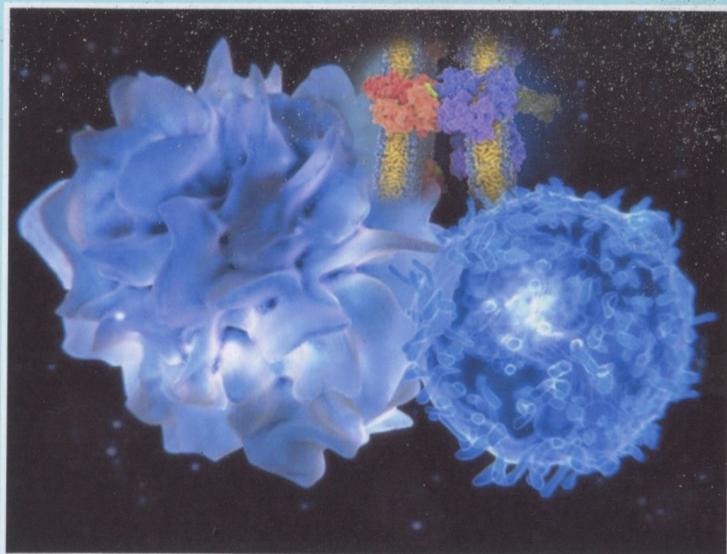


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ
С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАПИЛЛОМАТОЗОМ
ГОРТАНИ**

методические рекомендации

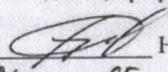


ТАШКЕНТ - 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела науки и
инновационного развития
д.м.н., профессор


Н.Л. Хабилов
«21» 05 2018 г.

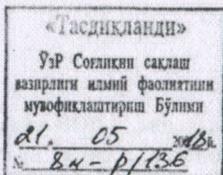
«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник главного управления
науки и медицинского образования
д.м.н., профессор


У.С. Абдулов
«21» 05 2018 г.

ПРИНЦИПЫ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ
ПАПИЛЛОМАТОЗОМ ГОРТАНИ

(Методические рекомендации)



Ташкент – 2018

СОСТАВИТЕЛИ:

Махамадаминова Ш.А – к.м.н., соискатель кафедры оториноларингологии и стоматологии ТМА

Абдуллаева Н.Н. – д.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и стоматологии ТМА

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Аманов Ш.Э

Профессор, заведующий кафедры оториноларингологии, Детской оториноларингологии и стоматологии ТашПИИ

Маткулиев Х.М. – оториноларингологии и стоматологии

Профессор кафедры

Ташкентской Медицинской Академии

Методические рекомендации рассмотрены на заседании ЦУМС ТМА «___» _____ 2018 года, протокол № __ .

Методические рекомендации рассмотрены на ученом совете ТМА и рекомендованы для утверждения в МЗ РУз.

Протокол № __ от «_» _____ 2018 г.

Ученый секретарь д.м.н., профессор

Методические рекомендации предназначены для ЛОР-врачей, специалистов других профилей – вирусологов-иммунологов, а также врачей первичного звена.

Рецидивирующий папилломатоз гортани детей – актуальная и весьма значимая проблема не только ларингологии, но и общественного здравоохранения, так как это заболевание приводит к существенной финансовой нагрузке на государство. В работе содержатся рекомендации по диагностике и лечению рецидивирующего папилломатоза гортани.

Методические рекомендации являются обзором современной литературы по данной проблеме для ЛОР-врачей, специалистов других профилей, а также врачей первичного звена и решают следующие задачи:

- повысить уровень знаний о рецидивирующем папилломатозе гортани у детей;
- обосновать с позиций доказательной медицины методы диагностики заболевания;
- обосновать с позиций доказательной медицины доступные методы лечения;
- предложить подход к тактике ведения заболевания;
- предложить рекомендации для оценки результатов исследования в различных условиях.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВДП – верхние дыхательные пути
ВПЧ – вирус папилломы человека
ИНФ – интерферон
ПГ – папилломатоз гортани
РРП – респираторный рецидивирующий
папилломатоз
ФНО – фактор некроза опухоли

Респираторный рецидивирующий папилломатоз (РРП) – заболевание, относящееся к доброкачественным опухолям, которое характеризуется ростом папиллом в области верхних дыхательных путей (ВДП) из многослойного плоского и переходного эпителия (ротовая полость, гортань, гортаноглотка).

