

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северо-Кавказская государственная гуманитарно-технологическая
академия»

На правах рукописи

УРАСКУЛОВА БЕЛЛА БАРАДИНОВНА

**ТУБЕРКУЛЕЗ ГОРТАНИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ И ПУТИ
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

14.01.16 – фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Гюсан Арсентий Оникович
доктор медицинских наук
Арчакова Людмила Ивановна

Черкесск 2017 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ПОРАЖЕНИИ ГОРТАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1 Эпидемиология и социальное значение туберкулеза.....	10
1.2 Эпидемиология, механизмы развития и современные представления патогенеза туберкулеза гортани.....	12
1.3 Клиника, диагностика и лечение туберкулеза гортани.....	16
1.4 Применение препаратов наносеребра в лечении туберкулеза гортани.....	23
1.5 Значение курортных факторов в лечении туберкулеза. Некоторые климатические особенности горного курорта «Теберда».....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1 Клиническая характеристика обследованных больных.....	31
2.2 Характеристика препаратов «Арговит-С» и «Витаргол», использованных в исследовании для выявления противотуберкулезной активности частиц наносеребра.....	38
2.3 Методы исследования.....	41
2.3.1 Методы лучевой диагностики туберкулеза гортани.....	41
2.3.2 Бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования	41
2.3.3 Оториноларингологическое обследование.....	42
2.3.4 Видеофибrolарингоскопический и гистологический методы исследования.....	43
2.3.5 Изучение загрязненности воздушной среды и заболеваемости органов дыхания в Карачаево-Черкесской республике.....	44
2.3.6 Методика экспериментального исследования in vitro для выявления подавляющей активности препаратов «Арговит-С» и «Витаргол»,	

содержащих различные концентрации наночастиц серебра в отношении лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза.....	44
2.3.7 Методика клинического исследования эффективности применения препарата наносеребра «Арговит- С» при лечении туберкулеза гортани.....	45
2.4. Специфическая химиотерапия туберкулеза гортани.....	46
2.5 Методы контроля эффективности лечения туберкулеза гортани.....	47
2.6 Методы санаторно-курортного лечения больных туберкулезом гортани в условиях горного курорта «Теберда».....	48
2.7 Статистическая обработка результатов исследования.....	48
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ НА ТЕРРИТОРИИ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕСИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЕГО ОСОБЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ.....	50
3.1 Распространение туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии.....	50
3.2 Характеристика больных туберкулезом гортани.....	52
3.3 Клинические особенности течения туберкулеза гортани в зависимости от путей распространения туберкулезной инфекции.....	55
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ.....	60
4.1 Экспериментальное исследование in vitro для выявления противотуберкулезной активности препаратов «Арговит-С» и «Витаргол», содержащих различные концентрации наночастиц серебра.....	60
4.2 Клиническое применение препарата «Арговит-С», содержащего наночастицы серебра в концентрации 3.3% для лечения туберкулеза гортани и оценка эффективности.....	64

ГЛАВА 5. КЛИМАТОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ В УСЛОВИЯХ ГОРНОГО КУРОРТА «ТЕБЕРДА».....	73
5.1 Качество воздушной среды Карачаево-Черкесской республики.....	73
5.2 Исследование влияния санаторно-курортного лечения в условиях горного курорта «Теберда» на течение туберкулеза гортани (в неактивной форме) и оценка эффективности.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	79
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	87
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В связи с остающейся еще неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в отношении туберкулеза, интерес к данной патологии сохраняется и сегодня, однако, часто вне поля зрения специалистов остаются вопросы внелегочного туберкулеза. В то время как в высокоразвитых странах Европы, в США специфическое поражение гортани выявляется в 25–50% случаев туберкулеза легких, по данным отечественных исследований патология верхних дыхательных путей встречается от 4 до 16% случаев туберкулезного воспаления, что говорит о недооценении больных этой категории в Российской Федерации [117, 156, 87, 34, 28, 9, 197]. Как правило, туберкулез гортани развивается на фоне легочного туберкулеза, являясь вторичным заболеванием, однако, встречаются случаи и первичного специфического поражения гортани [105, 49, 133, 203, 221, 219, 220].

В последние годы исследователи начали проявлять все больший интерес к вопросам влияния экологических факторов на заболеваемость туберкулезом [93, 24]. Однако, относительно мало внимания уделено распространению туберкулеза, в том числе гортани, в различных климатогеографических зонах.

В связи с патоморфозом туберкулеза верхних дыхательных путей, становится актуальным изучение путей распространения инфекции при туберкулезном поражении гортани и, наблюдаемых при этом клинических симптомов, что важно, как с практической точки зрения, так и с организационной (раннего выявления туберкулеза гортани и маршрутизации больных туберкулезом).

Основным методом лечения туберкулеза дыхательных путей является специфическая противотуберкулезная терапия [69]. Однако, нарастание

лекарственной устойчивости возбудителя определяет тенденцию снижения эффективности лечения этой патологии [174,175].

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения, современных лекарственных препаратов, для больных с заболеваниями дыхательных путей, остается актуальным своевременное проведение восстановительного лечения [5, 51].

Развитие высоких технологий, в настоящее время, позволило манипулировать размерами и свойствами серебра, результатом чего стало увеличение антимикробного потенциала путем использования его в форме наночастиц. Проведены исследования, оценены эффективность и безопасность применения наночастиц серебра самостоятельно и в составе с изониазидом в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза [136, 52, 92, 171, 48, 46, 184, 232, 187, 179, 192, 198, 228]. Однако, в доступной нам литературе, отсутствуют исследования по клиническому применению наночастиц серебра для лечения туберкулеза гортани, что явилось основанием для проведения этой работы.

Цель исследования

Совершенствование комплексной терапии туберкулеза гортани для повышения эффективности лечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространение туберкулеза гортани в различных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии.
2. Выявить клинические особенности туберкулеза гортани и их взаимосвязь с формой туберкулеза легких.
3. Доказать эффективность применения наночастиц серебра в комбинированной терапии туберкулеза гортани в сравнении со стандартным противотуберкулезным лечением.

4. Показать эффективность комплексного медикаментозного и климатического лечения туберкулеза гортани в сравнении со стандартной химиотерапией.

Научная новизна

Впервые проведен анализ распространения туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии.

Изучена клиническая картина туберкулеза гортани и ее взаимосвязь с формой туберкулеза легких на современном этапе.

Впервые доказана целесообразность применения наночастиц серебра в комбинированной химиотерапии туберкулеза гортани для повышения эффективности его лечения.

Впервые обоснована возможность и целесообразность комплексного медикаментозного и климатического лечения больных туберкулезом гортани в условиях горного курорта «Теберда».

Практическая значимость

1. Изучение распространения туберкулеза гортани в различных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии позволит провести локальные профилактические мероприятия.
2. Знание клинических особенностей туберкулеза гортани в зависимости от формы легочного туберкулеза способствует раннему выявлению данной патологии.
3. Разработанная схема комплексного лечения туберкулеза гортани с использованием препарата, содержащего наночастицы серебра на фоне химиотерапии повышает эффективность лечения по основным клиническим показателям.
4. Проведенное исследование в области восстановительного лечения больных туберкулезом гортани, позволит расширить показания к

применению климатического лечения на горных курортах Карачаево-Черкесии.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного исследования, а также содержит экспериментальный раздел. Применялись физикальные, рентгенологические, эндоскопические, бактериологические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Выявлены различия в распространении туберкулеза гортани в зависимости от климатогеографической зоны Карачаево-Черкесской республики и взаимосвязь клинических форм туберкулеза легких и гортани.
2. Применение наночастиц серебра в комбинированной терапии туберкулеза гортани повышает ее эффективность.
3. Комплексное медикаментозное и климатическое лечение туберкулеза гортани в условиях противотуберкулезного санатория «Теберда» способствует более быстрому достижению контроля над заболеванием.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии, хирургии головы и шеи Северо-Кавказской государственной гуманитарно-технологической академии, кафедры оториноларингологии Ставропольского государственного медицинского университета. Рекомендации по применению препаратов, содержащих наночастицы серебра, у больных туберкулезом гортани внедрены в лечебную практику в РГБ ЛПУ КЧР ПТД.

Апробация и публикация материалов исследования

Основные положения диссертации были обсуждены и доложены на научно-практических конференциях врачей КЧР с международным участием

(Черкесск, 2014, 2016), научно-практической конференции «Санаторно-курортное лечение и реабилитация в оториноларингологии» (Пятигорск, 2014, 2015), юбилейной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры и клиники оториноларингологии имени академика Н. П. Симановского (Саратов, 2015), научно-практической конференции «Общие вопросы оториноларингологии (Алушта, 2015), конференции «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека» (Турция, 2014), межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Благовещенск, 2016), республиканской научно-практической конференции с Всероссийским участием (Дагестан, 2015, 2016, 2017), конференции «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека» (ОАЭ, 2016, 2017), 19-м съезде ОРЛ (Казань, 2016).

По теме диссертации опубликована 21 работа, из них 3 работы в перечне изданий, рекомендованных экспертным советом ВАК, в которых полно отражены основные положения и результаты исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 251 источник (175 отечественных и 76 иностранных), иллюстрирована 20 таблицами и 12 рисунками.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА О ТУБЕРКУЛЕЗНОМ ПОРАЖЕНИИ ГОРТАНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и социальное значение туберкулеза

Туберкулез легких является сложной социально-экономической и медико-биологической проблемой, глубоко и болезненно затрагивающей современное общество во всем мире [150, 131, 43, 72, 106, 85, 166, 60, 4, 62, 151, 22, 101, 199].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения в мире насчитывается около 20 миллионов больных туберкулезом, в том числе около 7 миллионов – с открытой формой. Каждый год заболевают туберкулезом примерно 3.5 миллиона человек и более 1 миллиона умирают от него. Микобактерия туберкулеза убивает больше людей, чем любая другая инфекция [169, 165, 166]. Особую остроту проблема заболеваемости туберкулезом приобрела в Центральной и Восточной Европе, и в странах, которые входили в состав бывшего СССР [114, 77].

Анализируя эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в Российской Федерации, можно выделить 3 периода:

- начиная от 1950 года до 1980 года, когда наблюдалось постепенное снижение эпидемиологических показателей до 34.0 случаев на 100000 населения;

- период с 1991 года по 2002 год характеризовался переходом с удовлетворительной ситуации в неблагоприятную, когда заболеваемость туберкулезом достигла 90.7 на 100000 населения [12, 104, 122, 120, 86]. Основными причинами этого, на тот период, были возрастание числа безработных, ухудшение материального благополучия людей, военные

действия, ухудшение экологической ситуации в окружающей среде, в то время как, отмечалось недостаточное финансирование противотуберкулезных мероприятий [116, 140, 168, 164, 41, 71, 44, 125, 3, 45].

– следующий период, который продолжается по настоящее время, характеризуется постепенным понижением эпидемиологических показателей [172].

В 2015 году в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом составила 57.7 на 100 тысяч населения, а смертность – 9.0 на 100 тысяч населения. Однако, статистический показатель не всегда отражает реальную ситуацию, так как зависит от охвата населения профилактическими осмотрами и не учитывает не выявленных больных. В 2008 году 38,7 % населения Российской Федерации не прошло профилактических обследований, а 43,4% больных туберкулёзом было выявлено по обращаемости в лечебные учреждения с выраженными клиническими проявлениями заболевания [58]. Ежегодно в России от туберкулеза умирают 28 – 30 тысяч человек. Многие годы он остается основной (от 81% до 85%) причиной смерти от инфекционных и паразитарных заболеваний [59, 168].

Напряженная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу связана с военными конфликтами и увеличением потока беженцев и мигрантов; усиливающимся антропогенным воздействием на биосферу и, вызванным этим влиянием на защитные функции организма; резко отрицательным отношением населения к рентгено-флюорографическим обследованиям на туберкулез; с нарастающей инфицированностью населения туберкулезом, вследствие циркуляции среди населения не выявленных больных заразными формами туберкулеза; с ростом среди населения социально дезадаптированных групп и неполноценной социальной и медицинской помощи больным [147, 149, 108, 94, 2, 81, 82].

Еще Шекспир писал, что «и благодетель стать пороком может, когда ее неправильно приложат». Так и получилось с антибиотикотерапией. Одной из

причин роста заболеваемости туберкулезом и уменьшение эффективности противотуберкулезных мероприятий является снижение антибактериальных свойств противотуберкулезных препаратов [148, 144]. Растет удельный вес болезнетворных микробов, в том числе и микобактерий туберкулеза, устойчивых к антибактериальным препаратам [104, 129, 128, 102, 127]. К этому привело бессистемное и неправильное применение антибактериальных препаратов, монотерапия, перерывы в проведении химиотерапии, преждевременное прекращение лечения и другие обстоятельства. В настоящее время в нашей стране первичная устойчивость микобактерий туберкулеза, выделенных у больных туберкулезом легких, наблюдается у 24%, а вторичная устойчивость в отдельных регионах достигает до 50% [185]. В некоторых странах, преимущественно развивающихся, из-за ограниченного комплексного применения и перерывов в лечении вторичная устойчивость достигает до 80 % [240]. Но, даже и без указанных выше погрешностей в применении антибактериальных препаратов, рост устойчивости к ним патогенных микробов закономерен – таково их биологическое свойство выживания: чувствительные к антибактериальным препаратам и дезинфицирующим средам микробы погибают, а нечувствительные не только выживают, но и дают себе подобное потомство, неуязвимое к этим препаратам. Вследствие чего, становится актуальным синтез новых антибактериальных препаратов, или выявление антибактериальных и бактериостатических свойств ранее известных препаратов.

1.2 Эпидемиология, механизмы развития и современные представления патогенеза туберкулеза гортани

«Туберкулез, независимо от локализации процесса, является заболеванием всего организма и в своем течении подчиняется ряду

закономерностей. Это касается как общих, так и частных органических его проявлений» [135].

Туберкулез способен поражать любой из ЛОР органов [123, 35, 26, 138, 18, 137, 33, 29, 142, 244, 251, 207, 201]. При анализе туберкулеза верхних дыхательных путей установлено что, специфический процесс чаще поражает гортань (88,6%), после глотку (4.6 %), небные миндалины (2.7%), нос и ухо (2%) [36, 90, 112, 57, 73, 74, 156, 56, 126, 64, 54, 243, 200, 202].

К середине 20 века туберкулезное поражение гортани встречалось в 9.3%, а на секции в 10.2% случаев [40, 155, 39]. С 1986 года было отмечено резкое возрастание заболеваемости туберкулезом легких, при этом поражение гортани прогрессивно уменьшалось [121, 118].

Чумаков Ф.И. (2004) проанализировав истории болезни 50 больных туберкулезом легких в МОНИКИ, сделал заключение о выявлении в 20% случаев сочетание туберкулеза легких и туберкулезного поражения гортани, тем самым, опровергая данные литературы об относительной редкости поражения туберкулезом ЛОР-органов.

В настоящее время туберкулезное поражение гортани встречается по различным данным от 0.2% до 10% у больных туберкулезом легких, у 30% больных с длительным течением туберкулеза легких, и у 70%, при аутопсии умерших от туберкулеза легких [10, 80, 160, 17, 9, 205, 206, 204].

Существуют общие и местные причины, способствующие развитию туберкулезной инфекции гортани. Общие причины оказывают свое действие на туберкулезный процесс и подготавливают почву для заболевания гортани [19, 141, 156, 211, 209, 210]. К ним относят перенесенные острые и хронические инфекции, заболевания, которые влияют на организм, понижая его сопротивляемость к туберкулезу, повышая восприимчивость гортани к нему. Также к общим факторам можно отнести плохие социально-бытовые условия, плохое питание. Беременность и роды также являются неблагоприятными факторами, в связи с изменениями слизистой гортани.

Загрязнение атмосферного воздуха, уровень которого имеет отличия в разных климатогеографических зонах влияет на распространение туберкулеза легких[1]. Однако, относительно мало уделено внимания воздействию неблагоприятных факторов внешней среды на распространение туберкулеза верхних дыхательных путей.

Неблагоприятные факторы внешней среды снижают уровень защищенности организма, нарушают механизмы клеточного, гуморального иммунитета, в связи с чем возникают различные иммунодефицитные состояния, а недостаточная функциональность или патологическое состояние первичных барьеров защиты организма, коими являются верхние дыхательные пути, может привести к развитию тяжелых форм заболеваний, имеющих серьезные последствия [146, 53, 215, 214, 213].

Таким образом, изучение распространения туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах является актуальным.

К местным причинам, способствующим туберкулезному поражению относится в первую очередь тесная связь гортани с легкими, как центром и источником инфекции. Через нее проходит бациллодержащая мокрота. Она задерживается в складках и углублениях гортани, таким образом, создавая благотворные влияния для поражения туберкулезом гортани [13, 156].

В области голосовых складок гортань скудно снабжена лимфатическими сосудами, также в слизистой оболочке голосовых складок и задней стенке имеются замкнутые лимфатические пространства, с замедленным током лимфы, что благоприятствует задержке здесь бацилл [25].

Большое значение имеет физиологическая функция гортани. Она больше всех подвержена различным вредным влияниям, которые вызывают ее раздражение и воспаление [63]. Острые и хронические воспаления вызывают разрыхление эпителия, что способствует проникновению бацилл в подэпителиальный слой или утолщению слизистой в виде пахидермий. Вследствие этого, она теряет свою эластичность, что при кашле, чихании

приводит к образованию трещин, которые могут служить входными воротами для проникновения инфекции. Степень влияния всех вышеперечисленных причин была предметом спора ученых, исследующих эту проблему [13, 25, 39, 38, 156].

Возникновение инфекции при туберкулезе гортани возможно:

- бронхогенно-трахеальным путем (спутагенным);
- гематогенным;
- лимфогенным;
- распространение по протяжению и по прикосновению, в частности непосредственный переход на гортань с соседних органов [25].

Многие исследователи в этом вопросе являлись дуалистами, считая основным путем передачи спутагенный, не исключали гематогенно-лимфогенный путь передачи [13, 25, 38].

По мнению Добромыльского Ф.И. (1958), бронхогенная теория удовлетворительно объясняет происхождение гортанного туберкулеза, однако в 15% случаев, этот путь инфицирования сомнителен. К ним относятся случаи, когда процесс в гортани выражен и документирован, а в легких имеются незначительные явления. В этих случаях, посев мокроты дает отрицательный результат. Лимфогенно-гематогенный путь инфицирования всегда привлекал внимание исследователей, однако клиницисты не уделяли достаточное ему внимание [25, 99, 20, 39, 48].

Таким образом, фтизиоларингологи убедительно высказывались о гематогенном варианте распространения инфекции, как одном из путей возникновения туберкулеза гортани, особенно при абациллярном туберкулезе легких. При этом лимфогенный путь инфицирования остался наименее изученным и не доказанным.

Изучение этого вопроса осложнялось не до конца исследованным на тот момент, ретроградным, коллатеральным током лимфы и, вследствие чего, лимфогенный путь заражения считался маловероятным.

Ряд авторов высказалось, что заражение гортани лимфогенным путем, имеет место быть в тех случаях одностороннего гортанно-легочного процесса, когда процесс в легких и в гортани совпадает (так называемый феномен – «laterale korrespondenz»). В самой гортани распространение туберкулезного процесса может происходить путем непосредственного перехода туберкулезного процесса, например, при кашле, чихании, когда происходит соприкосновение голосовых складок. Но, в основном прогрессирование туберкулеза гортани на основании патогистологических исследований может происходить лимфогенным путем, преимущественно по слизистым железам, с первичной локализацией в последних или в выводных протоках [25].

В литературе последних десятилетий, в отличие от первой половины 20 века, сообщается об увеличении числа гематогенного распространения туберкулеза [42, 31, 30, 217, 242, 233, 216]. Так, Чумаков Ф.И. (1999) сделал сообщение о патоморфозе туберкулеза гортани по данным его личных наблюдений. Он отметил, что наличие микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте в 1930 гг. выявлялось у 90% больных, далее просматривается постепенное понижение этой цифры. К 1998 году лишь у 68% больных выявляется МБТ в мокроте, что по его мнению являлось подтверждением снижения спутагенного пути поражения гортани.

Также он отметил, что средний возраст больных туберкулезом гортани повысился с 30 лет до 46 лет [152].

Таким образом, изучение путей распространения туберкулеза гортани на современном этапе, и их связь с клинической формой легочного туберкулеза весьма актуально.

1.3 Клиника, диагностика и лечение туберкулеза гортани

Туберкулезом гортани значительно чаще болеют мужчины в возрасте от 20 до 40 лет [162, 89, 211, 195, 235]. Доказано, что данная патология поражает

преимущественно курильщиков, лиц с алкогольной зависимостью и профессии которых связаны с наличием во вдыхаемом воздухе вредных веществ, снижающих сопротивляемость слизистой оболочки гортани. Клиническая картина при туберкулезе гортани разнообразна. Тяжесть ее находится в прямой зависимости от длительности и формы заболевания легких [6, 9]. В зависимости от путей инфицирования туберкулезом гортани, различается симптоматика туберкулезного поражения.

Очень часто данная патология начинается бессимптомно. Это может происходить при локализации ограниченных инфильтратов и даже изъязвлений на голосовых складках, внутренней поверхности надгортанника, в межчерпаловидном пространстве, если имеющееся туберкулезное поражение не препятствует смыканию складок [11]. Чаше это бывает при продуктивных формах туберкулеза. Также больных с начальной формой туберкулеза могут беспокоить такие жалобы, как сухость в горле, жжение, царапание, першение, позывы к отхаркиванию, слабость и утомляемость, спонтанный глотательный рефлекс. Щекотание и першение наблюдается вследствие прилипания мокроты к задней стенке глотки [75, 91, 156]. Утомляемость голоса обычно появляется к концу дня, в связи с общей интоксикацией наступает ослабление голосовой функции. Сухость объясняется атрофическим назофарингитом [246, 239]. Так известно, что сухие катары носа являются частым проявлением туберкулеза легких. В определенных случаях сухость вызвана лихорадочной температурой, а также тем, что эти причины вызывают атрофию слизистых желез морганьевых желудочков, выделяющих слизь для увлажнения голосовых складок. Дисфония – от приглушенности и легкой осиплости, вплоть до афонии, в зависимости от локализации и тяжести гортанного поражения, может иметь место при туберкулезной интоксикации, которая ведет к ряду дегенеративных изменений в гортани [188].

Боли различной интенсивности, постоянные или периодические, самостоятельные или же, ощущаемые только при глотании, также являются

одним из наиболее частых симптомов туберкулезного поражения гортани. По мере прогрессирования процесса они заставляют отказываться больного от еды, питья. Одновременно, может быть поперхивание пищей или жидкостью в связи с нарушением защитной функции. При экссудативной форме поражения боли развиваются быстро в начальных стадиях. Особенно сильными они становятся при распространении процесса с гортани на валлекулы языка [156].

