |
| В просвете трахеостомы, вокруг трахеостомы | 2 (0,6) | 0 | 2(0,5%) |
| Полость носа | 1(0,3%) | 1 (2,8%) | 2 (0,5%) |
| Мягкое небо, полость рта | 1(0,3%) | 0 | 1 (0,3%) |

Таким образом, основной локализацией папилломатоза является гортань. Из 372 больных только у 5 больных был папилломатоз другой локализации, т.е., у 1,3%.

Из 372 больных папиллома гортани чаще располагалась в складковом отделе, (n 298, 80,1%). (Табл. 5)

**Таблица 5**

**Распределение больных по расположению папилломатоза**

| | **Москва n=336** | **З.Африка n=36** | **Общий n=372** |
|---|---|---|---|
| **Складковый отдел** | 279 (83,0%) | 19(52,8%) | 298(80,1%) |
| **Складковый и подскладковый отдел** | 42 (12,5%) | 9 (25%) | 51 (13,7%) |
| **Вестибулярный отдел** | 15 (4,5%) | 8 (22,2%) | 17 4,6%) |

### 3.1.3.4. Классификация ПГ по распространенности патологического процесса

Нами использовалась клиническая классификация Д.Г.Чирешкина (1971г). Из всех больных распространенная форма папилломатоза гортани была обнаружена у 320 (86,1%). (Табл.6). В Западной Африке распространенный и ограниченный папилломатоз гортани встречался одинаково часто. Можно сделать предварительный вывод, что в Москве папилломатоз протекает более агрессивно и, возможно, пациенты обращаются за медицинской помощью поздно.

**Таблица 6**

**Классификация ПГ по распространенности патологического процесса**

| | **Москва n=336** | **З.Африка n=36** | **Общий n=372** |
|---|---|---|---|
| Распространенный | 303 (90,2%) | 17(47,2%) | **320 (86,1%)** |
| Ограниченный | 32 (9,5%) | 15 (41,7%) | 47 (12,6%) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Обтурирующий | 1(0,3%) | 4(11,1%) | 5 (1,3%) |

Наше исследование показало, что большинство пациентов впервые обращаются к специалистам с распространенной формой ПГ (86,1%).

### 3.1.3.5. Распространенность папилломатоза гортани

В Москве рассчитана распространенность ПГ среди пациентов с патологией гортани с учетом количества больных, госпитализированных по поводу ПГ, от общего числа больных, госпитализированных только в отделе микрохирургии гортани и фониатрии, независимо от диагноза. В период исследования распространённость среди пациентов с патологией гортани составила 17,80%. Общая распространенность РРП составила 0,58% или 5,8 на 100.000 взрослого населения с 2010г по 2020г.

В Западной Африке рассчитана распространенность ПГ с учетом количества больных, госпитализированных с 2010г по 2020г по поводу папилломатоза гортани, от общего числа больных, госпитализированных в ЛОР-отделение, независимо от диагноза. В тот же период распространённость ПГ составила 0,17% в З.Африке**.** А общая распространенность распространённость ПГ в З.Африке составила 1,7 на 100.000 населения. На рисунке 8 и 9 ниже показана распространённость ПГ в Москве и в Западной Африке. На рисунке четко видна тенденция к увеличению числа случаев ПГ в Москве. Высокая заболеваемость была отмечена в 2018, 2019 годах, пик заболеваемости пришелся на 2020 год, но

в целом, заболеваемость ПГ с 11,59 % выросла до 17,8%. Тенденции к сокращению числа больных ПГ нет. Заболеваемость ПГ в З.Африке, очевидно, ниже чем в Москве: 0,58 против 0,17 и нет такой выраженной тенденции в увеличении числа случаев диагностики РПГ. (Рис. 9)

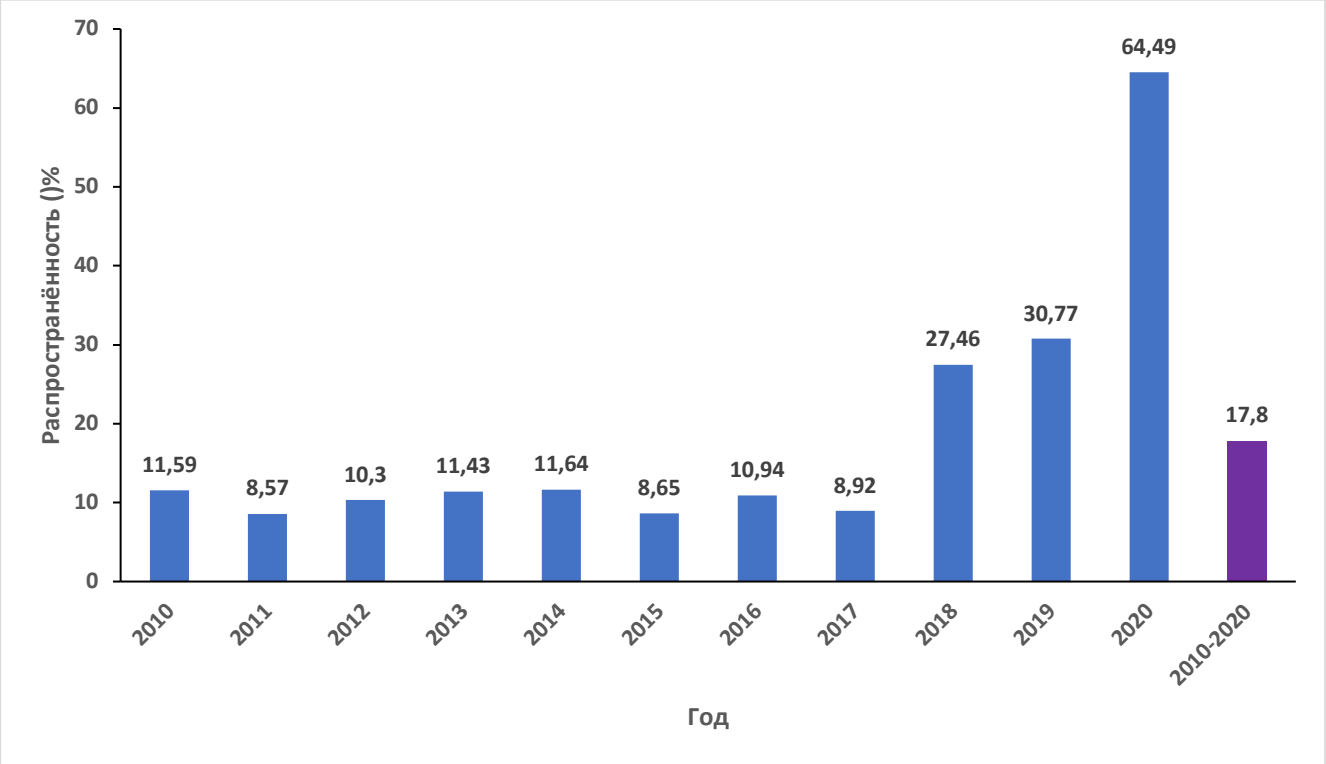



*Рисунок 8. Распространённость ПГ с 2010 по 2020г на базе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ.*




*Рисунок 9: Общая распространённость ПГ среди госпитализированных пациентов с ЛОР патологией в Москве и в Западной Африке*

### 3.1.4. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение получили все пациенты. В таблице 7 представлено распределение пациентов в зависимости от вида хирургического лечения.

**Таблица 7**

**Распределение больных по видам хирургического лечения**

| | **Москва N=336** | **З.Африка N=36** | **Общий N=372** |
|---|---|---|---|
| По Kleinsasser | 298 (86,7%) | 35 (97,2%) | **333 (89,5%)** |
| Лазерное удаление | 38 (11,3%) | 0 | 38 (10,2%) |
| Микродебридер | 0 | 1 (2,8%) | 1 (0,3%) |

Из данных таблицы 7 следует, что хирургическое лечение ПГ по классической методике Kleinsasser доминирует (89,5%). Операция у 270 (72,6%) проходила под наркозом, а у 102 пациентов под местным обезболиванием. Из 372 больных трахеотомию выполнили 15 пациентам, т.е. 4%.

### 3.1.5. Рубцевание голосовых связок

Из 372 больных, 99 (26,61%) имели рубцовое поражение голосовых связок. В таблице 8 ниже представлено распределение больных по типам рубцового поражения голосовых связок по Remacle M. 2014, согласно которому:

- Тип 1: слизистой-подслизистый уровень. От легкой до умеренной недостаточности смыкания голосовых складок, снижение вибрации
- Тип 2: несмыкание голосовых складок в области передней комиссуры. Передний умеренный дефект, рубцы с поражением голосовой мышцы. Отсутствие колебаний, легкое несмыкание голосовых складок.
- Тип 3: несмыкание голосовых складок. Рубцевание с вовлечением внутренней надхрящницы и хрящевой дефект до надскладочной области и вращения черпаловидных хрящей.

- Тип 4: несмыкание голосовых складок Формирование спайки передней комиссуры, закругление передней комиссуры, двустороннее на рушение вибрации.

**Таблица 8**

**Распределение больных по типу рубцового поражения голосовых связок**

| **Тип рубца** | **Москва n=98** | **З.Африка n=1** | **Общий n=99** |
|---|---|---|---|
| Тип I | 86 (87,7%) | 0 | 86 (86,9%) |
| Тип II | 9 (9,2%) | 1 (100%) | 10 (10,1%) |
| Тип III | 2 (2,0%) | 0 | 2 (2%) |
| Тип IV | 1 (1,1%) | 0 | 1 (1%) |

По типам рубцового поражения голосовых связок, тип I встречается чаше: в 87,7% в Москве. В Западной Африке выявлен только 1 случай рубцовой деформации гортани. Возможно, это связано с менее агрессивным течением заболевания в Западной Африке.

### 3.1.6. Выраженность воспалительного процесса после операции

Пациенты наблюдались в послеоперационном периоде. Оценивали выраженность постоперационного ларингита на 1, 3, 7 сутки и далее 1 раз в 7 дней до полного выздоровления от послеоперационного острого ларингита. В целом, у 224 пациентов (59,4%) диагностировали послеоперационный ларингит легкой степени тяжести, тем не менее в Западной Африке отмечалось более тяжелое течение послеоперационного

ларингита. Ларингит 2 степени тяжести был выявлен у 86,1% пациентов по сравнению с 35,7% в Москве. (Табл.9).

**Таблица 9**

**Распределение больных по выраженности послеоперационного ларингита.**

| **Воспалительный процесс** | **Москва N=336** | **З.Африка N=36** | **Общий N=345** |
|---|---|---|---|
| **Степень 1** | 216 (64,3%) | 5 (13,9%) | 221(59,4%) |
| **Степень 2** | 120 (35,7%) | 31(86,1%) | 151(40,6%) |

### 3.1.7. Противовоспалительное, антирефлюксное лечение и адъювантное лечение

Большинству больных, т.е. 283 (91%) из Москвы проводилось противовоспалительное лечение, включающее в себя ингаляции с антисептиками, антибиотиками, увлажняющие ингаляции. Системную антибактериальную терапию применяли в случаях выраженного инфильтративного послеоперационного ларингита. В З.Африке терапию глюкокортикостероидами используют и как противовоспалительное лечение, и как адъювантную терапию. Чаще используются Prednisolonum и Betamethasone. В Москве и в Западной Африке противовоспалительную терапию получали одинаковое число пациентов. Адъювантную терапию

(интерферон альфа, циклоферон, индол 3 карбинол и другое иммунологическое лечение) получали 190 (51,1%) пациентов в Москве. Ни один пациент не получал адьювантную терапию в Западной Африке. Всем пациентам рекомендовали консультацию иммунолога, однако 131 (35,2%) пациент в Москве отказался от консультации и лечения у данного специалиста. (Табл. 10)

В таблице 10 ниже представлено распределение пациентов по противовоспалительному, антирефлюксному лечению и адъювантной терапии.

