

Ю.Л. Солдатский

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Рецидивирующий респираторный папилломатоз

В СТАТЬЕ АНАЛИЗИРУЮТСЯ СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, КЛИНИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ, ХИРУРГИЧЕСКОМ И ПРОТИВОРЕЦИДИВНОМ ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО РЕСПИРАТОРНОГО ПАПИЛЛОМАТОЗА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ПАПИЛЛОМАТОЗ, ДЕТИ, ГОРТАНЬ, ВИРУС ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА.

Контактная информация:

Солдатский Юрий Львович,
доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник Научной
группы НИЦ при кафедре болезней уха,
горла и носа ММА им. И.М. Сеченова
Адрес: 107014, Москва,
ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3,
тел. (495) 268-83-76
Статья поступила 10.02.2006 г.,
принята к печати 18.09.2006 г.

Рецидивирующий респираторный папилломатоз — наиболее распространённая доброкачественная опухоль гортани. Хотя папилломы встречаются на любом участке дыхательных путей — от полости носа до лёгочной паренхимы, «излюбленной» локализацией опухоли является слизистая оболочка гортани. В связи с этим в клинической практике широко распространены термины «папилломатоз гортани», «ювенильный респираторный папилломатоз» и «папилломатоз взрослых».

В России нет достоверных сведений о заболеваемости рецидивирующим респираторным папилломатозом. В США ежегодно регистрируется около 2300 новых случаев заболевания у детей и 3600 случаев — у взрослых (соответственно 0,6–4,3 и 1,6–3,8 на 100 000 населения) [1]. В Дании заболеваемость составляет 3,84 на 100 000 населения, в том числе среди детей — 3,62 и среди взрослых — 3,94 [2]. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов, проблема рецидивирующего респираторного папилломатоза привлекает пристальное внимание исследователей. Это связано как с тяжестью заболевания (рост папиллом в самом узком участке дыхательных путей приводит к выраженной дыхательной обструкции, вплоть до асфиксии), возможной малигнизацией папиллом (у взрослых рецидивирующий респираторный папилломатоз расценивается как облигатный предрак), так и с длительностью и дороговизной лечения (в США ежегодная стоимость лечения детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, составляет 110 млн. \$) [1].

Этиологическим фактором респираторного папилломатоза является вирус папилломы человека, относящийся к семейству паповавирусов. В настоящее время из первично-доброкачественных и злокачественных новообразований кожи и слизистых оболочек людей и животных выявлено более 100 типов вируса папилломы человека. В биопсийном материале удалённых папиллом гортани при помощи полимеразной цепной реакции идентифицируют, в основном, вирус папилломы человека 6 и 11 типа. Заболевание, вызванное вирусом папилломы человека 11 типа, протекает «агрессивнее» по сравнению с рецидивирующим респираторным папилломатозом, обусловленным вирусом папилломы человека 6 типа. Средний возраст детей, инфицированных вирусом папилломы человека-11, на момент клинической манифестации папилломатоза, статистически достоверно меньше, они нуждаются в большем количестве операций по удалению папиллом гортани, межрецидивный период в этой группе детей короче. Возможно также одновременное инфицирование вирусом папилломы человека 6 и 11 типов [3, 4].

Ассоциация между инфекцией женской половой сферы, вызванной вирусом папилломы человека, и рецидивирующим респираторным папилломатозом

Yu.L. Soldatsky

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Recurrent respiratory papillomatosis

CONTEMPORARY VIEWS ON ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE, DIAGNOSTICS, SURGICAL AND PREVENTIVE RECURRENCE TREATMENT OF RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS IN CHILDREN ARE ANALYZED IN THIS ARTICLE.

KEY WORDS: RECURRENT RESPIRATORY PAPILLOMATOSIS, CHILDHOOD, LARYNX.

хорошо известна [5]. Более того, первенцев, рождённых от матерей юного возраста, инфицированных вирусом папилломы человека, относят в «группу риска» по развитию заболевания [1]. Считается, что инфицирование вирусом папилломы человека 6 и 11 типов происходит во время родов или трансплацентарно (т.к. известны случаи рецидивирующего респираторного папилломатоза у детей, рождённых путём кесарева сечения). Однако заражение вирусом папилломы человека не является изолированной причиной развития папилломатоза, так как он возникает лишь у 1 из 400 инфицированных детей [6]. Возможно, к развитию рецидивирующего респираторного папилломатоза приводят различные иммунодефицитные состояния, характер и выраженность которых, по-видимому, обуславливают клиническую вариабельность болезни и наличие осложнений [7].

