

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАПИЛЛОМАТОЗА ГОРТАНИ

MODERN OPPORTUNITIES AND PROSPECTS IN THE TREATMENT OF LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

**A. Kochneva
V. Egorov**

Summary. There is the authors have considered variants of modern methods of medical and surgical treatment of laryngeal papillomatosis in the review, based on the etiology of the disease. The analysis of the effectiveness of new methods of combined treatment with the use of modern technologies, taking into account their advantages and disadvantages. The possible prospects for further study problems and develop new methods of adjuvant therapy.

Keywords: respiratory papillomatosis, preventive treatment, endolaryngeal microsurgery.

Кочнева Анастасия Олеговна

Н.с., ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М. Ф. Владимирского
Anastasia1112@yandex.ru

Егоров Виктор Иванович

Д.м.н., ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М. Ф. Владимирского

Аннотация. В статье авторами рассмотрены варианты современных методов как медикаментозного, так и хирургического лечения папилломатоза гортани, основанные на этиологии заболевания. Проведен анализ эффективности новейших способов комбинированного лечения с использованием современных технологий с учетом их преимуществ и недостатков. Рассмотрены возможные перспективы для дальнейшего изучения проблемы и разработки новых методов адъювантной терапии.

Ключевые слова: папилломатоз гортани; противорецидивная терапия, эндоларингеальная микрохирургия.

Проблема папилломатоза дыхательных путей в ларингологии на протяжении многих лет привлекает пристальное внимание исследователей. Пациенты с этой патологией составляют одну из самых больших групп больных для оказания высокотехнологичной помощи.

Несмотря на то, что ведется постоянная разработка новых методов лечения папилломатоза гортани (ПГ), на протяжении длительного времени, многие вопросы, в том числе и противорецидивная терапия, остаются неразрешенными, а клиническое течение заболевания — непредсказуемым.

Ювенильный ПГ или папилломатоз детей и подростков, по данным различных авторов, выделяют у детей младше 14, 16 или 18 лет. Однако, за рубежом было предложено разделение ПГ не на ювенильный и ПГ взрослых, а на «агрессивный» и «не агрессивный». ПГ считается агрессивным у пациентов, которым было выполнено 10 и более операций по удалению папиллом или более 3 операций за год или при распространении процесса на подголосовой отдел гортани [1,2,3].

Эпидемиологические данные о распространенности ПГ в Российской Федерации отсутствуют. При этом данная информация представляет научный интерес и имеет

практическое значение в связи с наблюдающимся в последнее время ростом заболеваемости ПГ как у детей, так и у взрослых.

Ретроспективный анализ заболевания проведенный с 2005 по 2014 г. по всем округам Московской области, показал, что распространенность ПГ у детей в Московской области составила 2,3 — на 100 000 детей и 1,95 — на 100 000 взрослых.

В настоящее время главная роль в этиопатогенезе ПГ отводится вирусу папилломы человека 6 и 11 типов. Установлено, что вирус может длительно находиться в латентной форме, поэтому одного присутствия вируса недостаточно для развития процесса. Реактивации ВПЧ может способствовать иммунодепрессивное состояние больного, травма (например, трахеостомия) и другие причины, такие как: хроническое раздражение различными вредными агентами, снижающее защитные реакции слизистой оболочки, аллергические реакции, инфекционные заболевания, дисбаланс нейрогуморальной, эндокринной системы организма, приводящие к местным нарушениям трофики слизистой оболочки и сдвигам в гомеостазе, нарушение обмена кальция, магния, цинка и др [1,11,29].

Установлено, что папилломатоз гортани протекает на фоне выраженных изменений со стороны иммунной

системы. Имеются данные о том, что при ПГ значительно снижена способность лимфоцитов к продукции альфа- и гамма-ИФН при воздействии индукторов. У ряда больных эндогенный ИФН в крови не определяется вовсе, что указывает на глубокую депрессию системы интерферона. [1,3].