**Таблица 10**

**Распределение пациентов по противовоспалительному, антирефлюксному лечению и адъювантной терапии**

| | **Москва n=336** | **З.Африка n=36** | **Общий n=372** |
|---|---|---|---|
| **Послеоперационная терапия** | 283(84,2%) | 31(86,1%) | 314 (84,4%) |
| **Антирефлюксное лечение** | 23 (6,8%) | 1(2,8%) | 24 (6,4%) |
| **Адъювантное лечение** | 190(51,1%) | 0 | 151(51,1%) |

### 3.1.8. Анестезия

270 (72,6 %) пациенту хирургическое лечение было проведено под общей анестезией. На рисунке 10 ниже представлены виды анестезий. В Москве общая анестезия применялась у абсолютного числа пациентов (231 пациент). В Западной Африке общая и местная анестезия применялась,

практически, одинаково часто, с некоторым предпочтением общей анестезии.

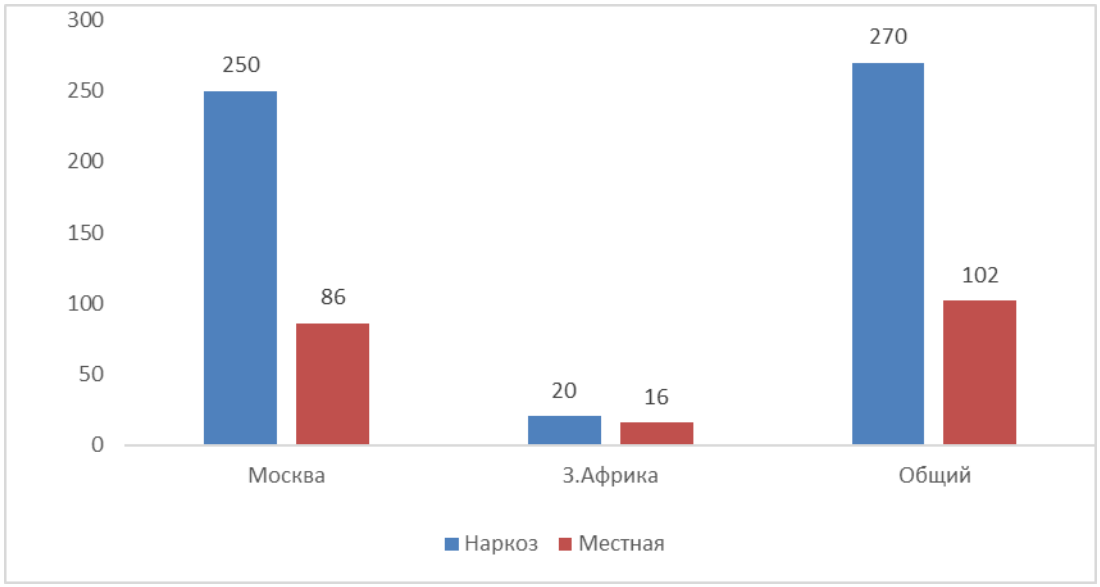



*Рисунок 10: Распределение больных по виду анестезии*

### 3.1.9. Гистологическое исследование

Неороговевающая эпидермоидная папиллома обнаружена в 86,3% случаев, т.е. у 321 больных. У остальных 51 (13,7%) пациентов диагностирована ороговевающая эпидермоидная папиллома.

### 3.1.10. Качество голоса в послеоперационном периоде

Качество голоса больных в послеоперационном периоде было в основном на 1 балл, т.е. 305 (82%), но в Москве показатели были несколько лучше: Охриплость 1 степени была у 89,3% пациентов, а в Западной Африке у 69,4% пациентов в послеоперационном периоде диагностировалась охриплость 2 степени. В таблице 11 ниже показано распределение пациентов по послеоперационному качеству голоса.

**Таблица 11**

**Распределение пациентов по качеству голоса в послеоперационном периоде по шкале Yanagihara**

| Шкала | Москва N=336 | З.Африка N=36 | Общий N=372 |
|---|---|---|---|
| 1 | 300 (89,3%) | 5 (13,9%) | 305 (82%) |
| 2 | 16 (4,8%) | 25 (69,4%) | 41(11%) |
| 3 | 20 (5,9%) | 6 (16,7%) | 26 (7%) |

## 3.2. Папилломатоз гортани и факторы риска рецидива

### 3.2.1. Папилломатоз гортани и социально-демографические факторы

- **Возраст**

Возраст не имел статистически значимой связи с рецидивом ПГ у взрослых. Ниже представлено распределение больных с рецидивом ПГ в зависимости от возраста. Несколько меньше было пациентов в возрасте 40-49 лет.

**Таблица 12**

**Распределение больных с рецидивом ПГ в зависимости от возраста**

| Возраст | N | Рецидив | | *P=0,4* |
|---|---|---|---|---|
| | | n | % | |
| **<30** | 108 | 75 | 69,4 | |
| **30-39** | 98 | 58 | 59,1 | |
| **40-49** | 60 | 38 | 63,3 | |
| **≥ 50** | 106 | 73 | 68,8 | |

- **Пол и страна проживания**

Установлена статистически значимая связь между полом, страной проживания и рецидивом папилломатоза гортани. Эта информация представлена в Таблице 13.

**Таблица 13**

**Распределение больных в зависимости от пола и страной проживания**

| | N | Рецидив | | P-value |
|---|---|---|---|---|
| | | n | % | |
| **Пол** | | | | *p <0,001* |
| Женский | 182 | 138 | 75,8 | |
| Мужской | 190 | 106 | 55,8 | |
| **Страна проживания** | | | | *p< 0,031* |
| Россия | 336 | 232 | 69,0 | |
| З.Африка | 36 | 12 | 33,3 | |

В нашем исследовании мужчины страдали ПГ несколько чаще, чем женщины (51% и 49% соответственно). Однако важно отметить, что у женщин наблюдалось больше рецидивов заболевания, чем у мужчин. (75,8 против 55,8%, *p <0,001*). Кроме того, рецидивирование ПГ зависимо от географической зоны (*p<0,031)*. Процент рецидива в З.Африке был значительно ниже, чем в Москве (33,3 и 69%, соответственно).

- **Наличие ГЭРБ, курение и голосовая профессия**

В нашем исследовании была установлена статистически значимая прямая связь между ГЭРБ и возникновением рецидивов ПГ. У пациентов с диагностированной ГЭРБ рецидивы возникали чаще согласно

статистическим данным. У лиц не голосовых профессий рецидивы случались реже. Но, в целом, голосовая профессия не влияла на частоту рецидивов ПГ. Наше исследование не подтверждает, что курение влияет на частоту рецидивов ПГ (P=0,08) (Таблица 14).

**Таблица 14**

**Распределение больных в зависимости от наличия ГЭРБ, голосовой профессии и курения**

| | N | Рецидив | | P-value |
|---|---|---|---|---|
| | | n | % | |
| **ГЭРБ** | | | | *p <0,001* |
| Да | 182 | 138 | 75,8 | |
| Нет | 190 | 106 | 55,8 | |
| **Голосовая профессия** | | | | *p=0,074* |
| Да | 21 | 10 | 47,6 | |
| Нет | 351 | 234 | 66,7 | |
| **Курение** | | | | *p=0,08* |
| Да | 58 | 26 | 44,8 | |
| Нет | 314 | 218 | 69,4 | |

Хотя частота рецидивов была выше среди некурящих, значимой связи с рецидивом ПГ у взрослых не было (P=0,08). Однако очень важно помнить, что курение связано с раком головы и шеи.

### 3.2.2. Влияние количества операций на гортани и послеоперационного рубцевания на возникновение рецидивов папилломатоза

Установлена статистически значимая связь между послеоперационным рубцеванием с возникновением рецидивов ПГ (p <0,001) (Таблица 15).

**Таблица 15**

**Распределение больных в зависимости от рубцевания голосовых складок**

| **Рубцевание голосовых складок** | **N** | **Рецидив** | | P-value |
|---|---|---|---|---|
| | | **n** | **%** | |
| Да | 99 | 98 | 98,9 | *p< 0,001* |
| Нет | 273 | 146 | 53,5 | |

У 99 пациентов выявляли рубцовую деформацию голосовых складок. Из них, частота рецидива была 98,9%. Так что установлено, что рубцовые процессы в гортани влияют на частоту рецидивов (p <0,001). Возможно это связано с более агрессивным течением папилломатоза у пациентов с выраженным рубцовым процессом.

### 3.2.3. Влияние хирургического и адъювантного лечения на возникновение рецидивов папилломатоза гортани

Метод операции и адъювантное лечение не оказали влияния на возникновение рецидивов ПГ(Таб.16). Полученные данные совпадают с многими данными наших зарубежных коллег. [29] Тем не менее, отказ от адьювантной терапии не является правильным решением в практике лечения ПГ, что подтверждается многими другими исследованиями. ПГ

является тяжелым предраковым заболеванием, в лечении которого должны быть использованы все терапевтические возможности. [18,156,158,160,162,163]

**Таблица 16**

**Распределение больных в зависимости от хирургического и адъювантного лечения**

| | N | Рецидив | | P-value |
|---|---|---|---|---|
| | | n | % | |
| По Kleinsasser | | | | *p=0,3* |
| Да | 333 | 215 | 64,6 | |
| Лазерное удаление | | | | *p=0,7* |
| Да | 39 | 23 | 60,5 | |
| Адъювантное лечение | | | | *p <0,001* |
| Да | 190 | 12 | 6,3 | |
| Нет | 182 | 119 | 65,4 | |

Таким образом, хирургический метод лечения ПГ не повлиял на рецидив заболевания. Адъювантное лечение статистически значимо замедляет частоту рецидивов, что свидетельствует о достаточной ее эффективности. (p <0,001).