Вирус папилломы человека при рецидивирующем респираторном папилломатозе выявляют не только в слизистой оболочке, поражённой опухолевым процессом, но и в неизменённом эпителии. В связи с этим полагают, что вирусом поражается весь эпителий дыхательных путей, но заболевание может длительно протекать латентно [8]. К активации вируса приводят различные инфекционные заболевания и другие причины, вызывающие развитие иммунодефицита, травма слизистой оболочки (например — трахеотомия или удаление папиллом) и т.д. По мере компенсации дефекта иммунной системы может наступать устойчивая клиническая ремиссия. Однако длительная, возможно, пожизненная персистенция вируса в слизистой оболочке, может в будущем приводить к развитию рецидива опухоли под воздействием каких-либо провоцирующих факторов (например, мы наблюдали больную, у которой рецидив заболевания возник во время беременности после 20 лет клинической ремиссии). В связи с этим, даже при длительном, в течение многих лет, отсутствии роста папиллом, следует использовать термин «стойкая ремиссия», а не «выздоровление».

В основе клинической симптоматики рецидивирующего респираторного папилломатоза лежат нарушения двух основных функций гортани — дыхательной и фонаторной. Временной интервал между появлением симптомов папилломатоза и его диагностикой разнообразен и может составлять месяцы, а, иногда, и годы. Своевременность выявления заболевания зависит как от скорости роста папиллом, так и от возраста ребёнка и опыта врачей. Обычно первым симптомом заболевания является охриплость, которая постепенно прогрессирует, вплоть до афонии. Зачастую первые симптомы заболевания, особенно у детей периода новорождённости и младшего возраста, ошибочно (без эндоскопического осмотра гортани) принимают за проявления острого ларингита. Детям назначают различные физиотерапевтические процедуры на область гортани, что ведёт к бурному росту папиллом. Нарушение дыхания является другим важным симптомом заболевания и, в подавляющем большинстве случаев, возникает на фоне уже имеющейся охриплости различной степени выраженности. Явления стеноза гортани, также как и охриплость, имеют тенденцию к усилению — при отсутствии своевременной помощи они прогрессируют вплоть до асфиксии. В начале заболевания затруднение дыхания проявляется лишь при беспокойстве ребёнка, во время кормления или физической нагрузке. Затем они проявляются и в покое. При этом, наряду с дисфонией, при осмотре выявляют инспираторный или двухфазный стридор, втяжение уступчивых мест грудной клетки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и другие признаки обструкции дыхательных путей.

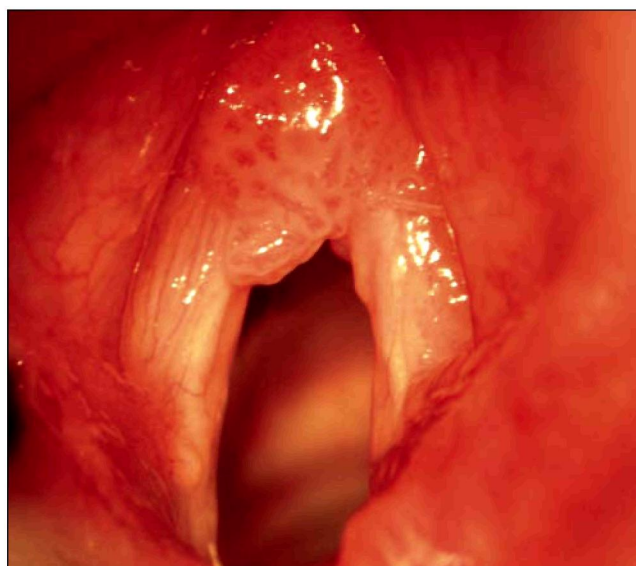
Чем меньше возраст ребёнка, тем быстрее нарастают симптомы стеноза гортани. Значительно реже у детей отмечают персистирующий кашель.