Кроме того, отечественными и иностранными учеными было установлено, что у больных ПГ имеет место нарушение функциональной активности Т-лимфоцитов, отмечено выраженное снижение количества Т-киллеров и естественных киллеров, которые соответственно являются основными эффекторами специфического и неспецифического звеньев противовирусной защиты [1, 25].

ПГ характеризуется рецидивирующим течением и бурным ростом, что обусловило многогранность лечебной тактики. В настоящее время известно более 50 различных методов лечения РП, однако до сих пор не найдено радикального этиопатогенетического средства [18,22].

Основным методом лечения ПГ до настоящего времени остается хирургический. Первым и долгое время единственным способом лечения больных ПГ была трахеостомия. Однако, 1891 г С. С. Элиасберг высказал предположение, что папилломы гортани появляются в результате постоянного ее раздражения, и предложил трахеостомию «как средство покоя органа». Однако многочисленные исследования показали, что сама трахеостома является провоцирующим фактором роста новых папиллом. [1, 20].

Что касается криохирургии, гальванокаустики, электрокоагуляции, ультразвуковой дезинтеграции, то эти методы признаны нецелесообразными для лечения при ПГ в связи с высокой частотой рецидивов и осложнений, а также в связи с тем, что в некротической ткани после такого лечения обнаруживается ДНК ВПЧ [1, 15].

В настоящее время основным методом хирургического лечения папилломатоза гортани является эндоларингеальная микрохирургия с удалением папиллом. Этот способ возможно применить в любом возрасте, при любой степени обструкции голосовой щели, и он позволяет тщательно удалять все видимые папилломы из любого отдела гортани. [8, 9].

В клинике ЛОР-болезней МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского внедрен в клиническую практику и применен метод деструкции папиллом гортани с использованием излучения YAG — гольмиевого лазера (длина волны 2,09 мкм). Отмечено более быстрое заживление послеоперационной раневой поверхности по сравнению с таковым

после использования излучения СО₂-лазера (3–4 сут вместо 5–8), лучший анатомический и гемостатический эффект, а увеличение длительности межрецидивного периода в 45,8% случаев. В зарубежной литературе описаны аналогичные результаты использования излучения данных видов лазера у больных ПГ [1,27, 28].

Для удаления папилломатозных разрастаний также применяют микродебридер с электроотсосом. Он позволяет оперировать прецизионно, быстро удалять папилломатозные разрастания больших размеров, что существенно сокращает продолжительность операции, не вызывая термического поражения здоровых тканей. Также отмечены меньший риск рубцевания, более низкая стоимость, лучшее качество голоса после операции [2].

Еще одним методом хирургического лечения ПГ является применение холодной плазмы — коблации. Данный метод впервые в общей врачебной практике применен в 1995 году и получил название «коблация» (coblation: «холодное разрушение»). Воздействие производится плазмой, с температурой 50–60 °С, которая разрушает ткань, как бы испаряя её. Малая толщина плазменного слоя дает возможность точно дозировать воздействие и тщательно рассчитывать объем рассекаемой или удаляемой ткани, т.е. вмешательство происходит без термического повреждения окружающих тканей. Метод коблации дает хирургу возможность рассекать и коагулировать одновременно, обеспечивая работу в сухом операционном поле [23,24,26].

Несмотря на совершенствование методов хирургического лечения респираторного папилломатоза, их применение в изолированном виде в большинстве случаев не приводит к стойкой ремиссии опухоли и требует множественных оперативных вмешательств, у многих пациентов исчисляемых десятками, а иногда — и сотнями. Хирургия является, по существу, паллиативным методом, позволяющим устранить лишь стеноз гортани, но не предотвращающим рецидив опухоли. В связи с этим большинству больных с целью предотвращения дальнейшего роста папиллом назначают различные препараты для противорецидивной терапии, т.е. пациенты получают комбинированное (хирургическое и терапевтическое) лечение. [12].

Одним из патогенетически оправданным методом адьювантной медикаментозной терапии является применение интерферонов (ИФН) и их рекомбинантных форм и индукторов. [1, 3].