### 3.2.4. Моделирование факторов, связанных с рецидивом папилломатоза гортани

В таблице 17 представлена регрессия факторов, связанных с рецидивом папилломатозом гортани в целом. Согласно модели основных

эффектов, сохраняемыми прогностическими переменными для рецидива папилломатоза были:

- ✓ Пол
- ✓ Страна проживания
- ✓ Наличие ГЭРБ
- ✓ Рубцевание голосовых складок
- ✓ Адъювантное лечение

**Таблица 17**

**Регрессия факторов связанных с рецидивом папилломатоза гортани у взрослых**

| | **N** | **Рецидив** | | **RRb[IC95%]** | **p** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | % | | |
| **Возраст (Год)** | | | | | *0,4* |
| **< 30** | 108 | 75 | 69,4 | 1 | |
| **30-39** | 106 | 73 | 68,9 | 0,64 [0,36-1,31] | |
| **40-49** | 98 | 58 | 59,2 | 0,76 [0,39-1,49] | |
| **≥ 50** | 60 | 38 | 63,3 | 0,97 [0,54-1,74] | |
| **Пол** | | | | | *< 0,001* |
| **Женский** | 182 | 138 | 75,8 | 1,36 [1,17-1,58] | |
| **Мужской** | 190 | 106 | 55,8 | 1 | |
| **Страна проживания** | | | | | *< 0,031* |
| **Россия** | 336 | 232 | 69,04 | 0,79 [0,66-0,94] | |
| **З.Африка** | 36 | 12 | 33,3 | 1 | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Курение** | | | | | *0,08* |
| **Да** | 58 | 26 | 44,8 | 1,17 [0,99-1,37] | |
| **Нет** | 314 | 218 | 69,4 | 1 | |
| **Голосовая профессия** | | | | | *0,074* |
| **Да** | 21 | 10 | 47,6 | 1,13[0,88-1,45] | |
| **Нет** | 351 | 234 | 66,7 | 1 | |
| **ГЭРБ** | | | | | *<0,001* |
| **Да** | 182 | 138 | 75,6 | 1,09[0,79-1,52] | |
| **Нет** | 190 | 106 | 55,8 | 1 | |
| **Рубцевание голосовых складок** | | | | | *< 0,001* |
| **Да** | 99 | 98 | 98,9 | 1 | |
| **Нет** | 273 | 146 | 53,5 | 0,54 [0,48-0,60] | |
| **Адъювантное лечение** | | | | | *< 0,001* |
| **Да** | 190 | 12 | 6,3 | 1 | |
| **Нет** | 182 | 119 | 65,4 | 0,64 [0,58-0,71] | |
| **Противовоспали-тельное лечение** | | | | | *0,896* |
| **Да** | 314 | 205 | 65,2 | 1 | |
| **Нет** | 58 | 39 | 67,2 | 0,99 [0,83-1,18] | |

### 3.2.5. Резюме

По нашим данным частота встречаемости ПГ среди пациентов с доброкачественной патологией гортани составила 17,80% в Москве. В

З.Африке распространенность ПГ составила 0,17% или 1,7 на 100 000 взрослого населения. Частота рецидива ПГ составил 69,04% в Москве и 33,3% в З.Африке.

ПГ в исследуемой выборке достоверно чаще (p <0,001) выявлен у женщин и у пациентов с имеющимся рубцовым процессом в гортани. У пациента с ПГ, живущего в Западной Африке, вероятность рецидива была меньше (p <0,001). Хотя частота рецидивов была выше у пациентов с не голосовой профессией (66,7% против 47,6%), не было статистически значимой связи между рецидивами и голосовой профессией (P = 0,074). Частота рецидивов была выше у пациентов, у которых в анамнезе было ГЭРБ (p <0,004). Кроме того, пациенты, у которых было рубцевание голосовых связок, с большей вероятностью имели новый рецидив (98,9% против 53,5%; p <0,001). Мы обнаружили достоверную связь между возникновением рецидива заболевания и проводимой адъювантной терапией в исследуемой группе (p <0,001).

Итого, суммируя результаты лечения 372 пациентов с папилломатозом гортани мы можем заключить, что факторами развития риска рецидива ПГ являются: пол, страна проживания, наличие ГЭРБ, рубцевание голосовых складок и адъювантное лечение.

## 3.3. Клинический пример

### 3.3.1. Клинический пример №1 (пациент из НИКИО)

Пациент М. 32 года (Ж), не работает.

**Жалобы:** на охриплость

**Анамнез заболевания:** со слов, охриплость беспокоит с детского возраста. В возрасте 6 лет был диагностирован папилломатоз гортани, проведено хирургическое лечение. До 2010 года жалоб не было, пациентка не наблюдалась. В 2010 году в связи с вновь возникшей охриплостью обратилась к ЛОР-врачу в поликлинику по месту жительства, была направлена в КДО ГБУЗ НИКИО им. Л.И. Свержевского ДЗМ на консультацию. Осмотрена фониатром, установлен диагноз: папилломатоз гортани. Проводилось хирургическое лечение - три оперативных вмешательства в 2010 и 2011 годах в НИКИО. Далее наблюдалась в частной клинике. С 2011 года по 2019 год была оперирована каждые полгода в частной клинике (последняя операция весной 2019 года). Проходила курсы консервативной терапии у врача-иммунолога, последний курс год назад - без значимого клинического эффекта. Обратилась 18/02/2020 в КДО НИКИО, рекомендовано хирургическое лечение.

**Анамнез жизни:** хронический гастрит со слов, удаление папиллом гортани (более 10), не курит. Венерических заболеваний, гепатитов (В и С), ВИЧ-инфекции нет; контакт с инфекционными больными (носителями), в том числе корью, гриппом и другими инфекционными заболеваниями отрицает.

**Объективный статус**

Общее состояние удовлетворительное. Положение активное. Телосложение правильное. Питание умеренное. Кожные покровы обычной окраски (бледно-розовые) и нормальной влажности. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Сознание ясное. Очаговой, менингеальной симптоматики нет. Ориентирована в месте, времени и ситуации. Интеллект соответствует возрасту и образованию.

Органы кровообращения: тоны сердца: ясные, ритмичные. АД 120/75 мм рт.ст. ЧСС Ps 67 уд. в мин.

Органы дыхания: участвуют обе половины грудной клетки в акте дыхания равномерно. ЧДД 16 в мин. При перкуссии легких ясный, легочный звук. Дыхание при аускультации везикулярное. Хрипы отсутствуют.

Органы пищеварения: пальпация и перкуссия органов брюшной полости безболезненна. Симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Печень по краю реберной дуги. Физиологические отправления не нарушены.

Органы мочеотделения: симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное.

**Лор-статус:**

Гортань. Слизистая оболочка гортани розового цвета, влажная. Надгортанник в форме лепестка, подвижный, на гортанной поверхности надгортанника справа образование розового цвета, сосочкового строения до

3-4 мм. Вестибулярные складки не изменены. Черпаловидные хрящи не изменены, подвижны. Голосовые складки белого цвета, подвижны в полном объеме, в передней и средней трети по свободному краю левой голосовой складки определяется образование розового цвета сосочкового строения до 6 мм на широком основании, подвижное при фонации и дыхании. Голосовая щель в заднем отделе 9-10 мм. Подскладковое пространство свободно. Охриплость 2-3 степени. Дыхание свободное.

Клинико-лабораторные данные:

13.01.2020 от RW: отрицательный. HCV: отрицательный. HBsAg: отрицательный. HIV: отрицательный

ЭКГ от 09.01.2020– ритм синусовый. Вертикальное положение ЭОС. ЧСС 62 в 1 мин.

Флюорография ОГК от 28.10.2019– Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

**Диагноз:**

Рецидивирующий папилломатоз гортани.

**Хирургическое лечение:** выполнено эндоларингеальное удаление папиллом гортани под местной анестезией

**Используемое оборудование:** Операционный микроскоп Leica, Оптика жесткая стеклолинзовая KARL STORZ. Эндовидеоаппаратура. Система архивации KARL STORZ AIDA. Микроинструментарий по Kleinsasser, Система лазерная хирургическая VersaPulse PowerSuite (гол. лаз.)

**Консервативное лечение:**

В предоперационном периоде: Sol.Sibazoni 5 mg/ml 2.0-10mg в/м, S.Ceftriaxoni 1,0 в/в. S.Atropini 1,0 п/к, Феназепам 1 таб. 1 мг на ночь

В послеоперационном периоде: Фексофенадин 1т на ночь, Кеторол 1,0 в/м при болях, ФТЛ.

**Адъювантное лечение:** лечение у иммунолога.

**Гистологическое исследование:** плоскоклеточные папилломы гортани

**Рекомендовано:** ограничение голосовой и физической нагрузки, избегать посещения бань, саун - 7-10 дней, наблюдение ЛОР-врачом в поликлинике по месту жительства, наблюдение фониатром в КДО НИКИО и лечение у иммунолога.

**Динамика:** после курса лечение от 18.02.2020г, пациентка заново обратилась 4.10.2021г. с жалобами на охриплость и быструю утомляемость голоса при голосовой нагрузке. Рецидив снова возник на надгортаннике (5-7мм), на левой голосовой складке (5-7мм) и на правой вестибулярной складке (3-5мм). Кроме того, определяется рубцевание голосовых складок и рубцовую мембрану в переднем комиссуре (2-3мм). Выполнено под наркозом эндоларингеальное удаление папиллом гортани. Послеоперационное медикаментозное лечение включало в себя на 1 день (Мидазолам 5мг в/м по показаниям, Цефтриаксон 1г в/в, Фексофенадин 180мг п/о, Кеторолак 30мг в/м и Дексаметазон 4 мг в/м) и ингаляции с

раствором бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмония 0,01% 5-7 мл и раствором

Дексаметазона 0,2 мл - по 10 минут через рот на спокойном неглубоком дыхании - 1 раз в день - 7 дней.

Далее в 20.09.2022г был снова рецидив ПГ. На последний контроль от 10.05.2023г, у пациента возник рецидив.

Локальный статус гортани (непрямая микроларингоскопия, рисунок 11) от 10.05.2023г: Слизистая оболочка розовая, влажная. Надгортанник в виде лепестка, подвижен при фонации и дыхании. на его язычной поверхности справа ближе к краю определятся образование розового цвета сосочковой структуры на широком основании до 4-5 мм. Грушевидные синусы симметричны, свободны. Голосовые складки с ровными краями, подвижны в полном объеме, белого цвета, незначительно равномерно утолщены, умеренно рубцово-изменены, налетов нет, в области комиссуры рубцовая мембрана 2-3 мм, при фонации смыкание голосовых складок полное. Выраженная гиперемия и отечность слизистой оболочки межчерпаловидной области. Голосовая щель 9-10 мм.

Дыхание свободное. Охриплость 0-1 ст.

По другим ЛОР-органам без отрицательной динамики.

Данный клинический случай демонстрирует весьма рецидивирующий характер папилломатоза гортани у 34-летней женщины, не курящей, с гастроэзофагеальным рефлюксом в анамнезе, без ВПЧ,

перенесшей более 11,3 операций на гортани и находящейся на иммунологическом лечении. Этот случай очень совместим с факторами риска рецидива ПГ, выявленными в нашем исследовании. Важно оказать психологическую помощь этому пациенту.

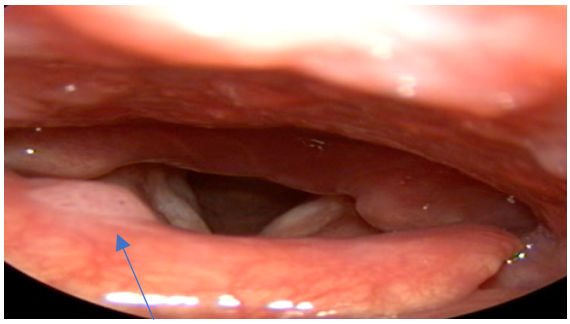


*Рисунок 11. Папилломатоз гортани в области надгортанника*

### 3.3.2. Клиническое пример №2 (Пациент из МОНИКИ)

Пациент Т, 34 года (Ж), не работает.