Диагноз рецидивирующего респираторного папилломатоза, в подавляющем большинстве случаев, не вызывает затруднения. Несмотря на то, что у детей старшего возраста возможен осмотр гортани с помощью непрямой («зеркальной») ларингоскопии, «золотым стандартом» диагностики является эндоскопия дыхательных путей при помощи фиброволоконной оптики и, особенно, прямая микроларингоскопия под наркозом. Последняя позволяет дифференцировать рецидивирующий респираторный папилломатоз от другой патологии уже на первых этапах заболевания у детей любого возраста (с последующей гистологической верификацией диагноза).

При эндоскопии папилломы имеют бледно-розовый цвет, иногда — с сероватым оттенком, с типичной неровной мелкозернистой или мелкодольчатой поверхностью, напоминающей тутовую ягоду или петушиный гребень. Обычно папилломы имеют широкое основание, однако, в ряде случаев, растут конгломератом «на ножке». В этом случае возможно их баллотирование, вызывающее пароксизмы кашля. Наиболее частой первичной локализацией папиллом является область комиссуры и передней трети голосовых складок (рис. 1). В дальнейшем папилломы могут распространяться на все отделы гортани. Хирургическое удаление папиллом, необходимое для нормализации дыхания, в ряде случаев провоцирует активизацию процесса. Распространению папиллом в нижележащие отделы дыхательных путей могут способствовать высокая активность процесса, требующая частых, иногда — с интервалом в 2–4 нед, хирургических вмешательств, большая длительность заболевания. Однако основной причиной папилломатоза трахеи, бронхов и лёгких является трахеотомия, произведенная у ребёнка, страдающего папилломатозом гортани.

Трахеостомы в стационарах по месту жительства накладывают 10,3% детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом [9]. Подавляющему большинству пациентов трахеотомию производят в возрасте 2–5 лет, когда заболевание протекает наиболее активно, а удаление папиллом представляет значительные трудности, особенно в стационарах, не имеющих достаточного

Рис. 1. Эндофотография гортани ребёнка с впервые выявленным папилломатозом гортани. Рост папиллом в области комиссуры и передних третей голосовых складок



опыта в области эндоларингеальной хирургии и не располагающих необходимым оборудованием. Папилломатоз трахеи после трахеотомии (рис. 2), по нашим данным, развивается у 80,4% пациентов с рецидивирующим респираторным папилломатозом. Дети — носители трахеальной канюли составляют 92,5% среди страдающих папилломатозом нижних дыхательных путей [10]. Временной интервал между трахеотомией и появлением папиллом в трахее разнообразен и может составлять от нескольких недель до нескольких лет. Мы наблюдали пациента, у которого рост папиллом в трахее начался спустя 11 лет после трахеотомии и последующей деканюляции. Кроме того, к развитию папилломатоза нижних дыхательных путей может привести интубация трахеи.

Механизм распространения папиллом из гортани в нижележащие отделы дыхательных путей остаётся неясным. Наиболее существенную роль, по-видимому, играют раздражение слизистой оболочки трахеи трахеотомической трубкой и само трахеальное дыхание, не обеспечивающее достаточного очищения воздуха от примесей, способствующих имплантации клеток папиллом на слизистую оболочку трахеи и бронхов, что принципиально отличается от механизма метастазирования злокачественных опухолей. Локализация папиллом в трахее может быть разнообразна: у некоторых больных папилломы растут только в шейном отделе трахеи выше верхнего края трахеостомы. У большинства детей папилломы поражают все стенки трахеи, иногда — распространяясь на область её бифуркации, устья главных бронхов и ниже. Основным симптомом папилломатоза трахеи у ребёнка с трахеостомой является затруднение дыхания через трахеотомическую трубку. Иногда, при больших конгломератах папиллом, растущих на узком основании, возможно откашливание конгломератов папиллом через трахеоканюлю.

Папилломатоз лёгких остаётся самой редкой формой рецидивирующего респираторного папилломатоза. В мировой литературе описано лишь несколько десятков таких пациентов [11]. В подавляющем большинстве случаев это заболевание развивается при длительном канюлировании трахеи. Мы наблюдали только одного больного, у

которого папилломатоз лёгких развился через 6 мес после проведения продленной назотрахеальной интубации, вызванной дыхательным стенозом, обусловленным ростом папиллом гортани. Механизм развития папилломатоза лёгких, по-видимому, аналогичен папилломатозу трахеи. Заболевание выявляют при рентгенографическом исследовании органов грудной клетки. На обзорной рентгенограмме или при компьютерной томографии обнаруживают характерные кольцевидные тени, которые могут быть как множественными, так и единичными (рис. 3). Папилломатоз лёгких нередко заканчивается малигнизацией.