Как было сказано выше, при папилломатозе гортани наблюдается выраженное уменьшение уровня эндогенных ИФН, а так же снижение способности лимфоцитов

к продукции альфа- и гамма-ИНФ при воздействии индукторов [1]. В проведенных исследованиях отечественными учеными была показана эффективность интерферонотерапии у детей в качестве противорецидивного лечения в 70–75% случаев [3]. Однако, на фоне лечения системными препаратами ИНФ развивается ряд осложнений. Даже после первых инъекции возможно появление общего гриппоподобный синдрома и пирогенной реакции. Кроме того, в ответ на введение инъекционных форм рекомбинантных ИНФ у больных вырабатываются нейтрализующие антитела (НАТ), относящиеся к классу IgG, которые обладают способностью нейтрализовать противовирусную и антипролиферативную активность ИНФ [16].

Выраженный дефицит эндогенного ИНФ, выявляемый у больных ПГ, высокая частота побочных эффектов при использовании рекомбинантных ИНФ, высокая стоимость лечения этими препаратами позволяют рекомендовать для терапии ПГ индукторы эндогенного интерферона (циклоферон). При динамическом исследовании ИНФ-статуса больных, страдающих ПГ, перед началом, во время и после окончания терапии индуктором интерферона отмечено увеличение показателей ИНФ-статуса от 2 до 8 раз по отношению к исходному уровню; в том числе у 93,3% больных происходило увеличение продукции лейкоцитами периферической крови α -ИНФ и у 91,1% — γ -ИНФ [1,3,9].

К рекомбинантным иммуномодулирующим препаратам, созданным на основе цитокинов относится гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор — ГМ-КСФ (Лейкомакс), который широко применяется в последние годы в онкологии. Применение ГМ-КСФ у детей, больных ПГ, приводило к увеличению содержания лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов и их функциональной активности, появлению тенденции к увеличению Т-лимфоцитов и их субпопуляций, стимулированию антителообразования к антигенам, секретируемым стафилококками. Удлинение ремиссий в 2 раза отмечено у 24,2% пациентов [1].

В течение последнего десятилетия за рубежом появились исследования о применении в лечении ПГ противовирусных препаратов. Цидофовир — аналог нуклеозида монофосфата, действует путем ингибирования вирусной ДНК-полимеразы и эффективен в отношении вируса СПИДа [13]. Имеются данные о внутриопухолевом введении лечебных препаратов при респираторном папилломатозе. Авторы отмечают, что интратуморальные инъекции цидофовира, по-видимому, снижают тяжесть заболевания папилломатозом дыхательных путей, но некоторые агрессивные папилломатозные заболевания остаются резистентными [4,13].

Уже доказана роль таких гормонов, как эстроген в развитии неопластических процессов в эстроген чувствительных органах, к которым относится и гортань. Возможность влиять на синтез метаболитов эстрадиола может стать эффективным способом в лечении папилломатоза дыхательных путей, который является эстроген-зависимой опухолью.

Для нормализации метаболизма эстрадиола и подавления синтеза онкобелков E7 ВПЧ используют препараты индинол –3- карбинола (ИЗК), который, кроме того, индуцирует избирательный апоптоз клеток, инфицированных ВПЧ. Начиная с конца 1990х годов ИЗК используется для адъювантной терапии респираторного папилломатоза. [7,12]. В исследованиях, показано, положительный эффект отмечается у большинства больных. Учитывая достаточно высокую эффективность и хорошую переносимость терапии, можно рекомендовать использование препарата индинол в качестве стартовой методики адъювантного лечения респираторного папилломатоза [7,10].

С недавних пор внимание исследователей привлекает противоопухолевый препарат бевацизумаб, который представляет собой моноклональные IgG иммуноглобулины к рецептору VEGF. Блок данных рецепторов приводит к резкому замедлению ангиогенеза, что приостанавливает рост опухоли и нередко приводит к циторедуктивному эффекту. Применение бевацизумаба (авастина) в сочетании с КТФ — лазером показало в ряде исследований эффективность и полное отсутствие побочных эффектов у детей и взрослых в суммарных дозировках от 5 до 88 мг на одну процедуру в виде инъекций в пораженные участки раз в 4–6 недель. Наблюдались уменьшение тяжести поражения по шкале DerKay в среднем на 58% и увеличение межрецидивных периодов в 1,6–3,25 раз. Имеется предположение, что авастин оказывает аналогичный эффект в виде монотерапии. Необходимо также серьезная оценка отдаленных результатов методики [5, 17].

