

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

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Черкесск – 2017

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная гуманитарно-технологическая академия». Медицинский институт.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

**Гюсан Арсентий Оникович**

доктор медицинских наук

**Арчакова Людмила Ивановна**

**Официальные оппоненты:**

**Лавренова Галина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Лозовская Марина Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

**Ведущая организация:** ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.091.01 при ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9 и на сайте [www.lornii.ru](http://www.lornii.ru).

Автореферат размещен на сайте: <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

**Ученый секретарь диссертационного совета:**

доктор медицинских наук **Дроздова Марина Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** В связи с остающейся все 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 недо выявления больных этой категории в Российской Федерации (Чумаков Ф.И., 2004; Гюсан А.О., 2008; Гусейнов Г.К., 2009; Блоцкий А.А. и соавт., 2012; Kwon M., 2010; Tang I., 2010). Как правило, туберкулез гортани развивается на фоне легочного туберкулеза, являясь вторичным заболеванием, однако, встречаются случаи и первичного специфического поражения гортани (Степанова Ю.Е. и соавт., 2017; Kozakiewicz J., 2006; Zhang S.J., 2013; El Ayoubi F., 2014).

В последние годы исследователи начали проявлять все больший интерес к вопросам влияния экологических факторов на заболеваемость туберкулезом (Ноздрачева Е.В., 2010; Сон И.М., 2017). Однако, относительно мало внимания уделено распространению туберкулеза 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 (Золотова Н.В. и соавт., 2015; Васильева И.А. и соавт., 2016), однако, нарастание лекарственной

устойчивости возбудителя определяет тенденцию снижения эффективности лечения этой патологии (Яблонский П.К. и соавт., 2016).

Несмотря на появление новых эффективных методов лечения, современных лекарственных препаратов, для больных с заболеваниями дыхательных путей, остается актуальным своевременное проведение восстановительного лечения (Карасев Г.Г., 2010).

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 (Тарасов В.А., 1998; Кибрик Б.С., 2010, 2011, 2013; Джумагазиева Д.С., 2011; Cotelle S., 1999; Singh N., 2009; AshaRani P.V., 2009; Barberrio A., 2011; Ghosh M., 2011; Panda K.K., 2011; Siddigui A.H., 2011). 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 взаимосвязь ее 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 г. Черкесска.

### **Апробация работы и публикации**

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

### **Личный вклад автора**

Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором и включает обследование, лечение больных

туберкулезом гортани, статистическую обработку и анализ полученных данных.

### **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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

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

Период исследования с 2011 по 2015 годы. Возраст больных от 15 до 66 лет, большинство пациентов трудоспособного возраста до 40 лет.

Для изучения терапевтического эффекта препарата, содержащего наночастицы серебра, было проведено изучение 50 случаев заболеваний туберкулезом легких и гортани, проходящих интенсивную фазу лечения, которые были разделены на контрольную (К1; n=20) и основную (О1; 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, получающих лечение по поводу туберкулеза гортани (основная группа; О2) в режиме фазы продолжения. Также в исследование были включены 32 больных туберкулезом гортани (контрольная группа; К2) противотуберкулезного диспансера, переведенных на фазу продолжения.

Для выявления подавляющей активности и оптимальной концентрации наночастиц серебра в отношении микобактерии туберкулеза (МБТ) использовали: «Арговит-С» – препарат кластерного (высокодисперсного) серебра, стабилизированный полимером медицинского назначения – низкомолекулярным поливинилпирролидоном, выпускаемый в виде стабилизированного концентрированного 20% раствора (свидетельство о государственной регистрации № Ru.7799.003.E 001635.03.13) и «Витаргол», представляющий собой водный раствор кластерного серебра, являющийся разбавленным раствором «Арговита-С» (концентрация серебра 0.75– 0.85 мг/мл).

**Общеклинические методы исследования.** Всем больным проведена оценка клинической симптоматики и локальных проявлений болезни, гематологических показателей, рентгенологических данных. Бактериологическое исследование мокроты выполняли методом прямой бактериоскопии, посева мокроты и мазков из гортани проводили на плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финна-П. Лекарственную устойчивость МБТ определяли стандартным методом абсолютных концентраций.

Всем больным с подозрением на туберкулез гортани проводилось исследование для выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты МБТ методом полимеразной цепной реакции 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 лекарственной устойчивости 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).

**Специальные методы исследования.** Всем больным проводили видеоэндоскопическое исследование гортани до начала терапии, далее с



периодичностью 14 дней до конца лечения. Это позволило подробно увидеть прямое изображение гортани, увеличить и записать информацию об изменениях в органах и тканях, а также произвести забор образцов тканей для биопсии, при необходимости.