**Жалобы:** на затруднение дыхания при физической нагрузке и в покое, охриплость.

**Анамнез заболевания:**

Со слов пациентки, страдает папилломатозом гортани с 2 х лет. Перенесла множественные хирургические вмешательства на гортани по поводу папилломатоза гортани (около 200). Неоднократные курсы противовирусной терапии. Хроническое трахеальное конюленосительство с 2000 года. Последнее КТ органов грудной клетки от 2014 года. Заключение: Множественные воздушные кистовидные полости в легких.

По сравнению предыдущими КТ исследованиями отмечается отрицательная динамика-увеличение полостей в размерах и уплотнение стенок отдельных полостей. Новых полостей не появилось. Последнее оперативное вмешательство по поводу папилломатоза гортани ЛОР отделении МОНИКИ от 2015г. 1, 5 месяца назад появились жалобы на затруднение дыхания в покое. Осмотрена лор врачом МОНИКИ, рекомендована госпитализация в Лор-отделение МОНИКИ в плановом порядке для хирургического лечения.

**Анамнез жизни:**

Хронические заболевания: Гепатит С (неактивная форма)

Перенесенные заболевания: ОРВИ, детские инфекции.

Аллергологический анамнез - отрицает.

**Операции:** кесарево сечение от 2004 и 2015г, множественные операции по поводу папилломатоза гортани, последнее от 2015 года.

**Травмы:** отрицает.

**Гинекологический анамнез:** беременностей-2 г родов-2; последняя менструация от 28.03.2018, цикл регулярный.

**Данные физикального обследования:** состояние удовлетворительное. Положение активное, телосложение нормостеническое. В сознании, контактна, ориентирована в пространстве, времени, месте. Менингеальной симптоматики нет. Кожные покровы обычной окраски. Температура тела 36,6 С. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Система органов кровообращения: при аускультации сердечные тоны ясные, ритмичные. АД - 120/80 мм.рт.ст. ст, ЧСС- 81 уд/мин.

**ЛОР-осмотр: (Гортань)**

Форма шеи не изменена. На передней поверхности шеи в типичном месте трахеостомическая трубка N 4,5. Дыхание при закрытой трахеостомической трубке в покое шумное. Массив гортани неизменен. С-м Мура положительный. При непрямой ларингоскопии-надгортанник в форме лепестка, на его поверхности слева визуализируется мелкобугристое образование, розового цвета, около 3 мм в диаметре. Грушевидные синусы свободные. Слизистая оболочка гортаноглотки, гортани бледно-розовая. Голосовые складки серые, рубцово изменены, покрыты множественными папилломы розово цвета с маловыраженным сосудистым рисунком и на широком основании, при фонации не смыкаются. Подскладковый отдел плохо обозрим. При фиброскопии трахеи через трахеостому визуализируется мелкобугристые образования на всем протяжении трахеи.

**Диагноз:** Рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани и трахеи. Респираторный папилломатоз легких. Хроническое трахеальное канюленосительство от 2000 года.

**Хирургическое лечение:** выполнено эндоларигеальное удаление папилломатоза гортани и удаление папиллом трахеи микрохирургическое под наркозом

**Адъювантное лечение:** курсы противовирусной терапии (Интерферон альфа).

**Гистологическое исследование:** Фрагменты плоскоклеточных папиплом с косвенными морфологическими признаками ВПЧ-инфекции (койлоцитозом).

**Динамика:** у пациента после курса лечение 04.04.2018г был рецидив 03.09.2019г, 25.12.2019г,16.03.2020г,03.09.2020г,03.02.2021г,15.06.2021г и 15.02.2022г.

По нашим данным, женщины совершают рецидивы чаще, чем мужчины. Данный клинический случай характерен для пациента с ВПЧ-инфекцией в анамнезе, пенсионера, перенесшего более 207 операций на гортани, несмотря на иммунологическое лечение. Это демонстрирует социально-экономическое и психологическое значение этой патологии.

### 3.3.3. Клиническое пример №3 (З.Африка)

Пациент С. 25 лет (М), работает фермером.

**Основная жалоба:** периодическая охриплость голоса и затрудненное дыхание.

**Анамнез заболевания:** из анамнеза известно, что в течение последних шести месяцев наблюдалась рецидивирующая дисфония, такая как хриплый голос и затрудненное дыхание. Он сообщил о постепенном появлении симптомов. Однако поскольку дисфония сохранялась и сопровождалась периодической одышкой при физической нагрузке, он обратился к Лору в ЛОР-отделении Университетского Больничного Центра Параку (Бенин).

**Лор-осмотр:** при непрямой ларингоскопии на голосовых связках наблюдался небольшой рост бородавчатых образований. Частота дыхания составила 22 цикла в минуту. У пациента не было значимого анамнеза, рецидивирующих респираторных инфекций в детстве и не было выявлено контакта с вирусом папилломы человека (ВПЧ). Проведено гистологическое исследование образований, подтвердившее диагноз папилломатоза гортани у взрослых.

Выполнено:

1. Ларингоскопия: визуализация бородавчатых поражений голосовых связок.
2. Биопсия: гистологическое исследование, подтверждающее наличие папилломатозного разрастания, совместимого с папилломатозом гортани у взрослых.

**Лечение:**

Пациент проведена серия процедур (всего 6) по удалению образования (по Kleinsasser) с целью удаления папилломатозных образований голосовых связок. Для подавления репликации ВПЧ было начато адъювантное лечение кортикостероидами в течение 5 дней. Регулярные наблюдения и ежемесячные ларингоскопические исследования были запланированы для мониторинга рецидивов.

Ограничениями в лечении папилломатоза в Бенине и субрегионе являются:

• Недоступность адъювантного лечения

• Сложность послеоперационного наблюдения вследствие неявки на повторный прием некоторых пациентов, проживающих в труднодоступных географических районах.

• Социально-экономические проблемы, поскольку большая часть населения не имеет медицинской страховки.

В отличие от случаев, возникающих у детей, случаи, впервые возникающие во взрослом возрасте, в субрегионе встречаются реже. Большинство пациентов часто не имеют конкретной истории болезни. Лечение включает сочетание хирургического вмешательства и терапии кортикостероидами с упором на минимизацию рецидивов и сохранение голосовой функции.

# ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидивирующий респираторный папилломатоз представляется одним из наиболее сложных по клиническому течению и терапевтическому подходу заболеваний, значительно снижающих качество жизни больных, вероятным исходом которого может быть смерть. Лечение заболевания также сопряжено с огромными финансовыми затратами. До сих пор при анализе распространенности, а также характеристик РРП приходилось обращаться к зарубежным исследованиям из-за отсутствия российских данных. При этом следует иметь в виду, что до настоящего времени клинические исследования на большой выборке пациентов с РРП на базе одного учреждения здравоохранения практически не проводились не только в Российской Федерации, но и во всем мире. В НИКИО, частота встречаемости ПГ среди пациентов с доброкачественной патологией гортани составила 17,80%. Аналогично показатель при исследовании Никита и соавт (12,7%). В литературе нет других данных о распространенности ПГ в структуре хирургической патологии гортани.

В З.Африке распространенность ПГ составила 0,17% или 1,7 на 100 000 населения, что выше, чем в исследовании, проведенном в Южной Африке (0,38 на 100 000 населения) и меньше, чем исследование, проведенное в Московской области (1,95 на 100000 взрослых с 2005г по-2014г). Аналогичные показатели в зарубежных странах варьируются от 0,02

(Япония) до 1,8 (США) на 100 тыс. взрослого населения. Это можно объяснить географическим различием. Мы обнаружили, что наиболее часто пациенты обращаются к врачу с распространенной формой ПГ (86,1%), то есть не на ранних стадиях заболевания.

На основании анализа полученных данных можно утверждать, что частота рецидива ПГ у взрослых пациентов составила **65,6%.** Аналогичный показатель в США составляет 71,4% [93] и 56% в Бразилии [57]. Однако сравнительный анализ Западной Африки и России показал более низкий уровень частоты рецидива в З.Африке (69,04% против 33,3%, p <0,031). Очень низкий уровень частоты встречаемости ПГ в З. Африке можно объяснить разницей в климатических условиях.

ПГ страдают преимущественно пациенты трудоспособного возраста, что соответствует данным литературы. В нашем исследовании мужчины страдали ПГ больше, чем женщины, что соответствует данным литературы. Однако важно отметить, что у женщин наблюдалось больше рецидивов, чем у мужчин. (75,8 %против 55,8%). Хотя частота рецидивов была выше среди некурящих, значимой связи с рецидивом папилломатоза гортани у взрослых не было (p=0,08). Аналогичный показатель выявлен в недавних исследованиях (p>0,05) [145, 155]. Однако очень важно помнить, что курение связано с раком головы и шеи [74]. Также, наличие ГЭРБ влияет на рецидив ПГ у взрослых (p=0,004), что соответствует исследованиям

Formánek M и соавт. в Чехии, Gluvajić D и соавт в Словении [79, 84]. Операционный метод не повлиял на рецидив ПГ. Совсем недавнее исследование пришло к такому же выводу (p> 0,05). По нашим данным выяснилось, что проведение послеоперационной терапии не влияет на частоту рецидивов *p=0,896*. Но надо помнить, что эта терапия влияет на формирование рубца, который влияет на рецидив ПГ, согласно нашим данным (p <0,001). В литературе нет данных о влиянии рубцевания и количество операций на частоту рецидива ПГ у взрослых. По данным литературы, адъювантное лечение замедляет частоту рецидивов. Наше исследование подтвердило этот факт (p <0,001).

Учитывая все вышеизложенное и отсутствие патогенетического лечения ПГ, на основании данных, полученных в настоящем исследовании, важно проводить реальные профилактические мероприятия. На основание факторы риска рецидива папилломатоза гортани у взрослых, можно предложить следующие положения.

- Вакцинация против ВПЧ.

Пациентов с ПГ следует информировать о том, что у женщин вероятность рецидивов выше. Поэтому все пациенты и особенно женщины должны быть вакцинированы. Необходимо повысить осведомленность населения о пользе вакцинации, чтобы снизить количество госпитализаций,

связанных с рецидивами ПГ, что окажет существенное влияние как на социально-экономический уровень, так и на здоровье пациентов. Поэтому следует поощрять вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ), известного фактора риска развития РРП. Вакцины против ВПЧ, такие как Гардасил, могут снизить риск заражения.

- Раннее выявление: необходимо настаивать на регулярных медицинских осмотрах для раннего выявления любых респираторных симптомов, что позволит быстро поставить диагноз и назначить лечение в случае подозрения на РРП.
- Поддержка иммунной системы. Необходимо поощрять здоровый образ жизни с помощью сбалансированной диеты, регулярных физических упражнений и достаточного сна для поддержания общего состояния здоровья и поддержки иммунной системы.
- Избегать известных факторов риска, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом, и правильно лечить ГЭРБ, соблюдая при этом правила диетической гигиены.
- Максимально свести к минимуму инвазивные хирургические вмешательства на гортани.
- Применить все лечебные меры, направленные на уменьшение возникновения послеоперационных рубцов.