Эпителиальные клетки папилломы отличаются от нормальных плоских эпителиоцитов повышенным количеством рецепторов EGFR (эпителиального фактора роста), которые, запускают фосфатидил-3-инозитол-киназы, приводящий к трансляции большого количества циклооксигеназы –2, в свою очередь синтезирующей простагландины, в т.ч. PG E2. Последний способен по механизму положительной обратной связи активировать EGFR. Описанный порочный круг, вероятно, является одним из механизмов роста папиллом. Было сделано предположение, что разорвать его можно с помощью ингибиторов ЦОГ-2, например, целекоксиба. Было проведено пилотное исследование на трех пациентах с использованием целекоксиба. Прием препарата в течение

12 мес привел к ремиссии с полным отсутствием необходимости в хирургических вмешательствах. Описан также клинический случай стойкой ремиссии заболевания при использовании комбинации «целекоксиб — эрлотиниб (ингибитор киназы рецептора EGFR)».

Большие надежды возлагаются на вакцинацию. Известно, что в определенных клеточных системах гены ВПЧ, кодирующие структурные белки вириона L1 и L2, способны осуществлять не только синтез соответствующих белков, но и формирование так называемых вирусоподобных частиц (VLP-viruslikeparticles). Эти частицы, не содержащие в своем составе ДНК вируса, обладают очень выраженной иммуногенной активностью [19]. ПГ — заболевание со сложным этиопатогенезом, требующее комплексных подходов в диагностике и лечении, а также разработки методов профилактики с учетом данных по этиологии и эпидемиологии.

Материалы и методы нашего исследования

В ЛОР-клинике ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с 2014 г проходит научное исследование эффективности применения эндоларингеального микрохирургического удаления папиллом с применением холодной плазмы и последующим проведением местной противовирусной терапии рекомбинантного интерферона альфа-2 в лечении больных ПГ при комбинированном лечении. В открытое, рандомизированное, контролируемое исследование включено 50 больных (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 65 лет с гистологически подтвержденным ПГ. В 1ой группе — 25 пациентов, которые получают терапию рекомбинантным интерфероном альфа-2b в комплексе с эндоларингеальной микрохирургией с применением холодной плазмы. Интраоперационно, после удаления папиллом с помощью аппарата CoblatorII, затем в течение 7 дней проводятся ингаляции лекарственным препаратом. Контрольная группа — пациенты оперируются так же методом эндоларингеальной микрохирургии, без назначения медикаментозной терапии. Период наблюдения — время пребывания больных в стационаре и в последующем амбулаторно в течение 2х лет. Результаты лечения оценивались путем сравнения данных полученных до и после лечения: жалоб, физикальных методов исследования, видеофибrolарингоскопии и сравнительной характеристики качества жизни пациентов (с помощью стандартизованного, специализированного тест — опросника VHI — Voice Handicap Index), по изменению количества и тяжести рецидивов, длительности ремиссий. Тест-опросник «индекс качества голоса» Voice Handicap Index (VHI) на русском языке состоит из 30 вопросов (по 10 вопросов в 3 областях, где оценивается отдельно эмоциональный, физический и функ-

циональный статус пациента). Заполнение опросника пациентами производилось до и после лечения. Каждый вопрос оценивался по шкале Лайкерта, начиная от 0 до 4 баллов (0 — никогда, 1 — редко, 2 — иногда, 3 — часто, 4 — постоянно). Рассчитывался суммарный индекс VHI, а также нарушения эмоционального (E-VHI), физического (P-VHI) и функционального (F-VHI) статуса отдельно. Суммарный индекс VHI в пределах 0–30 баллов оценивался как минимальные нарушения голосовой функции, 31–60 баллов — нарушения средней степени, 60–120 — существенные нарушения. Анализ динамики клинического и функционального состояния гортани проводили через 1, 3, 6 мес и 1 и 2 года после лечения.