Рентгенографию гортани выполняли на рентгеновском аппарате PHILIPS MEDIO 50 CP, в стандартном боковом положении. Для проведения компьютерной томографии использовали двухсрезовый спиральный томограф «Somatom Emotion Duo» фирмы «Siemens».

С целью изучения 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.

Вербальная 4-балльная шкала использовалась для оценки динамики выраженности болевого синдрома, где 0 баллов – отсутствие боли, 1 балл – слабая боль, 2 балла – боль средней интенсивности, 3 балла – сильная боль.

Проведено экспериментальное *in vitro* исследование для выявления противотуберкулезной активности препаратов «Арговит-С» и «Витаргол», отличающихся концентрацией наночастиц серебра. Использовали 98 штаммов лекарственно-устойчивых 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. Уровень устойчивости ранее был определен методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна-Йенсена.

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.

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». Для изучения терапевтического эффекта препарата, содержащего наночастицы серебра, больным основной группы (О1), в составе комплексной терапии туберкулеза легких и гортани, проводили ингаляционное введение препарата «Арговит-С» производства ООО НЦП «Вектор-Вита», к 1 мл «Арговита-С», содержащего 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, два месяца. С целью ингаляционного введения препарата наносеребра «Арговит-С» использовали небулайзер «Омрон С28». Больные контрольной группы (К1) получали только противотуберкулезную терапию, в соответствии с данными лекарственной чувствительности МБТ.

В работе также использовали данные Росстата и Государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике.

*Статистическая обработка* проведена методами вариационной статистики с нахождением средней арифметической, среднего квадратического отклонения, ошибки средней арифметической, показателя достоверности (Р). Оценка достоверности различий между парными независимыми выборками проводилась с использованием t критерия. Различия считали достоверными при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 966 (100%) обследованных больных туберкулезом органов дыхания, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере Карачаево-Черкесской республики, у 117 (12.1%) выявили туберкулезное поражение гортани.

Исследование туберкулеза гортани в климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии выявило различия в его распространении (таблица 1).

Таблица 1–Распространение туберкулеза гортани в разных климатогеографических зонах Карачаево-Черкесии (период наблюдения 2011 – 2015 гг.)

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

Наибольший удельный вес пациентов с туберкулезом гортани среди всех больных составили жители равнинно-степной зоны – 66,7% (таблица 1).

В этой зоне туберкулез гортани диагностировали в 2.2 раза чаще, чем в предгорной зоне, и 3.6, 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 возможно, также способствует развитию воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, в том числе туберкулеза.

Таблица 2 –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
		95(81.2%)	22(18.8%)	117(100%)
<b>1.</b>	<b>Диссеминированная</b>	58 (49.6%)	14(12.0%)	72(61.6%)
<b>2.</b>	<b>Инфильтративная</b>	26 (22.2%)	8(6.8%)	34(29.0%)
<b>3.</b>	<b>Фиброзно-кавернозная</b>	11(9.4%)	-	11 (9.4%)

Диссеминированный туберкулез легких у пациентов с поражением гортани диагностировали в 61.6% наблюдений, в 2 раза реже – инфильтративный туберкулез (29,0%) (таблица 2). При видеофибрларингоскопическом исследовании установлено, что стадию

инфильтрации туберкулеза гортани встречали в 81.2% наблюдений, в то время, как стадию изъязвления только в 12.8%.

У больных диссеминированной формой туберкулеза легких с поражением гортани (61,6%; n=72) специфический процесс гортани локализовался преимущественно в вестибулярном отделе (57.3%; n=67); в клинической симптоматике преобладали гортанно-глоточные симптомы, в большей степени дисфагия (табл. 2, 3).

Таблица 3- 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
<b>Итого</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

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 (табл. 2, 3).

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

Таблица 4–Влияние препаратов «Арговит –С» и «Витаргол» на рост ЛУ МБТ *in vitro*

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	0	48/100.0	0	48
	10 мкг/мл	0	14/28.0	36/72.0	50
Витаргол 1/10	1 мкг/мл	0	25/52.1	23/47.9	48
	10 мкг/мл	0	0	50/100.0	50
Арговит–С 1.8 %	1 мкг/мл	48/100.0	0	0	48
	10 мкг /мл	24/48.0	26/52.0	0	50
Арговит-С 3.3%	1мкг/мл	48/100.0	0	0	48
	10мкг/мл	50/100.0	0	0	50

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 (таблица 4).