Заболевание известно с давних времен. Кроме самого папилломатоза, оно включает единичные папилломы гортани, полипы, инвертирующие папилломы. Методом лечения папилломатоза до конца XX века являлся исключительно хирургический.

«Гортанные бородавки» были описаны ещё в XVII веке, впервые термин папиллома предложил Маккензи в 1880 году. Джексон в 1940 году, заметив особенность течения данного заболевания у детей – его частое рецидивирование, ввел термин ювенильный папилломатоз. И только в 1979 году Гиссманн определил и выявил вирус папилломы человека (ВПЧ)-6 в папилломных тканях из гортани, а в 1981 году определил ВПЧ-11 из папиллом гортани, которые признаны основным этиологическим фактором происхождения папиллом. В 2008 г. Нобелевской премии в области физиологии и медицины «за открытие вирусов папилломы человека, вызывающих рак шейки матки» был удостоен немецкий ученый Харальдцур Хаузен (Harald zur Hausen), тогда же была доказана связь между папилломами (кондиломами) половых путей и папилломами дыхательного тракта. В дальнейшем выявлены и пути заражения ювенильным папилломатозом [1,4].

Распространенность респираторного папилломатоза имеет очень широкие границы, которые зависят от социального статуса населения и уровня развития здравоохранения. Так, в странах с высоким уровнем вакцинации по ВПЧ распространенность достаточно низкая и колеблется в пределах от 3,6 до 4,3 случая на 100 тыс. детей (Дания и США). Имеющиеся к настоящему моменту данные о распространенности и заболеваемости респираторным папилломатозом свидетельствуют о его относительной редкости

[4,5,8,14]. В странах с отсутствием программы вакцинации девочек-подростков от ВПЧ данных о распространенности его как среди детской, так и среди взрослой популяции нет. Однако даже в странах с активной иммунизацией против папилломавирусной инфекции, наряду с отсутствием тенденции к росту заболеваемости, снижения этого показателя не наблюдается. В Узбекистане на сегодняшний момент респираторный папилломатоз не подлежит обязательному учету, поэтому данные о заболеваемости им отсутствуют.

Этиология. РРП вызывается следующими типами ВПЧ – 6, 11, 16, 18. Ювенильный папилломатоз гортани в основном вызывается вирусами ВПЧ-6 и ВПЧ-11. Принято считать, что типы 6 и 11 ответственны более чем за 90% случаев папилломатоза гортани (ПГ) в общей популяции, причем инфицированность ВПЧ-11 ассоциирована с достоверно более высоким риском обструкции верхних дыхательных путей, требующей трахеостомии для лечения [7,13,14], а ВПЧ-16 и ВПЧ-18 встречаются преимущественно у взрослых и ассоциированы с более тяжелым течением заболевания и склонностью к малигнизации [14].

Вирус папилломы человека относят к семейству ДНК-содержащих вирусов, обычно именуемых папилломавирусами (Papillomaviridae). Вирioны имеют относительно малые размеры, простое строение; внешняя липидная оболочка у них отсутствует. Папилломавирусы термостабильны, устойчивы к эфиру, хлороформу, детергентам, низким значениям рН и ультрафиолетовому облучению, инактивируются при рентгеновском облучении. Единая точка зрения путей заражения у взрослых отсутствует. Существует, по крайней мере, 2 концепции, принципиально не исключающие друг друга: респираторный папилломатоз у взрослых как результат заражения через слюну и как реактивация врожденной ВПЧ-инфекции под действием ряда факторов [7,11].

Классификация. Существовавшая ранее классификация Д.Г. Чирешкина (1971) была больше анатомической (указывая локализацию) и определяла клинический характер на данный момент. В настоящее время она не актуальна ввиду того, что не отражает сам патологический процесс и его клиническое течение.

В настоящее время выделяют две формы РРП:

- ювенильный респираторный папилломатоз (папилломатоз детей) – развитие заболевания до 12 лет (манифестация до 5 лет);
- папилломатоз гортани взрослых (развитие заболевания обычно в 20-40 лет).