Результаты

В ходе хирургического лечения пациентам обеих групп под контролем микроскопа были тщательно удалены образования гортани. Все хирургические вмешательства выполняли стандартно, при этом отмечалась низкая кровоточивость во время операции и короткий срок восстановительного периода. Каких-либо отличий и особенностей в самой операции между группами больных не было. Ни у одного больного не наблюдалось послеоперационных осложнений, в том числе кровотечений ни при первичных, ни при повторных операциях. После операции у всех больных исчезли жалобы на кашель и одышку. Что касается восстановления голосовой функции, то ее улучшение отмечено у больных с отсутствием в анамнезе многократных хирургических вмешательств, не имеющих рубцовых процессов в области голосового отдела гортани. Ингаляционное введение рекомбинантного интерферона альфа-2b хорошо переносится, не вызывает аллергических реакций, не оказывает гепато-нефротоксического действия и токсического действия на кроветворные органы. Средний срок периода ремиссии в контрольной группе составлял примерно $3,5 \pm 0,5$ мес (у 60% пациентов в этот срок был выявлен рецидив заболевания), в основной — примерно 9 ± 1 мес. При сравнительной характеристике качества жизни пациентов (с помощью стандартизованного, специализированного тест — опросника VHI — Voice Handicap Index) были получены следующие результаты: в первые 3 месяца оценка качества жизни больных в основной и контрольной группе и была сопоставима. У всех пациентов в ходе восстановительного периода отмечалось улучшение качества голоса, уменьшение охриплости и исчезновение одышки. Однако, у некоторых больных из контрольной группы уже через 3–6 месяцев после хирургического лечения показатели тест опросника VHI ухудшились связи с рецидивами заболевания. У пациентов же из основной группы отмечалось стойкое улучшение качества жизни на протяжении года и более.

Обсуждение

Полученные результаты показали большую эффективность лечения у основной группы больных. Таким образом, проведенное исследование выявило, что комбинированное лечение, включающее хирургический этап с использованием холодноплазменной хирургии и противорецидивное лечение с применением рекомбинантного интерферона альфа-2b позволяет сократить количество повторных хирургических вмешательств, увеличить межрецидивный период. Исходя из этого, предложенная схема комплексного лечения может быть рекомендована к широкому применению в клинической

практике для лечения больных старше 18 лет рецидивирующим респираторным папилломатозом, при этом лучший результат предполагается у пациентов, перенесших меньшее количество хирургических вмешательств в анамнезе.