В клинической практике рецидивирующий респираторный папилломатоз подразделяют на: локализованный (рис. 4), распространённый (рис. 5) и обтурирующий (рис. 6). Такая классификация в достаточной мере условна и свидетельствует о тяжести состояния пациента и срочности оперативного вмешательства. У многих больных, по мере роста папиллом в гортани, процесс из локализован-

Рис. 3. Фрагмент компьютерной томограммы органов грудной клетки больного, страдающего папилломатозом гортани, трахеи и лёгких. В паренхиме правого лёгкого папилломы определяются как округлые образования



Рис. 4. Эндоскопическая фотография гортани ребёнка с локализованной формой папилломатоза. Конгломерат папиллом находится на нижне-медианной поверхности средней трети правой голосовой складки

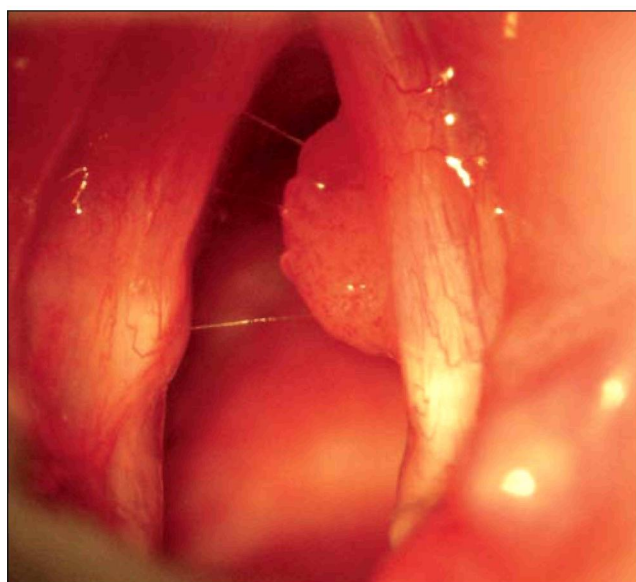
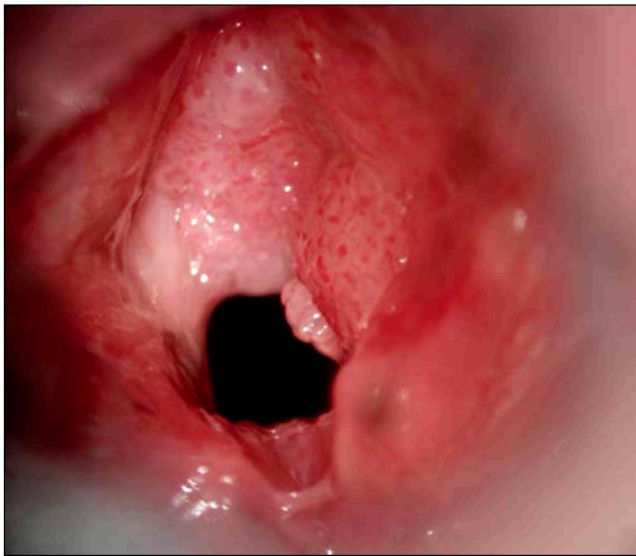


Рис. 2. Эндоскопическая фотография трахеи ребёнка с распространением папиллом на нижние дыхательные пути. Рост конгломератов папиллом на стенках трахеи



Рис. 5. Эндофотография гортани ребёнка с распространённой формой папилломатоза гортани. Рост папиллом в области комиссуры, на обеих голосовых складках, в правом гортанном желудочке и в межчерпаловидной области



ного может переходить в распространённый, а затем и в обтурирующий.