Таблица 5—Динамика голосовой функции

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

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 больных (18.2%) контрольной группы.

На втором месяце лечения восстановление голосовой функции фиксировали у 16 (94,1%) больных основной группы и лишь у 7 (63.6%) пациентов контрольной группы (таблица 5).

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

Таблица 6- 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 ( $p < 0.05$ )

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, но по мере введения препарата эта разница становилась более значимой, через 2 месяца в основной группе отсутствие болевого синдрома



регистрировали у 90.0% пациентов, против 53.8% больных контрольной группы (таблица 6).

Таблица 7 – Динамика видеоларингоскопической картины

Динамика ларингоскопической картины	7 дней		14 дней		1 месяц		2 месяца	
	O1	K1	O1	K1	O1	K1	O1	K1
<b>Рассасывание инфильтрата</b>	14*	4*	18*	9*	22	12	24*	12*
<b>%</b>	46.7	20.0	60.0	45.0	73.4	60.0	80.0	60.0
<b>Рубцевание язвы</b>	-	-	-	-	4	1	6*	2*
<b>%</b>	-	-	-	-	13.3	5.0	20.0	10.0
<b>Отсутствие динамики</b>	16*	16*	12	11	4*	7*	-	6*
<b>%</b>	53.3	80.0	40.0	55.0	13.3	35.0	-	30.0

Примечание: O1 - больные основной группы (n=30); K1 - больные контрольной группы (n=20); \* - различия значимы (p < 0.05)

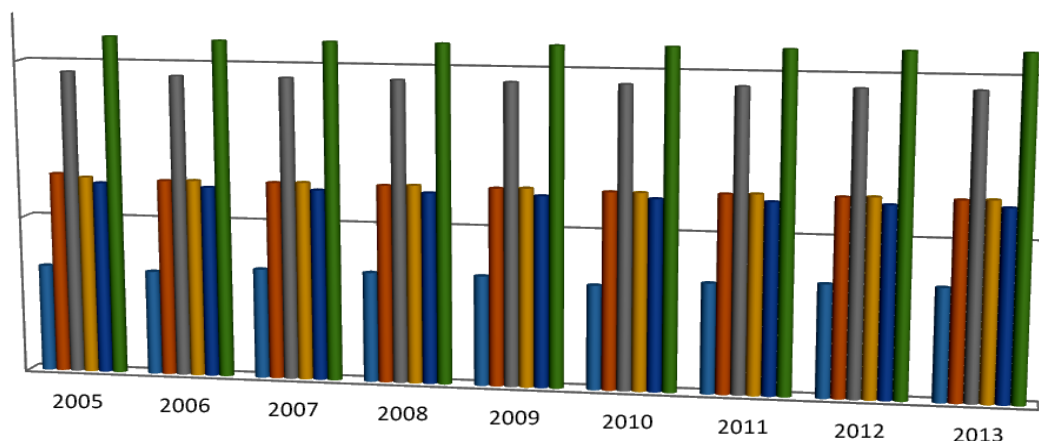
У пациентов основной группы (O1) (таблица 7) также удалось добиться лучшей динамики видеоларингоскопической картины. У всех больных, получавших лечение препаратом, содержащим наночастицы серебра, на фоне химиотерапии наблюдалась положительная динамика на 2 месяце лечения в виде рассасывания инфильтратов и рубцевания язв, в то время, как в контрольной группе у 30.0 % больных отсутствовала положительная динамика видеофибrolарингоскопической картины (табл. 7).

Надо отметить, что комплексная терапия, проводимая 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 негативацию мокроты регистрировали у 23 (92.0%) больных основной группы и у 11 (64.7%), получавших только противотуберкулезную терапию.

Положительные результаты проведенных исследований свидетельствуют 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 проявлялось в более быстром восстановлении голосовой функции, рассасывании инфильтративных изменений гортани, рубцевании язвенных ее поражений, уменьшении сроков бактериовыделения больными.

Известно, что загрязнение атмосферного воздуха влияет на распространение туберкулеза дыхательных путей (Ажмуратова М.А., 2010).

Изучен уровень химического загрязнения воздушной среды и заболеваемость болезнями органов дыхания населения на основании Государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Карачаево-Черкесской республике за 8 лет (Рис. 1,2).