Две разные формы заболевания отличаются как путями заражения, провоцирующими факторами и клиническим течением, так и исходом (при ювенильном папилломатозе отмечается высокая степень рецидивирования, чаще встречаются распространенные формы, а у взрослых высок риск малигнизации папиллом). Однако гистологически обе формы заболевания идентичны – это фиброэпителиальная опухоль.

Характер течения заболевания весьма variabelen: от спонтанной долгосрочной ремиссии до часто рецидивирующего течения [2,3]. В среднем с момента появления первых симптомов до установления клинического диагноза у детей проходит около одного года [4,8]. Наиболее частым симптомом дебюта является выраженная дисфония различной степени. В дальнейшем к ней присоединяется стридор – вначале инспираторный, затем смешанный. Реже в качестве начальных признаков отмечаются хронический кашель, рецидивирующие пневмонии, дисфагия, задержка психомоторного развития. Часто папилломатоз выступает под маской хронической рецидивирующей инфекции ВДП. Нередко таким детям ставят диагноз хронического ларингита, бронхиальной астмы, ложного крупа, иногда – певческих узелков или хронического бронхита [3,4].

В тех случаях, когда папилломатоз дебютирует с острой

дыхательной недостаточности, вызванной обструкцией дыхательных путей опухолью, часто приходится прибегать к трахеотомии. Замечено, что такие пациенты моложе и имеют более массивное поражение гортани, часто распространяющееся на трахею. Более того, трахеотомия, по некоторым данным, в половине случаев способствует распространению процесса в бронхи и легочную ткань. Поэтому прибегать к ней рекомендуется только при крайней необходимости и как можно быстрее деканюлировать больного после активного эндоларингеального вмешательства [3,4]. Однако не совсем ясно, является ли распространение в ВДП результатом трахеотомии, либо же в случаях, требующих таковой, течение процесса изначально агрессивное, и трахеотомия никак не влияет на течение заболевания. Последнее предположение тоже имеет клиническое подтверждение [1,3,4].

Прогрессирующий характер заболевания с возможностью развития угрожающих жизни и снижающих ее качество осложнений обуславливает необходимость лечения папилломатоза дыхательных путей. К настоящему моменту известно множество различных методов лечения, ни один из которых не гарантирует излечения. В последнее время выделяют трех основных направления поиска новых методов лечения: 1) разработка новых и усовершенствование уже существующих методик хирургического лечения; 2) поиск эффективных средств адъювантной терапии; 3) предотвращение заболевания путем вакцинации от ВПЧ [5,6,8,9,12].

Диагностика папилломатоза гортани у детей

Диагностика папилломатоза гортани складывается из нескольких этапов.

1-й этап: первичная диагностика, которую осуществляют врачи на местах (ВОП, педиатры) – сбор анамнеза начинают с выяснения жалоб, фоновых заболеваний, течения заболевания.

Основными диагностическими критериями, позволяющими предполагать вероятным диагноз ювенильного папилломатоза

гортани, являются следующие симптомы:

обязательные:

- нарастающая дисфония (>1 мес.) (100%),
- манифестация заболевания в возрасте до 5 лет;

вероятные:

- одышка (инспираторная) (86%),
- ребенок от первых родов (78%),
- возраст матери на момент беременности и родов старше 25 лет,
- наличие папиллом (кондиллом) в анамнезе у одного из родителей (58%),
- низкий социальный статус семьи – 142 (76,4%).

Наличие четырех симптомов (двух обязательных и двух вероятных) свидетельствует о высокой степени вероятности наличия папилломавирусной инфекции дыхательного тракта с развитием папилломатоза гортани. Выявление их врачом-педиатром или ВОП требует направления к специалисту (ЛОР-врачу) с необходимостью проведения комплексного обследования.

На втором этапе в специализированном центре с необходимым оборудованием больному проводится специальное обследование, которое включает:

- 1) исследование ЛОР-органов (отоскопия, риноскопия, фарингоскопия) – выявление патологии лимфоглоточного кольца;
- 2) эндоскопические исследования гортани;
- 3) МСКТ гортани в 3Д с виртуальной ларингоскопией;
- 4) консультация вирусолога-иммунолога с набором анализов;
- 5) цитология слизистой полости рта на наличие койлоцитов;
- 5) консультация педиатра – исключение общесоматической патологии, способствующей рецидивированию.