Основным методом устранения папиллом остаётся эндоларингеальная операция с использованием микроинструментов и/или хирургических лазеров под наркозом. Оперативное вмешательство должно быть максимально щадящим для предотвращения повреждения интактных тканей. Подавляющее большинство больных нуждаются в повторных операциях. В наиболее тяжёлых случаях число вмешательств по удалению папиллом достигает 100 и более за весь курс лечения. Принципиальной разницы в длительности межрецидивного периода при использовании различных методик удаления папиллом (микроинструменты или хирургический лазер) не наблюдается. Хирургические лазеры позволяют удалить папилломы более тщательно. Однако повторные лазерные операции, особенно в области комиссуры и передних третей голосовых складок, повышают риск развития рубцового стеноза гортани (рис. 7), который является наиболее частым осложнением

Рис. 6. Эндофотография гортани ребёнка с обтурирующей формой папилломатоза гортани. Просвет гортани закрыт конгломератами папиллом



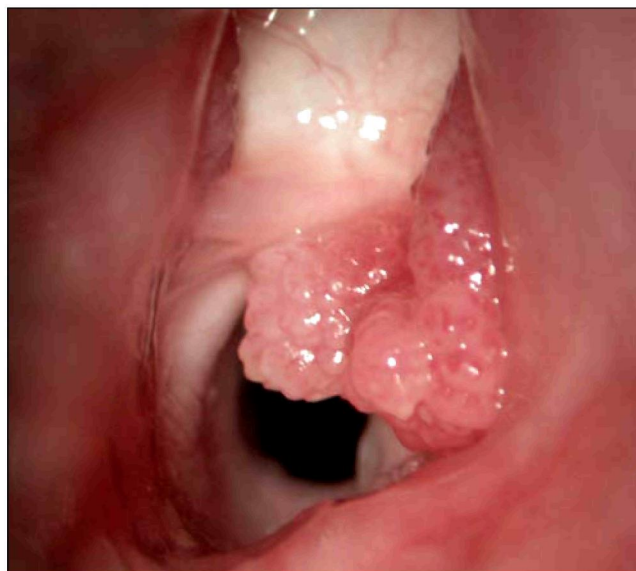
хирургических методов лечения и развивается приблизительно у четверти больных [12].

Стойкая ремиссия папилломатоза при использовании только хирургического лечения развивается менее чем у трети пациентов [12]. В связи с этим, на практике наиболее широко используется комбинированный метод лечения, включающий, наряду с хирургическим, различные методы противорецидивной терапии. Среди них наибольшее распространение получили криохирургия, применение цитостатиков, препаратов рекомбинантного интерферона и его индукторов, препаратов индол-3-карбинола, и др.

Криохирургический метод показан только при локализованной форме папилломатоза гортани. Для криодеструкции используют как устройства, в которых охлаждающим агентом служит жидкий азот, так и значительно более удобные в эксплуатации аппараты, в которых в качестве охлаждающего агента применяется закись азота или углекислый газ. Вмешательство производят под наркозом, с интервалом в 3–4 сут. Курс лечения состоит из 5–6 процедур. Следует иметь в виду возможность отёка мягких тканей гортани после проведения сеанса локального замораживания. В связи с этим, во время первой процедуры ограничиваются 2–3 криоаппликациями по 5–10 сек. Затем их количество и экспозицию увеличивают.

Среди цитостатических препаратов (по степени угнетающего воздействия на папилломы) наиболее эффективным является проспидия хлорид. Показанием к его применению являются распространённая и обтурирующая формы заболевания. Возможно несколько способов использования препарата: смазывание слизистой оболочки гортани и, особенно, трахеи (через трахеостому) 30% проспидиновой мазью под местной анестезией; эндоларингеальный (под наркозом) и эндотрахеальный фонофорез 30% проспидиновой мази; ингаляции раствора проспидина. Последнее получило наибольшее распространение. Непосредственно перед ингаляцией 1 флакон лиофилизированного порошка для инъекций, содержащего 0,1 г проспидия хлорида, разводят в 5 мл физиологического раствора. Ингаляции проводят ежедневно; курс лечения составляет 30 процедур. За одну процедуру используют весь приготовленный раствор. При необходимости курс лечения можно повторить, но не ранее, чем через 6 мес после предыдущего.

Рис. 7. Эндофотография гортани. Видна рубцовая мембрана, закрывающая половину просвета голосовой щели. Рост папиллом отмечается на рубце и правой вестибулярной складке



Общепринятым методом противорецидивного лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза является интерферонотерапия. Интерфероны обладают ценной совокупностью функциональных качеств: противовирусным, антипролиферативным, иммуномодулирующим, антимикробным и радиопротективным эффектом. Несмотря на то, что интерфероны не оказывают прямого повреждающего действия на вирус, они повышают противовирусную резистентность клеток, чувствительных к вирусам, индуцируя синтез ингибиторов и ферментов, препятствующих репродукции вирусов и контролирующих пролиферацию клеток. В настоящее время используют рекомбинантные (полученные путём генной инженерии) препараты интерферонов.