- Подчеркнуть важность адъювантной терапии и систематически назначать иммунологическую консультацию всем больным с ПГ.

Большинство из 372 пациентов были потеряны для последующего наблюдения (либо консультировались в другом месте, либо выздоровели, либо, возможно, умерли), поскольку не было механизма, который заставил бы пациентов вернуться после периода исследования. Таким образом, для оценки профилактических мероприятий необходимо оценить их эффективность в будущем (через 5 лет), отслеживая уровень вакцинации против ВПЧ, отслеживая тенденции в случаях ПГ и оценивая влияние образовательных кампаний на рискованное поведение и меры профилактики. Регулярные обзоры этих стратегий со временем помогут усовершенствовать и улучшить усилия по профилактике.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Папилломатоз гортани остается актуальной проблеме в области оториноларингологии. Заболевание является облигатным предраком и встречается в 20-45% в структуре доброкачественных опухолей. Пик заболеваемости у взрослых встречается в 20-30 лет. Рецидивирующий респираторный папилломатоз вызывается вирусом папилломы человека. Течение заболевание непредсказуемый и индивидуальный. В связи с неоднократным хирургическим операции и отсутствия патогенетического лечения папилломатоза гортани несмотря на современные методы лечения, у пациентов часто возникает риск рецидива что увеличивает период инвалидности пациента, оказывая важное психологическое и социальное воздействие. Таким образом, профилактика имеет первостепенное значение для лечения заболевания с учетом факторов риска заболевания, поэтому требует реальных эпидемиологических знаний о заболевании.

Целью работы стало повышение эффективности лечения пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке на основании изучения эпидемиологии заболевания в этих регионах с 2010 по 2020 гг. Для достижения этой цели было сформулировано и решено несколько задач:

1. Определить частоту встречаемости папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке с 2010 до 2020 гг.

2. Оценить частоту рецидива папилломатоза гортани среди взрослых в Москве и в Западной Африке с 2010 до 2020 гг.

3. Определить факторы риска развития рецидива папилломатоза гортани у взрослых в Москве и в Западной Африке.

4. Провести сравнительный анализ особенностей течения папилломатоза гортани у взрослых пациентов в Москве и в Западной Африке.

5. Предложить меры по профилактике и улучшению прогноза папилломатоза гортани у взрослых.

Для решения поставленных задач было проведено ретроспективное исследование 372 больных старшее 18 лет с диагнозом папилломатоза гортани в Москве и в Западной Африке. Средний возраст больных составил 40,5 лет. При исследовании, проведенном Москве, средний возраст больных составил 42,5 и 35,8 в Западной Африке (З.А). Среди 372 пациентов, 190 (51,08%) мужчины, т.е. соотношение полов 1,04. Всем больным было проведено обследование пациентов, включающее сбор жалоб и анамнеза, стандартный осмотр ЛОР-органов, оценку состояния гортани, эндоскопические исследование и гистологическое исследование. Для сбора данных создали электронную анкету, а полученные данные были централизованы и проанализированы с помощью программного

обеспечения R-Studio 4.2.2. Для оценки выраженности гиперемии слизистой оболочки, мы использовали визуально- аналоговую шкалу.

По результатам обследования 372 больных, у 244 (65,6%) имел рецидив соответственно 69,6 и 33,6%; в Москве и в Западной Африке. Таким образом в Западной Африке РРПГ рецидивирует меньше. Основная жалоба была дисфония у 336 (90,32%), соответственно 94,1% и 55,6% в Москве и в Западной Африке. В анамнезе ГЭРБ обнаружен у 8,1% и 5,6% больных; в Москве и в Западной Африке. Пациенты не курили и не были представителями голосовых профессий (84,4%; 94,6%). Общая распространённость РРПГ среди госпитализированных пациентов с ЛОР патологией в Москве составила 0,58% и 0,17% в Западной Африке.

Среди патологии гортани РРПГ составил 17,8%. Все пациенты были оперированы в среднем 11,3 раза в Москве и 2,4 раза в Западной Африке. Основной локализацией папилломатоза являлась складковый отдел гортани (80,1%). Сочетанный папилломатоз других органов выявлен у 1% пациентов. По клиническому течению часто рецидивирующий ПГ (1раз в год) выявлен в 57,8%. При этом РРПГ отличается агрессивным течением в Москве (59,5% против 25%). Пациенты впервые обращаются с распространенной формой РП (86,1%). Все пациенты были оперированы в основном по Kleinsasser (89,5%). Вид хирургического вмешательства не влиял на количество и кратность рецидива ПГ. (p=0,3). У 99 наших

пациентов диагностирован рубцовый процесс. При этом у 86,9% выявлен тип I по классификацию Ремаклю 2014г. Более половины больных имели послеоперационный воспалительный процесс легкой степени выраженности (59,4%). В постоперационном периоде, 84,4% больных получали противовоспалительное лечение. Адъювантную терапию получали 190 (51,1%) пациентов. Остальные пациенты отказались от консультации иммунолога и терапии.

Установлена статистически значимая связь между полом, страной проживание ($p < 0,031$) и рецидивом папилломатоза гортани. Рецидив ПГ в исследуемой выборке достоверно чаще ($p < 0,001$) выявлен у женщин. Хотя частота рецидивов была выше у пациентов с не голосовой профессией (66,7% против 47,6%), не было статистически значимой связи между рецидивами и голосовой профессией ($p = 0,074$). Кроме того, наличие ГЭРБ в анамнезе, рубцы влияют на рецидив ПГ $p < 0,005$). У пациентов, которые получали адъювантное лечение, значительно реже имели рецидив ПГ ($p < 0,001$).

Учитывая все вышеизложенное и несмотря на современные методы лечения папилломатоза гортани у взрослых, ведение больных с папилломатозом гортани должно также учитывать факторы риска заболевания и послеоперационного лечения.

# ВЫВОДЫ

1. Распространенность папилломатоза гортани в структуре доброкачественной хирургической патологии гортани составляет 17,80% и зависит от географических зон и социо-экономических факторов. В Западной Африке частота встречаемости составляет 1,7 на 100 000 взрослого населения, а в Москве частота составила 5,8 на 100 000 взрослого населения.
2. Частота рецидива папилломатоза гортани составляет 69.0% в Москве и 33.3% в Западной Африке
3. Значимыми факторами риска рецидива папилломатоза гортани являются: женский пол ($p<0,001$), ГЭРБ($p<0,001$), выраженность рубцевания голосовых складок($p<0,001$), а также - страна проживания ($p<0,031$).
4. Профилактикой развития рецидива папилломатоза гортани может служить адьювантная и послеоперационная противовоспалительная терапия, так как существует достоверная прямая зависимость частоты рецидива папилломатоза гортани от этих видов лечения. ($p<0,001$). Противовоспалительная послеоперационная терапия не оказывает непосредственного влияния на рецидив папилломатоза гортани, однако она препятствует развитию рубцового процесса в гортани, а значит косвенно влияет на рецидив заболевания.

5. Папилломатоз гортани в Москве отличается более агрессивным течением по сравнению с Западной Африкой, рецидивы заболевания составляют 69,0% и 33,3%, соответственно. В Западной Африке чаще болеют (72,2%) пациенты моложе 30 лет, в отличие от Москвы, где заболеваемость папилломатозом гортани одинакова во всех возрастных группах.

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1- Необходимо минимизировать количество повторных операций при папилломатозе гортани посредством коррекции факторов риска и тщательного наблюдения за больными

2- Необходимо проводить послеоперационное противовоспалительное лечение и наблюдение за пациентами с целью минимизировать рубцовый процесс в гортани как осложнение хирургического лечения.

3- Больным папилломатозом гортани рекомендовать адъювантное лечение с момента установления заболевания и наблюдение у иммунолога.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПГ – папилломатоз гортани

ВПЧ – вирусы папилломы человека

HPV – human papillomavirus

РРПГ – рецидивирующий респираторный папилломатоз гортани

ГБУЗ – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения

НИКИО – Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологий им. Л.И. Свержевского

МОНИКИ –Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

ГЭРБ – гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь

ВАШ – визуально- аналоговую шкалу

## Приложение А (справочное)

## Шкала N. Yanagihara (1967 г.)

### Шкала оценки голоса по N. Yanagihara (1967 г.):

1- нормальный голос

2 -дисфония - легкая степень нарушения (легкая охриплость)

3 -дисфония - умеренные нарушения (умеренная охриплость)

4 -дисфония - выраженные нарушения (выраженная охриплость)

5-афония

## Приложение Б (справочное)
## Шкала оценки рубцы по M. Remacle (2014г.)

### Шкала оценки рубцы по M. Remacle (2014г.):

- Тип 1: слизистой-подслизистый уровень. От легкой до умеренной недостаточности смыкания голосовых складок, снижение вибрации
- Тип 2: несмыкание голосовых складок в области закругленной передней комиссуры. Передний умеренный дефект, рубцы с поражением го лосовой мышцы. Отсутствие колебаний, легкое несмыкание голосовых складок.
- Тип 3: несмыкание голосовых складок. Рубцевание с вовлечением внутренней надхрящницы и хрящевой дефект до надскладочной области и вращения черпаловидных хрящей.
- Тип 4: несмыкание голосовых складок Формирование спайки передней комиссуры, за кругление передней комиссуры, двустороннее на рушение вибрации

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Ашуров, З. М. Респираторный папилломатоз у детей. / З. М. Ашуров, В.Г. Зенгер // МедиаСфера. – 2004.
2. Барышев В.В, Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С. В. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. часть I. этиология, патогенез, диагностика. // Сибирск.онк.журн. – 2009. №5 (35). – С. 32-34.
3. Василенко Ю.С. Голос. Фониатрические аспекты. / Ю.С. Василенко. - М.: Дипак. - 2013.-394с.
4. Вишняков, В. В. Оториноларингология / В. В. Вишняков. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2014. – 328с.
5. Вознесенская И.А. Папилломы верхних дыхательных путей / И.А. Вознесенская. - М: Медицина. -1958. – 141 с.
6. Гусейнов И.Г., Давудов Х.Ш., Нажмудинов И. И. [и др.] Фотодинамическая терапия папилломатоза гортани с применением 5-аминолевулиновой кислоты. // Российская оториноларингология. – 2011. –№ 6(55). – С. 32-35.
7. Дегтярева Д.В. [и др.]. Распространенность и этиологическая структура рецидивирующего папилломатоза гортани у детей и взрослых: современное состояние проблемы // Оториноларингология. Восточная Европа. 2022. № 4. С. 433–438.
8. Романова Ж.Г., Малец Е.Л. Эпидемиологические аспекты папилломатоза гортани у взрослых // Вестник оториноларингологии. 2013;78(1). с.22-25.
9. Иванченко Г.Ф. Заболевания голосового аппарата верхних дыхательных путей / Г. Ф. Иванченко, Каримова Ф.С. // – М.: Боргес – 2001. – С. 111–113.