При спутагенном пути поражении туберкулезом гортани, о своем процессе в легких знают около 90% больных. В то время, как при диссеминированном туберкулезе легких подавляющее число больных считают себя здоровыми, в отношении туберкулеза, людьми, на учете в противотуберкулезном диспансере не наблюдаются, зачастую минуя фтизиатра, обращаются к оториноларингологу общей поликлинической сети с жалобами на боли при глотании. В клинике таких больных ведущее место принадлежит гортанному процессу. Больные чаще жалуются на боли при еде или питье, также на поперхивание или захлебывание. Возникновение болей связывается чаще с перенесенной простудой [157].

Боли при «пустом глотке» говорят об участии в процессе черпаловидных хрящей, а захлебывание и боль при глотании твердой пищи указывает на поражение надгортанника. Инфильтрация надгортанника бывает столь значительной, что приводит к утолщению его до 8 раз, к потере эластичности и неподвижности. Этим объясняется поперхивание и захлебывание во время еды. В течение 3 недель в процесс может вовлекаться вся гортань.

По данным литературы, в связи с патоморфозом туберкулеза, в настоящее время отмечается более доброкачественное и малосимптомное течение туберкулезного процесса в гортани [157].

Диагноз туберкулеза гортани ставится в результате обобщения следующих данных:

- 1) анамнеза заболевания – сроки появления и длительность нарушения голосовой функции, неподдающейся стандартным методам лечения, контакт с

больным туберкулезом, особенности профессии, вредные привычки [100, 9, 55, 194, 196, 193, 191];

2) данных эндоскопической картины гортани (микроларингоскопия, микроларингостробоскопия, бронхоскопия) [97, 88]. Основным элементом туберкулезного поражения слизистой оболочки является специфическая инфильтрация. Она может быть плотной или мягкой, бугристой или гладкой, а также с зернистой поверхностью. Окраска инфильтратов, в зависимости от выраженности воспалительного процесса, от красной до бледно-серой. Инфильтрация приводит к потере прозрачности поверхностных слоев слизистой оболочки, вследствие чего, наблюдается «симптом сосудистого рисунка». При прогрессировании процесса наступают некроз и отторжение покрывающего инфильтрат эпителия, с образованием язв. Поэтому любая туберкулезной этиологии язва, окружена зоной инфильтрации. Поверхностные язвы, если они не покрыты мокротой, выделяются лишь своей матовостью. При слиянии маленьких язвочек образуются большие, с подрывными, неровными и утолщенными краями язвы. Если больной обладает достаточной реактивностью, то на дне и краях язвы разрастаются сочные грануляции. В противном случае, при угнетении иммунитета процесс обычно затягивается в экссудативной фазе, и тогда язвы углубляются, достигая надхрящницы, имеют бледный вид с казеозными массами. Помимо инфильтрации и изъязвления, характерным проявлением туберкулезного процесса являются милиарные узелки, указывающие на гематогенный путь инфицирования. Они доступны осмотру в течение ограниченного времени от 3 часов – до 3 суток, после чего эпителий под ними разрушается, возникает язва и они «тонут» в быстро развивающемся специфическом клеточном инфильтрате. При продуктивном характере поражения слизистой оболочки происходит разрастание грануляций, туберкулезных пахидермий. Также существуют опухолеподобные формы туберкулеза гортани. Они не склонны к изъязвлениям и долго могут оставаться в одном и том же состоянии [156];

3) рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) гортани. Для туберкулеза гортани характерны: сохранение эластичности пораженных отделов, определяемое при пробе Вальсальвы, длительное сохранение просвета гортанных желудочков при поражении голосовых складок, меньшая интенсивность инфильтратов по сравнению с раковой опухолью, документированная томографически инволюция процесса под влиянием противотуберкулезной терапии. Аналогичные данные получают при КТ гортани. Однако, и результаты рентгенографии и томографии не являются специфичными при туберкулезе гортани [98, 111, 159, 153, 223, 248, 180];

4) результатах микроскопического исследования мокроты, мазков из гортани с окраской по Цилю-Нильсену, проведении посева мокроты на питательные среды. По мнению многих авторов, самым достоверным методом выявления туберкулеза гортани является диагностика методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР), так как она обладает высокой чувствительностью и специфичностью [158, 23, 154, 132, 64, 139, 176, 177, 181]. Далеко не у всех больных туберкулезом гортани удастся обнаружить МБТ в мокроте. Они отсутствуют в первую очередь при очаговых и гематогенно-диссеминированных легочных процессах без распада;

5) результатах патоморфологического исследования биоптатов из гортани [161, 163, 130, 183, 182]. Для установления или подтверждения результата диагноза туберкулеза гортани приходится прибегать к биопсиям. Однако отрицательный результат исследования не может с достоверностью исключить туберкулез гортани.

За последние десятилетия возросло число сообщений об атипичном течении туберкулеза гортани. Описан случай одномоментного поражения гортани туберкулезом и онкопроцессом [32]. В этих случаях, когда речь идет о подозрении на злокачественную опухоль, необходимо выполнение биопсии.

По данным анализа стационарных карт Московского противотуберкулезного диспансера около 26% больным туберкулезное

поражение гортани ошибочно трактуется как злокачественная опухоль. Причинами этого является отсутствие сведений о туберкулезе легких этих больных и эффекта от противовоспалительного лечения, сходство туберкулеза с опухолью, обнаружение на шее увеличенных лимфатических узлов [212, 232].

Изменения со стороны крови при активном туберкулезе гортани также неспецифичны, процесс может сопровождаться ускорением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышением числа лейкоцитов, увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов, лимфо- и эозинофилопенией, моноцитозом, однако, эти изменения являются неспецифичными [107, 124, 190, 189, 186]. Зачастую, в неясных случаях, приходится прибегать к пробному противотуберкулезному лечению.

Дифференциальный диагноз данной патологии может представлять большие трудности. Его необходимо проводить в первую очередь с неспецифическим ларингитом, дифтерией, бруцеллезом, лейкемией, пахидермией, доброкачественными и злокачественными опухолями, кистами, сифилисом, микозом, саркоидозом, контактными образованиями области голосовых отростков и возможностью одновременного наличия двух заболеваний гортани [156].

Лечение туберкулеза гортани в общем проводится так же, как и туберкулеза легких – в туберкулезных стационарах, санаториях и должно производиться одновременно с лечением основного процесса в легких [178, 224]. Последнее складывается из мероприятий, направленных на лечение организма в целом, таких как применение основной химиотерапии, местных хирургических вмешательств, непосредственное воздействие на очаги в легких, выполнение гигиенических назначений, климатическое и санаторное лечение, диета [238, 241, 234].

Основным методом лечения является специфическая противотуберкулезная терапия [70, 174, 66, 247, 250, 249, 226, 225].

Консервативное противотуберкулезное лечение некоторые авторы предлагают сочетать с ингаляциями растворов противотуберкулезных препаратов, согласно чувствительности микобактерий туберкулеза, аэрозолями с анестетиками, муколитическими средствами, вливанием в гортань ментолового масла. Общие методы воздействия на организм туберкулезного больного, местная терапия легких, а также хирургическое лечение, дополняя друг друга, дают хорошие результаты не только в отношении легочного процесса, но и оказывают благоприятное влияние на пораженную туберкулезом гортань.

При туберкулезе гортани возможны различные инвазивные вмешательства, такие как инъекции спирта, новокаина в верхние и нижние гортанные нервы, резекции их [25, 113, 145, 14].

В настоящее время на первое место выходит проблема лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза [79, 237]. Устойчивость к изониазиду и рифампицину составляет 10% – 15% от числа первичных случаев заболевания туберкулезом. По данным Всемирной организации здравоохранения показатели первичной резистентности микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам, в различных странах мира, варьируют, к изониазиду – до 31.7%, к стрептомицину – до 28%, к рифампицину – до 16.8%, к этамбутолу – до 1% [174].

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза – долгая, дорогостоящая и не всегда успешная процедура. Наиболее опасной является одновременная устойчивость микобактерий как минимум к двум основным препаратам первого ряда – рифампицину и изониазиду. Она приводит к появлению хронических и неизлечимых форм, а в ряде случаев, к летальным исходам. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза имеет не только клиническое и эпидемиологическое, но и экономическое значение, так как лечение таких больных обходится намного дороже, чем больных с микобактериями, чувствительными к основным химиопрепаратам [94].

Разработка повышения эффективности лечения туберкулеза легких и гортани является одним из приоритетных направлений современной медицины.

1.4 Применение препаратов наносеребра в лечении туберкулеза гортани

В официальной европейской фармацевтической медицине отчет применения серебра ведут с 1881 года, когда Карл Креде предложил способ профилактики и лечения бленнореи новорожденных, путем закапывания в глаза 1% – 2% раствора азотнокислого серебра, что позволило ликвидировать эпидемию данного заболевания, охватившего Европу. Ионы серебра выступают в роли защитников, уничтожая болезнетворные бактерии, вирусы, грибки. Их действие распространяется более, чем на 650 бактерий. С 19 века соединения на основе серебра стали широко использоваться в официальной медицине как антимикробные средства [50]. Были разработаны различные способы получения серебряной воды. Ее применяли при лечении свищей и язв, образовавшихся в результате костного туберкулеза и лимфатических желез с распадом и нагноением. Результаты лечения, как правило, были положительные: язвы и свищи, не закрывавшиеся у некоторых больных несколько лет, несмотря на систематическое лечение кварцем, рыбьим жиром, мазью Вишневского и другими препаратами, после применения серебряной воды полностью закрывались и заживали [61, 15].

Также серебряная вода используется как дополнение к лечению туберкулеза традиционными химиотерапевтическими препаратами. Так, препарат, включающий в себя серебряную воду, вводится в трахею или бронхи в виде аэрозолей, через катетер или через торакальную межреберную пункцию. Недостатками этого метода лечения является нестабильность серебра, которое присутствует в виде ионов. Несмотря на то, что с момента изобретения препаратов серебра прошло более ста лет, они до сих пор используются в медицинской практике, однако принципиальным недостатком их является агрегативная неустойчивость и нестабильность их водных растворов [50].

С появлением антибиотиков в 40 – 50 годы прошлого столетия интерес к серебросодержащим препаратам значительно снизился. Однако, в последнее время противомикробные свойства серебра вновь стали привлекать к себе внимание [198]. Это связано с ростом аллергических осложнений антибактериальной терапии, токсическим действием антибиотиков на внутренние органы и подавлением иммунитета, возникновением грибкового поражения дыхательных путей и дисбактериоза после длительной антибактериальной терапии, а также появлением устойчивых штаммов возбудителей к используемым антибиотикам [61, 110]. Повышенный интерес к серебру возник вновь, в связи с выявленным его действием в организме как микроэлемент, необходимого для нормального функционирования органов и систем, иммунокорригирующими, а также мощными антибактериальными и противовирусными свойствами [37, 115, 67, 16, 47].

Среди многочисленных теорий, объясняющих механизм действия серебра на микроорганизмы, наиболее распространенной является адсорбционная теория, согласно которой, клетка теряет жизнеспособность в результате взаимодействия электростатических сил, возникающих между клетками бактерий, имеющими отрицательный заряд, и положительно заряженными ионами серебра, при адсорбции последних бактериальной клеткой. Серебро реагирует с клеточной мембраной бактерии, которая представляет собой структуру из особых белков (пептидогликанов), соединенных аминокислотами для обеспечения механической прочности и стабильности. Оно взаимодействует с внешними пептидогликанами, блокируя их способность передавать кислород внутрь клетки бактерии, что приводит к «удушью» микроорганизма и его гибели. Действие серебра специфично не по инфекции (как у антибиотиков), а по клеточной структуре.

Также допускают, что одной из причин широкого противомикробного действия ионов серебра является ингибирование трансмембранного транспорта Na^+ и Ca^{++} , вызываемая серебром. Таким образом, механизм действия серебра

на микробную клетку в свете современных данных, заключается в том, что ионы серебра сорбируются клеточной оболочкой, которая выполняет защитную функцию. Клетка остается жизнеспособной, но при этом нарушаются некоторые ее функции, например, деление (бактериостатический эффект). Как только на поверхности микробной клетки сорбируется серебро, оно проникает внутрь клетки и ингибирует ферменты дыхательной цепи, а также разобщает процессы окисления и окислительного фосфорилирования в микробных клетках, в результате чего клетка гибнет [83, 84, 229].

Препараты серебра нашли применение, в настоящее время, в хирургии, травматологии, стоматологии, при кишечных инфекциях. В оториноларингологии их успешно применяют при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, уха, горла и носа [12; 115].

Нарастание лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза определяет тенденцию снижения эффективности лечения туберкулеза легких [103], впервые выявленных по обращаемости больных; по критериям абациллирования и заживления полостей деструкции она не превышает 35%–40% [109]. Наряду с созданием новых туберкулостатиков перспективным является поиск фармакологических агентов ингибирующего действия, способных восстановить потенциал известных противотуберкулезных химиопрепаратов [174]. Таким агентом стали наночастицы серебра [230, 236, 227]. Потенцирующее синергическое действие наночастиц серебра проявляется в том, что лекарственно-устойчивые штаммы МБТ восстанавливают чувствительность к химиопрепаратам и определяется подавление роста МБТ [171]. Учитывая данные свойства наночастиц серебра, проведены лабораторные исследования, оценены эффективность и безопасность применения наночастиц серебра самостоятельно и в составе с изониазидом при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза [136, 52, 92, 171, 48, 46, 232, 187, 179, 192, 245, 198]. Препарат, содержащий частицы наносеребра не является антибиотиком,

соответственно не может способствовать развитию лекарственной устойчивости МБТ.

Несмотря на возрастающий интерес к применению наночастиц серебра для лечения многих заболеваний, в том числе туберкулеза легких, в доступных нам исследованиях отсутствуют работы по клиническому применению наночастиц серебра для лечения туберкулеза гортани.

1.5 Значение курортных факторов в лечении туберкулеза. Некоторые климатические особенности горного курорта «Теберда»

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения и современных лекарственных препаратов, для больных с заболеваниями органов дыхания, остается актуальным своевременное проведение восстановительного лечения [65, 68, 231].

Одним из важных методов восстановительного лечения является климатотерапия. Это совокупность методов лечения, использующих дозированное воздействие климатопогодных факторов и специальных климатопроцедур на организм. Лечебно-профилактическое воздействие климата на организм определяется рядом природных факторов: положением местности над уровнем моря, степенью удаленности от моря, атмосферным давлением, температурой, циркуляцией и влажностью воздуха, количеством осадков, облачностью, интенсивностью солнечной радиации [175].

Климатотерапия способствует тренировке механизмов терморегуляции, которая лежит в основе закаливания; улучшению обмена веществ, деятельности нервной системы, легких, сердца и других жизненно важных органов и систем. Она оказывает на организм общеукрепляющее действие, повышающее его защитные силы, устойчивость к неблагоприятным условиям внешней среды. Одновременно климатотерапия оказывает и специфическое влияние, связанное с особенностями климатических факторов (природным кислородом, естественной

УФ-радиации), чем способствует сглаживанию, связанных с этим, патологических явлений (гипоксия, световое голодание).

При благоприятных климатических условиях больные, при использовании климатопроцедур, лучше реагируют на другие лечебные процедуры и лекарства, повышается эффективность лечения пациентов с различными заболеваниями. В результате, климатотерапия способствует улучшению здоровья и восстановлению трудоспособности [24].

Климатотерапия на горных климатических ресурсах играет важную роль в профилактике заболеваний и реабилитации больных, а иногда является единственным методом лечения легочной патологии, в частности туберкулеза легких. Восстановительная терапия этой категории больных на курорте имеет особое значение, учитывая трудоспособный возраст больных и высокую эффективность лечения, базирующуюся на рекреационных ресурсах лечебных здравниц [78, 119].

Курорт «Теберда» – единственный высокогорный курорт в России, расположенный в живописной долине реки Теберда, направленной с севера на юго-запад, протяженностью 6,5 километров близ отрогов Главного Кавказского хребта на высоте 1340 метров над уровнем моря. Горные цепи Скалистого и Передового хребтов имеют важное значение для климата курорта, защищая его от холодных и влажных северо-восточных ветров и туманов, наблюдаемых в осенние и зимние месяцы. До высоты 2300 метров они покрыты богатой и разнообразной древесной и кустарниковой растительностью (пихта, ель, бук, можжевельник), далее прорастают субальпийские луга, с богатством видов и высоким густым травостоем. Климат курорта «Теберда» характеризуется гипобарией и гипоксией. Среднегодовая плотность кислорода в воздухе составляет 249 г/м куб. Минимальные значения давления воздуха отмечаются в феврале – 862 гПа, максимальные – в сентябре и октябре – 869 г Па. Данные особенности тренирующе влияют на органы кровообращения и дыхания, стимулируя компенсаторно-приспособительные механизмы [170, 173].

Отмечается достаточный приход суммарной солнечной радиации (летом – 1200 Вт/м, зимой – 400 Вт/м) и фактическая продолжительность солнечного сияния, составляющая зимой – 2,5-3 часа, летом – 7,5 часа (в среднем за год в курорте «Теберда» продолжительность солнечного сияния – 1866 часов). Средняя продолжительность безморозного периода составляет 266 дней в году. В курорте «Теберда» за год в среднем бывает 131 ясных и 46 пасмурных дней.



Рисунок 1 – Противотуберкулезный санаторий «Теберда»

При этом наибольшее количество ясных дней отмечается в осенне-зимний период, что создает благоприятные предпосылки для климатического лечения, даже в холодное время года. Высокая прозрачность атмосферы, обусловленная отсутствием источников загрязнения воздуха, благоприятна для лечения больных с высокой реактивностью бронхов [7, 143].

Санаторий «Теберда» входит в утвержденный Министерством здравоохранения Российской Федерации «Перечень курортов России с обоснованием их уникальности по природным лечебным факторам»

Исследованием эффективности лечения и различных показателей при санаторно-курортном лечении туберкулеза легких занимался ряд ученых. Целебные свойства горного климата Теберды для лечения больных туберкулезом используются с конца 19 века.

Однако, в доступной литературе отсутствуют исследования о влиянии климатотерапии в условиях горного курорта «Теберда» на течение туберкулеза гортани.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленных задач, обследованы 966 (100%) пациентов республиканского противотуберкулезного диспансера, находящихся на лечении по поводу туберкулеза органов дыхания и 47 больных туберкулезом гортани противотуберкулезного санатория «Теберда» за период с 2011 по 2015 год.

Изучено распространение туберкулеза гортани в различных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесской республики по данным республиканского противотуберкулезного диспансера. Средняя численность населения за период 2011 - 2015гг. в климатогеографических зонах республики взята из данных Росстата Карачаево-Черкесии.

Проведен анализ наблюдений:

- 50 больных туберкулезом гортани противотуберкулезного диспансера, которые были разделены на контрольную (K1; n=20) и основную (O1; n=30) группы, с целью изучения противотуберкулезного действия препарата, содержащего наночастицы серебра на фоне химиотерапии (интенсивная фаза лечения);

- 47 больных туберкулезом гортани, находящихся на лечении в противотуберкулезном санатории «Теберда», (основная группа; O2) в режиме фазы продолжения, для решения вопроса о целесообразности санаторно-курортного лечения данной категории пациентов. Также, в исследование были включены – 32 больных туберкулезом гортани (контрольная группа; K2) противотуберкулезного диспансера, переведенных на фазу продолжения.

2.1 Клиническая характеристика обследованных больных

Среди обследованных больных туберкулезом органов дыхания республиканского противотуберкулезного диспансера мужчин было 717 (74.2%), женщин – 249 (25.8%), в возрасте от 15 до 66 лет. Большинство из них были лица трудоспособного возраста до 40 лет (до 20 лет – 161 (16.7 %) больной, 21–30 лет – 385 (39.8%), 31 – 40 лет – 228 (23.6%) и более 40 лет – 192 (19.9%) пациентов), что свидетельствует о социальной значимости данной патологии.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания больных противотуберкулезного диспансера представлена таблице 1.

Таблица 1 – Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания больных противотуберкулезного диспансера

Форма туберкулеза	Число больных	%	из них с МБТ+
Милиарный	3	0.3	2
Фиброзно-кавернозный	181	18.7	79
Диссеминированный	271	28.1	148
Инфильтративный	353	36.6	202
Очаговый	18	1.9	5
Туберкулезный плеврит	15	1.5	2
Туберкулема легкого	8	0.8	–
Цирротический	117	12.1	31
ИТОГО	966	100.0	469 (48.5%)

Примечание: МБТ+ – положительное бактериовыделение

Наиболее частыми клиническими формами туберкулеза легких были: инфильтративная 353 (36.6%), диссеминированная 271 (28.1%) и фиброзно-

кавернозная 181 (18.7%). Характер воспалительного процесса у них был в стадии инфильтрации, часто визуализировали распад и обсеменение. Из них 469 (48.5%) пациентов выделяли МБТ (табл.1).

Пациенты, включенные в группы исследования по выявлению противотуберкулезной активности препарата, содержащего наночастицы серебра (О1; n=30 и К1; n=20) и целесообразности санаторно-курортного лечения больных туберкулезом гортани (О2; n=47 и К2; n=32), не отличались в целом от контингента, страдающих туберкулезом органов дыхания. Возрастной и половой состав наблюдаемых больных представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Возрастной и половой состав больных туберкулезом гортани (О1, К1, О2, К2)

Группа	Всего (абс. /%)	М (абс. /%)	Ж (абс. /%)	Возраст 26 - 40 лет (абс. /%)	Возраст 41 - 55 лет (абс. /%)
О1	30/100.0	22/73.3	8/26.7	17/56.7	13/43.3
К1	20/100.0	14/70.0	6/30.0	12/60.0	8/40.0
О2	47/100.0	39/83.0	8/17.0	32/68.0	15/32.0
К2	32/100.0	22/68.7	10/31.3	19/59.4	13/40.6

Основную часть пациентов, которая вошла в исследование, составляли также люди трудоспособного возраста от 26 до 40 лет (табл.2).

У 43 (86.0%) пациентов (О1, К1) заболевание начиналось с клинических проявлений в виде слабости, тахикардии, иногда одышки. Симптомы

интоксикации, в виде повышения температуры тела от субфебрильной у 13 (26.0%) до фебрильной у 37 (74.0%), клинически дополнялись потливостью, снижением массы тела, депрессивным состоянием и наблюдались в равной степени у пациентов основной (О1) и контрольной групп (К1). Те или иные изменения гемограммы периферической крови определялись у всех 50 (100%) пациентов.

Надо отметить, что у больных со специфическим поражением гортани диссеминированная форма туберкулеза легких была лидирующей (60.0%) в обеих группах. Второй по частоте был инфильтративный процесс – 26.7% и 25.0%, соответственно у больных основной и контрольной групп. Бактериовыделение было выявлено у 25 пациентов (83.3%) основной группы, и 17 (85.0%) контрольной группы (табл. 3).