Показанием к применению терапии интерферонами служит распространённая или обтурирующая форма рецидивирующего респираторного папилломатоза с коротким (до 3 мес) межрецидивным периодом и/или распространение папиллом на нижние дыхательные пути. Противопоказаниями являются аллергические и сердечно-сосудистые заболевания, тяжёлая патология печени и почек, недостаточность костного мозга, эпилепсия и другие заболевания ЦНС, повышенная чувствительность к интерферонам и другим компонентам препарата, а также лейкоцитопения менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, содержание билирубина более 20,5 мкмоль/л, креатинина более 170 мкмоль/л, развивающихся в процессе лечения. Перед назначением препарата целесообразно изучение исходного интерферонового статуса ребёнка. Лечение начинают после удаления папиллом. Наш опыт применения препаратов интерферона показывает, что курсовой метод лечения (введение препарата ежедневно в течение 1 мес с повторными курсами с интервалом 3 мес) недостаточно эффективен. Поэтому мы проводим длительное непрерывное лечение, когда препарат вводят 3 раза в нед в течение 1 года и более. Продолжительность лечения зависит от клинического эффекта в каждом конкретном случае (терапию завершают через 6 мес после прекращения роста папиллом).

Из отечественных препаратов интерферона наибольшее распространение получили Реаферон-ЕС и Виферон, из импортных — Интрон А. Реаферон вводят внутримышечно из расчёта 100–150 тыс. МЕ на кг массы тела (но не более 3 млн. МЕ) на одну инъекцию. Наиболее частым осложнением инъекционных форм препаратов интерферонов является гриппоподобный синдром и непродолжительная лихорадочная реакция (от субфебрильных цифр до 39°C и выше), проявляющаяся обычно через несколько часов после первых 1–10 инъекций. В связи с этим целесообразно делать инъекции вечером, чтобы пик подъёма температуры приходился на период сна. При выраженной температурной реакции возможно использование жаропонижающих средств. У детей, особенно в возрасте до 3–5 лет, длительное использование инъекционных форм интерферонов вызывает негативную реакцию. В связи с этим в этой возрастной группе целесообразно использовать препараты в форме свечей в следующей дозировке: первые 10 дней — по 1 свече, содержащей 150 тыс. МЕ (для детей до 3-х лет), 500 тыс. МЕ (для детей от 3 до 5 лет) или 1 млн. МЕ (для детей от 5 лет и старше) рекомбинантного интерферона 2 раза в сут, затем — по 1 свече 3 раза в нед. Побочных эффектов при использовании этого препарата мы не наблюдали. При недостаточной эффективности этого метода лечения в течение 1–2 лет применения необходимо использование препаратов интерферонов для внутримышечного введения.

В ответ на введение рекомбинантных интерферонов в сыворотке крови пациентов могут появляться связывающие и нейтрализующие антиинтерфероновые антитела. Связывающие антиинтерфероновые антитела обычно являются первыми и относятся к иммуноглобулинам класса М. Проведённые в нашей клинике исследования показали, что наличие в сыворотке крови связывающих антиинтерфероновых антител не оказывает существенного влияния на эффективность терапии интерферонами больных рецидивирующим респираторным папилломатозом [13]. Нейтрализующие антиинтерфероновые антитела относятся к иммуноглобулинам класса G, взаимодействующих с участками молекулы интерферона, обеспечивающими её биологические эффекты, снижая противовирусную и антипролиферативную активность [14]. Эффективность терапии интерферонами детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом, отрицательно коррелирует с уровнем нейтрализующих антиинтерфероновых антител в сыворотке крови: чем выше уровень нейтрализующих антиинтерфероновых антител, тем ниже эффективность терапии [15]. В связи с этим, для определения индивидуальной чувствительности пациента к используемому препарату рекомбинантного интерферона перед началом терапии и каждые 6–12 мес целесообразно определять степень нейтрализующей активности антител к интерферонам.