10. Карпищенко С. А. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивирующего респираторного папилломатоза // Вестн. оториноларингологии. – 2011. –№ 4 – С. 30-32.
11. Лопатин А. С. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа. / А. С. Лопатин.-М: Литтерра. - 2011. - 816 с.
12. Мустафаев Д.М., Егоров В.И. Эпидемиологические данные папилломатоза гортани в Московской области // Наука и инновации в медицине. – 2018. –№ 1(9). – С. 19-21.
13. Нажмудинов И. И. [и др.]. Предраковые заболевания гортани у детей // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 242–246. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-242-246
14. Никита Е. И., Хоров Е.И. Папилломатоз гортани как критерий формирования группы риска по раку. Сборник материалов итоговой научно-практической конференции //Актуальные проблемы медицины. 2022. – С. 204-207.
15. Пальчун В.Т., Лапченко А.С., Муратов Д.Л. Воспалительные заболевания гортани и их осложнения: руководство. / М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2010. – 176с.
16. Плужников М.С., Рябова М.А., Улупов М.Ю. О применении фотодинамической терапии при рецидивирующем папилломатозе гортани // Рос.оториноларинолар. – 2007. – 5(30). –с.140–145.
17. Ремакль, М. Хирургия гортани и трахеи / М. Ремакль. – М.: Бином. - 2014. – 368с.
18. Свистушкин В. М. [и др.]. Анализ эффективности комбинированного лечения больных папилломатозом гортани // Вестник оториноларингологии. –2017. –№ 1(82). –С. 47-51
19. Свистушкин В.М., Волкова К.Б. Современное состояние проблемы респираторного папилломатоза гортани. РМЖ. -2015. -23. -с.1377-1380.

20. Солдатский Ю.Л. Рецидивирующий респираторный папилломатоз. // Вопросы современной педиатрии. -2007. -6(1). -с. 69-74.
21. Солдатский Ю. Л., Киселев В. И., Онуфриева Е. К. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола // Вестник оториноларингологии. 2006. С. 46–48.
22. Турова ИВ, Габдуллина АР. Папилломатоз гортани // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – 20(2). – с.133-135 https://doi.org/10.25017/2306-1367-2019-19-2-133-135
23. Шабалдина Е. В., Павленко С. А., Шабалдин А. В. Ювенильный респираторный папилломатоз гортани // Мед. в Кузбассе. – 2006. – №3. – С. 32–34.
24. Янов Ю. К. [и др.]. Оториноларингология: национальное руководство. Краткое издание / Ю. К. Янов, А. И. Крюков, В. В. Дворянчиков, Е. В. Носуля, 2-е изд., Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. 992 с.
25. Aaltonen L.M., Rihkanen H., Vaheri A. Human Papillomavirus in Larynx: // The Laryngoscope. –2002. –№ 4 (112). –p.700–707. https://doi.org/10.1097/00005537-200204000-00020
26. Abramson A. L., Steinberg B. M., Winkler B. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies // The Laryngoscope. – 1987. –№ 6 (97). –p. 678–685. https://doi.org/10.1288/00005537-198706000-00005
27. Ağgünlü L., Erbaş G. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement // Diagnostic and Interventional Radiology (Ankara, Turkey). –2009. –№ 2(15). –p. 93–95.
28. Aguado D. L. [et al.]. Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. –

1991. –№ 3(21). –p. 269–274. https://doi.org/10.1016/0165-5876(91)90009-Z

29. Alanazi A., Karas A. F., Husain I. A. Recurrent Respiratory Papillomatosis: An Update // International Journal of Head and Neck Surgery. –2022. –№ 1 (13). –p.1–7. https://doi.org/10.5005/jp-journals-10001-1514

30. Allen C. T. [et al.]. Safety and clinical activity of PD-L1 blockade in patients with aggressive recurrent respiratory papillomatosis // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. –2019. –№ 1 (7). –p. 119. https://doi.org/10.1186/s40425-019-0603-3

31. Armstrong L. R. [et al.]. Incidence and Prevalence of Recurrent Respiratory Papillomatosis among Children in Atlanta and Seattle // Clinical Infectious Diseases. –2000. –№ 1 (31). –p. 107–109. https://doi.org/10.1086/313914

32. Awad R. [et al.]. Management of laryngeal papillomatosis using coblation: another option of surgical intervention // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. –2019. –№ 3 (276). –p. 793–800. https://doi.org/10.1007/s00405-019-05354-3

33. Aydin I. [и др.]. Large Scale RNAi Reveals the Requirement of Nuclear Envelope Breakdown for Nuclear Import of Human Papillomaviruses // PLoS Pathogens. –2014. –№ 5 (10). –p. e1004162. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004162

34. Baday Y. I., Ongkasuwan J., Venkatramani R. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. –2020. – (138). –p. 110352. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110352

35. Ballestas S. A. [и др.]. Long-Term Follow-up of Parenteral Bevacizumab In Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis // The

Laryngoscope. –2023. –№ 10(133). –p. 2725–2733. https://doi.org/10.1002/lary.30617

36. Bauman N. M., Smith R. J. H. Recurrent respiratory papillomatosis // Pediatric Clinics of North America. –1996. –№ 6 (43). –p. 1385–1401. https://doi.org/10.1016/S0031-3955(05)70524-1

37. Baumann J. L. [и др.]. Human papillomavirus in early laryngeal carcinoma // The Laryngoscope. –2009. –№ 8 (119). –p. 1531–1537. https://doi.org/10.1002/lary.20509

38. Bedoya A. [et al.]. Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Single Center Experience of Two Cases // The American Journal of Case Reports. –2017. – (18). –p. 842–846. https://doi.org/10.12659/AJCR.904416

39. Benedict P. A. [et al.]. Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort // The Laryngoscope. – 2018. – № 1(128). – p. 138–143. https://doi.org/10.1002/lary.26742

40. Bernard H.U. [et al.]. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments // Virology. – 2010. – № 1 (401). – p. 70–79. https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.02.002

41. Bertino G. [et al.]. Recurrent laryngeal papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicentre retrospective study // Acta Otorhinolaryngologica Italica. –2023. –№ 2 Suppl 1 (43). – p. S111–S122. https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-14

42. Best S. R., Mohr M., Zur K. B. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey // The Laryngoscope. –2017. –№ 10 (127). –p. 2225–2229. https://doi.org/10.1002/lary.26662

43. Best S. R., Niparko K. J., Pai S. I. Biology of Human Papillomavirus Infection and Immune Therapy for HPV-Related Head and Neck Cancers // Otolaryngologic Clinics of North America. –2012. –№ 4 (45). –p. 807–822. https://doi.org/10.1016/j.otc.2012.04.005

44. Blumin J. H. [et al.]. Dysplasia in Adults with Recurrent Respiratory Papillomatosis: Incidence and Risk Factors // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –2009. –№ 7 (118). –p. 481–485. https://doi.org/10.1177/000348940911800704
45. Bonagura V. R. [и др.]. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11 // APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. –2010. –№ 6–7 (118). –p. 455–470. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x
46. Bondaryev A. [et al.]. Airway Stenting for Severe Endobronchial Papillomatosis // Respiration. –2009. –№ 4 (77). –p. 455–458. https://doi.org/10.1159/000134008
47. Borkowski G. [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. –1999. –№ 7 (256). –p. 370–372. https://doi.org/10.1007/s004050050166
48. Born H. [et al.]. Concurrent oral human papilloma virus infection in patients with recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study: Concurrent Oral HPV Infection in Patients with RRP // The Laryngoscope. –2014. –№ 12(124). –p. 2785–2790. https://doi.org/10.1002/lary.24850
49. Bosch F. X. [et al.]. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia // Vaccine. –2008. – (26). –p. K1–K16. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064
50. Buchinsky F. J. [и др.]. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis // PLOS ONE. –2019. –№ 6(14). –p. e0216697. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216697

51. Burchell A. N. [et al.]. Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection // Vaccine. –2006. – (24). –p. S52–S61. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.05.031
52. Calton C. M. [et al.]. Translocation of the papillomavirus L2/vDNA complex across the limiting membrane requires the onset of mitosis // PLOS Pathogens. –2017. –№ 5(13). –p. e1006200. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006200
53. Camilleri I. G., Milner R. H. Human papilloma virus proliferation in a healing burn // Burns. –1996. –№ 2(22). –p. 162–163. https://doi.org/10.1016/0305-4179(95)00101-8
54. Carifi M. [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives // Therapeutics and Clinical Risk Management. –2015. – (11). –p.731-738. https://doi.org/10.2147/TCRM.S81825
55. Carney S., Psaltis A. Radiofrequency Coblation for the Treatment of Laryngotracheal Papillomas // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2004. –№ 2 (131). –p. P137–P137. https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.06.214
56. Carvalho A. M. A. S. [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis: clinical characteristics and viral genotyping in a Brazilian population // Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo. –2021. – (63). –p. e63. https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163063
57. Chaturvedi J. [et al.]. Management of Adult Recurrent Respiratory Papillomatosis with Oral Acyclovir Following Micro Laryngeal Surgery: A Case Series // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. –2014. –№ S1(66). –p. 359–363. https://doi.org/10.1007/s12070-011-0456-7
58. Chow L. T., Broker T. R., Steinberg B. M. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia: Natural history of hpv

infections and pathology // APMIS. –2010. –№ 6–7 (118). –p. 422–449. https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x

59. Coskuner E. R. [и др.]. Impact of the Quadrivalent HPV Vaccine on Disease Recurrence in Men Exposed to HPV Infection: A Randomized Study // The Journal of Sexual Medicine. – 2014. –№ 11(11). –p. 2785–2791. https://doi.org/10.1111/jsm.12670

60. Costa V. [et al.]. Role of epstein-barr virus in the severity of recurrent respiratory papillomatosis // The Laryngoscope. – 2020. – № 11(130). –p E611-E618. https://doi.org/10.1002/lary.28465

61. Coulombeau B. [et al.]. [Anti-viral injectable treatment (cidofovir) in laryngeal papillomatosis] // Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie. –2002. –№ 5(123). –p. 315–320.