	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
■ Двуокись серы	2,4	2,3	2,5	2,5	2,5	2,3	2,5	2,6	2,6
■ Твердые вещества	9,5	8,9	9	9	9	8,9	9	9	9
■ Оксид углерода	42,7	41,2	41,3	41,3	41,2	41,2	41,2	41,3	41,3
■ Оксиды азота	9,1	9	9,1	9,1	9,1	8,9	9,1	9,1	9,1
■ Летучие органические соединения	8,4	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2	8,2
■ Всего от всех источников загрязнения	72,1	69,5	70,1	70,2	70	70,5	70	70,2	70,2

Рисунок 1. –Динамика выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух Карачаево-Черкесской республики за 2005-2013 гг. (годовой объем выбросов, тысяч тонн)

Годовой объем выбросов загрязняющих веществ в атмосферу Карачаево-Черкесской республики определялся в пределах 72,1 до 69,5 тысяч тонн, наибольший удельный вес составили оксид углерода и оксиды азота, которые по данным различных авторов 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 в атмосферу увеличивалось и количество , регистрируемых заболеваний легких (Рис.2).



Рисунок 2. –Заболеваемость болезнями органов дыхания (на 100 тысяч населения) и загрязнение воздушной среды в Карачаево-Черкесской республике в 2005 - 2013 гг. (годовой объем выбросов, тыс. тонн)

С помощью различных методов биоиндикации Еремеевой А.С. и соавторами (2015) установлено, что загрязнение воздуха в равнинных зонах республики наибольшее, а в горном курорте «Теберда» наименьшее. 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 – в условиях санатория «Теберда», контрольная – в противотуберкулезном диспансере, в режиме дневного стационара, период наблюдения составил 2 месяца.

Таблица 8—Динамика жалоб пациентов со стороны ЛОР-органов  
обследуемых групп больных

Жалобы больных	До лечения		После лечения	
	Абс. /%		Абс. /%	
	О2	К2	О2	К2
<b>Периодические боли в горле</b>	12/25.5*	8/25.0*	2/4.2*	7/21.9*
<b>Дисфония</b>	5/10.6 *	3/9.4*	4/8.5	3/9.4
<b>Першение, поперхивание, сухость, царапанье, ком в горле</b>	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 ( $p < 0.05$ )

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» (таблица 8).

Всем больным основной (О2) и контрольной (К2) групп проводили регистрацию видеоларингоскопической картины до и после лечения (таблица 9).

Восстановление видеоларингоскопической картины было 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.

Таблица 9–Видеоларингоскопические изменения обследуемых групп больных

Морфологические изменения гортани	до лечения		через 2 мес.	
	Абс. / %		Абс. / %	
	О2	К2	О2	К2
<b>Всего</b>	47/100	32/100	47/100	32/100
<b>Ограниченная инфильтрация</b>	8/17.0*	5/15.7*	2/4.3*	5/15.7*
<b>Изъязвление</b>	-	-	-	-
<b>Рубцовые изменения</b>	8/17.0*	6/18.7*	8/17.0	6/18.7
<b>Застойная отечность в области черпаловидных хрящей</b>	13/27.7*	8/25.0*	3/6.4*	7/21.9*
<b>Гладкое утолщение обеих голосовых складок</b>	10/21.3	7/21.9	10/21.3*	7/21.9*
<b>Деформация надгортанника</b>	7/14.9*	5/15.6*	7/14.9 *	5/15.6*
<b>Рубцовая мембрана в передних отделах голосовой области</b>	1/2.1*	1/3.1*	1/2.1	1/3.1
<b>Без патологических изменений</b>	-	-	16/ 34.0*	1/3.1*

Примечание: О2 - больные основной группы; К2 - больные контрольной группы.

\* - различия значимы ( $p < 0.05$ )

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

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.

## 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, так как 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.

## СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ураскулова, Б. Б. Клинико-морфологические особенности туберкулеза гортани / А.О. Гюсан, Б.Б. Ураскулова // Вестн.оторинолар. - 2013. - №5. - С.184-185.
2. Ураскулова, Б. Б. Клинико-бактериологическое исследование эффективности использования наночастиц серебра для лечения туберкулеза верхних дыхательных путей / Б. Б. Ураскулова, А. О. Гюсан // Вестн. оторинолар. - 2017. - № 3. – С. 54-57.