Таким образом, ВПЧ-инфекция затрагивает многие компоненты иммунитета на системном и локальном уровнях. При этом может наблюдаться пролиферация, хемотаксис, активация и изменение соотношения иммунокомпетентных клеток различных популяций, а также перестройка интенсивности продукции специфических иммуноглобулинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашуров З.М., Зенгер В. Г. Респираторный папилломатоз у детей. М.: Медиа-сфера, 2004.
2. Мирошниченко А.П., Слюсарев Е. И., Ларин А. В., Щучкина Е. А., Клипаева С. В., Петрова Л. В. Опыт использования шейверных систем в хирургическом лечении папилломатоза гортани. Научно-практическая конференция «Современные технологии в педиатрической практике»; Самара 2015.
3. Сидоренко С. И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза Автореф. дис.к.м.н. Москва; 2001.
4. Akst L.M., Lee W., Discolo C. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children. Archives of Otolaryngology — Head Neck Surgery. 2003; 129 (8): 841–846.
5. Avelino M. A., Zaiden T. C., Gomes R. O. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. Brazilian Journal Otorhinolaryngology. 2013; 79(5): 636–642
6. Brian J. Wiatrak, Deborah W. Wiatrak, Thomas R. Broker, Linda Lewis. 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 Journal The Laryngoscope. 2004; 114(104): 1–23
7. Clark A. Rosen, Paul C. Bryson. Indole-3 Carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. Journal of Voice 2004; 18 (2): 248–253
8. Derkay C. S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope. 2008; 118: 1236–1247.
9. Dyrstad S.W., Rao K. A. Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)— Juvenile Onset. Clinical Medicine: Oncology. 2008;2: 481–486
10. David A. Coll, Clark A. Rosen, Karen Auburn, William P. Potsic, H. Leon Bradlow. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol. American Journal of Otolaryngology. 1997; 18 (4): 283–285
11. Gomez M.A., Drut R., Lojo M. M., Drut R. M. Detection of human papillomavirus in juvenile laryngeal papillomatosis using polymerase chain reaction. Annals of Dermatology. 1993; 5 (1): 1–5.
12. Gallagher T. Q., Derkay C. S. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2009;10: 645–655.
13. Gapany M. Cidofovir Efficacy in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Yearbook of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2009; 75–76
14. Katsenos S., Becker H. D. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: a propos of two cases and a brief literature review. Case Rep Oncol. 2011; Mar. 23; 4 (1): 162–71.
15. Kaalan Johnson, Craig Derkay. Palliative Aspects of Recurrent Respiratory Papillomatosis. Journal Otolaryngologic Clinics of North America. 2009; 42 (1): 57–70
16. Kurita T., Umeno H., Chitose S., Ueda Y., Nakashima T. Laryngeal papillomatosis: a statistical analysis of 60 cases. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 2015; 118(3): 192–200.
17. Limsukon A., Susanto I., Hoo G. W., Dubinett S. M., Batra R. K. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinid combination therapy. Chest. 2009; 136(3): 924–926.
18. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papilloma virus vaccination. Archives of Disease in Childhood. 2011; 96(5): 476–477.
19. Peter Kin Cho Goon, Lars-Uwe Scholtz, Holger Sudhoff. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)- time for a reckoning? Journal Laryngoscope Investigative Otolaryngology 2017; 2 (4): 184–186
20. Sedlacek T. Advances in the diagnosis and treatment of human papilloma virus infections. Clinical Obstetrics Gynecology. 1996; 42(2): 206–222.
21. Somers G.R., Tabrizi S. N., Borg A. J., Garland S. M., Chow C. W. Juvenile laryngeal papillomatosis in a pediatric population: a clinicopathologic study. Pediatr. Pathol. Lab. Med. 1997; 17 (1): 53–64.
22. Sinha U.K., Gallagher L. A. Effects of Steel Scalpel, Ultrasonic Scalpel, CO2 Laser, and Monopolar and Bipolar Electrosurgery on Wound Healing in Guinea Pig Oral Mucosa. Laryngoscope. 2003; 113(2): 228–236.
23. Shu-yao Qiu Da-bo Liu. A New Technique of Coblation used in 42 Infants with Epiglottic Cyst. Journal Otolaryngology. 2013; 03

24. Temple R.H., Timms M. S. Paediatric coblation tonsillectomy. *J. Pediatr. Otorhinolaryngology*. 2001; 61(3):195–198.
25. Vincent R. Bonagura, Lynda Hatam, James DeVoti, Feifei Zeng, Bettie M. Steinberg Recurrent Respiratory Papillomatosis: Altered CD8+ T-Cell Subsets and TH1/TH2 Cytokine Imbalance. *Journal Clinical Immunology*. 1999; 93(3):302–311
26. Woloszko J., Kwende M. M., Stalder K. R. Coblation in otolaryngology. *Proc. SPIE*. 2003; 4949: 341–352.
27. Zeitels S. M., Barbu A. M., Landau-Zemer T., Lopez-Guerra G., Burns J.A, Friedman A. D., Freeman M. W., Halvorsen Y. D., Hillman R. E. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*. 2011; 10: 627–634.
28. Zeitels S. M. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. *Annals of Otolology, Rhinology and Laryngology*. 2006:115(9): 679–685. <https://doi.org/10.1177/000348940611500905>
29. Zur Hausen H., de Villiers E. M. Human papilloma viruses. *Annual Review of Microbiology*. 1994;48: 427–447.

© Кочнева Анастасия Олеговна (Anastasia1112@yandex.ru), Егоров Виктор Иванович.
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



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