Нами дана оценка результатов комплексного отоларингологического обследования, обязательного для постановки диагноза папилломатоза гортани у детей:

- гибкая ларингоскопия,
- телеларингоскопия,
- интраоперационная микроларингоскопия,
- цитологическое исследование со слизистой полости рта,
- МСКТ гортани в 3Д,
- иммунологические исследования.

Для экспресс-диагностики папилломавирусной инфекции мы рекомендуем проводить цитологические исследования с выявлением двух основных признаков ювенильного папилломатоза – койлоцитов и большого количества митотически активных клеток.

Диагностика папилломатоза гортани требует также проведения иммунологических исследований: определяется содержание цитокинов, уровень фактора некроза опухоли (ФНО) и индуцированного α -интерферона (α -ИФН). Впервые нами доказано значение ФНО и возможность изучения индукции ИФН, что позволит прицельно назначать препараты интерферона. На основании уровня ФНО мы можем прогнозировать течение заболевания: уровень этого цитокина выше контроля более чем в 5 раз будет свидетельствовать о благоприятном течении, менее 5 раз и при приближении к норме – об угнетении цитокинового статуса и неблагоприятном течении – частых рецидивах. Уровень индуцированного ИФН даст нам возможность корректировать назначение препаратов интерферона: пониженный уровень – назначаются α -ИФН, нормальные значения – индукторы интерферона.

МСКТ гортани в 3Д с виртуальной ларингоскопией повысит диагностическую точность постановки первичного диагноза папилломатоза гортани, что особенно актуально у детей младшего возраста, у которых сложно провести инвазивную дооперационную ларингоскопию, а также в случаях выраженных стенозов дыхательной трубки. Кроме того, данное исследование у больных

папилломатозом гортани при рецидивировании процесса будет полезным при подозрении на распространение в подголосовой отдел и трахею, что на дооперационном этапе позволит планировать дальнейшую лечебную тактику.

После получения всех результатов исследования на основании совместного консилиума с вирусологом-иммунологом устанавливается диагноз заболевания с возможным течением патологического процесса и определяются пути ведения больного (хирургическое лечение, противовирусная терапия и т.д.).

В ходе исследований мы выяснили, что для характеристики заболевания большое значение имела частота рецидивов, на которую могли влиять как состояние иммунного статуса организма ребенка, так и сопутствующая патология и сама вирулентность папилломавируса. Поэтому мы разработали собственную, на наш взгляд, удобную для практического использования классификацию (рис. 1). В основу классификации были положены принципы, которые будут более полно характеризовать само клиническое течение, и дадут возможность прогнозировать течение заболевания, рекомендовать соответствующее лечение и предполагать возможные остаточные проявления в виде стойкого изменения голоса или стабильной дыхательной недостаточности.

Диагноз папилломатоза гортани дополняется его формами и характеризуется следующим образом:

Ювенильный папилломатоз гортани, редко рецидивирующая форма – характеризуется доброкачественным течением с рецидивами один раз в год или реже, не сопровождается признаками дыхательной недостаточности, сопровождается нарушением голосовой функции в виде невыраженной охриплости; после операции характеризуется полным восстановлением голосовой функции без остаточных голосовых изменений. Не требует применения специфического лечения.