Таблица 3– Распределение больных туберкулезом гортани (О1, К1) в зависимости от формы туберкулезного поражения легких и бактериовыделения

Форма туберкулезного поражения легких	Больные группы О1 (абс. /%) n – 30 (100%)		Больные группы К1 (абс. /%) n – 20 (100%)	
Диссеминированная	18/60.0		12/60.0	
	МБТ+ 15/50.0	МБТ– 3/10.0	МБТ+ 10/50.0	МБТ – 2/10.0
Инфильтративная	8/26.7		5/25.0	
	МБТ+ 6/20.0	МБТ- 2/6.7	МБТ+ 4/20.0	МБТ- 1/5.0
Фиброзно-кавернозная	4/13.3%		3/15.0	
	МБТ+ 4/13.3	МБТ– –	МБТ+ 3/15.0	МБТ– –

44.0% пациентов группы О1 и 47.0% группы К1 были лекарственно чувствительны (ЛЧ) к туберкулостатическим препаратам; лекарственную устойчивость определяли (ЛУ) у 56.0 % (14) и 53.0% (9) пациентов О1 и К1 соответственно. Причем, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) была фиксирована у 5 (20%) больных основной группы и у 2 (11.8%) пациентов контрольной группы (табл.4).

Таблица 4- Структура лекарственной устойчивости МБТ у больных (О1, К1)

Лекарственная чувствительность МБТ		Больные группы О1 n=25		Больные группы К1 n=17	
		абс.	%	абс.	%
		1	2	3	4
ЛЧ МБТ		11	44.0	8	47.0
В том числе	монорезистентность и полirezистентность	9	36.0	7	41.2
	МЛУ МБТ	5	20.0	2	11.8

Все больные имели жалобы со стороны ЛОР–органов, а их характер не отличался у основной и контрольной группы (рис.2).

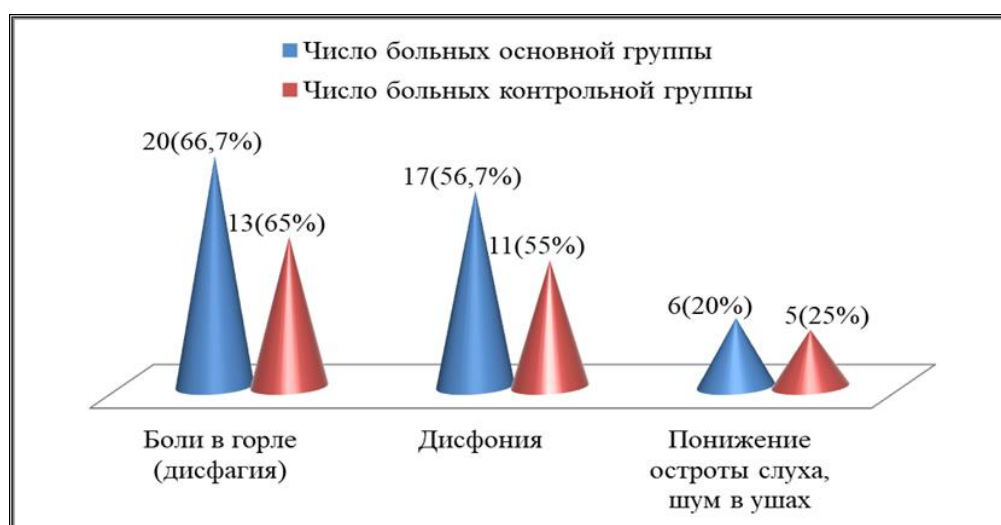


Рисунок 2 – Структура жалоб больных групп О1 и К1 со стороны ЛОР-органов (абс. /%)

У 17 (56.7%) пациентов основной группы и 11 (55.0%) контрольной группы диагностировано нарушение голосовой функции. В обеих группах исследования (О1, К1) преобладала охриплость средней степени выраженности – 9 (53.0%) и 6 (54.5%), соответственно.

Свидетельством активности туберкулеза гортани в исследуемых группах больных было выявление как стадии инфильтрации, так и изъязвления, однако, инфильтративные изменения визуализировали у 24 (80.0%) и 15 (75.0%) пациентов основной и контрольной групп. (табл.5, рис.3).

Таблица 5 – Стадия туберкулезного поражения гортани.

Стадия туберкулезного поражения гортани	Число больных основной группы	Число больных контрольной группы
	n =30	n =20
Язва	6	5
Инфильтрация	24	15

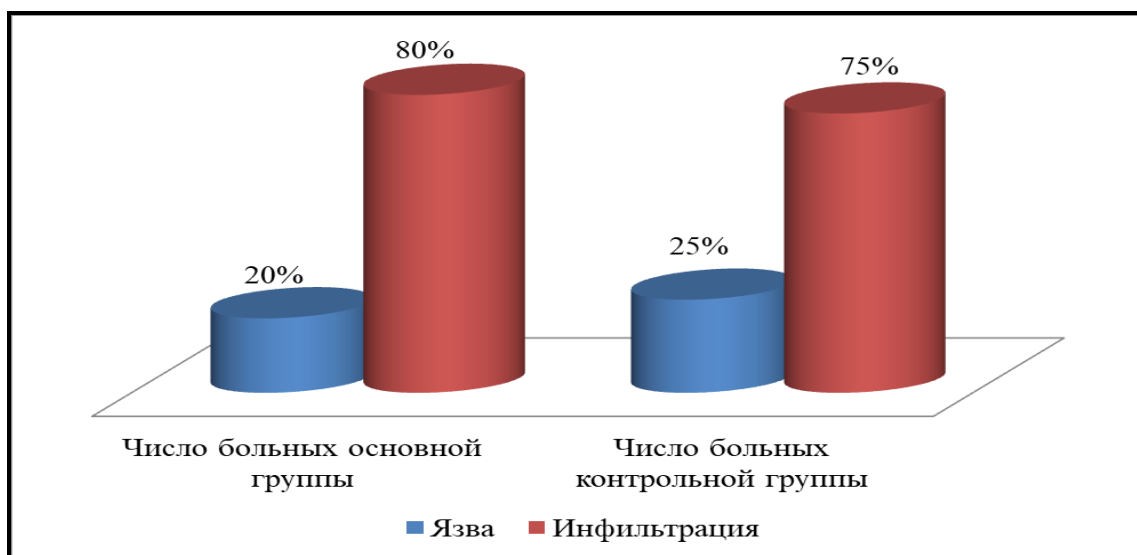


Рисунок 3 – Процентное соотношение стадий туберкулезного поражения гортани больных групп О1 и К1 (относительные показатели)

Стадия изъязвления была установлена только у 6 пациентов основной группы (20.0 %) и 5 (25.0%) больных контрольной группы (табл.5, рис.3).

Структура форм туберкулеза легких пациентов, входивших в группы исследования по решению вопроса о целесообразности санаторно-курортного лечения больных в условиях противотуберкулезного санатория «Теберда» (О2; n=47 и К2; n=32) не отличалась от общей популяции больных туберкулезом гортани.

Особенностью туберкулеза легких у больных групп О2, К2 (рис.4, 5) было отсутствие бактериовыделения (на момент наблюдения, то есть перевода на фазу продолжения, пациенты были абациллированы) и фиброзно-кавернозной формы туберкулеза.

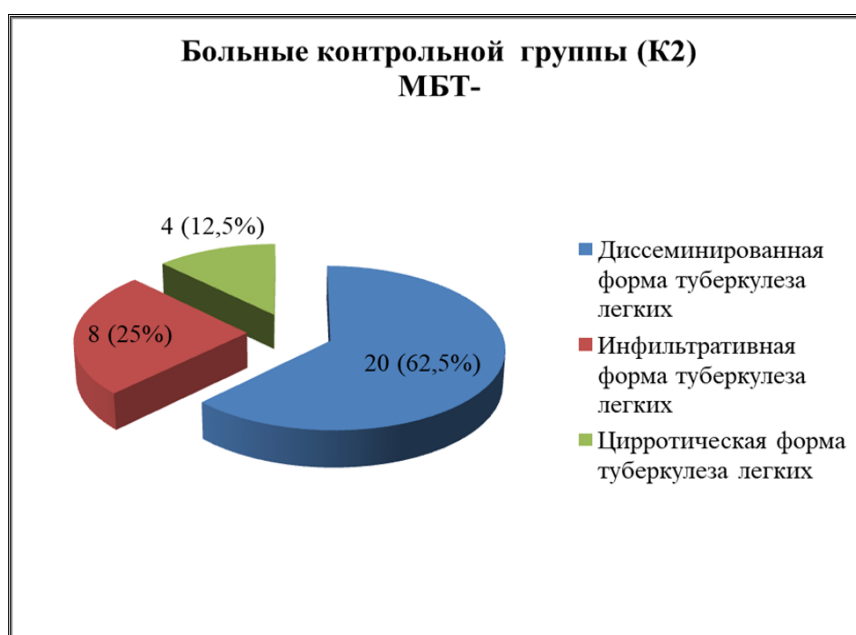


Рисунок 4 – Распределение больных контрольной группы (К2) в зависимости от формы туберкулеза легких

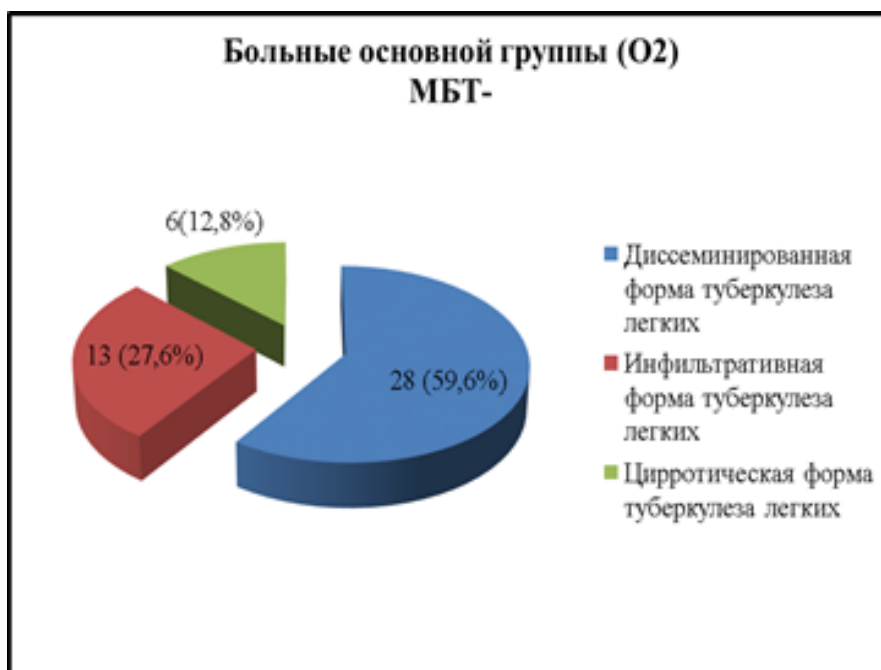


Рисунок 5 – Распределение больных основной (O2) группы в зависимости от формы туберкулеза легких

При опросе больных установлено, что на момент исследования активных жалоб, со стороны ЛОР – органов, они не предъявляли. При этом 12 пациентов (25.5%) основной (O2) группы беспокоили периодические боли в горле и у 8 (25.0%) больных контрольной группы (K2).

Жалобы на различной степени выраженности дисфонию предъявляли 5 (10.6%) больных O2 группы, и 3 (9.3%) пациента контрольной группы (K2). Першение, пощёхивание, сухость, царапанье, ком в горле беспокоили 21 (44.7%) пациента O2 группы и 14 (43.7%) K2 группы.

При видеофибrolарингоскопическом исследовании пациентов (O2, K2) язвенных поражений гортани не было обнаружено, ограниченная инфильтрация была диагностирована у 8 больных основной (O2) группы (17.0%) и у 5 контрольной (K2) группы (15.7%) (рис.6).

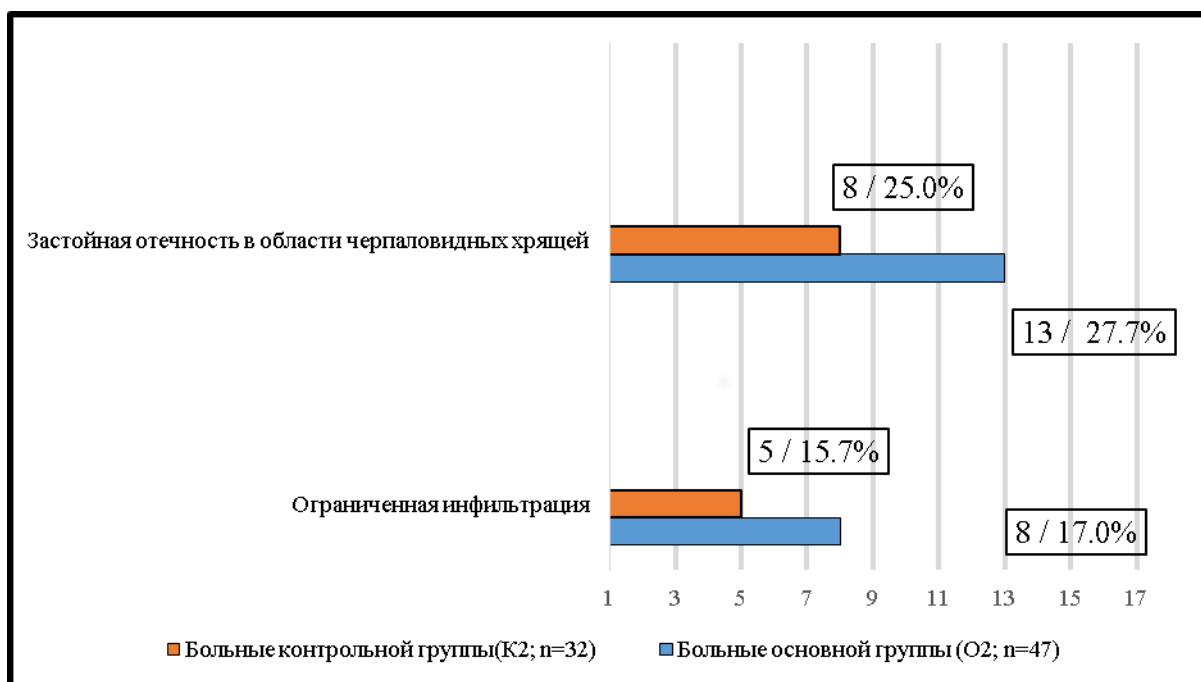


Рисунок 6 – Изменения у больных основной (O2) и контрольной (K2) групп, установленные при видеофибrolарингоскопии

Застойная отечность в области черпаловидных хрящей выявлена у 13 (27.7%) пациентов группы O2, и 8 (25.0%) группы K2.

2.2 Характеристика препаратов «Арговит -С» и «Витаргол», использованных в исследовании для выявления противотуберкулезной активности частиц наносеребра

Наносеребро (кластерное серебро) – это разновидность коллоидного серебра высшего качества, более однородная и с меньшим размером серебряных частиц, по сравнению с классическими препаратами коллоидного серебра. Результаты ряда исследований свидетельствуют о возможности наночастиц серебра преодолевать лекарственную устойчивость ряда бактерий [52, 92, 171, 230, 227].

«Арговит-С» – препарат кластерного (высокодисперсного) серебра, стабилизированного полимером медицинского назначения – низкомолекулярным поливинилпирролидоном. Он обладает широким спектром антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных бактерий, спорообразующих и аспорогенных бактерий, в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая антибиотикоустойчивые штаммы. Этот препарат оказывает ярко выраженное противовоспалительное действие, стимулирует репаративные процессы. По сравнению с препаратами коллоидного серебра размер кластерных частиц серебра в «Арговите - С» гораздо меньший, что обуславливает агрегационную устойчивость его растворов и более высокую активность. В оториноларингологии его применяют при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей, уха, горла и носа [110]. «Арговит-С» выпускается в виде стабилизированного концентрированного 20% раствора, используется в виде разбавленных растворов. По внешнему виду концентрированный раствор темно-коричневого цвета, разбавленные растворы – коричневого цвета, различной интенсивности, в зависимости от разбавления.



Рисунок 7 – Препарат кластерного серебра «Арговит - С» (Новосибирск, РФ)

На рис. 8 представлено свидетельство о государственной регистрации препарата кластерного серебра «Арговита -С».



Рисунок 8 – Свидетельство о государственной регистрации препарата кластерного серебра «Арговита –С» (Новосибирск, РФ)

«Витаргол» представляет собой водный раствор кластерного серебра, содержит стабилизированные частицы металлического серебра наноразмерного диапазона. Он является разбавленным раствором «Арговита–С», содержит серебро в концентрации 0.75 – 0.85 мг/мл.

2.3 Методы исследования

При обследовании больных провели тщательный сбор анамнеза с выяснением всех факторов, способствовавших заражению и развитию заболевания, а также выявили контакты обследуемых с больными туберкулезом. Выяснили условия жизни больных, наличие вредных привычек (злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков), социальное положение.

Всем пациентам провели комплексную оценку клинической симптоматики, локальных проявлений болезни по срокам их уменьшения или купирования; оценку рентгенологических данных, включающих обзорную рентгенографию в прямой и боковой проекциях, мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной полости; лабораторное исследование гематологических, биохимических показателей периферической крови с интервалом в две недели.

2.3.1 Методы лучевой диагностики туберкулеза гортани

Рентгенографию гортани (рентгеновский аппарат PHILIPS MEDIO 50 CP) в стандартном боковом положении выполняли для оценки состояния надгортанника, пространства между ним и корнем языка, передней и задней стенок подскладочного пространства [146].

КТ выполняли на двухсрезовой спиральной томографе «Somatom Emotion Duo» фирмы «Siemens». Фронтальная томография давала представление о состоянии гортанных желудочков и боковых стенок подскладочного пространства – отделов, невидимых при обычной ларингоскопии.

2.3.2 Бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования

Всем больным с подозрением на туберкулез гортани выполняли микробиологические методы исследования на базе бактериологической лаборатории Карачаево-Черкесского республиканского противотуберкулезного диспансера, в соответствии с приказами Минздрава России № 109 от 21.03.2003, № 951 от 29.12.2014 «О совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Для этого использовали: отпечатки с язв гортани, отделяемое верхних дыхательных путей, полученное после аэрозольных ингаляций 0.9 % физиологическим раствором. Световая микроскопия по Цилю - Нильсену – один из основных, применяемых нами методов, для обнаружения кислотоустойчивых микобактерий (КУМ). Посевы выполняли на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна П. Кратность исследований при поступлении больных – три раза, далее – один раз в месяц; ЛУ МБТ определяли стандартным методом абсолютных концентраций.

Также проводили исследование на выявление дезоксирибонуклеиновой кислоты МБТ методом ПЦР в различном диагностическом материале, с использованием тест-системы «С. Amplicor МБТ» производства компании «Ф. Хоффман-Ла Рош».

Молекулярно-генетический метод исследования также был использован для ускоренного определения ЛУ возбудителя. Устойчивость к изониазиду и рифампицину определяли с помощью отечественной тест-системы «ТБ-Биочип», к препаратам второго ряда - тест-системы «ТБ-Биочип-2» (ООО «Биочип-ИМБ», Россия).

2.3.3 Оториноларингологическое обследование

Методика ЛОР-осмотра общеизвестна, однако с целью полноценного и качественного осмотра гортани мы использовали видеофибрларингоскопию.

На сегодняшний день, это самый информативный, безопасный метод диагностики состояния гортани [134].

2.3.4 Видеофибрларингоскопический и гистологический методы исследования

Всем обследуемым больным проводили видеоэндоскопическое исследование гортани, которое позволило подробно увидеть прямое изображение гортани, увеличить и записать информацию об изменениях в органах и тканях, и взять образцы тканей для биопсии, при необходимости.

Перед видеоэндоскопическим исследованием мы производили аппликационную анестезию поверхности слизистой оболочки носа 3% раствором дикаина или 10% раствором лидокаина. После этого выполняли тщательный осмотр всех отделов гортани.

При обнаружении опухолеподобных, язвенных или же инфильтративных изменений гортани, проводили эндоскопическую биопсию, с последующим гистологическим исследованием, что явилось важным диагностическим методом и имело решающее значение в постановке диагноза туберкулеза гортани.

Гистологическое исследование проводили в условиях патологоанатомической лаборатории Карачаево-Черкесской республиканской клинической больницы.

После соответствующей обработки препараты подвергали депарафинации толуолом в течение 10 минут, далее выдерживали в 96 градусном спирте по 3 минуты, с последующим промыванием в дистиллированной воде. Обработка раствором гематоксилина в течение 3 минут.

Повторно промывали в водопроводной воде 2 раза, по 3 минуты, выдерживали 3 минуты в 1% растворе эозина. Выдерживали препарат 4 раза в 96 градусном спирте по 3 минуты, далее в карбоксилоле 3 минуты, толуоле 10

минут и заключали в бальзам. Препараты исследовали под микроскопом (ЛОМО «МИКМЕД-2») с увеличением 10x10 и 10x40 (с иммерсией).

Однако, встречались случаи отрицательного результата гистологического исследования. В этих случаях, производили мазки с удаленных кусочков ткани на предметных стеклах для параллельного цитологического просмотра.

Эти мазки и гистологические срезы окрашивали дополнительно и по Цилю-Нильсену для выявления МБТ, нахождение которых в тканях являлось весьма важным диагностическим критерием.

2.3.5 Изучение загрязненности воздушной среды и заболеваемости органов дыхания в Карачаево-Черкесской республике

Изучение загрязненности воздушной среды и заболеваемости органов дыхания населения выполнено на основании Государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике за 8 лет [95].

2.3.6 Методика экспериментального исследования *in vitro* для выявления подавляющей активности препаратов «Арговит-С» и «Витаргол», содержащих различные концентрации наночастиц серебра в отношении лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза

Основываясь на проведенных многочисленных лабораторных исследованиях эффективности применения наночастиц серебра для подавления роста ЛУ МБТ [52, 92, 171, 46], с целью решения вопроса о целесообразности использования препаратов кластерного серебра «Арговит-С», «Витаргол» для лечения ЛУ туберкулеза гортани мы провели:

1) исследование антибактериальной активности в отношении микобактерии туберкулеза препаратов «Арговит-С», «Витаргол», являющихся растворами кластерного серебра, различными по концентрации последнего;

2) исследование с целью выявления оптимальной концентрации наночастиц серебра для лечения туберкулеза гортани.

Использовали 98 штаммов МБТ, выделенных от больных туберкулезом органов дыхания, из которых 48 изолятов были устойчивы к 1 мкг/мл изониазида, 50 изолятов – к 10 мкг/мл изониазида.