По данным нашей клиники, стойкая ремиссия при применении интерферонов отмечена у 74% больных. При этом срок наблюдения, когда можно говорить об эффективности лечения, должен составлять 2–3 г с момента начала терапии [16]. Отмечена более высокая эффективность этого метода лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза в детском возрасте по сравнению с взрослыми [17].

Применение индукторов интерферона (меглумина акридон-ацетата) приводит к повышению продукции лейкоцитами периферической крови интерферонов α и γ [18]. Меглумина акридон-ацетат вводят внутримышечно в дозе 3–5 мг на кг массы тела в сутки; первые 2 инъекции ежедневно, а затем 8 инъекций через день.

Как известно, папилломатоз, в том числе и респираторный, относится к эстроген-зависимым опухолям. Под воздействием эстрогена увеличивается экспрессия ДНК вируса папилломы человека [19]. Этим можно объяснить увеличение частоты инфицирования органов половой сферы вирусом у беременных. В организме человека эстроген метаболизируется по двум путям с участием цитохрома P450. В первом из них образуется 16- α -гидроксистерон (в высокой концентрации обнаруживаемый в гортани), который вызывает гиперпролиферацию эпителиальных клеток. Во втором синтезируется 2-гидроксистерон, который, напротив, обладает антипролиферативным действием. Концентрация метаболитов эстрогена коррелирует между собой: при увеличении уровня 16- α -гидроксистерона уменьшается концентрация 2-гидроксистерона и наоборот [20]. К гиперпродукции 2-гидроксистерона приводит применение препаратов, содержащих индол-3-карбинол. Суточная доза индол-3-карбинола составляет при массе тела больного до 10 кг — 100 мг; 11–30 кг — 200 мг; 31–50 кг — 300 мг; 50 кг и выше — 400 мг. Препарат принимают в 1–3 приёма, капсулы проглатывают во время приёма пищи. Длительность использования должна составлять не менее 12 нед. Положительный эффект (стойкая ремиссия в течение 2 лет и более или увеличение длительности межрецидивного периода в 1,5–6 раз от исходного) при ис-

пользовании препаратов индол-3-карбинола достигается у 65,5% больных [21]. Препарат можно применять как монотерапию, так и в сочетании с другими методами противорецидивного лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Большое количество способов противорецидивного лечения рецидивирующего респираторного папилломатоза является косвенным свидетельством того, что патогенетически обоснованная терапия его пока не разработана. В связи с этим, на первый план выходит проблема профилактики инфицирования ребёнка вирусом папилломы человека. Одним из перспективных способов профилактики папилломатоза может служить вакцинация. Известно, что