3. Ураскулова, Б. Б. Вопросы туберкулеза в оториноларингологии / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Рос. оторинолар. - 2017. - №4. –С. 32-38.
4. Ураскулова, Б. Б. Некоторые особенности неспецифических заболеваний верхних дыхательных путей и уха у больных туберкулезом легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Тавр. медико-биологический вестн. 2017. - №3 (20).- С. 66 - 70.
5. Ураскулова, Б. Б. Структура специфических заболеваний ЛОР-органов у больных туберкулезом легких / А.О. Гюсан, Б.Б. Ураскулова, А.М. Талутова // Современные наукоемкие технологии: мат. конф. «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека», Турция. - 2014. -№6. - С. 58-59.
6. Ураскулова, Б. Б. Заболевания уха у больных туберкулезом легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // «Санаторно-курортное лечение и реабилитация в оториноларингологии»: мат. научно-практич. конф., Пятигорск. – 2014. - С. 17.
7. Ураскулова, Б. Б. Клиническое наблюдение гематогенного туберкулеза гортани при диссеминированном туберкулезе легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова, Р. Х. Узденова // «Инновационные технологии в медицине»: мат.11-й научно-практической конф. врачей КЧР с междун. участием г. Черкесск. - 2014. - С. 243-246.
8. Ураскулова, Б. Б. Клинические наблюдения туберкулеза гортани / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // «Инновации в оториноларингологии: от теории к практике»: мат. юбилейной научно-практ. конф., посвященной 100-летию кафедры и клиники ОРЛ им. Акад. Н П Симановского г. Саратов. - 2015 .- С. 34-36.
9. Ураскулова, Б. Б. Эпидемиология туберкулеза верхних дыхательных путей в некоторых районах КЧР / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Международный журнал экспериментального образования: мат. конф. «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека» ОАЭ. - 2016. - № 3.- С. 63-64.
10. Ураскулова, Б. Б. Исследование качества ОРЛ обследования и помощи больным туберкулезом легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Мат. 19-го съезда ОРЛ России. Казань. - 2016. - С. 29-30.
11. Ураскулова, Б. Б. Видеоэндоскопия гортани в дифференциальной диагностике ее туберкулезного поражения / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // «Актуальные

вопросы оториноларингологии»: Мат. межрегиональной научно-практической конференции ОРЛ Сибири и Дальнего Востока с международным участием, Благовещенск. -2016. - С. 80-81.

12. Ураскулова, Б. Б. Некоторые закономерности в сочетании туберкулеза гортани с формами туберкулеза легких /А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Мат.12-й научн. практ. конф. врачей КЧР с международным участием. Черкесск. - 2016. – С. 122 - 125.

13. Ураскулова Б. Б. Трудности и особенности диагностики туберкулезного поражения гортани / Б. Б. Ураскулова // Мат.12-й научн. практ. конф. врачей КЧР с международным участием, Черкесск. - 2016. – С. 478-481.

14. Ураскулова Б. Б. Клинические особенности туберкулеза гортани / Б. Б. Ураскулова // «Общие вопросы оториноларингологии»: Мат. научно-практ. конф., Алушта.-2015.- С.90.

15. Ураскулова Б. Б. Неспецифические заболевания уха у больных туберкулезом легких / Б. Б. Ураскулова // 4 Респ. научно-практ. конференция с Всероссийским участием, посвященная 80-летию Респ. Клин. Больницы, Махачкала. - 2015. – С. 299-300.

16. Ураскулова Б. Б. Инфильтративные изменения в гортани при туберкулезе легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // 5 Респ. научно-практ. конференция оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участием, Махачкала. - 2016. – С.91-94.

17. Ураскулова Б. Б. Наблюдение первичного туберкулеза глотки / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека»: Международный журнал экспериментального образования. – ОАЭ. - 2017. -№1.-С.122-123.

18. Ураскулова Б. Б. Экспериментальное обоснование использования препаратов, содержащих наночастицы серебра, в эмпирической терапии туберкулеза верхних дыхательных путей / Б. Б. Ураскулова, В. А. Бурмистров // Мат. научно-практ. конф., Судак.- 2017. - С.84.

19. Ураскулова Б. Б. Наблюдение влияния наночастиц серебра на туберкулез верхних дыхательных путей / Б. Б. Ураскулова, В. А. Бурмистров // Мат. научно-практ. конф., Судак.- 2017.- С.85.

20. Ураскулова Б. Б. Климатотерапия туберкулеза верхних дыхательных путей в условиях горного курорта Теберда / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // Мат. межрегион. научно-практ. конф. оториноларинг. Сибири и Дальнего Востока с междунар. участ., Благовещенск.- 2017. – С.52-55.

21. Ураскулова Б. Б. Особенности воспалительных заболеваний гортани у больных туберкулезом легких / А. О. Гюсан, Б. Б. Ураскулова // 6 Респ. научно-практ. конференция оториноларингологов Республики Дагестан с Всероссийским участ. Махачкала. - 2017. – С. 30-33.

#### **Список сокращений**

МБТ – микобактерия туберкулеза