В питательную среду Левенштейна-Йенсена, не содержащую крахмал, непосредственно перед свертыванием добавляли 3.3% и 1.8 % раствор «Арговита-С» и разведение «Витаргола» 1/5, 1/10, соответственно рекомендациям производителя по использованию препаратов. Варианты питательной среды с исследуемыми веществами засеивали суспензией МБТ плотностью 5 единиц по стандарту мутности, объем инокулята 0.5 мл и инкубировали в течение 3 – 4 недель, с ежедневным осмотром, начиная со второй недели инкубации. Эффект препаратов оценивали как бактерицидный при полной задержке роста, как умеренное подавление роста – при выявлении 20-100 колоний МБТ, отсутствие подавления – при наличии более 100 колоний МБТ. Рост штамма МБТ, на вариантах сред, сравнивали с ростом на пробирке со средой, не содержащей препараты.

2.3.7 Методика клинического исследования эффективности применения препарата наносеребра «Арговит- С» при лечении туберкулеза гортани

Целью клинического исследования явилось определение эффективности комплексной противотуберкулезной химиотерапии туберкулеза гортани с включением в терапевтические схемы наночастиц серебра.

У всех пациентов было получено предварительно добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Для этого им в доступной форме было рассказано о принципах данного метода лечения и целях его применения.

Больным основной группы (О1; n=30) в составе комплексной полихимиотерапии туберкулеза легких и гортани проводили ингаляционное введение препарата «Арговит-С» производства ООО НЦП «Вектор- Вита».

Методика применения препарата была следующая: к 1 мл «Арговита-С», содержащему 10 мг/мл наночастиц серебра, добавляли 5 мл 0.9% физиологического раствора. Полученный 3.3 % раствор «Арговита-С» использовали путем ингаляционного введения в течении 10 минут, ежедневно, 2 раза в день, 2 месяца.

С целью ингаляционного введения препарата наносеребра «Арговит-С» больным основной группы (О1) применяли небулайзер «Омрон С28».

Больные контрольной группы (К1) получали стандартную противотуберкулезную терапию.

2.4. Специфическая химиотерапия туберкулеза гортани

Лечение больных проводили в соответствии с приказами Минздрава России № 109 от 21.03.2003, № 951 от 29.12.2014 «О совершенствовании диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» противотуберкулезными препаратами, подобранными в соответствии со спектром лекарственной чувствительности МБТ: Н (изониазид) – 10-20 мг/кг, внутривенно капельно или внутримышечно, или энтерально; R (рифампицин) – 10 мг/кг, энтерально или внутривенно капельно 0,45 г, растворяя в 300 мл 5 % глюкозы, Z (пиразинамид) – 30мг/кг в сутки, энтерально; Pt (протионамид) – 12,5мг/кг сутки, энтерально; Е (этамбутол) – 30мг/кг в сутки, энтерально; К (канамицин) или А (амикацин) - 10мг/кг в сутки, внутримышечно; Capr (капреомицин) – 10 мг/кг в сутки,

внутримышечно; PAS (ПАСК) – 200 мг/кг в сутки, энтерально; Fq – фторхинолоны (ципрофлоксацин) 500,0 мг – 2 раза/сутки, энтерально; Cysl (цикloserин) – 10,0- 20,0 мг/кг в сутки (не более 0,75), энтерально; офлоксацин 200,0 мг – 2 раза/сутки, внутривенно капельно, или левофлоксацин 500,0 мг/сутки энтерально или внутривенно капельно.

2.5 Методы контроля эффективности лечения туберкулеза гортани

Целью лечения взрослых больных туберкулезом является ликвидация клинических проявлений туберкулеза и стойкое заживление туберкулезных изменений с восстановлением трудоспособности и социального статуса.

Течение, исход и прогноз туберкулеза гортани зависит в значительной степени от общего состояния больного, определяемого в первую очередь степенью тяжести основного легочного процесса, а также различных осложнений и социально-бытовых условий, в которых живет больной.

В процессе лечения лабораторные исследования, а также оториноларингологические осмотры с помощью видеоэндоскопического оборудования повторяли каждые 2 недели.

Эффективность лечения оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей. Улучшение общего состояния, уменьшение и последующее исчезновение признаков туберкулезной интоксикации, постепенная ликвидация симптомов поражения гортани, бронхов, легких, а также положительная динамика при видеофибrolарингоскопическом обследовании гортани свидетельствовали об эффективности лечения.

С целью определения голосовой функции при проведении клинического исследования использовали шкалу N.Yanagihara, которая оценивает расстройство звучности голоса в баллах от 0 до 5, где 0 баллов – нормальный голос, 1 балл – глухой голос, 2 балла – легкая охриплость, 3 балла – охриплость средней степени выраженности, 4 балла – афония.

Вербальную 4–балльную шкалу использовали для оценки динамики выраженности болевого синдрома, где 0 баллов – отсутствие боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – боль средней интенсивности, 3 балла – сильная боль.

Прекращение бактериовыделения, в процессе проводимой терапии, считали подтвержденным при получении двух отрицательных результатов исследования на МБТ методом микроскопии и культуральным методом. Оценивали также рентгенологическую динамику в легких.

Клиническое излечение от туберкулеза легких и гортани подразумевает полное клиническое благополучие пациента, стойкое отсутствие бактериовыделения и рентгенологических признаков активного туберкулезного поражения, а также полноценную функцию пораженных туберкулезом органов.

2.6 Методы санаторно-курортного лечения больных туберкулезом гортани в условиях горного курорта «Теберда»

Лечение больных в санатории (фаза продолжения) осуществлялось комплексно и включало лечебно-охранительный режим, диетическое питание (диета № 11 по схеме института питания АМН РФ), лечебную физкультуру, антибактериальную терапию.

Этиотропная противотуберкулезная терапия на санаторном этапе лечения являлась продолжением начатого по месту жительства курса. Соблюдались преемственность в лечении; учитывались как клинические результаты предшествующего лечения, так и рекомендации диспансера в части комбинации препаратов.

2.7 Статистическая обработка результатов исследования

Все полученные данные были статистически обработаны методами вариационной статистики с нахождением средней арифметической, среднего квадратического отклонения, ошибки средней арифметической, показателя достоверности (Р). В период лечения и непосредственно после него, оценка различий между сопоставляемыми методами лечения по избранным критериям, характеризующим эффективность терапии, осуществляли по критерию t (Стьюдента), уровень вероятности ошибки определяли по таблицам. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки непараметрических критериев использовали критерий знаков, различия считались статистически существенными, если сравниваемый критерий был выше табличного значения G (при $p < 0,05$). Поскольку исследуемые группы представляли собой результат типической случайной выборки из генеральной совокупности, выборочные характеристики определяли для каждой типичной подгруппы отдельно, а затем на их основе вычисляли характеристики для каждой из двух исследованных групп.

Полученные данные анализировали с помощью электронных таблиц Microsoft Excel 2003. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistika 6,0.

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ НА ТЕРРИТОРИИ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕСИИ И КЛИНИЧЕСКИЕ ЕГО ОСОБЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТЕЙ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

3.1 Распространение туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии

Учитывая разнообразные природные экологические условия Карачаево-Черкесии и, обусловленные этим различия в условиях проживания населения, в первую очередь, в интенсивности воздействия антропогенных экологических факторов, для изучения распространения туберкулеза гортани, территорию республики мы разделили на различные климатогеографические зоны, что позволило выявить территории риска для проведения точечных профилактических мероприятий.

Для выполнения поставленной задачи, проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 966 больных республиканского противотуберкулезного диспансера, проходивших стационарное лечение в период с 2011 по 2015гг., по поводу туберкулеза органов дыхания.

Из 966 (100%) обследованных больных туберкулезом органов дыхания у 117 (12.1%) выявили туберкулезное поражение гортани.

Анализ полученных данных показал, что наибольший удельный вес пациентов с туберкулезом гортани среди всех больных составили жители равнинно-степной зоны и г. Черкесска – 66,7% (табл.6).

Таблица 6 – Распространение туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии (период наблюдения 2011 - 2015 гг.)

Климато-географические зоны	Районы Карачаево-Черкесии	Количество больных туберкулезом гортани (абс. /%)	Средняя численность населения (за 5 лет)
КЧР	Всего	117 100%	471.893
Равнинно-степная зона	Адыге-Хабльский район, Ногайский район, Прикубанский район, Черкесск, Абазинский район	78 66.7 %	199.136
Предгорная зона	Усть - Джегутинский район, Хабезский район, Зеленчукский район	26 22.2%	135.347
Горная зона	Карачаевский район, Малокарачаевский район, Урупский район, Теберда	13 11.1%	137.410

В этой зоне туберкулез гортани диагностировали в 2.2 чаще, чем в предгорной зоне и 3.6 раз, чем в горной; заболеваемость (в пересчете на 1 год) составила 8.0 против 3.7 и 2,2 на 100 тысяч населения. По-видимому, кроме соседства с экологически неблагоприятными промышленными производствами, которые осуществляют выброс загрязняющих веществ в водные объекты, в атмосферу и почву, жители города чаще применяют аэрозоли и другие

химические вещества, бытовые красители, что также способствует развитию воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе туберкулеза.

В результате сбора анамнеза выяснена длительность проживания в регионе каждого пациента с туберкулезом гортани. Получены данные, что 3 (2.6%) человек проживали на территории соответствующей климатогеографической зоны менее года, 8 (6.8%) больных от 1 до 5 лет, 35 (29.9%) – более 5 лет и 71 (60.7%) пациент – более 10 лет. Из этого следует, что 90.0% больных не меняли своего места проживания более 5 лет, и это свидетельствует о достоверности влияния климатогеографических и экологических аспектов республики на течение туберкулеза гортани у обследуемых больных.

Резюме

В структуре распространения туберкулеза в Карачаево-Черкесской республике за 2011- 2015 годы, удельный вес пациентов с поражением гортани составил 12.1 % от общего числа больных туберкулезом, состоящих на учете в республиканском противотуберкулезном диспансере. Распространение туберкулеза гортани неравномерно в разных климатогеографических зонах. На первом месте по распространению стоит равнинно-степная зона и г. Черкесск – 66.7 %, на втором месте находится предгорная зона – 22.2%, и последнее место, по распространению туберкулеза гортани, занимает горная зона и составляет 11.1%, при этом 90,0% населения не меняли места проживания более 5 лет.

3.2 Характеристика больных туберкулезом гортани

Из 966 (100%) больных туберкулезом легких в группу исследования и наблюдения были отобраны 117 (12.1%) больных туберкулезом легких с поражением гортани. Нами было установлено, что среди больных туберкулезом

гортани преобладали мужчины, равно как и среди пациентов с туберкулезом легких (табл.7).

Таблица 7– Возрастной и половой состав больных туберкулезом гортани за 2011 – 2015 годы

Возраст	Мужчины		Женщины		Итого	
	n	%	n	%	n	%
Всего	91	77.8	26	22.2	117	100
15-20	2	1.7	2	1.7	4	3.4
21-30	18	15.4	5	4.2	23	19.6
31-40	39	33.3	8	6.8	47	40.1
41-50	14	12.0	5	4.3	19	16.3
51-60	9	7.7	3	2.6	12	10.3
СТАРШЕ 60	9	7.7	3	2.6	12	10.3

Женщин было 26 (22.2%), а мужчин в 3.5 раза больше, 91 (77.8%) соответственно.

Пациенты до 41 года составили 63.1% от всех больных туберкулезом гортани, что говорит о социальной значимости этой патологии.

Следует заметить, что для больных туберкулезом гортани было характерно превалирование более тяжелых и распространенных диссеминированных форм туберкулеза в 61,6% (n=72), которые часто сопровождалось выраженными симптомами интоксикации. В 2 раза реже наблюдали инфильтративный туберкулез 29.0% (n=34), а у 9,4% (n=11) – фиброзно-кавернозную форму легочного процесса (табл.8).

Таблица 8 – Распределение больных туберкулезом гортани в зависимости от формы туберкулезного поражения легких и бактериовыделения

№	Нозологическая форма туберкулеза легких	Число больных туберкулезом гортани (абс. /%)		
		МБТ (+)	МБТ (–)	Всего
	Всего	95/81.2	22/18.8	117/100.0
1.	Диссеминированная	58/49.6	14/12.0	72/61.6
2.	Инфильтративная	26/22.2	8/6.8	34/29.0
3.	Фиброзно-кавернозная	11/9.4	–	11/9.4

Бактериовыделителями являлись 95 пациентов (81.2%) туберкулезом гортани из 117 (100%).

Обследование 117 (100%) больных туберкулезом гортани показало, что у 85 (72.6%) специфический процесс осложнялся неспецифической патологией ЛОР-органов.

Таблица 9 – Структура неспецифических заболеваний ЛОР-органов у больных туберкулезом гортани

Неспецифические заболевания Лор-органов	Количество выявленных больных	
	п	%
	85	100.0%
Сенсоневральная тугоухость	26	30.6%
Хронический синусит	12	14.1%
Хронический тонзиллит	19	22.4%
Хронический ларингит	15	17.6%
Хронические отиты	12	14.1%
Злокачественные новообразования	1	1.2%

Ведущее место среди неспецифических заболеваний Лор-органов занимала сенсоневральная тугоухость – 26 человек (30.6%).

Резюме

Проведенное исследование выявило, что туберкулезом гортани страдали в 2 раза чаще больные диссеминированной формой туберкулеза легких (61.6%), чем инфильтративной (29.0%) и в 5 раз чаще, чем фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (9.4%).

Специфическое поражение гортани, также, как и в целом туберкулез легких, в 3 раза чаще диагностировали среди мужского населения, относительно женского, а также преимущественно в среднем и молодом возрасте (до 40 лет).

Распространенность сенсоневральной тугоухости среди больных туберкулезом гортани диктует необходимость аудиологического контроля у данной категории больных.

3.3 Клинические особенности течения туберкулеза гортани в зависимости от путей распространения туберкулезной инфекции

На основании видеоэндоскопического исследования гортани, проводившегося всем без исключения пациентам, установлено, что у подавляющего числа больных 95 (81.2%) была инфильтративная стадия туберкулеза гортани.

Изъязвление выявлено у 15 (12.8%) пациентов и лишь 7 (6.0%) больных имели рубцовые изменения в гортани (табл.10).

Таблица 10 – Стадии туберкулезного поражения гортани

Стадия туберкулезного поражения гортани	Число больных	%
Инфильтрация	95	81.2
Язва	15	12.8
Рубец	7	6.0
Итого	117	100.0

При инфильтративном поражении голосовых складок мы наблюдали гиперемию, разрыхленность, утолщение преимущественно в задней трети. На фоне гиперемии с инфильтрацией отмечали рельефную капиллярную сеть кровеносных сосудов. Инфильтрированная голосовая складка приобретала вид толстого валика, всегда утрачивала свою белую окраску, становясь по цвету такой же, как и окружающие ее отделы. В выраженных формах инфильтрация обычно представлялась в виде розовой, серой, красной, чаще односторонней. У двух больных при поражении гортани слизистая была усыпана многочисленными милиарными узелочками.

Инфильтративное поражение межчерпаловидной области фиксировали в виде асимметричного помутнения эпителия, шероховатости слизистой, вследствие чего нарушалась эластичность задней стенки. Обнаруживаемые складки слизистой оболочки при дыхании не разглаживались, в отличие от неспецифического ларингита. Специфическое воспаление было различных размеров и чаще располагалось асимметрично, ближе к тому или иному черпаловидному хрящу.

Надгортанник при инфильтративном поражении представлялся гиперемизированным, отечным, ригидным, неподвижным, нависающим в виде колбасообразной опухоли над входом в гортань. Инфильтрация приводила к

потере прозрачности поверхностных слоев слизистой, в связи с чем, мы наблюдали «симптом сосудистого рисунка. Процесс локализовался преимущественно на внутренней поверхности и свободном крае надгортанника.

У 67 (57.3%) пациентов с туберкулезом гортани специфический процесс локализовался в вестибулярном отделе гортани (табл.11).

Таблица 11 – Локализация туберкулезного поражения гортани

Локализация туберкулезного поражения гортани	Число больных	%
Тотальное поражение гортани	6	5.1
Надгортанник	22	18.8
Вестибулярные складки	27	23.1
Черпаловидные хрящи, черпалонадгортанные складки	18	15.4
Межчерпаловидная область	19	16.2
Голосовые складки	4	3.4
Голосовые складки, морганьевы желудочки, вестибулярные складки	21	18.0
Итого	117	100

Это были больные диссеминированной формой туберкулеза легких, что свидетельствовало о гематогенном пути инфицирования гортани и связано с особенностями кровоснабжения ее вестибулярного отдела, где наиболее развита сосудистая сеть. В острой фазе у этих больных преобладали гортанно-глоточные симптомы, преимущественно дисфагия. Из них 8 (12.0%) человек жаловались на боли при «пустом глотке», поперхивании.

Туберкулезное поражение голосовых складок выявлено только у 44 (37.6%) пациентов (табл.11), такие изменения были характерны для больных

инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, что объясняется спутагенным путем распространения инфекции, когда обильное количество мокроты, выделяемой больными при данных формах легочного туберкулеза, задерживается на голосовых складках. Клинически у этой группы больных жалобы сводились к нарушению голоса, к различно выраженным дисфониям.

Снижение удельного веса спутагенного пути поражения гортани, при туберкулезе, свидетельствует о продолжении патоморфоза заболевания, так по данным Чумакова Ф.И.(1999) этот путь поражения регистрировали в 1930 году у 90% больных, в 1998 – у 68%.

У 6 пациентов (5.1%) гортань была изменена тотально, что свидетельствовало о возможном сочетании гематогенного и спутагенного путей инфицирования.

Резюме

Таким образом, наше исследование показало, что туберкулезное поражение гортани значительно чаще встречалось в стадии инфильтрации, чем изъязвления и рубцевания (81.2% против 12.8% и 6.0% соответственно).

Удельный вес больных с поражением гортани на фоне диссеминированного туберкулеза легких составил 61,6% (n=72), при этом специфический процесс гортани локализовался преимущественно в вестибулярном отделе (57.3%; n=67); в клинической симптоматике превалировали гортанно-глоточные симптомы, в большей степени дисфагия. У пациентов с инфильтративным и фибринозно-кавернозным туберкулезом легких (38.4%; n=45) наблюдали преимущественно поражение отдела голосовых складок (37.6%; n=44); в клинической картине преобладала дисфония. У 6 больных (5.1%) отмечено тотальное поражение гортани, что говорит о возможном сочетании путей инфицирования.

В связи с продолжающимся патоморфозом туберкулеза гортани, на современном этапе, отмечается увеличение удельного веса гематогенно-

диссеминированных форм данной патологии и уменьшение числа спутагенного пути инфицирования гортани.

ГЛАВА 4

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ

4.1 Экспериментальное исследование *in vitro* для выявления противотуберкулезной активности препаратов «Арговит-С» и «Витаргол», содержащих различные концентрации наночастиц серебра

В эксперименте по выявлению противотуберкулезной активности препаратов наносеребра, 42 (42.9%) использованных штамма микобактерий имели множественную лекарственную устойчивость, 32 (32.6%) являлись полирезистентными, а 24 (24.5%) – монорезистентными. (табл.12).

Таблица 12 – Характеристика лекарственной устойчивости использованных штаммов микобактерий туберкулеза

Характеристика ЛУ	Число штаммов	
	абс.	%
Монорезистентные	24	24.5
Полирезистентные	32	32.6
МЛУ	42	42.9
Итого	98	100

Влияние препаратов наносеребра «Арговит-С» и «Витаргол» на рост ЛУ МБТ представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Влияние препаратов «Арговит - С» и «Витаргол» на рост ЛУ МБТ

Препарат, разведение	Уровень устойчивости МБТ к изониазиду	Число штаммов с задержкой роста (абс. */в %)			Всего штаммов
		полной	умеренной	ее отсутствием	
Витаргол 1/5	1 мкг/мл	–	48/100.0	0	48
	10 мкг/мл	–	14/28.0	36/72.0	50
Витаргол 1/10	1 мкг/мл	–	25/52.1	23/47.9	48
	10 мкг/мл	–	–	50/100.0	50
Арговит – С 1.8 %	1 мкг/мл	48/100.0	–	–	48
	10 мкг /мл	24/48.0	26/52.0	–	50
Арговит-С 3.3%	1 мкг/мл	48/100.0	–	–	48
	10 мкг/мл	50/100.0	–	–	50

Препараты с наночастицами серебра в эксперименте *in vitro* продемонстрировали противотуберкулезную активность. Установлен их доза-зависимый антимикобактериальный эффект.

Препарат «Витаргол» не вызвал полного подавления роста клинических штаммов ЛУ МБТ ни в одном из разведений. Однако, при разведении его 1/5 умеренное подавление роста проявлено на все клинические штаммы МБТ с устойчивостью к низкой концентрации изониазида. Тогда как, при разведении «Витаргола» 1/10 умеренное подавление роста проявлено в отношении 52.1% клинических штаммов МБТ с ЛУ к низкой концентрации изониазида и полное отсутствие бактерицидного действия на клинические штаммы МБТ с ЛУ к высокой концентрации изониазида.

Раствор «Арговита-С» в концентрации 1.8% оказал бактерицидное действие на все штаммы МБТ с устойчивостью к низкой концентрации

изониазида и на 24 (48.0%) штамма возбудителя туберкулеза с ЛУ к высокой концентрации изониазида.

У препарата «Арговит-С» в концентрации 3.3% выявлена бактерицидная активность в отношении клинических штаммов МБТ, устойчивых как к низкой, так и к высокой концентрации изониазида.

Результаты влияния препарата «Витаргол» в разведениях 1/10 и 1/5 на штаммы МБТ, с устойчивостью к концентрации изониазида 1 мкг/мл и 10 мкг/мл, показано на рисунке 9.1.



1)

2)

Рисунок 9.1 – Влияние препарата «Витаргол» в разведениях 1/10 и 1/5 на штамм МБТ, с устойчивостью к концентрациям изониазида: 1) 1 мкг/мл; 2) 10 мкг/мл

Результаты влияния препарата «Арговит-С» в концентрации 1.8 % и 3.3% на штаммы МБТ, с устойчивостью к низкой (1 мкг/мл) и к высокой (10 мкг/мл) концентрации изониазида, представлены на рисунке 9.2.