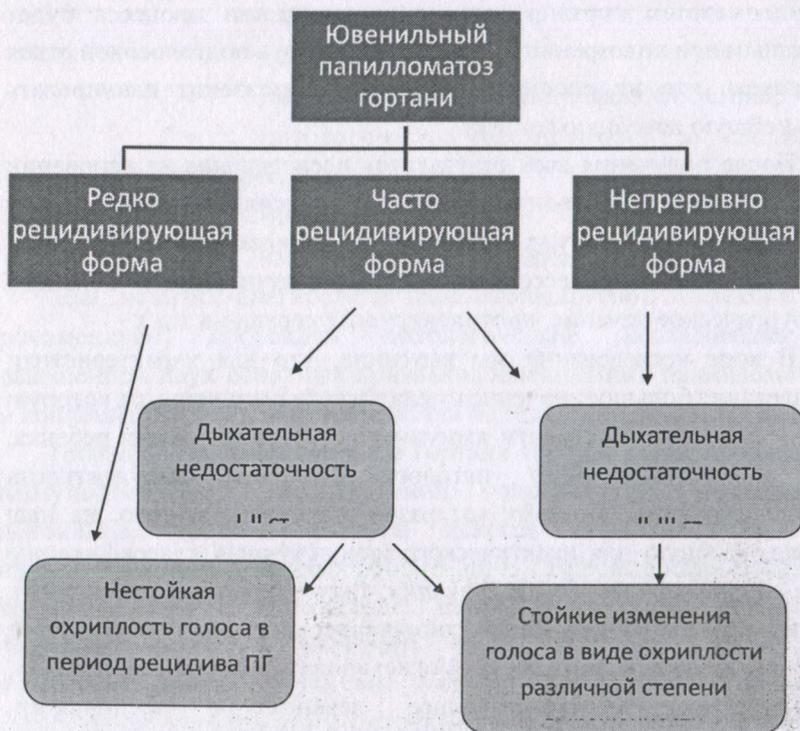


Рис. 1. Классификация ювенильного папилломатоза гортани.

Ювенильный папилломатоз гортани, часто рецидивирующая форма – характеризуется рецидивирующим течением с рецидивами от одного до трех раз в год, сопровождается признаками дыхательной недостаточности различной степени в период рецидива, нарушением голосовой функции в виде охриплости различной степени выраженности; после операции может характеризоваться как полным восстановлением голосовой функции без остаточных голосовых изменений, так и с явлениями стойких изменений голоса.

Ювенильный папилломатоз гортани, непрерывно рецидивирующая форма – характеризуется рецидивирующим

течением, отсутствием межрецидивного периода, когда период между операциями составляет 1-2 месяца, сопровождается признаками выраженной дыхательной недостаточности, сопровождается нарушением голосовой функции в виде выраженной охриплости вплоть до афонии; после операции характеризуется стойкими изменениями голоса в виде охриплости.

В период ремиссии больной находится под наблюдением ВОП по месту проживания. В интернете в социальной сети для каждого больного создаётся отдельная группа с вовлечением в неё специалистов, его наблюдающих. Модератором группы является ведущий больного хирург-отоларинголог, который проводит коррекцию по ходу поступления данных о состоянии больного. Мониторинг в первый год осуществляется каждый месяц, в последующие годы – каждые 3 месяца и далее по убыванию. При стойкой ремиссии мониторинг проводится раз в год (рис. 2).

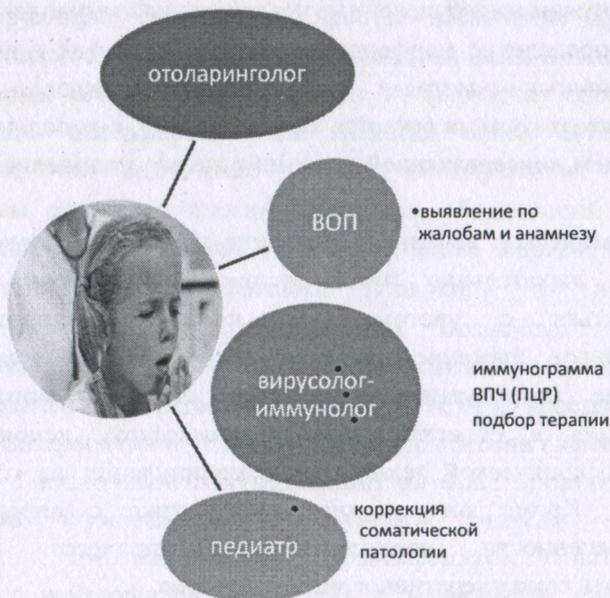


Рис. 2. Принцип ведения больного.

Лечение ювенильного папилломатоза гортани

Необходимость повышения эффективности лечения ПГ у детей определяется как социальной (функция голосообразования, дыхания), так и клинической значимостью этих органов (возможность развития обструкции дыхательных путей, угрожающих жизни больного). Особую сложность представляет ПГ именно у детей. Особенность и сложность строения гортани (перекрест пищепроводных и дыхательных путей, узость гортани, высокое стояние гортани), а также особенности физиологии детского организма определяют сложность обеспечения длительной ремиссии и замедления рецидивирования и предотвращение углубления процесса в нижние дыхательные пути.

Главная цель лечебных мероприятий при ПГ у детей – обеспечение максимально длительной ремиссии роста папиллом, минимизация травмирования голосовых связок при операции (10).