62. Crockett D. M., McCabe B. F., Shive C. J. Complications of Laser Surgery for Recurrent Respiratory Papillomatosis // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –1987. –№ 6 (96). –p. 639–644. https://doi.org/10.1177/000348948709600604

63. Dai Y.-F. [et al.]. Association of pepsin and DNA damage in laryngopharyngeal reflux-related vocal fold polyps // American Journal of Otolaryngology. –2020. –№ 6 (41). –p. 102681. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102681

64. De Villiers E.M. Cross-roads in the classification of papillomaviruses // Virology. –2013. –№ 1–2 (445). –p. 2–10. https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.04.023

65. Dedo H. H., Yu K. C. Y. CO 2 Laser Treatment in 244 Patients with Respiratory Papillomas // The Laryngoscope. –2001. –№ 9 (111). –p. 1639–1644. https://doi.org/10.1097/00005537-200109000-00028

66. Derkay C. S. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: A Preliminary Report // Archives of Otolaryngology - Head and Neck

Surgery. –1995. –№ 12 (121). –p. 1386–1391. https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890120044008

67. Derkay C. S., Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review // The Laryngoscope. –2008. –№ 7(118). –p. 1236–1247. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135

68. DeVoti J. A. [et al.]. Immune Dysregulation and Tumor-Associated Gene Changes in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Paired Microarray Analysis // Molecular Medicine. –2008. –№ 9–10(14). –p. 608–617. https://doi.org/10.2119/2008-00060.DeVoti

69. Din-Lovinescu C., Blitzer A. Metformin for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis // The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology. –2023. –№ 8(132). –p. 970–975. https://doi.org/10.1177/00034894221125002

70. Dion G. R. [et al.]. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary Prevention: A Systematic Review // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2017. –№ 6 (143). –p. 614. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2016.4736

71. Donne A. J. [et al.]. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. –2010. –№ 1(74). –p. 7–14. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.004

72. Draganov P. [et al.]. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR® Green real-time PCR // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. –2006. –№ 3 (70). –p. 469–473. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.018

73. Du E. [et al.]. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status // The Laryngoscope. –2019. –№ 11 (129). –p. 2506–2513. https://doi.org/10.1002/lary.27807

74. El Achkar V. N. R. [и др.]. Histopathological features of juvenile-onset laryngeal papillomatosis related to severity // Head & Neck. –2019. – № 5 (41). –p. 1412–1417. https://doi.org/10.1002/hed.25602
75. El-Bitar M. A., Zalzal G. H. Powered Instrumentation in the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: An Alternative to the Carbon Dioxide Laser // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2002. –№ 4 (128). –p. 425. https://doi.org/10.1001/archotol.128.4.425
76. Elion G. B. Mechanism of action and selectivity of acyclovir // The American Journal of Medicine. –1982. –№ 1 (73). –p. 7–13. https://doi.org/10.1016/0002-9343(82)90055-9
77. Evers G. [et al.]. Long-Term Follow-Up on Systemic Bevacizumab Treatment in Recurrent Respiratory Papillomatosis // The Laryngoscope. – 2021. –№ 6(131). –p. E1926-E1933. https://doi.org/10.1002/lary.29351
78. Formánek M. [et al.]. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case–control study) // Clinical Otolaryngology. –2017. –№ 3(42). –p. 597–601. https://doi.org/10.1111/coa.12779
79. Freeman G. J. [et al.]. Engagement of the Pd-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation // The Journal of Experimental Medicine. –2000. № 7(192). –p. 1027–1034. https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027
80. Fusconi M. [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir // Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale. –2014. –№ 6 (34). –p. 375–381.
81. García-Romero C. S. [et al.]. Corrigendum to “Molecular subtypification of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent

respiratory papillomatosis" // Auris Nasus Larynx. –2016. –№ 3 (43). –p. 366. https://doi.org/10.1016/j.anl.2015.09.001

82. Gerein V. [et al.]. Use of Interferon-Alpha in Recurrent Respiratory Papillomatosis: 20-Year Follow-up // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –2005. –№ 6 (114). –p. 463–471. https://doi.org/10.1177/000348940511400608

83. Gluvajić D. [et al.]. The Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Occurrence and Clinical Course of Recurrent Respiratory Papillomatosis // The Laryngoscope. –2022. –№ 3 (132). –p. 619–625. https://doi.org/10.1002/lary.29793

84. Gómez M. A. [et al.]. Detection of human papillomavirus in juvenile laryngeal papillomatosis using polymerase chain reaction // Medicina. – 1995. –№ 3 (55). –p. 213–217.

85. Goon P. [et al.]. Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)—Meta-analyses on the use of the HPV vaccine as adjuvant therapy // npj Vaccines. –2023. –№ 1 (8). –p. 1–7. https://doi.org/10.1038/s41541-023-00644-8

86. Gregersen K. G. [et al.]. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis. A case series // Acta Oto-Laryngologica Case Reports. – 2023. –№ 1 (8). –p. 47–53. https://doi.org/10.1080/23772484.2023.2194533

87. Hall J. E. [et al.]. Natural Progression of Dysplasia in Adult Recurrent Respiratory Papillomatosis // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2011. –№ 2 (144). –p. 252–256. https://doi.org/10.1177/0194599810391626

88. Hausen zur H., Villiers E.M. Human papillomaviruses // Annual Review of Microbiology. –1994. №1(48). –p. 427–447. https://doi.org/10.1146/annurev.mi.48.100194.002235

89. Hoesli R. C. [et al.]. Evaluation of Safety of Intralesional Cidofovir for Adjuvant Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis // JAMA

Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2020. –№ 3(146). –p. 231. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.4029

90. Hoesli R. C. [et al.]. Identification of 11 different HPV subtypes in adult patients with recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. –2020. –№ 4(163). –p. 785–790. https://doi.org/10.1177/0194599820931817

91. Holler T. [et al.]. Voice Outcomes Following Repeated Surgical Resection of Laryngeal Papillomata in Children // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. –2009. –№ 4(141). –p. 522–526. https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.06.080

92. Hu L. [et al.]. Laryngeal distribution of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study // The Laryngoscope. –2019. –№ 9 (129). –p. 1993–1997. https://doi.org/10.1002/lary.27694

93. Israr M. [et al.]. Microarray analysis of human keratinocytes from different anatomic sites reveals site-specific immune signaling and responses to human papillomavirus type 16 transfection // Molecular Medicine. –2018. –№ 1(24). –p. 23. https://doi.org/10.1186/s10020-018-0022-9

94. Ivancic R. [et al.]. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. –2018. –№ 1 (3). –p. 22–34. https://doi.org/10.1002/lio2.132

95. Ivancic R. [et al.]. Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis // Clinical and Experimental Immunology. –2020. –№ 2(199). –p. 131–142. https://doi.org/10.1111/cei.13387

96. James M. [et al.]. Prevalence, clinical presentations, associated risk factors and recurrence of laryngeal papillomatosis among inpatients attended at a Tertiary Hospital in Northern zone Tanzania // Pan African Medical Journal. –2018. –№ 209(30). –p.1–7. https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.209.11211

97. Kashima H. [et al.]. Sites of Predilection in Recurrent Respiratory Papillomatosis // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –1993. – №8(102). –p. 580–583. https://doi.org/10.1177/000348949310200802

98. Kashima H. K. [et al.]. A Comparison of Risk Factors in Juvenile-Onset and Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: // The Laryngoscope. –1992. –№1(102). –p. 9–13. https://doi.org/10.1288/00005537-199201000-00002

99. Kim H.T., Baizhumanova A. S. Is recurrent respiratory papillomatosis a manageable or curable disease? Recurrent Respiratory Papillomatosis and Its Treatments // The Laryngoscope. –2016. –№ 6(126). –p. 1359–1364. https://doi.org/10.1002/lary.25795

100. Kocjan B. J. [et al.]. Identical Human Papillomavirus (HPV) Genomic Variants Persist in Recurrent Respiratory Papillomatosis for up to 22 Years // The Journal of Infectious Diseases. –2013. –№ 4(207). –p. 583–587. https://doi.org/10.1093/infdis/jis733

101. Lacey C. J. N., Lowndes C. M., Shah K. V. Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease // Vaccine. – 2006. – 3(24). –p. S35–S41. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.06.015

102. Lam B. [et al.]. Profiling of VEGF Receptors and Immune Checkpoints in Recurrent Respiratory Papillomatosis // The Laryngoscope. – 2024. https://doi.org/10.1002/lary.31253

103. Lechien J. R. [et al.]. Laryngopharyngeal Reflux and Voice Disorders: A Multifactorial Model of Etiology and Pathophysiology // Journal of Voice. –2017. –№ 6(31). –p. 733–752. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2017.03.015

104. Lechien J. R. [et al.]. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review. // The Laryngoscope. –2019. –№ 9 (129). –p. E329-E341. https://doi.org/10.1002/lary.27932

105. Lee A. S., Rosen C. A. Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // Journal of Voice. – 2004.– № 4(18). –p. 551–556. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2003.07.007

106. Lee C., Allen C. T., Merati A. L. Prevalence of Diabetes Mellitus and Its Impact on Disease Severity in Adult Recurrent Respiratory Papillomatosis // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2013. –№ 4(149). –p. 603–607. https://doi.org/10.1177/0194599813496969

107. Lee J. H., Smith R. J. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment: // Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. –2005. –№ 6(13). –p. 354–359. https://doi.org/10.1097/01.moo.0000186205.91332.46

108. Li M., Kroetz D. L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding // Pharmacology & Therapeutics. –2018.– (182). – p.152–160. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012

109. Liu S., Shao J. Surgical outcome of different surgical modalities for adult recurrent respiratory papillomatosis // Acta Oto-Laryngologica. – 2023. –№ 2(143). –p. 196–200. https://doi.org/10.1080/00016489.2023.2169346

110. Loizou C. [et al.]. Recurrent respiratory papillomatosis in northern Sweden: Clinical characteristics and practical guidance // Acta Oto-Laryngologica. –2015. –№ 10(135). – p. 1058-1064. https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1048378

111. Lucs A. V. [et al.]. Constitutive Overexpression of the Oncogene Racl in the Airway of Recurrent Respiratory Papillomatosis Patients Is a

Targetable Host-Susceptibility Factor // Molecular Medicine. –2012. –№ 2(18). C. 244–249. https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00447

112. Lyford-Pike S. [et al.]. Differential expression of epidermal growth factor receptor in juvenile and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis // Histopathology. –2010. –№ 5(57). –p. 768–770. https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2010.03691.x

113. Mackenzie M. Diseases of the pharynx, larynx, and trachea / M. Mackenzie, 1880. 440 p.

114. Maitland M. L. [et al.]. Initial Assessment, Surveillance, and Management of Blood Pressure in Patients Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Signaling Pathway Inhibitors // JNCI: Journal of the National Cancer Institute. –2010.– №9(102). –p. 596–604. https://doi.org/10.1093/jnci/djq091

115. Marchiori E. [et al.]. Diffuse abnormalities of the trachea: computed tomography findings // Jornal Brasileiro de Pneumologia. –2008. – (34). p. 47–54. https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000100009

116. Markowitz L. E. [et al.]. Seroprevalence of Human Papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 // The Journal of Infectious Diseases. –2009. –№ 7(200). p. 1059–1067. https://doi.org/10.1086/604729

117. Matys K. [et al.]. Mother-Infant Transfer of Anti-Human Papillomavirus (HPV) Antibodies following Vaccination with the Quadrivalent HPV (Type 6/11/16/18) Virus-Like Particle Vaccine // Clinical and Vaccine Immunology. –2012. –№6(19). –p. 881–885. https://doi.org/10.1128/CVI.00002-12

118. McKenna M., Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. –2005. –№ 5 (69). p. 597–605. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.11.021

119. Michnovicz J. J., Bradlow H. L. Induction of Estradiol Metabolism by Dietary Indole-3-carbinol in Humans // JNCI Journal of the National Cancer Institute. –1990. №11(82). p. 947–949. https://doi.org/10.1093/jnci/82.11.947

120. Moldan M. M. [et al.]. Epidermal growth factor receptor inhibitor therapy for recurrent respiratory papillomatosis // F1000Research. –2013. – (2). –p.202. https://doi.org/10.1093/jnci/82.11.947

121. Murray M. L. [et al.]. Human papillomavirus infection: protocol for a randomised controlled trial of imiquimod cream (5%) versus podophyllotoxin cream (0.15%), in combination with quadrivalent human papillomavirus or control vaccination in the treatment and prevention of recurrence of anogenital warts (HIPvac trial) // BMC Medical Research Methodology. –2018. –№1(18). p.125. https://doi.org/10.1186/s12874-018-0581-z

122. Nagata Pignatari S. S. [et al.]. Gastroesophageal Reflux in patients with Recurrent Laryngeal Papillomatosis // Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. –2007. –№ 2(73). p.210–214. https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31068-5

123. Ndour N. [et al.]. Laryngeal Papillomatosis in Adults: Assessment for Ten Years at the ENT Department of the National University Hospital of Fann (Dakar, Senegal) // International Journal of Otolaryngology. – 2020. –p. 1–5. https://doi.org/10.1155/2020/2782396

124. Nodarse-Cuní H. [et al.]. Interferon alpha-2b as adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis in Cuba: National Programme (1994–1999 report) // The Journal of Laryngology & Otology. –2004. –№ 09(118). -p. 681-687. https://doi.org/10.1258/0022215042244741

125. Norberg S. clinicaltrials.gov. A Phase II study of Avelumab in subjects with recurrent respiratory papillomatosis. 2021.