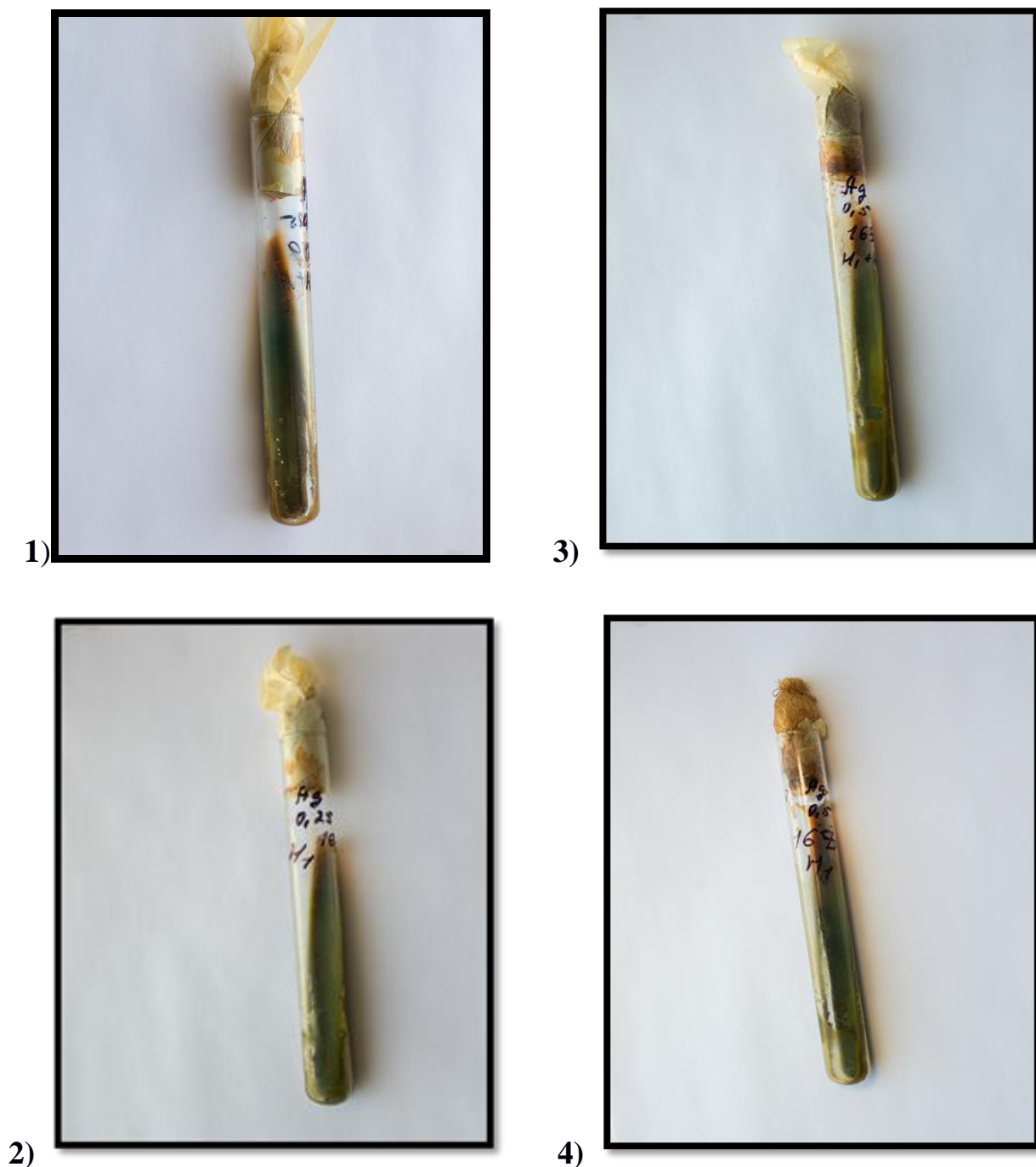


Рисунок 9.2 – Влияние препарата «Арговит-С»:1) в концентрации 1.8% на штаммы МБТ, с устойчивостью к высокой концентрации изониазида (10 мкг/мл); 2) в концентрации 1.8% на штаммы МБТ, с устойчивостью к низкой концентрации изониазида (1 мкг/мл); 3) в концентрации 3.3% на штаммы МБТ, с устойчивостью к высокой концентрации изониазида (10 мкг/мл); в концентрации 3.3% на штаммы МБТ, с устойчивостью к низкой концентрации изониазида (1 мкг/мл)

Резюме

Результаты исследования *in vitro* выявили бактерицидный эффект препарата «Арговит-С» в концентрации 3.3% в отношении клинических штаммов микобактерий туберкулеза с устойчивостью к низкой (1 мкг/ мл, n=48) и к высокой (10 мкг/мл, n=50) концентрациям изониазида, что обосновало перспективу клинического использования наночастиц серебра в комбинированной химиотерапии туберкулеза, в том числе и с высокой степенью устойчивости возбудителя к основному противотуберкулезному препарату – изониазиду.

4.2 Клиническое применение препарата «Арговит-С», содержащего наночастицы серебра в концентрации 3.3% для лечения туберкулеза гортани и оценка эффективности

Методика применения препарата наносеребра «Арговит-С» описана в разделе 2.3.7. Для изучения терапевтического эффекта препарата, содержащего наночастицы серебра, было проведено изучение 50 случаев заболеваний туберкулезом легких и гортани пациентами, получающими интенсивную фазу лечения, которые были разделены на контрольную (К1; n=20) и основную (О1; n=30) группы по основным клиническим и рентгенологическим параметрам сопоставимым.

Оценка эффективности комплексного лечения (полихимиотерапия с учетом лекарственной устойчивости совместно с ингаляционным использованием препарата кластерного серебра «Арговит-С») больных в исследуемых группах проводилась с учетом динамики исчезновения симптомов интоксикации, сроков прекращения бактериовыделения, выраженности гортанно-глоточных симптомов заболевания, динамики рентгенологических данных, видеоэндоскопических и лабораторных показателей.

Жаловались на боль в горле 33 (66.0%) больных. Динамическая оценка болевого синдрома, с помощью 4-балльной вербальной шкалы (табл.14), показала, что у больных, получавших ингаляции с наночастицами серебра, интенсивность боли на 7 сутки после начала лечения была лишь несколько ниже, чем в контрольной группе больных, но в процессе лечения эта разница становилась более значимой.

Таблица 14-Динамика болевого синдрома (по 4-балльной вербальной шкале)

Динамика болевого синдрома в баллах	7 дней		14 дней		1 месяц		2 месяца	
	O1	K1	O1	K1	O1	K1	O1	K1
0	–	–	–	–	4	–	18*	7*
%	–	–	–	–	20.0	–	90.0*	53.8*
1	4*	2*	6	2	9*	5*	2*	2*
%	20.0	15.4	30.0	15.4	45.0	38.5	10.0	15.4
2	5*	4*	5*	5*	4*	5*	–	4*
%	25.0	30.8	25.0	38.5	20.0	38.5	–	30.8
3	11*	7*	9	6	3*	3*	–	–
%	55.0	53.8	45.0	46.1	15.0	23.0	–	–

Примечание: O1 – больные основной группы (n=20); K1 – больные контрольной группы (n=13); * – различия значимы ($p < 0.05$)

Через 2 месяца, в основной группе, слабый болевой синдром был отмечен только у 2 (10.0%) пациентов основной группы, в то время как 4 (30.8%) больных контрольной группы жаловались на боль средней степени интенсивности. Полное отсутствие болевого синдрома регистрировали у 18 (90.0%) пациентов основной группы через 2 месяца лечения, против 7 (53.8%)

больных контрольной группы. Включение препаратов наносеребра в виде ингаляций в схему комплексного лечения туберкулеза гортани позволило более быстро по сравнению с контрольной группой, купировать болевой синдром.

Дисфония различной степени выраженности в изучаемых группах отмечалась у 28 (56.0%) больных. Это были пациенты, у которых туберкулезное поражение гортани локализовалось преимущественно в области голосовых складок.

Таблица 15- Голосовая функция больных основной (О1) и контрольной (К1) групп (по шкале Yanagihari)

Баллы (по шкале Yanagihari)	Больные основной (О1) группы (абс. /%) n=17	Больные контрольной (К1) группы (абс. /%) n=11
1 балл (отсутствие охриплости)	3/17.6	2/18.2
2 балла (слабой степени охриплость)	4/23.5	2/18.2
3 балла (средняя степень охриплости)	9/53.0	6/54.5
4 балла (афония)	1/5.9	1/9.1

В обеих группах исследования (О1, К1) преобладала охриплость средней степени выраженности – 9 (53.0%) и 6 (54.5%), соответственно.

Восстановление голосовой функции у 10 (58.8 %) больных основной группы наблюдалось через неделю после начала терапии, против 2 (18.2%) пациентов контрольной группы (табл. 16).

Таблица 16– Динамика голосовой функции больных

Динамика голосовой функции	7 дней		14 дней		1 месяц		2 месяца	
	O1	K1	O1	K1	O1	K1	O1	K1
восстановление	10*	2*	13	3	15*	5*	16*	7*
%	58.8	18.2	76.4	27.3	88.2	45.4	94.1	63.6
улучшение	4	3	2*	5*	2*	4*	1*	3*
%	23.5	27.3	11.8	45.4	11.8	36.4	5.9	27.3
отсутствие динамики	3*	6*	2*	3*	-	2	-	1
%	17.7	54.5	11.8	27.3	-	18.2	-	9.1

Примечание: O1- больные основной группы (n=17); K1- больные контрольной группы (n=11); * - различия значимы ($p < 0.05$)

На втором месяце лечения положительная динамика в виде восстановления голосовой функции была отмечена у всех больных, получавших ингаляционное введение препарата, содержащего наночастицы серебра, за исключением одного. За этот же период лишь у 7 (63.6%) пациентов контрольной группы было отмечено восстановление голосовой функции.

Сравнительный анализ динамики клинической картины в двух исследуемых группах свидетельствовал о более высокой терапевтической

эффективности препарата, содержащего наночастицы серебра в составе комплексной химиотерапии туберкулеза гортани в сравнении со стандартной противотуберкулезной терапией.

Нами исследована динамика фиброларингоскопической картины больных основной (О1) и контрольной групп (К1) до начала терапии, в процессе и спустя 2 месяца. (табл.17).

Таблица 17 – Динамика видеофиброларингоскопической картины

Динамика ларингоскопической картины	7 дней		14 дней		1 месяц		2 месяца	
	О1	К1	О1	К1	О1	К1	О1	К1
Рассасывание инфильтрата	14*	4*	18*	9*	22	12	24*	12*
%	46.7	20.0	60.0	45.0	73.4	60.0	80.0	60.0
Рубцевание язвы	-	-	-	-	4	1	6*	2*
%	-	-	-	-	13.3	5.0	20.0	10.0
Отсутствие динамики	16*	16*	12	11	4*	7*	-	6*
%	53.3	80.0	40.0	55.0	13.3	35.0	-	30.0

Примечание: О1– больные основной группы (n=30); К1– больные контрольной группы (n=20); * – различия значимы ($p < 0.05$)

На второй неделе лечения у 18 (60.0%) больных основной группы мы наблюдали рассасывание инфильтрата, против 9 (45.0%) пациентов контрольной

группы; ко 2 месяцу у всех 30 (100%) пациентов, получавших лечение препаратом, содержащим наночастицы серебра выявили положительную динамику в виде дальнейшего рассасывания инфильтративных изменений, а также рубцевания язв, в то время как у 6 (30.0%) пациентов контрольной группы отсутствовала положительная динамика видеофибрларингоскопической картины, что говорит о более высокой терапевтической эффективности препарата, содержащего наночастицы серебра, в составе комплексной химиотерапии в сравнении со стандартной противотуберкулезной терапией.

Клиническое наблюдение

Больной А., 23 года, до поступления в специализированный стационар, в течение месяца, лечился с диагнозом: Двусторонний гидронефроз. Единственно функционирующая правая почка. Хронический вторичный пиелонефрит; непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая болезнь почек 4 степени. ХПН II А. Больному проведено было 5 сеансов программного гемодиализа. На КТ органов грудной клетки была выявлена гематогенная диссеминация в обоих легких. Пациент дообследован в условиях Карачаево-Черкесского противотуберкулезного диспансера. При исследовании мочи, трехкратно, методом бактериоскопии, обнаружены КУМ 1+, методом ПЦР, при исследовании мочи, обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота МБТ 2+; мутации, ведущие к устойчивости к рифампицину, не выявлены. В анализе мокроты методом посева также идентифицированы МБТ.

Со стороны ЛОР - органов больного беспокоили выраженная дисфагия и дисфония. При видеофибрларингоскопическом исследовании выявлено: вход в гортань свободный, слизистая надгортанника резко инфильтрированная, отечная, гиперемированная. Конфигурация надгортанника изменена, он неподвижен, нависает в виде колбасообразной опухоли над входом в гортань. Черпаловидные

хрящи и черпалонадгортанные складки резко инфильтрированы, отечны. Голосовые складки инфильтрированы, при фонации смыкаются полностью. На рисунке 10 представлена фиброларингоскопическая картина больного А.

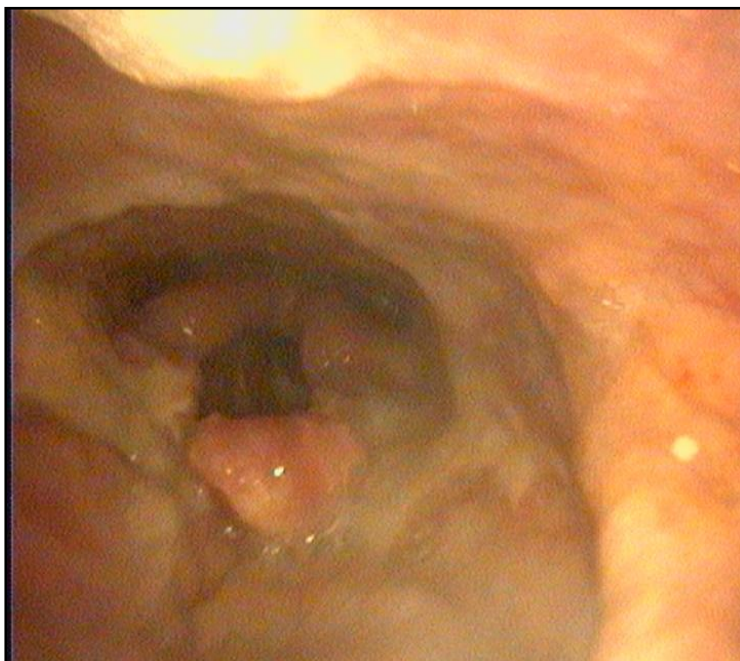


Рисунок 10 – **Туберкулезное поражение гортани**

Больному установлен диагноз: Генерализированный туберкулез: туберкулез мочевыделительной системы, кавернозный туберкулез почек, МБТ (+), диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, туберкулез гортани, МБТ (+). Пациенту было назначено: изониазид, рифампицин, пиразинамид, протионамид, (этамбутол противопоказан), ингаляции с «Арговитом-С» 3.3%, по 10 мин, в течении 2 месяцев. Через месяц лечения значительно уменьшилась боль в горле, тембр голоса улучшился. Спустя 2 месяца уменьшились симптомы интоксикации, нормализовалась температура, глотание безболезненное, тембр голоса восстановился, перестали определяться МБТ при исследовании мокроты и мочи.

Нами изучена динамика негативации мокроты у больных основной и контрольной групп (табл.18).

Таблица 18 – Сроки прекращения бактериовыделения

Обследуемые больные	Число больных, прекративших бактериовыделение мокроты на день наблюдения					
	30 дней		45 дней		60 дней	
	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=25)	18*	72.0	22	88.0	23*	92.0
Контрольная группа (n=17)	6*	35.3	10	58.8	11*	64.7

Примечание: *– $p < 0.05$ –различия значимы

Бактериовыделение прекратилось через 30 дней у 18 (72.0%) пациентов основной группы, против 6 (35.3%) больных контрольной группы. Спустя 2 месяца терапии с использованием препарата, содержащего наночастицы серебра негитивация мокроты была у 23 (92.0%) больных основной группы, против 11 (64.7%) пациентов, получавших стандартную противотуберкулезную терапию.

Выраженность динамики рентгенологической картины зависела от характера, распространенности воспалительного процесса в легких, степени лекарственной устойчивости МБТ. По данным КТ через 2 месяца лечения у больных как основной, так и контрольной групп, отмечалось частичное рассасывание инфильтративных изменений в легких, уменьшение размеров очагов. Статистически значимых изменений сроков развития рентгенологической картины у двух исследуемых групп не было выявлено.

Резюме

Положительные результаты проведенных исследований свидетельствовали о более высокой терапевтической эффективности препарата, содержащего наночастицы серебра «Арговит-С», в концентрации 3.3 % в составе комплексной

химиотерапии туберкулеза гортани, в сравнении со стандартной противотуберкулезной терапией, что проявлялось в более быстром купировании болевого синдрома, восстановлении голосовой функции, рассасывании инфильтративных изменений гортани, рубцевании язвенных поражений и уменьшении сроков бактериовыделения больными.

ГЛАВА 5

КЛИМАТОТЕРАПИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ГОРТАНИ В УСЛОВИЯХ ГОРНОГО КУРОРТА «ТЕБЕРДА»

5.1 Качество воздушной среды Карачаево-Черкесской республики

Известно, что загрязненность атмосферного воздуха отрицательно влияет на распространение туберкулеза дыхательных путей [1]. Загрязнение воздуха является одним из главных факторов риска для здоровья человека, связанных с окружающей средой, которое резко ухудшает санитарные условия жизни населения.

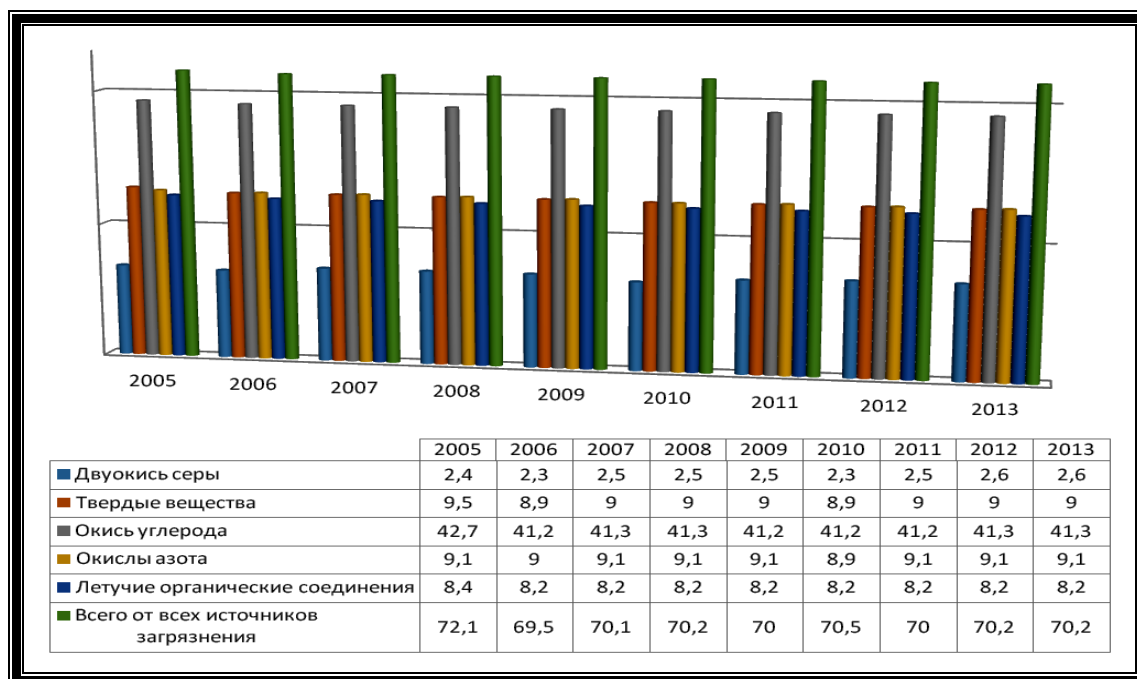


Рисунок 11. – Динамика выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух Карачаево-Черкесской республики за 2005 – 2013 гг. (годовой объем выбросов, тысяч тонн)

По оценкам Всемирной организации здравоохранения в 2012 году из-за загрязнения атмосферного воздуха в городах и сельских районах во всем мире произошло 3.7 миллиона случаев преждевременной смерти людей, причем 14 % из них – в результате заболеваний дыхательных путей [21].

В связи с этим, изучено химическое загрязнение воздушной среды и заболеваемость органов дыхания населения на основании Государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике за последние 8 лет (рис. 11, 12).



Рисунок 12 – Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 100 тыс. населения) и загрязнение воздушной среды в Карачаево-Черкесской республике в 2005 - 2013 гг. (годовой объем выбросов, тыс. тонн).

Наибольшие объемы загрязняющих веществ приходились на двуокись серы, окись углерода, твердые вещества, окислы азота, которые могут разрушать стенки альвеол и капилляров легких, при этом годовая заболеваемость

болезнями органов дыхания ассоциировалась с объемами поступивших в атмосферу загрязняющих веществ, при увеличении вредных выбросов, повышалось и количество, регистрируемых заболеваний легких [8].

С помощью различных методов биоиндикации Еремеевой А.С. и соавторами (2015) установлено, что загрязнение воздуха в равнинных зонах республики наибольшее, а в курорте «Теберда» наименьшее [96].

В связи с тем, что распространение туберкулеза гортани в горной зоне Карачаево-Черкесской республики и загрязненность воздуха наименьшие, мы провели исследование для решения вопроса о целесообразности курортного лечения больных туберкулезом гортани в условиях горного курорта «Теберда». В период исследования, все больные, получали противотуберкулезную терапию в режиме фазы продолжения; основная группа (О2) – в условиях санатория «Теберда», контрольная (К2) – в противотуберкулезном диспансере, в режиме дневного стационара, период наблюдения составил 2 месяца.

5.2 Исследование влияния санаторно-курортного лечения в условиях горного курорта «Теберда» на течение туберкулеза гортани (в неактивной форме) и оценка эффективности

На момент поступления больных в санаторий специфический процесс в легких характеризовался отсутствием бактериовыделения, распад в легочной ткани не определяли. В гортани визуализировали только резидуальные изменения. Пациенты получали противотуберкулезную терапию в режиме фазы продолжения.

На момент начала лечения в санатории «Теберда» 12 (25.5%) больных предъявляли жалобы на периодические боли в горле, равно как и 8 (25.0%) пациентов контрольной (К2) группы противотуберкулезного диспансера. К концу второго месяца лечения лишь 2 (4.2%) больных основной (О2) группы

жаловались на периодически возникающую дисфагию, против 7 (21.9%) пациентов контрольной группы (табл.19).

Таблица 19 –Динамика жалоб пациентов со стороны ЛОР-органов у обследуемых групп больных

Жалобы больных	До лечения Абс. /%		После лечения Абс. /%	
	О2	К2	О2	К2
Периодические боли в горле	12/25.5*	8/25.0*	2/4.2*	7/21.9*
Дисфония	5/10.6 *	3/9.4*	4/8.5	3/9.4
Першение, поперхивание, сухость, царапанье, ком в горле	21/44.7*	14/43.7*	6/12.8*	14/43.7*

Примечание: О2 – больные основной группы (n=47); К2 – больные контрольной группы(n=32); * – различия значимы ($p < 0.05$).

Дисфония беспокоила 5 (10.6%) пациентов О2 группы на момент начала лечения, а концу второго месяца 4 (8.5%) больных. За тот же период лечения у больных контрольной (К2) группы динамика голосовой функции не была отмечена.

Першение, поперхивание, сухость и ком в горле предоставляли неудобства 21 (44.7%) больным, получавшим лечение в условиях противотуберкулезного санатория «Теберда», равно как и 14 (43.7%) пациентам противотуберкулезного санатория. К концу периода наблюдения лишь у 6 (12.8%) больных О2 группы сохранялись данные жалобы, против 14 (43.7%) контрольной группы (К2).