Несмотря на многочисленные исследования иммунологического статуса, определение морфологических особенностей и внедрение многочисленных методик лечения, основным методом папилломатоза гортани остается хирургический, с дополнительным проведением консервативной терапии с целью удлинения периода ремиссии.

Хирургическое лечение – удаление папиллом с поверхности слизистой дыхательных путей, в частности гортани, должно производиться с учетом всех принципов фонохирургии (максимальное щажение слизистой поврежденных участков и сохранение нетронутыми интактных участков, минимальная манипуляция в области передней комиссуры, использование эндомикроскопической техники при манипуляции на голосовых складках). Кроме того, полная диагностика с определением распространенности папилломатозного процесса помогает планировать само оперативное вмешательство.

При повышенной кислотности ($\text{pH} < 6,5$) в лечебный комплекс

включается препарат омепразол (в раннем послеоперационном периоде, составляющем 2 нед.).

Иммунологические данные, определение уровня ФНО позволяют назначить специфическое лечение. Так, уровень ФНО, превышающий контрольные значения более чем в 5 раз, будет свидетельствовать о благоприятном течении и возможно редко рецидивирующей форме. В этих случаях больному показан препарат ликопид (глюкозаминилмурамилдипептид), который снижает уровень ФНО, оказывая выраженное противовоспалительное действие. Назначается с 8-го дня после операции по 1 таблетке (1 мг) в течение 10 дней натошак. Затем с целью противорецидивного лечения в виде монотерапии по 1 таблетке (1 мг) утром натошак тремя курсами по 7 дней с перерывами в 2 недели.

Уровень ФНО меньше нормы в 5 раз и приближение этого показателя к норме указывает на угнетение цитокинового статуса и неблагоприятное течение – возможно часто и непрерывно рецидивирующую форму, что требует включения препаратов интерферона. В этих случаях мы рекомендуем назначать индукторы интерферона, которые сами стимулирует выработку собственного эндогенного интерферона, что является более естественным процессом, чем назначение прямых интерферонов. К таким препаратам относится инозин пранобекс, обладающий двойным противовирусным действием. Неспецифическое действие препарата заключается в стимулировании продукции α - и γ -ИФН лимфоцитами. Кроме того, инозин пранобекс оказывает противовоспалительное действие: снижает образование провоспалительных цитокинов (ФНО и ИЛ-6), восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммунодепрессии (нами выявлен глубокий Т-клеточный иммунодефицит на фоне проактивации В-клеточного (гуморального) иммунного ответа), повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, потенцирует хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, способствуя уменьшению воспаления (морфологически нами отмечена обильная

лейкоцитарная инфильтрация вокруг папилломатозных участков). Инозин пранобекс назначается на 15 дней из расчета 50 мг/кг/сут, разделенных на 3 приема, с перерывом в месяц, всего три курса на одно лечение.

Стоит, однако, учитывать, что очень часто у таких больных выявляются выраженные изменения иммунологических показателей, в частности индуцированный ИФН, что даёт нам возможность корректировать назначение препаратов интерферона: при пониженном уровне назначаются α -ИФН, при нормальных значениях – индуктор интерферона. В качестве интерферонотерапии мы рекомендуем назначать неинъекционные ИФН – лаферобион (α -ИФН) в сочетании с антиоксидантами (витамины Е и С). Несмотря на отрицательные эффекты назначения ИФН-терапии препарат лаферобион, содержащий, кроме интерферона α -2b, антиоксиданты (витамины Е и С) назначается при многих хронических вирусных инфекциях не только у взрослых, но и у детей, включая новорожденных. При этом побочных эффектов, характерных для инъекционных форм препаратов интерферона, не наблюдается. Лаферобион назначается в дозе 3 млн МЕ трижды в неделю, курс лечения составляет 6 месяцев.