приблизительно 20% взрослого населения инфицировано вирусом папилломы человека 16 типа. Среди более чем 30 типов вируса папилломы человека, обнаруженных в органах женской половой сферы, вирус папилломы человека-16 ассоциируется с раком шейки матки в 50% случаях и в 25% — с цервикальной неоплазией [22]. Опубликованы первые обнадеживающие результаты вакцинации женщин: частота инфицирования вирусом папилломы человека 16 типа среди вакцинированных женщин составила 0%, тогда как в контрольной группе получавших плацебо — 3,8% [23]. Разработка вакцин против вируса папилломы человека 6 и 11 типа ведётся, хотя эта задача пока окончательно не решена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Derkey C.S. Task force in recurrent respiratory papillomatosis. A preliminary report // Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. — 1995. — V. 121, № 12. — P. 1386–1391.
2. Lindeberg H., Elbrond O. Laryngeal papillomas: The epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984 // Clin. Otolaryngol. — 1990. — V. 15, № 2. — P. 125–131.
3. Овчинников Ю.М., Киселев В.И., Солдатский Ю.Л. и др. Распространённость типов вируса папилломы человека и их влияние на течение заболевания у детей, страдающих рецидивирующим респираторным папилломатозом // Вестн. оторинолар. — 2004. — № 3. — С. 29–33.
4. Wiatrak B.J., Wiatrak D.W., Broker T.R., Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population // Laryngoscope. — 2004. — V. 114, № 11, pt 2. — Suppl. 104. — 23 p.
5. Bergler W.F., Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 2000. — V. 257, № 5. — P. 263–269.
6. Shah K., Kashima H., Polk B.F. et al. Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis // Obstet. Gynecol. — 1986. — V. 68, № 6. — P. 795–799.
7. Ашулов З.М., Зенгер В.Г. Респираторный папилломатоз у детей. — М., 2004. — 192 с.
8. Abramson A.L., Steinberg B.M., Winkler B. Laryngeal papillomatosis: Clinical, histopathologic and molecular studies // Laryngoscope. — 1987. — V. 97, № 6. — P. 678–685.
9. Солдатский Ю. Л., Онуфриева Е. К., Стеклов А. М. и др. Папилломатоз нижних дыхательных путей у детей // Вестн. оторинолар. — 2005. — № 5. — С. 20–25.
10. Soldatski I.L., Onufrieva E.K., Steklou A.M., Schepin N.V. Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children // Laryngoscope. — 2005. — V. 115, № 10. — P. 1848–1854.
11. Zawadzka-Glos L., Jakubowska A., Chmielik M. et al. Lower airway papillomatosis in children // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. — 2003. — V. 67, № 10. — P. 1117–1121.
12. Солдатский Ю.Л., Онуфриева Е.К., Щепин Н.В. и др. Исходы ювенильного респираторного папилломатоза // Рос. оториноларингол. — 2004. — № 4 (11). — С. 70–73.
13. Кольцов В.Д., Онуфриева Е.К., Нурмухаметов Р.Х. и др. Влияние антител к α_2 - и γ -интерферонам на течение ювенильного респираторного папилломатоза у детей, получающих лечение препаратами α_2 -интерферона // Вестн. оторинолар. — 1997. — № 4. — С. 32–33.
14. Prummer O., Streichan U., Porzolt F. Treatment-induced interferon (IFN)- α antibodies: Differential neutralisation of the antiviral and antiproliferative IFN- α activity in vitro // J. Interferon Res. — 1991. — V. 11. — P. S265.
15. Нурмухаметов Р.Х., Онуфриева Е.К., Солдатский Ю.Л. и др. Оценка образования антител к интерферону и их влияние на эффективность интерферонотерапии у детей с ювенильным респираторным папилломатозом // Вестн. оторинолар. — 2000. — № 4. — С. 22–25.
16. Нурмухаметов Р.Х. Применение препаратов интерферона при ювенильном респираторном папилломатозе : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 22 с.
17. Avidano M.A., Singleton G.T. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 1995. — V. 112, № 2. — P. 197–202.
18. Сидоренко С.И. Препараты интерферона и его индукторы в комплексной терапии ювенильного респираторного папилломатоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 21 с.
19. Mitrani-Rosenbaum S., Tsvieli R., Tur-Kaspa R. Oestrogen stimulates differential transcription in human papillomavirus type 16 in SiHa cervical carcinoma cells // J. Gen. Virol. — 1989. — V. 70, № 8. — P. 2227–2232.
20. Newfield L., Goldsmith A., Bradlow H.L., Auburn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol // Anticancer Res. — 1993. — V. 13, № 2. — P. 337–341.
21. Солдатский Ю.Л., Киселев В.И., Онуфриева Е.К. и др. Анализ эффективности противорецидивной терапии ювенильного респираторного папилломатоза при помощи индинола // Вестн. оторинолар. — 2006. — № 1. — С. 46–48.
22. Kulasingam S.L., Hughes J.P., Kiviat N.B. et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities: comparison of sensitivity, specificity, and frequency of referral // JAMA. — 2002. — V. 288, № 14. — P. 1749–1757.
23. Koutsky L.A., Ault K.A., Wheeler C.M. et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine // N. Engl. J. Med. — 2002. — V. 347, № 21. — P. 1645–1651.

без аллергии и диатеза!

первый прикорм – нежное начало



Содержит глютен

**ПЕДИАТРЫ РЕКОМЕНДУЮТ НАЧИНАТЬ ПРИКОРМ
С НИЗКОАЛЛЕРГЕННЫХ КАШ И МОНОКОМПОНЕНТНЫХ ПЮРЕ**

Низкоаллергенные каши и монокомпонентные пюре

Не содержат:

- глютена
- молока
- сахара
- соли

Пребиотики нормализуют микрофлору кишечника, способствуют усвоению кальция и магния.

Обогащены:

- витаминами
- и минералами

Грудное молоко – самое полезное для вашего малыша.
Одобрены Институтом Питания РАМН.