Таким образом, спустя 2 месяца, пациенты, получающие лечение в условиях горного курорта «Теберда» отмечали выраженную тенденцию к снижению количества жалоб.

Все больные как основной, так и контрольной групп имели на момент начала фазы продолжения различные посттуберкулезные резидуальные изменения гортани. Мы изучили динамику видеофибrolарингоскопических изменений спустя 2 месяца лечения (табл.20).

Таблица 20 – Видеофибrolарингоскопические изменения у обследуемых групп больных

Морфологические изменения в гортани	до лечения абс. / %		через 2 мес. абс. / %	
	O2	K2	O2	K2
	47/100	32/100	47/100	32/100
Ограниченная инфильтрация	8/17.0*	5/15.7*	2/4.3*	5/15.7*
Изъязвление	-	-	-	-
Рубцовые изменения	8/17.0*	6/18.7*	8/17.0	6/18.7
Застойная отечность в области черпаловидных хрящей	13/27.7*	8/25.0*	3/6.4*	7/21.9*
Гладкое утолщение обеих голосовых складок	10/21.3	7/21.9	10/21.3*	7/21.9*
Деформация надгортанника	7/14.9*	5/15.6*	7/14.9 *	5/15.6*
Рубцовая мембрана в передних отделах голосовой области	1/2.1*	1/3.1*	1/2.1	1/3.1
Без патологических изменений	-	-	16/34.0*	1/3.1*

Примечание: * – различия значимы ($p < 0.05$)

Регистрация видеофибrolарингоскопической картины в динамике подтвердила положительные изменения слизистой оболочки гортани основной (О2) группы больных. Восстановление видеофибrolарингоскопической картины отмечено только у пациентов, имевших инфильтративные изменения и застойную отечность в области черпаловидных хрящей. Так, ко 2 месяцу лечения у 16 (34.0%) больных основной группы эти изменения не визуализировались, против 1 (3.1%) в контрольной группе.

Рентгенологическая динамика в виде продолжающегося значительного рассасывания, уплотнения и рубцевания процесса в легких, в большей или меньшей степени, за период санаторно-курортного лечения отмечена у 30 больных (63.8%) основной группы, против 9 (28.1%) пациентов контрольной группы.

Резюме

В результате исследования установлено, что проведение фазы продолжения в условиях горного курорта «Теберда» позволяет добиться более эффективного лечения, в виде снижения клинической симптоматики, положительной динамики рентгенологической и видеоларингоскопической картин.

Положительные свойства санаторно-курортного лечения в условиях горного климата курорта «Теберда» следует использовать по соответствующим показаниям в качестве мощного терапевтического фактора при гортанно-легочном туберкулезе. Курортное лечение не только оказывает благоприятное влияние на общее состояние туберкулезных больных, но и гортань, пораженная туберкулезом, также подвергается целебному воздействию климата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высокими эпидемиологическими показателями, интерес к туберкулезной инфекции сохраняется и сегодня. Однако, вне поля зрения специалистов остаются вопросы туберкулеза верхних дыхательных путей, которые, как правило, развиваются на фоне легочного процесса.

Изучение путей распространения инфекции при туберкулезном поражении гортани и, наблюдаемых при этом клинических симптомов на современном этапе является актуальным, что важно для раннего выявления данной патологии и маршрутизации больных.

Специфическая химиотерапия является основным методом лечения данной патологии, однако, нарастание ЛУ возбудителя приводит к снижению ее эффективности. Разработка методов повышения эффективности лечения туберкулеза дыхательных путей является одним из приоритетных направлений современной медицины. Вследствие чего, перспективно как внедрение новых лекарственных препаратов для повышения эффективности химиотерапии туберкулеза, так и активизация защитных механизмов организма.

Целью нашего исследования явилось совершенствование комплексной терапии туберкулеза гортани для повышения эффективности лечения.

Для достижения поставленной цели решался ряд задач:

- изучено распространение туберкулеза гортани в различных климатогеографических зонах Карачаево–Черкесии.
- выявлены клинические особенности туберкулеза гортани и их взаимосвязь с формой туберкулеза легких.
- доказана эффективность применения наночастиц серебра в комбинированной терапии туберкулеза гортани в сравнении со стандартным противотуберкулезным лечением.
- показана эффективность комплексного медикаментозного и климатического лечения туберкулеза гортани в сравнении со стандартной химиотерапией.

Территория Карачаево-Черкесской республики была разделена на климатогеографические зоны, имеющие различные экологические характеристики.

В основу работы положены результаты комплексного клинико-лабораторного обследования 966 больных республиканского противотуберкулезного диспансера, получавших интенсивную фазу лечения и 47 больных противотуберкулезного санатория «Теберда», проходивших лечение в виде фазы продолжения.

Для изучения терапевтического эффекта препарата, содержащего наночастицы серебра, было проведено изучение 50 случаев заболеваний туберкулезом легких и гортани пациентами, получавшими интенсивную фазу лечения, которые были разделены на контрольную (K1; n=20) и основную (O1; n=30) группы по основным клиническим и рентгенологическим параметрам сопоставимым.

Для решения вопроса о целесообразности курортного лечения больных туберкулезом гортани в условиях противотуберкулезного санатория «Теберда», были обследованы 47 больных, получавших лечение по поводу туберкулеза гортани (основная группа; O2) в режиме фазы продолжения. Также в исследование были включены 32 больных туберкулезом гортани (контрольная группа; K2) противотуберкулезного диспансера, переведенных также на фазу продолжения.

Из 966(100%) обследованных больных туберкулезом органов дыхания, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере Карачаево-Черкесской республики, было выявлено 117 (12.1%) человек с туберкулезным поражением гортани.

Распространение туберкулеза гортани в климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии было различно. Наибольший удельный вес пациентов с данной патологией среди всех больных составили жители равнинно-степной зоны и г.Черкесска – 66,7%.

В этой зоне туберкулез гортани диагностировали в 2.2 чаще, чем в предгорной зоне, и 3.6 раз, чем в горной; заболеваемость (в пересчете на 1 год) составила 8.0 против 3.7 и 2,2 на 100 тыс. населения. Наиболее неблагоприятным в отношении данной патологии явилась равнинно-степная зона и г. Черкесск.

Диссеминированный туберкулез легких у пациентов с поражением гортани диагностировали в 61.6% наблюдений, в 2 раза реже - инфильтративный туберкулез (29,0%). Нами установлено, что стадия инфильтрации туберкулеза гортани встречается в 81.2% наблюдений, в то время, как стадия изъязвления только в 12.8%.

У 67 (57.3%) пациентов туберкулезом гортани специфический процесс локализовался в вестибулярном отделе гортани. Это были больные диссеминированной формой туберкулеза легких, что свидетельствовало о гематогенном пути инфицирования и связано с особенностями кровоснабжения вестибулярного отдела гортани. В острой фазе у этих больных преобладали гортанно-глоточные симптомы, преимущественно дисфагия.

Туберкулезное поражение голосовых складок выявлено у 44 (37.6%) пациентов инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких, что объясняется спутагенным путем распространения инфекции, когда обильное количество мокроты, выделяемой больными при данных формах легочного туберкулеза задерживается на голосовых складках. Клинически у этой группы больных жалобы сводились к нарушению голоса, к различно выраженным дисфониям.

Снижение удельного веса спутагенного пути поражения гортани при туберкулезе свидетельствовало о продолжении патоморфоза заболевания

У 6 пациентов (5.1%) гортань была изменена тотально, что говорило о возможном сочетании гематогенного и спутагенного путей поражения туберкулеза гортани.

С целью повышения эффективности лечения туберкулеза гортани провели исследование антибактериальной активности в отношении ЛУ микобактерий туберкулеза препаратов «Арговит-С», «Витаргол», являющихся растворами кластерного серебра и выявили оптимальную концентрацию наночастиц серебра для лечения данной патологии. В эксперименте *in vitro* установлен дозозависимый характер подавляющей активности наночастиц серебра в отношении ЛУ микобактерий туберкулеза.

Результаты исследования *in vitro* выявили бактерицидный эффект препарата «Арговит - С», в концентрации 3.3% в отношении клинических штаммов микобактерий туберкулеза с устойчивостью к низкой (1 мкг/ мл, n=48) и высокой (10 мкг/мл, n=50) концентрациям изониазида, что обосновало перспективу клинического использования наночастиц серебра в комбинированной химиотерапии туберкулеза, в том числе и с высокой степенью устойчивости возбудителя к основному противотуберкулезному препарату – изониазиду.

Далее мы провели клиническое исследование 50 больных туберкулезом легких и гортани. Больным основной группы (n=30) в составе комплексного лечения туберкулеза легких и гортани провели ингаляционное введение препарата, содержащего наночастицы серебра в концентрации 3.3% в течение 2 месяцев.

Из 28 (56.0%) больных, у которых регистрировали дисфонию различной степени, восстановление голосовой функции отмечено статистически достоверно у 10 (58.8 %) пациентов основной группы наблюдения, через неделю, после начала терапии, против 2 (18.2%) в контрольной группе. На втором месяце лечения восстановление голосовой функции было зафиксировано у 16 (94,1%) больных, и лишь у 7 (63.6%) пациентов контрольной группы.

Включение препаратов наносеребра в виде ингаляций в схему комплексного лечения туберкулеза гортани позволило более быстро по сравнению с контрольной группой, купировать болевой синдром.

Так, у больных, получавших ингаляции с наночастицами серебра, интенсивность боли по четырехбалльной вербальной шкале на 7 сутки после начала лечения, была лишь несколько ниже, чем в контрольной группе больных. В процессе лечения эта разница стала более значимой, через 2 месяца в основной группе отсутствие болевого синдрома зарегистрировали у 90.0% пациентов, против 53.8% больных контрольной группы.

У пациентов основной группы (О1) также удалось добиться лучшей динамики видеоларингоскопической картины

У всех больных, получавших лечение препаратом, содержащим наночастицы серебра, на фоне химиотерапии наблюдали положительную динамику на 2 месяце лечения в виде рассасывания инфильтратов и рубцевания язв, в то время как в контрольной группе у 30.0% больных она отсутствовала.

Комплексная терапия, проведенная с учетом данных лекарственной чувствительности, в сочетании с ингаляционным введением препарата, содержащего наночастицы серебра способствовала более быстрой конверсии МБТ, так бактериовыделение прекратилось через 30 дней у 18 (72.0%) пациентов основной группы и у 6 (35.3%) контрольной группы. Спустя 2 месяца терапии негитивацию мокроты зарегистрировали у 23 (92.0%) больных основной группы и у 11 (64.7%), получивших только противотуберкулезную терапию.

Положительные результаты проведенных исследований свидетельствовали о более высокой терапевтической эффективности препарата, содержащего наночастицы серебра «Арговит-С» в концентрации 3.3 % при лечении туберкулеза гортани в сравнении со стандартной противотуберкулезной терапией, что проявилось в более быстром восстановлении голосовой функции, рассасывании инфильтративных изменений гортани, рубцевании язвенных ее поражений, уменьшении сроков бактериовыделения больными.

Таким образом, применение препарата, содержащего наночастицы серебра, «Арговит-С» при туберкулезе гортани привело к более быстрому

восстановлению клинико-бактериологических показателей и может быть рекомендовано в качестве местной терапии данной патологии.

Загрязнение воздуха является одним из главных факторов риска для здоровья человека, связанных с окружающей средой, которое резко ухудшает санитарные условия жизни населения. Было изучено химическое загрязнение воздушной среды и заболеваемость болезнями органов дыхания населения на основании Государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике за последние 8 лет.

Нами проведено исследование для решения вопроса о целесообразности курортного лечения больных туберкулезом гортани в условиях горного курорта Теберда. В период исследования, все больные, получали противотуберкулезную терапию в режиме фазы продолжения; основная группа (О2, n=47) – в условиях санатория «Теберда», контрольная (К2, n=32) – в противотуберкулезном диспансере, в режиме дневного стационара, период наблюдения составил 2 месяца.

Лечение больных в санатории проводилось комплексно и включало санаторно-курортный режим, диетическое питание (диета № 11 по схеме института питания АМН РФ), лечебную физкультуру, антибактериальную терапию в виде перорального применения, инъекций, ингаляций.

Анализ клинической симптоматики, до и после лечения, у пациентов основной и контрольной групп показал отчетливую тенденцию к снижению жалоб больных, получающих лечение в условиях горного курорта «Теберда».

Всем больным основной (О2) и контрольной (К2) групп провели регистрацию видеоларингоскопической картины до и после лечения.

Восстановление видеоларингоскопической картины было зафиксировано только у пациентов, имевших инфильтративные изменения и застойную отечность в области черпаловидных хрящей, так, ко 2 месяцу лечения, у 16 (34.0%) больных основной группы эти изменения не визуализировались, против 1 (3.1%) в контрольной группе.

Рентгенологическую динамику в виде продолжающегося значительного рассасывания, уплотнения и рубцевания процесса в легких в большей или меньшей степени за период санаторно-курортного лечения отметили у 30 больных (63.8%), против 9 (28.1%) пациентов контрольной группы.

В результате исследования установлено, что проведение фазы продолжения в условиях горного курорта «Теберда» позволило добиться более эффективного лечения, в виде снижения клинической симптоматики, положительной динамики рентгенологической и видеоларингоскопической картин.

Положительные свойства санаторно-курортного лечения в условиях горного курорта «Теберда» следует использовать по соответствующим показаниям в качестве мощного терапевтического фактора при гортанно-легочном туберкулезе. Курортное лечение не только оказывает благоприятное влияние на общее состояние туберкулезных больных, но и гортань, пораженная туберкулезом, также подвергается целебному воздействию климата.

ВЫВОДЫ

1. В структуре распространения туберкулеза в Карачаево-Черкесской республике за 2011- 2015 годы, удельный вес пациентов с поражением гортани составил 12.1 % от общего числа больных туберкулезом, состоящих на учете в республиканском противотуберкулезном диспансере. Распространение туберкулеза гортани неравномерно в разных климатогеографических зонах. На первом месте по распространению стоит равнинно-степная зона – 66.7 %. На втором месте находится предгорная зона – 22.2%. На последнем месте по распространению туберкулеза гортани стоит горная зона и составляет 11.1%.
2. Удельный вес больных с поражением гортани на фоне диссеминированного туберкулеза легких составляет 61,6%, при этом специфический процесс гортани локализуется преимущественно в вестибулярном отделе; в клинической симптоматике преобладают гортанно-глоточные симптомы, в большей степени дисфагия. Пациенты с инфильтративным и фибринозно-кавернозным туберкулезом характеризуются преимущественным поражением отдела голосовых складок; в клинической картине преобладает дисфония.
3. Комплексная терапия туберкулеза гортани с использованием препарата, содержащего наночастицы серебра, «Арговита-С» в концентрации 3.3% способствует улучшению результатов лечения по основным клиническим, бактериологическим показателям, динамики видеоэндоскопической картины гортани.
4. Проведение химиотерапии (фазы продолжения) больным туберкулезом гортани в условиях санатория «Теберда» позволяет добиться улучшения результатов лечения в сравнении со стандартными режимами лечения в условиях противотуберкулезного диспансера.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Высокий уровень распространения туберкулеза гортани в равнинно-степной зоне, где наиболее развита промышленность диктует необходимость осмотра оториноларингологами пациентов с туберкулезом легких, с целью своевременного выявления данной патологии.

2. Врачи–оториноларингологи должны иметь настороженность в отношении туберкулеза гортани при наличии жалоб больных на дисфонию и дисфагию, они часто обращаются впервые за помощью не к фтизиатру, а к оториноларингологу, в связи с преобладанием гортанно-глоточных симптомов болезни над легочными.

3. Для местной терапии туберкулеза гортани рекомендовано ингаляционное введение препарата «Арговит-С» в концентрации 3.3%, ежедневно, 2 раза в день, по 10 минут, 2 месяца на фоне противотуберкулезной терапии, с учетом данных лекарственной чувствительности МБТ.

4. Больным туберкулезом гортани целесообразно проведение фазы продолжения в условиях противотуберкулезного санатория «Теберда», что повышает эффективность лечения.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

МБТ – микобактерия туберкулеза

КТ – компьютерная томография

ПЦР– полипептидно-цепная реакция

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЛЧ – лекарственно-чувствительный

ЛУ – лекарственно-устойчивый

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

КУМ – кислотоустойчивые микобактерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажмуратова, М. А. Течение эпидемического процесса туберкулезной инфекции в условиях загрязненности окружающей среды соединениями хрома: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.30 / Ажмуратова Мадина Асановна. – Алматы, 2010. – 23с.
2. Аксонева, В. А. Туберкулез у детей и подростков в России / В. А. Аксонева, Т. А. Севостьянова, Н. И. Клевно // Вопр. совр. педиатрии. - 2011. - № 3. – С. 7-11.
3. Амлаев, К. Р. К вопросу об изучении влияния некоторых социально-экономических факторов на здоровье / К. Р. Амлаев // Профилактикт. заболеваний и укрепл. здоровья. - 2007. - №5. – С. 8-11.
4. Арчакова Л. И. Совершенствование терапии на основе изучения иммуногенетических факторов в формировании туберкулеза легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л. И.Арчакова – М., 2009. – 39 с.
5. Арзамасцев, С. Я. Методы профилактики и лечения ЛОР-заболеваний / С.Я. Арзамасцев. – М.: Медицина, 1989. - С.41-44.
6. Бабияк, В. И. Клиническая оториноларингология: Руководство для врачей / В. И. Бабияк, Я. А. Накатис. – СПб.: Гиппократ, 2005 – 797 с.
7. Биоклиматический мониторинг и методика оценки климат. курортологического потенциала лечебно-оздоровительных местностей Северного Кавказа / Н. П. Поволоцкая, З. В. Картунова, А. П. Склад [и др.] // Состояние и охрана воздушного бассейна и водно-минеральных ресурсов курортно-рекреационных регионов: сб. докладов. - Кисловодск: ИФА «КАТОН», 2001. - С. 92-94.

8. Блинкова, О. В. Лишайники в экосистемах Тебердинского заповедника: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.05; 03.00.24 / Блинкова Ольга Валерьевна. – М., 2004.- 161с.
9. Блоцкий, А. А. Поражение ЛОР-органов при специфических заболеваниях / А. А. Блоцкий, С. А. Карпищенко. – М.: Медицина, 2012. - 168 с.
10. Бобров, В. М. Наблюдение туберкулезного среднего отита, осложненного парезом лицевого нерва, сенсоневральной тугоухостью и латентным зигоматитом / В. М. Бобров, Н. М. Коробейникова, С. Ю. Трифонов // Вестн. оторинолар. – 2010. - № 2. – С.70-72.
11. Бобров, В. М. Туберкулезные формы эпиглоттита / В.М. Бобров // Вестн. оторинолар. - 1999. - №4. - С.42-44.
12. Богадельникова, И. В. Туберкулез на пороге третьего тысячелетия / И. В. Богадельникова, М. И. Перельман // Врач. - 1997. - №7. - С. 2-6.
13. Бомаш, М. Я. Патология и терапия туберкулеза гортани / М. Я. Бомаш. - М.: Огиз, Ленинград.отд., 1934. - 110 с.
14. Брант, А. Л. Некоторые варианты новокаиновых блокад при лечении дисфагии у туберкулезных больных с поражением языка: автореф. дис. ...канд. мед. наук / А. Л. Брант. - Ялта, 1953. - 12 с.
15. Бурмистров, В. А. Биосеребро – здоровью добро! / В.А. Бурмистров, А. В. Бурмистров. - Новосибирск, 2014. - 140 с.
16. Бурмистров, В. А. Опыт практического применения препаратов кластерного серебра «Аргоника», «Арговит». Ответы на вопросы / В. А. Бурмистров, О. Г. Симонова // Сб. мат. научно - практ. конф. с международным участием. – Новосибирск, 2007. -Ч. 2. - С. 50-64.

17. Бурухина, Л. В. Туберкулез костей черепа, челюстно-лицевой области и гортани / Л. В. Бурухина, М. С. Ждакаев, Ж. Г. Тюрин // Проблемы туберкулеза и заболеваний легких. - 2006. - №12. - С. 3-9.
18. Быкова, В. П. Наблюдение туберкулезного ларингофарингита, диагностированного при биопсии / В. П. Быкова, Н. А. Антонова, А. О. Гробов // Арх. патологии. - 1991. - №2. - С. 65-67.
19. Быкова, В. П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В. П. Быкова // Рос. ринол. - 1999. - №1. - С. 5-9.
20. Быстрова, Е. М. Клиника и терапия подостро-прогрессирующих форм гематогенно-диссеминированного легочно-гортанного туберкулеза на Южном берегу Крыма: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. М. Быстрова. - М., 1955. - 12с.
21. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения №313. Качество атмосферного воздуха и здоровье / 2014. [http: // www.who. int./ mediacentre / factsheets / fs 313/. ru/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs_313/ru/).
22. Васильева, А. М. Туберкулез как медико-социальная проблема / А. М. Васильева // Медико-социальная медицина и реабилитация. - 2009. - №4. - С. 37-40.
23. Вишневская, Е. Б. Проблемы ПЦР-анализа олигобациллярных образцов тканей при внелегочном туберкулезе / Е. Б. Вишневская // Проблемы туберкулеза. – 2000. - №5. – С. 47-49.
24. Влияние сезонных факторов на частоту досрочного прекращения лечения больных туберкулезом / И. М. Сон, С. А. Стерликов, А. В. Дергачев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2016- №12.- С.20-25.
25. Вознесенский, А. Н. Туберкулез верхних дыхательных путей, трахеи, рта и пищевода / А. Н. Вознесенский. – М., 1948. - 380 с.

26. Вольфович, М. И. Хронический гнойный средний отит / М. И. Вольфович. - М., 1967. - 123 с.
27. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. А. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский [и др.]. - М.: Медицина, 2012. - 800 с.
28. Гусейнов, Г. К. Внегочный туберкулез / Г. К. Гусейнов // Проблемы туберкулеза. - 2009. - №7. - С.60-61.
29. Гюсан, А. О. Двусторонний туберкулезный средний отит, осложненный лабиринтной тугоухостью и парезом лицевого нерва с обеих сторон / А. О. Гюсан, Р. Х. Узденова // Вестн. оторинолар. – 2008. - №3. - С. 61-62.
30. Гюсан, А. О. Избранные клинические лекции по оториноларингологии / А. О. Гюсан. - М.: Мед. книга, 2014. - 264 с.
31. Гюсан, А. О. Клиническое наблюдение гематогенного туберкулеза гортани при диссеминированном туберкулезе легких / А.О. Гюсан, Р. Х. Узденова, Б. Б. Ураскулова // Сб. материалов конф. врачей Карачаево-Черкесской респ. с междунар. участием. - Черкесск, 2014. - С. 243 - 246.
32. Гюсан, А. О. Наблюдение больного с одновременным поражением гортани туберкулезом и раком / А. О. Гюсан, С. А. Гюсан // Вестн. оторинолар. - 2010. - №6. - С.76.
33. Гюсан, А. О. Трудности туберкулезного среднего отита / А. О. Гюсан // Современные наукоемкие технологии. - 2007. - №11 - С. 125-125.
34. Гюсан, А. О. Эпидемиология туберкулеза ЛОР органов в Карачаево-Черкесской республике / А. О. Гюсан // Рос. оторинолар. - 2008. - №6. - С. 22-25.