Схема комплексного лечения ПГ у детей

Клиническая форма ювенильного папилломатоза гортани	Метод диагностики	Результат	Лечение
Редко рецидивирующая	ларингоскопия	а – сужение «-» б – сужение «+»	а – хирургия «-» б – хирургия «+»
	иммунология (ФНО, индуц. ИФН)	ФНО в 5 раз больше N	ликопид
	кислотность	а < 6,5 б ≥ 6,5	а – блокаторы Н-помпы «+» б – «-» блокаторы Н-помпы «-»???
Часто рецидивирующая	ларингоскопия	сужение «+»	хирургия «+»
	иммунология (ФНО, индуц. ИФН)	ФНО в 5 раз меньше N или равен ей индуц. ИФН «-» индуц. ИФН «+»	α-ИФН инозин пранобекс
	кислотность	а < 6,5 б ≥ 6,5	а – блокаторы Н-помпы «+» б – блокаторы Н-помпы «-»
Непрерывно рецидивирующая	ларингоскопия	сужение «+»	хирургия «+»
	иммунология (ФНО, индуц. ИФН)	ФНО в 5 раз меньше N или равен ей индуц. ИФН «-» индуц. ИФН «+»	α-ИФН инозин пранобекс
	кислотность	а < 6,5 б ≥ 6,5	а – блокаторы Н-помпы «+» б – блокаторы Н-помпы «-»

Алгоритм ведения больных ювенильным папилломатозом гортани

Учитывая, что основными показателями, характеризующими течение ПГ у детей, является иммунологический показатель – ФНО, то определение его уровня будет влиять на тактику лечения.

Так, уровень ФНО, превышающий нормативные показатели более чем в 5 раз, свидетельствует о благоприятном течении заболевания и редких рецидивах не более одного раза в год. Уменьшение содержания ФНО по сравнению с нормой или приближение к ней указывает на неблагоприятное течение заболевания и частые рецидивы или непрерывно рецидивирующее течение. Эти показатели фактически и определяют лечебную тактику. Так, при благоприятном течении к хирургическому лечению с целью восстановления голоса прибегают редко, в основном больной находится под наблюдением с минимальным вмешательством. При неблагоприятном течении основным методом становится хирургический, дополнительно назначают консервативное лечение. При непрерывно рецидивирующей форме, в случаях постоянных состояний, угрожающих жизни больного, назначается интерферонотерапия (рис. 3).