126. Novakovic D. [et al.]. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program // The Journal of Infectious Diseases. –2018. –№2(217). –p.208–212. https://doi.org/10.1093/infdis/jix498

127. Oh S. T., Longworth M. S., Laimins L. A. Roles of the E6 and E7 Proteins in the Life Cycle of Low-Risk Human Papillomavirus Type 11 // Journal of Virology. –2004. –№5(78). p.2620–2626. https://doi.org/10.1128/JVI.78.5.2620-2626.2004

128. Omland T. [et al.]. Risk Factors for Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis in Adults and Juveniles // PLoS ONE. –2014. –№11(9). –p. e113584. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113584

129. Bulkmanson N. W. J. [et al.]. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening // British Journal of Cancer. –2007. –№9(96). p.1419–1424. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603653

130. Öner, F. Recurrent Respiratory Papillomatosis / F. Öner, M.H. Korkmaz, F.G. Dikkers, In: Cingi, C.[et al.]., Airway diseases. –Cham: Springer International Publishing. –2023. –p. 1–20. https://doi.org/10.1007/978-3-031-22483-6_125-1

131. Pai S. clinicaltrials.gov. Pembrolizumab for HPV-associated recurrent respiratory papilloma patients with laryngeal, tracheal and/or pulmonary involvement. 2023.

132. Papaioannou V.A. [et al.]. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases // HNO. –2018. –№S1(66). p.7–15. https://doi.org/10.1007/s00106-017-0378-0

133. Peñaloza-Plascencia M. [et al.]. Molecular Identification of 7 Human Papillomavirus Types in Recurrent Respiratory Papillomatosis // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2000. –№ 9(126). p.1119. https://doi.org/10.1001/archotol.126.9.1119

134. Perren T. J. [et al.]. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer // New England Journal of Medicine. –2011. –№ 26(365). –p. 2484–2496. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103799

135. Petrosky E. [et al.]. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices //MMWR. Morbidity and mortality weekly report. –2015. №11(64). p.300–304. PMID: 25811679 ; PMCID: PMC4584883

136. Prince J. S. [et al.]. Nonneoplastic Lesions of the Tracheobronchial Wall: Radiologic Findings with Bronchoscopic Correlation // RadioGraphics.– 2002. –№ suppl 1(22). p. S215–S230. https://doi.org/10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc02s215

137. Quick C. A. [et al.]. Relationship between Condylomata and Laryngeal Papillomata: Clinical and Molecular Virological Evidence // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –1980. –№5(89). –p.467–471. https://doi.org/10.1177/000348948008900521

138. Rabah R. [et al.]. Human Papillomavirus-11-associated Recurrent Respiratory Papillomatosis is more Aggressive than Human

Papillomavirus-6-associated Disease // Pediatric and Developmental Pathology. –2001. –№1(4). –p. 68–72. https://doi.org/10.1007/s100240010105

139. Rasmussen E. R. [et al.]. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis // Danish Medical Journal. –2017. –№12(64). p. A5424. PMID: 29206094

140. Rautava J., Syrjänen S. Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis // Head and Neck Pathology. –2012. –S1(6). p. 3–15. https://doi.org/10.1007/s12105-012-0367-2

141. Robb P. K. [et al.]. Association of asthma with clinically aggressive recurrent respiratory papillomatosis // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2011. –№4(137). –p. 368. https://doi.org/10.1001/archoto.2011.44

142. Rosen C. A. [et al.]. Preliminary Results of the Use of Indole-3-Carbinol for Recurrent Respiratory Papillomatosis // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. –1998. –№ 6(118). –p. 810–815. https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70274-8

143. Rosenberg T. [et al.]. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis // The Journal of Infectious Diseases. –2019. –№7(219). –p.1016–1025. https://doi.org/10.1093/infdis/jiy616

144. Rousseau B. [et al.]. Raised intensity phonation compromises vocal fold epithelial barrier integrity: Raised Intensity Phonation Compromises Vocal Fold Epithelium // The Laryngoscope. –2011. –№ 2(121). –p.346–351. https://doi.org/10.1002/lary.21364

145. Ruiz R. [et al.]. Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis // The Laryngoscope. –2014. –№10(124). –p.2338–2344. https://doi.org/10.1002/lary.24730

146. San Giorgi M. R. M. [et al.]. Quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis // The Laryngoscope. –2017. –№8(127). –p. 1826–1831. https://doi.org/10.1002/lary.26413

147. Sanchez G. I. [et al.]. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia // Head & Neck. –2013. –№2(35). –p.229–234. https://doi.org/10.1002/hed.22953

148. Sankaranarayanan R. [et al.]. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study // Vaccine. –2018. –№32(36). –p.4783–4791. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087

149. Sataloff R. T., Hawkshaw M. J., Gupta R. Laryngopharyngeal reflux and voice disorders: an overview on disease mechanisms, treatments, and research advances // Discovery Medicine. –2010. –№52(10). p.213–224. PMID: 20875343

150. Schraff S. [et al.]. American Society of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy // Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2004. –№9(130). –p.1039. https://doi.org/10.1001/archotol.130.9.1039

151. Seedat R. Y., Schall R. Age of diagnosis, incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis-A South African perspective // Clinical Otolaryngology. –2018. –№2(43). –p. 533–537. https://doi.org/10.1111/coa.13016

152. Sereg-Bahar M., Jansa R., Hocevar-Boltezar I. Voice disorders and gastroesophageal reflux // Logopedics Phoniatrics Vocology. –2005. –№3–4 (30). –p. 120–124. https://doi.org/10.1080/14015430500320182

153. Sereg-Bahar M., Jerin A., Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early

laryngeal cancer // Radiology and Oncology. –2015. –№1(49). –p.59–64. https://doi.org/10.2478/raon-2014-0020

154. Shah M. D., Johns M. M. Office-Based Laryngeal Procedures // Otolaryngologic Clinics of North America. –2013. –№1(46). –p. 75–84. https://doi.org/10.1016/j.otc.2012.08.019

155. Sibeko S. R., Seedat R. Y. Adult-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis at a South African Referral Hospital // Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery: Official Publication of the Association of Otolaryngologists of India. 2022. Suppl 3(74). –p. 5188–5193. https://doi.org/10.1007/s12070-022-03110-4

156. Sidell D. R. [et al.]. High-Dose Sublesional Bevacizumab (Avastin) for Pediatric Recurrent Respiratory Papillomatosis // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –2014. –№3(123). –p.214–221. https://doi.org/10.1177/0003489414522977

157. Sivasankar M. [et al.]. Hypertonic Challenge to Porcine Vocal Folds: Effects on Epithelial Barrier Function // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. –2010. –№1(142). –p.79–84. https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.09.011

158. So R. J. [et al.]. Efficacy of Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis with Pulmonary Involvement // The Laryngoscope. –2024. –№2(134). –p.577–581. https://doi.org/10.1002/lary.30893

159. So R. J., McClellan K., Best S. R. Recurrent Respiratory Papillomatosis: Quality of Life Data from an International Patient Registry // The Laryngoscope. –2022. –№8(133). –p.1919–1926. https://doi.org/10.1002/lary.30401

160. Szeps M. [et al.]. Human papillomavirus, viral load and proliferation rate in recurrent respiratory papillomatosis in response to

alpha interferon treatment // Journal of General Virology. –2005. –№6(86). –p.1695–1702. https://doi.org/10.1099/vir.0.80849-0

161. Taliercio S. [et al.]. Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review of Disease Pathogenesis and Implications for Patient Counseling // JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. –2015. –№1(141). –p.78. https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.2826

162. Tjon Pian Gi R. E. A. [et al.]. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. –2013. –№5(270). –p. 1679–1687. https://doi.org/10.1007/s00405-013-2358-7

163. Tjon Pian Gi R. E. A. [et al.]. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. –2016. –№10(273). –p.3231–3236. https://doi.org/10.1007/s00405-016-4085-3

164. Tkaczuk A. [et al.]. Parenteral Bevacizumab for the Treatment of Severe Respiratory Papillomatosis in an Adult Population // The Laryngoscope. –2021. –№3(131). –p. E921-E928. https://doi.org/10.1002/lary.29133

165. Vargas S. O. [et al.]. Role of Vascular Endothelial Growth Factor–A in Recurrent Respiratory Papillomatosis // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. –2005. №4(114). –p. 289–295. https://doi.org/10.1177/000348940511400407

166. Villa L. L. [et al.]. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial // The Lancet Oncology. –2005. –№5(6). –p. 271–278. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70101-7

167. Welschmeyer A., Berke G. S. An updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. –2021. –№2(6). –p.226–233. https://doi.org/10.1002/lio2.521

168. Wiatrak B. J. [et al.]. 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 // The Laryngoscope. –2004. – №S104(114). –p.1–23. https://doi.org/10.1097/01.mlg.000148224.83491.0f

169. Wu R. [et al.]. 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 // Clinical Cancer Research. –2005. –№17(11). –p. 6155–6161. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2664

170. Wu R. [et al.]. Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas // Molecular Medicine (Cambridge, Mass.). –2007. –№3–4(13). –p. 143–150. https://doi.org/10.2119/2007–00005.Wu

171. Ximenes Filho J. A. [et al.]. Papilomatose laríngea recorrente: experiência de 10 anos // Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. –2003. –№5(69). –p. 599–604. https://doi.org/10.1590/S0034-72992003000500003

172. Yan Y. [et al.]. Use of Lasers in Laryngeal Surgery // Journal of Voice. –2010. №1(24). –p.102–109. https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006

173. Zeitels S. M. [et al.]. Local Injection of Bevacizumab (Avastin) and Angiolytic KTP Laser Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis of the Vocal Folds: A Prospective Study // Annals of Otology, Rhinology

& Laryngology. –2011. –№10(120). –p.627–634. https://doi.org/10.1177/000348941112001001

174. Zeitels S. M., Burns J. A. Laser Applications in Laryngology: Past, Present, and Future // Otolaryngologic Clinics of North America. –2006. –№1(39). –p.159–172. https://doi.org/10.1016/j.otc.2005.10.001

175. Zhang L. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man // Vaccine. –2000. –№11–12(18). –p.1051–1058. https://doi.org/10.1016/S0264-410X(99)00351-5

176. Zubčić Ž. [et al.]. Presence of pepsin in laryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms // Bioscience Reports. –2020. –№11(40). –p. BSR20200216. https://doi.org/10.1042/BSR20200216