35. Дадамухамедов, А. Н. Диагностика, клиника и терапия туберкулеза среднего уха: дис. ... канд. мед. наук / Дадамухамедов Абдумалик Назырович. - М., 1963. - 192 с.
36. Дадамухамедов, А. Н. Отдаленные результаты оперативного вмешательства при туберкулезе среднего уха / А. Н. Дадамухамедов // Вестн. оторинолар. - 1971. - №1. - С. 42-46.
37. Действие наночастиц серебра на клетки дрожжей и кишечной палочки (E-coH) / Е. К. Баранова, А. А. Ревина, Л. И. Войно, В. И. Горбатюк [и др.] // Наночастицы в природе технологии их создания в приложении к биологическим системам: Материалы 1-го Российского научно-методолог. семинара. РАЕН. – Москва, 2003. - С.53-60.
38. Добромыльский, Ф. И. Что нужно знать о туберкулезе гортани / Ф. И. Добромыльский. - М.: МЕДГИЗ, 1961. - 31 с.
39. Добромыльский, Ф. И. Распознавание ранних форм туберкулеза верхних дыхательных путей / Ф. И. Добромыльский. - М.: МЕДГИЗ, 1958. - 89с.
40. Дорошенко, И. Т. Туберкулез гортани / И.Т. Дорошенко. - М., 1957. - 15 с.
41. Друзин, А. И. Пенитенциарная медицина на пути реформ / А. И. Друзин // Проблемы туберкулеза. - 2003. - №10. - С. 1-13.
42. Езерский, Р. Ф. Туберкулезное поражение среднего уха с генерализацией процесса у новорожденного ребенка / Р. Ф. Езерский, И. Н. Белых, Е. Н. Копылов // Вестн. оторинолар. - 1995. - №1. - С. 54-55.
43. Жангиреев, А. А. Лечение больных с впервые выявленным туберкулезом легких в режиме DOTS стратегии / Ш. Ш. Исмаилов, Э. М. Берикова // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №3. - С. 23-25.

44. Загдын, З. М. Коморбидность туберкулеза, алкоголизма и наркомании / З. М. Загдын, Н. А. Браженко, О. Н. Браженко // Пульмонология. - 2007. - №2. - С. 40-43.
45. Зафирова, В.Б. Оценка пациентами медицинской фтизиатрической помощи (результаты анкетирования) / В. Б. Зафирова, К. Р. Амлаев, О.Д. Баронова // Врач. – 2015. - №7. - С. 83-85.
46. Изучение мутагенного действия нанокompозита изониазида и наночастиц серебра / Б.С. Кибрик, И. М. Прохорова, Д. С. Песня [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №12. - С. 76-80.
47. Использование кластерного серебра в лечении ЛОР-заболеваний у детей / Н. А. Воронцова, П. П. Родионов, В. Г. Одегова [и др.] // Сб. мат. научно-практ. конф. с международным участием. - Новосибирск, 2007. - Ч.2. - с. 23-25.
48. Исследование мутагенного действия золотых наночастиц в микроядерном тесте / Д. С. Джумагазиева, Г. Н. Маслякова, Л. В. Сулейманова [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. – 2011. - №6. - С. 677- 680.
49. Кабанец, Н. Н. Сочетанный туберкулез гортани и легких / Н. Н. Кабанец, О. В. Филинюк, Ю. Н. Ахмедова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. -№7. - С. 60-61.
50. Калмантаева, О. В. Антибактериальное и иммуномодулирующее действие наночастиц серебра, углеродных нанотрубок на модели здоровых и инфицированных *Mycobacterium Tuberculosis* мышей: дис. ...канд. мед. наук: 03.00.03, 03.01.06 / Калмантаева Ольга Валериевна. - М., 2015. - 149 с.

51. Карасев, Г. Г. Социально - эпидемиологическая характеристика подростков - пациентов туберкулезного санатория: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.02.03, 14.01.16 / Карасев Геннадий Геннадиевич. - СПб., 2012. - 25с.
52. Кибрик, Б. С. Нанокompозит «isoniasidi +Ag» в лечении туберкулеза in vitro, in vivo / Б. С. Кибрик. - М. Ярославль: ЯрМедиагрупп, 2010. - 190 с.
53. Клиническая патология гортани. Руководство - атлас / Н. А. Дайхес, В. П. Быкова, А. Б. Пономарев [и др.] // - М.: Медицинское информационное агенство, 2009. - 160 с.
54. Клинические проявления и диагностика туберкулезного среднего отита / А. И. Крюков, Е. В. Гаров, А. Ю. Ивойлов [и др.] // Вестн. оторинолар. -2015. - №3. - С. 28-33.
55. Клинические особенности сочетанного течения туберкулеза дыхательных путей и соматической патологии / Н. В. Багишева, Н. В. Бекмухамбетова, О. Г. Иванова [и др.] // Материалы IV Петербургского форума оториноларингологов России. - СПб., 2015. - С.4-5.
56. Клинический случай первичного туберкулеза среднего уха в раннем детском возрасте / Е. В. Шабалдина, В. П. Тихонюк, Д. Р. Ахтямов [и др.] // Рос. оторинол. - 2011. - №5. - С. 223-225.
57. Комарова, Ж. Е. Изолированный туберкулез верхнечелюстной пазухи и решетчатого лабиринта / Ж. Е. Комарова, Ф. И. Чумаков // Вестн. оторинолар. – 2002. - №2. – С. 49-51.
58. Кораблев, В. Н. Модернизация организационно - экономической модели как основа повышения эффективности здравоохранения в современных условиях / В. Н. Кораблев. - Хабаровск: Изд-во ВГМ, 2011. - 275 с.

59. Корецкая, Н. М. Остропрогрессирующий туберкулез легких / Н. М. Корецкая // Врач. - 2010. - №7. - С. 76-79.
60. Корецкая, Н. М. Факторы риска развития туберкулеза, особенности его выявления и течения / Н. М. Корецкая // Проблемы туберкулеза. - 2002.- №6.- С. 7-9.
61. Костылева, Р. Н. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов коллоидного серебра / Р. Н. Костылева, В. А. Бурмистров // Серебро и висмут в медицине: Материалы научно - практ. конф., 25-26 февраля 2005. - Новосибирск, 2005. - С. 53-60.
62. Кочеткова, Е. Я. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX - начале XXI века / Е. Я. Кочеткова, И. М. Сон // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - №8. - С. 10-14.
63. Кошель, В. И. Хронические риносинуситы в регионе Юга России. Этиологические, патогенетические, эпидемиологические аспекты, комплексные методы профилактики и лечения: автореф. дис. ...д-ра мед. наук: 14. 00. 04 / Кошель Владимир Иванович. - Ставрополь, 1999. - 36с.
64. Лаврова, А. С. Диагностический алгоритм при атипичном течении воспаления в среднем ухе / А. С. Лаврова, Н. Г. Сидорова, Е. Е. Гарова // Вестн. оторинолар. - 2013. - №5. - С. 99-100.
65. Лозовская, М. Э. Пути оптимизации детско-подростковых туберкулезных санаториев / М.Э. Лозовская // Пробл. туберкулеза. - 2005. - №1. - С.23-26.
66. Лекарственная устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания / П.К. Яблонский, Б.И. Вишневский, Н.С. Соловьева [и др.] // Инфекция и иммунитет. - 2016. Т.6 - №2. - С.133-140.

67. Лечение больных с остеомиелитами и гнойными ранами с использованием микрохирургической техники и нанопрепаратов серебра / А. А. Ангельский, Т. В. Лаврикова, П. П. Родионов [и др.] // Сб. мат. научно - практ. конф. с междунар. участием. - Новосибирск, 2007. - Ч. 2. - С. 7-13.
68. Лозовская, М.Э. Особенности медико-социальной помощи детям старшего возраста в условиях туберкулезного санатория / М. Э. Лозовская, В. И. Орел, Г. Г. Карасев [и др.] // Рос. педиатр. журнал. 2016.-Т.19. - №2. - С. 92-96.
69. Личностные характеристики детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания, при наличии или отсутствии контакта с источником инфекции / Н. В. Золотова, А. А. Ахтямова, В. В. Стрельцов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2017. - №3. - С. 41-47.
70. Малявина, У. С. Профилактика ототоксического действия антибиотиков аминогликозидного ряда при лечении больных различными формами туберкулеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.04.04 / Малявина Ульяна Станиславовна - М., 2003. - 25 с.
71. Мамаев, И. А. Влияние экологических факторов на распространение туберкулеза: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.26 / Мамаев Ильяс Ахмедович. - М., 2005. - 212 с.
72. Маркарян, Е. В. Оценка контроля туберкулеза в Украине / Е. В. Маркарян // Провизор. - 2000. - №1. - С. 48.
73. Махмутов, И. Ф. Туберкулез среднего уха у больных с туберкулезом легких и плевры / И. Ф. Махмутов // Вестн. оторинолар. - 2003. - №2. - С. 34-35.

74. Махмутов, И. Ф. Туберкулез легких и среднего уха / И. Ф. Махмутов, А. Н. Галиуллин // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2003. - №12. - С. 10-11.
75. Мгалоблишвили, Г. Н. Туберкулез гортани, ошибочно принятый за рак / Г. Н. Мгалоблишвили // Журн. ушн., нос. и горл. бол. - 1988.- №6. - С. 57-58.
76. Медведев, С. Ю. Туберкулез в России / С. Ю. Медведев, М. И. Перельман // Туберкулез и вакцинопрофилактика. -2002. - №1.- С. 45-47.
77. Медико-социальные особенности впервые выявленных больных туберкулезом / А. О. Шомахов, В. М. Кибишев, И. К. Тхабисимова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2004. - №4. - С. 14-16.
78. Мещерякова, Н. И. Климатотерапия у пациентов с заболеваниями органов дыхания / Н.И. Мещерякова // Астма и аллергия. 2014 - №2.- С. 6-8.
79. Мишин, В. Ю. Контролируемая химиотерапия туберкулеза органов дыхания в современных условиях. Проблемы лекарственной устойчивости // В. Ю. Мишин, И. Э. Степанян // Рус. мед. журн. - 2000. - №12. - С. 496-509.
80. Молодцов, В. Г. Наблюдение внелегочного туберкулеза с поражением гортани и кишечника / В. Г. Молодцов, Л. А. Бирокова, А. В. Шипков // Вестн. оторинолар. - 2001.- №4. - С. 57.
81. Мордык, А. В. Социальные аспекты информированности по вопросам туберкулеза / А. В. Мордык, Л. В. Пузырева, Г. Н. Жернакова // Дальневосточн. журн. инфекцион. патол. - 2012. - №21. - С. 163-167.
82. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях / В. А. Цинзерлинг, В. В. Свистунов, В. Е. Карев [и др.] // Арх. патологии. - 2015. - №3.- С. 3-9.

83. Мосин, О. В. Бактерицидные свойства наночастиц коллоидного серебра // Нанотехнологии. Экология. Производство. - 2013.- №6.- С. 54-59.
84. Мосин, О. В. Коллоидное серебро в бионанотехнологии / О. В. Мосин, И. И. Игнатов // Биотехносфера. - 2012.- №5.- С. 49-55.
85. Москаленко, В. Ф. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за 10 років / В. Ф. Москаленко, Ю. І. Фещенко // Укр. пульмон. журн. - 2001. - №1. - С. 5-8.
86. Мусалова, Н. М. Клинико - иммунологические особенности хронических средних отитов у больных туберкулезом легких: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.04 / Мусалова Наида Магомедовна. - М., 2008. - 22 с.
87. Мусалова, Н. М. Частота выявления хронического отита у больных туберкулезом легких / Н. М. Мусалова, Х. Ш. Давудов, М. А. Мокроносова // Рос. оторинолар. - 2007. - №2 - С. 65-71.
88. Наблюдение туберкулезного стеноза гортани / А. В. Инкина, В. Г. Зенгер, З. М. Ашуров [и др.] // Вестн. оторинолар. - 2008. - №3. - С. 69-70.
89. Некоторые особенности клинического течения туберкулеза органов дыхания и сопутствующей соматической патологии / Н. В. Бекмухамбетова, О. Г. Иванова, А. В. Мордык [и др.] // Омский научный вестн. - 2014. - №2(134). - С.8-10.
90. Нестерова, Л. А. Изменение показателей активности воспаления при туберкулезе гортани: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Нестерова Лариса Аркадьевна. - М., 1999. - 23 с.
91. Новожилова, И. А. Случай вторичного туберкулезного глоссита / И. А. Новожилова // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №8. - С. 52.

92. Новые подходы к лечению больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием наночастиц серебра / Б. С. Кибрик, А. В. Павлов, А. В. Захаров [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2011. - №11. - С. 37-41.
93. Ноздрачева, Е. В. Синергическое влияние социальных и экологических факторов на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу / Е.В. Ноздрачева // Вестн. Брянского гос. ун-та. - 2010. - №4. - С. 204-206.
94. Носальская, Т. Н. Современные аспекты лечения туберкулеза легких / Т. Н. Носальская, Я. Ю. Романова // Провизор. - 2009. - №5. - С. 11-13.
95. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике. Государственные доклады за 1992 - 2013 годы.
96. Обзор методов биоиндикации и биотестирования для оценки состояния окружающей среды / А.С. Еремеева, М.И. Донченко, В.С. Бучельников [и др.] // Молодой ученый. - 2015. - №11. - С.537-540.
97. Окулов, В.О. Стробоскопия в диагностике туберкулеза гортани / В. О. Окулов // Вестн. оторинолар. - 1950. - №2.- С. 58-61.
98. Ольшанский, В. О. Клиническая, рентгенологическая и морфологическая характеристика гортани у больных туберкулезом легких: автореф. дис. ...канд. мед. наук / В. О. Ольшанский. - М., 1961. - 13 с.
99. Павленко, М. Е. Взаимоотношения туберкулеза гортани и легких: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М.Е. Павленко. - М., 1949. - 12 с.
100. Пальчун, В. Т. Оториноларингология: Национальное руководство / В. Т. Пальчун. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008. - С. 811-817.

101. Павлова, М. В. Отдаленные результаты консервативного лечения туберкулем легких / М. В. Павлова, Р. В. Якупов, Н. В. Сапожникова [и др.] // Медицинский альянс. - 2017. - №1. - С. 50 - 51.
102. Павлова, М. В. Этиопатогенетическая терапия больных органов дыхания подростков с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза / М. В. Павлова, Л. А. Скворцова, М. Н. Кондакова [и др.] // Проблемы туберкулеза. - 2004. - №1.- С.24 - 26.
103. Павлова, М. В. Особенности течения и лечения туберкулеза органов дыхания у подростков в современных эпидемиологических условиях: автореф. дис. ...докт. мед. наук. / М.В. Павлова. - М., 2000. - С. 32.
104. Патоморфоз туберкулеза и пути повышения эффективности лечения / Г. Б. Соколова, А. И. Куничан, И. П. Соловьева [и др.] // Врач. - 1997. - №9. - С. 32-33.
105. Первичный туберкулез глоточного лимфаденоидного аппарата / В.П. Нечипоренко, В. И. Лозицкая, В. И. Зак, [и др] // Журн. Ушн., нос. и горл. бол.- 1993. - №1.- С. 34-39.
106. Перельман, М. И. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза / М. И. Перельман, Ю. Н. Хомяков, В. И. Киселев // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №5 - С. 5-7.
107. Перельман, М. И. Туберкулез / М. И. Перельман, В. А. Корякин, Н. М. Протопопова. –М.: Медицина, 1990. - 303 с.
108. Перельман, М. И. Фтизиатрия / М. И. Перельман, В.А. Корякин. - М.: Медицина, 2004. - С. 21-40.
109. Перельман, М. И. Ситуация с туберкулезом в России и выполнение федеральной программы по борьбе с ним / М.И. Перельман // Проблемы туберкулеза. - 2001. - №8. - С. 8-9.

110. Перспективы использования препарата, содержащего наночастицы серебра, для эмпирической терапии ЛОР-инфекций, вызванных *S. Aureus* / К. М. Фидарова, Ф. В. Семенов, С. А. Бабичев [и др.] // Рос. оторинолар. - 2015. - №5. - С. 127-129.
111. Пискунов, Г. З. К вопросу о неспецифических заболеваниях ЛОР органов у больных туберкулезом / Г.З. Пискунов // Проблемы туберкулеза. - 1973. - №12. - С. 15-27.
112. Поражение среднего и внутреннего уха у больного костным туберкулезом / Ш. М. Исмагилов, Э. Р. Галиаскарова, О. В. Морозова [и др.] // Актуальные вопросы оторинол.: мат. респ. научно-практ. конф. оторинолар. - Казань, 2000. - С. 181-184.
113. Призانت, М. Г. Алкоголизация и невротомия верхнего гортанного нерва при туберкулезных дисфагиях / М. Г. Призانت // Вестн. оторинолар. - 1950. - №2. - С. 61-63.
114. Приймак, А. А. Туберкулез и миграция / А. А. Приймак // Туберкулез и экология. - 1994. - №1. - С. 4-6.
115. Применение препаратов серебра в медицине / Е. М. Блажитко, В. А. Бурмистров, А. П. Колесников [и др.] // Серебро в медицине. - Новосибирск: Наука-центр, 2004. - С.56-58.
116. Пунга, В. В. Тенденция в эпидемиологии туберкулеза в Ивановской области, меры по ее стабилизации / В.В. Пунга // Проблемы туберкулеза. - 1997. №1. - С. 8-10.
117. Пятночка, И. Т. Туберкулез среднего уха / И. Т. Пятночка // Проблемы туберкулеза. - 1987. - №11. - С. 73-74.
118. Савенкова, М. С. Летальный исход у ребенка с туберкулезом гортани / М. С. Савенкова, Е. Е. Голубцова, Т. П. Легкова // Вестн. оторинолар. - 2001. - №2. - С. 52-53.

119. Савченко, В.М. Климатотерапия при болезнях органов дыхания на курортах Крыма: история и современное состояние / В.М. Савченко // Курортная медицина. - 2016. - №1. - С. 105-113.
120. Сазыкин, В. Л. Комплексная оценка эпидемической ситуации по туберкулезу в России / В. Л. Сазыкин, И. М. Сон // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2006. - №10. - С. 65-69.
121. Самсонова, М. В. Наномедицина: Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, вопросы безопасности / М. Н. Самсонова // Пульмонология. - 2008. - №5. - С. 5-13.
122. Сельцовский, П. П. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Москве в конце XX - начале XXI века / П. П. Сельцовский, Е. Я. Кочеткова, И. М. Сон // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2005. - №7. - С. 10-12.
123. Сибуль, С. Ф. О туберкулезной этиологии хронического отита: автореф. дис. ...канд. мед. наук / С. Ф. Сибуль. - Тарту, 1959. - 27 с.
124. Сидорина, Н. Г. Клинический случай туберкулезного поражения среднего уха / Н. Г. Сидорина, А. С. Лаврова // Постдипломное образование в оториноларингологии. - 2013. - №4. - С. 22-26.
125. Скачкова, Е. И. Оценка социальной дезадаптации как фактора риска развития туберкулеза [Электронный ресурс] / Е. И. Скачкова, Д. А. Кучерявая // Социальные аспекты здоровья населения. - 2008. - №6. - Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/63/30/lang.ru>
126. Случай ранней диагностики туберкулезного среднего отита /А. С. Лаврова, Е. Е. Гарова, П. А. Сударев [и др.] // Сб. ст. молодых специалистов Департамента здравоохранения г. Москвы. - Вып.1. - М., 2013. - С. 11-16.

127. Современные проблемы борьбы с туберкулезом / Л. В. Бурухина, В. В. Рейхардт, В.Ю. Цап [и др.] // Мат. межрегион. науч. - практ. конф., посв. 40 - летию кафедры туберкулеза ПГМА. – Пермь. - 2004. - С. 53-40.
128. Соколова, Г. Б. Современный режим химиотерапии туберкулеза / Г. Б. Соколова // Врач. - 2001. - №2. - С. 15-19.
129. Соловьева, И. П. Туберкулез как внутрибольничная инфекция / И. П. Соловьева // Врач. - 2000. - №4. - С. 32-33.
130. Сравнительное изучение эффективности разных методов диагностики туберкулеза / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова, Е. С. Переселенцева [и др.] // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №2. - С. 43-44.
131. Стародубов, В. И. Туберкулез в России. Проблемы и пути их решения / В. И. Стародубов, М. И. Перельман, С.Е. Борисов // БЦЖ. - №3. - 1999. - С. 8-10.
132. Стаханов, В. А. Возбудитель туберкулеза: свойства, методы обнаружения / В. А. Стаханов, М. И. Борисова // Врач. - 2001. - №2. - С. 31-32.
133. Степанова, Ю. Е. Первичный туберкулез гортани / Ю.Е. Степанова, Е. Е. Корень, Т. С. Готовяхина // Рос. оторинолар. - 2017. -№2. - С.76-82.
134. Степанова, Ю. Е. Современные методы диагностики заболеваний гортани / Ю. Е. Степанова // Доктор.ру - 2009. - №5. - С. 31-34.
135. Струков, А. И. Патологическая анатомия туберкулеза / А.И. Струков // Многотомное руководство по туберкулезу. - М., 1959. - Т. I. - С. 255-363.
136. Тарасов, В. А. Принципы качественной и количественной оценки генетической опасности химических веществ / В. А. Тарасов // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. Новые подходы к оценке риска для здоровья. - СПб., 1998. - С. 15-30.

137. Ташбаев, Н. А. Туберкулез среднего уха / Н. А. Ташбаев // Патология респираторного тракта: материалы II-нац. конгр. ринологов Казахстана и международной конф. молодых оториноларингологов. -Астана-Шымкент, 2005. - С. 202 - 205.
138. Тлеубергенов, Е. Т. Сочетанное поражение туберкулезом миндалин и среднего уха / Е. Т. Тлеубергенов, Л. П. Викторова, Р. К. Нуракаева // Проблемы туберкулеза. – 1990. - №3. - С. 66- 67.
139. Толстых, А. С. Туберкулез ЛОР органов: актуальные вопросы организации диагностики и лечения / А.С. Толстых // Туберкулез и болезни легких. 2015.- №6.-С. 156-157.
140. Туберкулез в Москве (эпидемиологическая ситуация) / В. И. Литвинов, П. П. Сельцовский, Н. Ф. Плавунов [и др.] // IV съезд Медицинской ассоциации фтизиатров: тез. докл. - М., 1999. - С. 28.
141. Туберкулез верхних дыхательных путей / В. Р. Деменков, А. Д. Дюльгер, К. Ф. Ягудин [и др.] // IX - съезд оториноларингологов Украины: тез. докл. - Киев, 2000. - С. 40.
142. Туберкулез глоточной миндалины у ребенка / Б.М. Ариель, Р. А. Насыров, Н. А. Байбурина, Р. Е. Плечиков [и др.] // Архив Патологии. - 2012. - №6. - С. 34-37.
143. Узденова, А. И. Применение климатотерапии у больных туберкулезом / А. И. Узденова // Современная наука: теоретический и практический взгляд. - Мат. научно-практ. конф. - Челябинск. 2015.- С.186-189.
144. Фрейдович, А. И. Интенсивное комбинированное лечение туберкулеза / А. И. Фрейдович. - М.: Медпрактика, 2001. - 94 с.