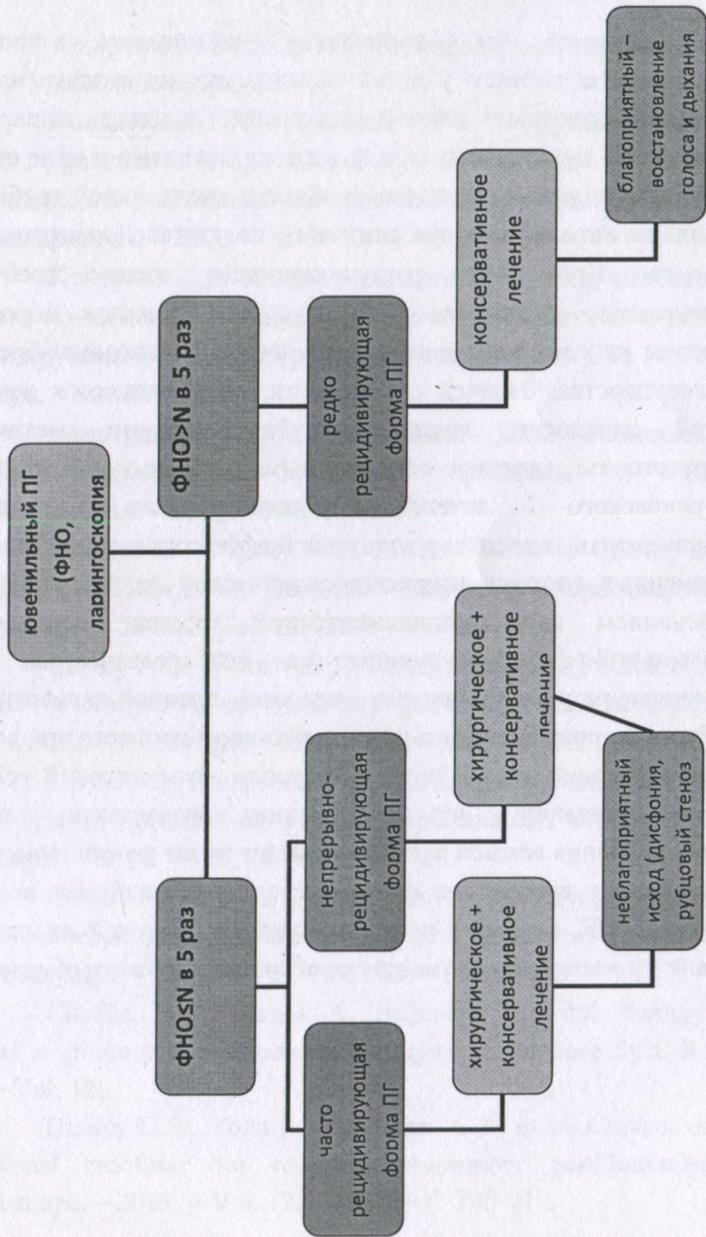


Рис. 3. Алгоритм тактики ведения больных ювенильным папилломатозом гортани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинская и социальная значимость проблемы папилломатоза гортани у детей обусловлена не столько высокой распространенностью данной патологии, сколько выраженной обструкцией дыхательных путей, а также исходами в виде стойкой охриплости голоса и стенозами в области дыхательной трубки, что приводит к инвалидизации и снижению показателей качества жизни пациентов. Кроме того, рецидивирующее течение, требующее многократных оперативных вмешательств, ложится моральным бременем на семью пациентов, становится финансовым бременем для государства. Задачей специалиста, занимающегося лечением данной патологии, является глубокое знание механизмов этиопатогенеза, владение современными методами диагностики и хирургического лечения, использование комплекса медикаментозных средств с доказанной эффективностью. Сочетание современных методов микроэндоскопической ларингохирургии с применением схем медикаментозной терапии позволяет в значительной степени улучшить как непосредственные, так и отдаленные результаты лечения пациентов с данной патологией.

Важную роль в лечебно-консультативном процессе при ведении больных ювенильным ПГ играет вирусолог-иммунолог. В условиях совершенствования и кооперации различных звеньев здравоохранения важной задачей является также повышение уровня квалификации и обучение специалистов, занимающихся ведением больных с ПГ, владение приемами эндоскопической диагностики гортани в рамках системы непрерывного медицинского образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашуров З.М., Зенгер В.Г. Респираторный папилломатоз у детей. – М.: Медиа-сфера, 2004.
2. Солдатский Ю.Л., Киселев В.И., Онуфриева Е.К. и др. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола // Вестн. оториноларингол. – 2006. – №1. – С. 46-48.
3. Кучерова Л.Р. Клинико-иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ в терапии рецидивирующего респираторного папилломатоза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
4. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Папилломатоз гортани: современное состояние проблемы // Вестн. оториноларингол. – 2013. – №2. С. 79-85.
5. Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A. et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, №3. – P. 705-712.
6. Carney A.S., Evans A.S., Mirza S., Psaltis A. Radiofrequency coblation for treatment of advanced laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis // J. Laryngol. Otol. – 2010. – Vol. 124, №5. – P. 510-514.
7. Donne A.J., Hampsonb L. Homer J.J., Hampsonb I.N. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis // Int. J. Pediatr. Otolaryngol. – 2010. – Vol. 74, №1. – P. 7-14.
8. Carvalho C.M., Huot L., Charlois A.L. et al. Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients // Acta Otolaryngol. – 2009. – Vol. 129, №4. – P. 462-470.
9. Chadha N.K., James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Vol. 12.
10. Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A. et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123. – №3. – P. 705-712.

11. Derkay C.S., Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review // *Laryngoscope*. – 2008. – Vol. 118, №7. – P. 1236-1247.
12. Best S.R., Friedman A.D., Landau-Zemer T. et al. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2012. – Vol. 121, №9. – P. 587-593.
13. Hermann J.S., Pontes P., Weckx L.L. et al. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children // *Rev. Assoc. Med. Bras.* – 2012. – Vol. 58, №2. – P. 204-208.
14. Larson D.A., Derkay C.S. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis // *APMIS*. – 2010. – Vol. 118, №6-7. – P. 450-454.

Босишга рухсат этилди: 22.05.2018.
Бичими: 60x84 1/8. «Times New Roman»
гарнитурада рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 2,7. Адади:50. Буюртма: № 43
100060, Тошкент, Я. Ғуломов кўчаси, 70.

«TOP IMAGE MEDIA»
босмаҳонасида чоп этилди.