145. Фридкин, М. М. Лечение туберкулеза гортани новокаиновой «Блок-повязкой»: автореф. дис. ...канд. мед. наук / М. М. Фридкин. - Харьков, 1952. - 13 с.
146. Хаитов, Р. М. Экологическая иммунология / Б. В. Пимегин, Х. И. Истамов. - М.: Издательство ВНИРО, 1975. - 220 с.
147. Хоменко, А. Г. Туберкулез как международная и национальная проблема / А. Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. - 1994.- №2. - С. 2-4.
148. Хоменко, А. Г. Современная химиотерапия туберкулеза / А. Г. Хоменко // Клин. фармаколог. терапия. - 1998. - №4. - С. 16-20.
149. Хоменко, А. Г. Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции / А. Г. Хоменко // Проблемы туберкулеза. - 1997. - №1 - С. 4-6.
150. Хоменко, А. Г. Туберкулез вчера, сегодня и завтра / А.Г. Хоменко // Съезд научно-мед. конф. фтизиатров. Резюме. - Екатеринбург, 1997. - С. 5-7.
151. Чичановский, В. А. Клинико-иммунологический анализ нейросенсорной тугоухости при впервые выявленном и нелеченном туберкулезе: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.13 / Чичановский Валерий Александрович. - М., 2005. - 23 с.
152. Чумаков, Ф. И. Туберкулез гортани / Ф. И. Чумаков // Врач. - 2000. - №8. - С. 29-30.
153. Чумаков, Ф. И. Изменение ЛОР-органов при некоторых неинфекционных заболеваниях / Ф.И. Чумаков, А.Н. Иконникова // Рос. мед. журн.- 1996. №4.- С. 33-36.

154. Чумаков, Ф. И. Изолированный туберкулез глоточной и небной миндалин у ребенка / Ф. И. Чумаков, Н. В. Герасименко // Вестн. оторинолар. - 2000. - №2. - С. 58.
155. Чумаков, Ф. И. Клиническая и патоморфологическая характеристика туберкулеза гортани у больных, леченных стрептомицином, ПАСК и фтивазидом: автореф. дис. ...канд. мед. наук / Ф.И. Чумаков. - М., 1957. - 17 с.
156. Чумаков, Ф. И. ЛОР-органы и туберкулез / Ф. И. Чумаков, О. В. Дерюгина. - М.: Медицина, 2004. - 160 с.
157. Чумаков, Ф. И. Об особенностях туберкулеза гортани / Ф. И. Чумаков, М. А. Лукьянова // Вестн. оторинол. - 1999. - №6. - С. 40-42.
158. Чумаков, Ф. И. Первичный туберкулез небной миндалины / Ф. И. Чумаков, М. А. Лукьянова // Проблемы туберкулеза. - 1997. - №3. - С. 60-61.
159. Чумаков, Ф. И. Туберкулез височной кости, среднего и внутреннего уха / Ф. И. Чумаков, И. Ф. Чумаков // Проблемы туберкулеза. - 1994. - №6. - С. 51-53.
160. Чумаков, Ф. И. Туберкулез гортани / Ф. И. Чумаков // Вестн. оторинолар. - 2001. - №4. - С. 63-65.
161. Чумаков, Ф. И. Туберкулез гортани в настоящее время / Ф. И. Чумаков, М. А. Лукьянова // Проблемы туберкулеза. -1989. - №4.- С. 58-60.
162. Чумаков, Ф. И. Туберкулез полости рта и гортани у больного, излеченного от рака гортани / Ф. И. Чумаков, М. А. Лукьянова, В. М. Сорокин // Журн. ушн., нос. и горл. бол. - 1983. - №5. - С. 84-85.

163. Чумаков, Ф.И. О патоморфозе туберкулеза гортани (по данным личных 50-летних наблюдений) / Ф. И. Чумаков, М.А. Лукьянова // Проблемы туберкулеза. - 1999. - №4. - С. 39-40.
164. Шевченко, Ю. Л. Борьба с туберкулезом в России на пороге XX века / Ю. Л. Шевченко // Проблемы туберкулеза. - 2000. - №3. - С. 2-6.
165. Шилова, М. В. Особенности течения эпидемического процесса туберкулеза в России в настоящее время / М. В. Шилова, И. М. Сон // IV съезд Медицинской ассоциации фтизиатров: тез. докл. - М., 1999. - С.48-62.
166. Шилова, М. В. Туберкулез в России в 2001 году / М. В. Шилова. - М., 2002. - С. 68.
167. Шилова, М. В. Туберкулез в России в конце XX века / М. В. Шилова // Проблемы туберкулеза. - 2001 -№5.- С. 8-13.
168. Шилова, М. В. Туберкулез у подростков в России / М. В. Шилова, Л. В. Лебедева // Рос. педиатр. журн. - 2010. - №3. -С. 4-10.
169. Шилова, М. В. Эпидемиология туберкулеза в России / М. В. Шилова // Туберкулез и экология. - 1995. - №3. - С. 8-10.
170. Шогенцукова, Е. А. Некоторые показатели функционального состояния внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой и эффективность их лечения в высокогорных условиях Приэльбрусья: дис. ... канд.мед.наук: 00.05 / Шогенцукова Елена Алиевна. - Нальчик, 1972. - 178 с.
171. Экспериментальное обоснование преодоления резистентности возбудителя туберкулеза нанокompозитом изониазида и наночастиц серебра / Б. С. Кибрик, А. В. Павлов, А. В. Захаров [и др.] // Эксперимент. и клин. фармакология. - 2011. - №4. - С. 24-26.

172. Эпидемическая ситуация и особенности эндемии туберкулеза в Москве / В. И. Литвинов, П. П. Сельцовский, Е. Я. Кочеткова [и др.] // Материалы VII российского съезда фтизиатров. - М.: Изд. БИНОКОМ. - 2003. - С. 20.
173. Эркенова, З. Т. Влияние климата Теберды на некоторые показатели функции внешнего дыхания больных с atopической астмой средней тяжести / З. Т. Эркенова, Х. Л. Болатчиев, Л. Х. Болатчиева // Сб. тр. 10 Междунар. Конгр. «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». - Казань, 2009. - С. 108.
174. Яблонский, П. К. Фтизиатрия. Национальное руководство / П.К. Яблонский. – М.: ГЭОТАР –Медиа, 2016. - 240с.
175. Ярошенко, А. С. Научные основы вариантной климатотерапии больных хронической обструктивной болезнью легких: дис. ...канд. мед. наук: 14.03.11 / Ярошенко Александр Сергеевич. - М., 2013- 128с.
176. Achmuller, M. Tuberculous otitis media and mastoiditis in 2 children / M. Achmuller, I. Gassner // Padiatr. Padol., 1984. - №2. - P. 177.
177. Al-Serhani, A. M. Pharyngeal tuberculosis / A. M. Al-Serhani, K. Al-Marzou // Am. J. Otolaryng. - 2001. - №4. - P.236-240.
178. Auerbach, O. Laryngeal tuberculosis / O. Auerbach // Arch. Otolaryngol. - 1946. - P. 191- 201.
179. Barberrio, A. Standardization of bulb and root sample sizes for the Allium test / A. Barberrio, J.C. Voltolini, M. L. S. Mello // Ecotoxicology. - 2011. - Vol. 20, № 4 - P.927-935.
180. Benwill, J.L. Laryngeal tuberculosis in the United States of America: a forgotten disease / J.L. Benwill, J.S. Sarria // Scandinv. J. infect. diseases - 2013. - Vol.46. -№4. - P. 241-249.

181. Chakravarti, A. Primery tuberculosis of tonsil and posterior oropharyngeal wall / A. Chakravarti, S. Pal, J. R. Sahni // Indian J. Tuberc. - 2008. - №1. - P.48-50.
182. Cherkaoui, A. Laryngeal tuberculosis / A. Cherkaoui, A. Oudidi, El Alami M. // J. Otolaryngeal. Head Neck Surg. -2010. -Vol.39. - №1. P.35-38.
183. Cleary, K. R. Mycobacterial diseases of head and neck: current perspective / K. R. Cleary, J. G. Batsakis // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 1995. - №1. - P. 830- 833.
184. Cotellet, S. Assessment of the genotoxicity of contaminated soil with the Allium / S.Cotellet, J. F. Masfaraud, J. Ferard // Vicia - micronucleus and Tradescantia - micronucleus assays. Mutat. Res. - 1999. - V. 426, № 2. - P.167-171.
185. Crovetto, La Torre M.A. Tuberculose media otitis: the case of history / M. A. Crovetto La Torre, M.A., Fis Melsio Baralla - Echaburu // J. Otorhinol. Esp. - 1996. №47. - P. 63-66.
186. Current clinical propensity of laryngeal tuberculosis: review of 60 cases / J. Y. Lim, K. M. Kim, E. C. Choi [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2006. - V. 263. - P.838 - 842.
187. Cytotoxicity and Genotoxicity of Silver Nanoparticles in Human Cells / P.V. AshaRani, G.Low Kah Mun, M.P. Hande [et al.] // ACS Nano. - 2009. - Vol. 3, № 2. - P.279-290.
188. Dysphonia and laryngeal tuberculosis: presentation of two cases and review of the literature / R. Rodrigues Barrientos, A. Rodrigues Blanco, J. L.Vidal Munoz [et al.] // Aten Primaria. Spanish. - 2002. - V. 30, №8. - P.530 - 532.
189. Esher, F. Es gibt noch Mittelohrberkulosen / F.Esher, A. Zimmermann // HNO. - 1980. - Bd 28. - H. 11. - S. 368-375.

190. Eskardt, J. Tuberculose Mastoiditis / J.Eskardt // HNO. - 1971. - Bd. 19. - H. 9. - S.284-285.
191. Farrugia, E. J. Tuberculose media otitis: the case of history / E. J. Farrugia, S. A. Raza, J. J. Phillips // Laryngol. Otol. - 1997. - №111. - P. 58-59.
192. Ghosh, M. Multi – walled carbon nanotubes (MWCNT): Induction of DNA damage in plant and mammalian cells / M. Ghosh, A. Chakraborty, M. Bandyopadhyay, A. Mukherjee // J. Hazard. Mater. -2011. - V. 197. - P. 327-336.
193. Godbersen, G.S. Reversible Innen ohrenschwerhörigkeit bei Mittelohr tuberkulose / Godbersen G.S., Rudert H. // HNO. -1984. - Bd 32. - H. 10. - S. 426-428.
194. Harbersohn, S. J. The treatment of laryngeal tuberculosis / S. J. Harbersohn // J. Laryngol. 1905. - № 20. - P.630 - 637.
195. Houghton, D. Laryngeal tuberculosis: an unsuspected danger / D. Houghton, J. D. C. Bennet, F. Rapado [et al.] // Brit. J. clin. Pract. - 1997. - V. 51. - №1. - P. 619-621.
196. Hunter, A. M. The changing of laryngeal tuberculosis / A. M. Hunter, J. W. Milar, A. J. Wightman // J. Laryngol Otol. - 1981. - V. 95. - P.393 - 398.
197. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis / Z. H. Yang, Y. Kong, F. Wilson [et al.] // Clin. Infect. dis. – 2004. - V. 38. - P.199 - 205.
198. In vitro biosynthesis and genotoxicity bioassay of silver nanoparticles using plants / K. K. Panda, V. M. Achary, R. Krishnaveni [et al.] // Toxicol. invitro. - 2011. - V. 25, № 5. - P. 1097-1105.
199. Jodlee, F. Tuberculosis. A global emergency / Jodlee F. // Brit. Med. J. - 1993. - V. 306. - №6886. - P. 237-243.

200. Kamio, T. Klinische Beobachtungen zur tuberkulösen Infektion des Mittelohres / T. Kamio, H. Iwasa // HNO. -1982. - V. 30, № 9. - P. 350 - 353.
201. Kant, S. Isolated Tonsil Tuberculosis / S. Kant, S. K. Verma // Lung India. -2008. - №25.- P. 163-164.
202. Kley, M. Zur Diagnose der Mittelohr tuberkulose / M. Kley // NHO. - 1984. - Bd 32. - H.10.- S.424-425.
203. Kozakiewicz, J. The rare case of primary isolated tuberculosis in a 19 year- old patien / J. Kozakiewicz, J. Gorczyca- Tarnowska // Otolaryngol. Pol. - 2006. - Vol.60. - № 4. - P. 607- 609.
204. Laryngeal tuberculosis: a review of 26 cases // C. C. Wang, C. C. Ling, C. P. Wang [et al.] // Otolaryngol. Head Neck Surg. - 2007. - V. 587. - P.582 - 588.
205. Laryngeal as manifested in the decades 1963-1983 // S. R. Thaller [et al.] 1987. - V. 97. - 848 – 85
206. Laryngeal disorder revealing unrecognized pulmonary tuberculosis / J. Margery, F. Grassin, S. Lecoules, Dot JM [et al.] // Rev. Pneumol. Clin. French. - 2004. - V. 60- №1. - P. 39- 40.
207. Laryngeal involvement in patients with active pulmonary tuberculosis / M. Topak, C. Oysu, K. Yelken [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2007. - P. 345.
208. Laryngeal tuberculosis: an often forgotten diagnosis / P. B. Rizzo [et al.] // Int. J. Infect. Dis. - 2003. - №7. - P.129 - 131.
209. Laryngeal tuberculosis: a report of 15 cases / S. Nishiike, M. Irifune, K. Doi [et al.] // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2002. - V. 111. - P.916-918.
210. Laryngo-pharyngeal tuberculosis /L. S. Sa, R. C. Meirelles, C. C. Atherino, [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. - 2007. Vol. 73. - №6. - P. 361- 364.

211. Levenson, M. J. Laryngeal tuberculosis: review of twenty cases / M. J. Levenson, C. Grimes, W.F. Robbett // *Laryngoscope*. - 1984. - V. 94, P. 1094-1097.
212. Lin, C. J. Laryngeal tuberculosis masquerading as carcinoma / C. J. Lin, B. H. Kang, H. W. Wang // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* - 2002. - V. 259, №10. - P.521-523.
213. Liu, S. The clinical characters of tuberculous otitis media / S. Liu, J. Shen // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. - 1999. - N10. - P. 450- 451.
214. Local substances regulating cochlear blood / K. Konichi, H. Jamane, Iguchi Hiroyoshi [et al.] // *Acta Otolaryngol.* - 1998. - Suppl. 538. - P. 244-249.
215. Munzel, M. A. Tympanoplasty and tuberculosis of the middle ear / M. A. Munzel // *Clin. otolaryngol.* - 1978. - V.3. - №3. - P. 311 - 313.
216. Nasopharyngeal tuberculosis: an unusual cause of nasal obstruction and snoring / G. Kuran, M. Sagit, C. Saka [et al.] // *B- ENT*. - 2008. - V.4. - №4. - P. 249- 251.
217. Nishiike, S. Seven cases of tuberculous otitis media / S. Nishiike, M. Irifune, T. Kubo // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaino*. - 2000. - № 12. - P. 63-71.
218. Plester, D. Clinical records. Middle ear tuberculosis / D. Plester, A. Pusalcar, E. Steinbach // *J. Laryng., Otol., Rhinol.* - 1980. - V.94. - №12. - P.1415-1421.
219. Primary tuberculosis of unilateral vocal cord: two case reports / S. L. Zhang, D.Y. Li, J. P Liang [et al.] // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2013. - Vol. 48. - №9. - P. 771-772.
220. Primary tuberculosis of the larynx / F. El Ayoubi, I. Chariba, S. Chariba, [et al.] // *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2014 - Vol. 131. - № 6. - P. 351-364.

221. Primary tuberculous otitis media / M. Benavides Gabernet, H. Morera Faet, V.Saiz [et al.] // Acta Otorrinolaringol. Esp. - 2005. - №3. - P. 255-258.
222. Ramadan, H. H. Laryngeal tuberculosis: presentation of 16 cases and review of the literature / H. H. Ramadan, A. E. Tarazi, F. M. Baroudy // J. Otolaryngol. - 1993. - V. 22, №1- P. 39-41.
223. Ramages, L. J. Aural tuberculosis: A series of 25 patients / L. J. Ramages, R. Getler // J. Laryng., Otol., Rhinol. - 1985. - V. 99, №11. - P. 1073-1080.
224. Rempt, E. Recommendations to otolaryngologists for patients with antituberculous chemotherapy / E. Rempt // Z. Erkr. Atmungsorgane. - 1981. - V. 156, №1. - P. 64- 67.
225. Rieder, H. L. Interventions for tuberculosis control and elimination / H.L.Rieder. - Paris: IUATLD, 2002. - 251 p.
226. Rupa, V. Laryngeal tuberculosis in the eighties – an Indian experience / V. Rupa, T. S. Blanu // J. Laryngol. Otol. - 1989. - V. 103. - P.864 - 868.
227. Sahoo, S. K. The present and future of nanotechnology in human health care / S. K. Sahoo, S. Parveen, J. J. Panda // Biology and Medicine. - 2007. - V.3, №2. -P.168-171.
228. Siddiqui, A. H. Validation of plant based bioassays for the toxicity testing of Indian waters / A. H. Siddiqui, S. Tabrez, M. Ahmad // Environ. Monit. Assess. - 2011. - V. 179. - P. 241- 253.
229. Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization and their antibacterial activity / A. Panacek, L. Kvitek, R. Prucek [et al.] // J. Phys. Chem. B. - 2006. - V.110. - №33. -P. 16248 - 16253.

230. Silver, S. Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds / S. Silver // *Fems Microbiol. Rev.*, 2003. - V.27. - P. 341-353.
231. Simon, H. U. High altitude climate therapy reduce speripheral blood T-lymphocyte activation eosinophilia and bronchial obstruction in children with housedust mite allergicasthma / H. U. Simon, M. Grotzer, W.H. Icolaizik // *Pediatr. Pulmonol.* - 1994.-V. 17, №15. - P.304 - 311.
232. Singh, K. Pseudo tumoral laryngeal tuberculosis / K. Singh, G. Kaur, TL Palmar // *Indian Pediatr.* - 2003. - V. 40, №1. - P.49-52.
233. Srirompotong, S. Nasopharyngeal tuberculosis: manifestations between 1991 and 2000 / S. Srirompotong, K. Yimptae, D. Jintakanon // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2004. - V. 131, №5. - P.762-764.
234. Sudhoff, H. Middle Ear Surgery / H. Sudhoff, H. Hildmann. - Berlin, Heidelberg:Verlag Springer, 2006. - S. 94.
235. The association of secondary tonsillar and laryngeal tuberculosis: a case report and literature review / Y. Sutbeyaz., H. Ucuncu, R. Murat Karasen [et al.] // *Auris, Nasus, Larinx.* - 2000. - V. 27, №7. - P. 371 - 374.
236. The bactericidal effect of silver nanoparticles / J. R. Morones, J. L. Elechiguerra, A. Camacho [et al.] // *Nanotechnology.* - 2005. - №16. - P. 2346 - 2353.
237. The growing burden of tuberculosis global trends and interaction with the HIV epidemic / E. L. Corbett, C. Watt, N. Walker [et al.] // *Arch. Int. Med.* - 2003. - V. 163. - P.1009-1021.
238. Theissing, G. Tuberkulose des Ohres. / G. Theissing, G. Kittel // *Hals-Nasen – Ohren – Heikunde in Praxis und Klinik.* - Stuttgart - New- York .- 1980. - Bd.6, Ohr 11.- S. 37.1 - 37.16.

239. Tuberculosis of the nasopharynx: clinicopathological features / J. Waldron, C. A. Van Hasselt, D. W. Skinner [et al.] // Clin. Otolaryngol. Allied. Sci. - 1992; 17P. 57-59.
240. Tuberculous otitis media: a clinical and radiologic analysis of 52 patients / Y. S. Cho, H. S. Lee, S. W. Kim [et al.] // Laryngoscope. – 2006. - №116. - P.921-927.
241. Tuberculous otitis media / C. M. Kirsch, J. H. Wehner, W. A. Jensen [et al.] // South Med J. - 1995. - №3. - P. 363-366.
242. Tuberculous otitis media. Report of 3 cases / J. J. Benito Gonzale, F. Benito Gonzalez, Santa Cruz Ruiz. [et al.] // An. Otorrinolaringol. Ibero Am. - 2003. - №1. - P. 47- 59.
243. Ungor, K. A datok a tbc-s fu"l – orr-gegeszeti megbetegedések statisztikájaheoz / K.Ungor // Fu"l- orr-gegegyogy. - 1974. - V. 20, №4. - P. 224-247.
244. Unusual Association of Secondary Tonsillar and Cerebral Tuberculosis / M. I. Adiego, J. Millan, J. Royo, [et al.] // J. Laryngol. Orolog. - 1994. - P. 348-349.
245. Use of a modified Allium tast with nanoTiO₂ / K. Klancnik, D. Drobne, J. Valant [et al.] // Ecotox. Environ. Saf. - 2011. - V. 74, № 1. - P. 85-92.
246. Verma A. Primary Tuberculosis of the Tongue / A. Verma, S. B. S. Mann, B. Randotra // Ear, Nose Throat J. - 1989. - №68. - P.719-720.
247. Windle – Taylor, P. C. Tuberculosis otitis media: a series of 22 patiens / P. C. Windle-Taylor, C. M. Bailey // Laryngoscope. - 1980. - V. 90, №10. - P. 1039 - 1044.

248. Woo, Kuing Moon. Laryngeal tuberculosis: CT Findings / Moon Kuing Woo, Moon Hee Han, Chang Hyun Kee // Amer. J. Roentgenol. - 1996. - V. 166.-№2. - P. 445-449.
249. Yaniv, E. Tuberculous otitis media. A clinical record / E.Yaniv // Laryngoscope. - 1987. - V. 97, №11. - P. 1303 - 1306.
250. Yaniv, E. Tuberculous otitis media: a clinical record / E.Yaniv // Laryngoscope. - 1987. - V. 97. -P. 1303 - 1306.
251. Yench, M. W. Laryngeal tuberculosis / M. W. Yench, R. Linfesty, A. Blackmon // Am. J. Otolaryngol. – 2000. - V. 21. - P.122-126.