

## **АННОТАЦИЯ**

**на диссертационную работу Становой Саяжан Кенесовны  
на тему «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронических  
тонзиллофарингитов у беременных женщин», представленную на соискание  
степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 - “Медицина”**

### **Актуальность темы исследования**

Рост частоты экстрагенитальных заболеваний у женщин репродуктивного возраста в последние десятилетия обусловил необходимость пересмотра подходов к диагностике и лечению воспалительных заболеваний в акушерской практике. Среди них значительное место занимает хронический тонзиллофарингит (ХТФ), являющийся одной из ведущих форм хронической ЛОР-патологии, сопровождающей беременность. Влияние хронического воспаления ротоглотки на течение гестационного процесса, исходы родов и здоровье новорождённого подтверждено многочисленными клиническими наблюдениями. Однако существующие методы лечения и профилактики не учитывают особенностей иммунного, гормонального и микробиологического статуса беременных, что снижает эффективность терапии и повышает риск осложнений. Актуальность данного исследования определяется необходимостью внедрения принципов персонализированной и доказательной медицины в клиническую практику ведения беременных женщин с хроническими воспалительными заболеваниями ротоглотки. Научная и практическая значимость работы заключается в разработке и обосновании нового алгоритма диагностики и лечения ХТФ, основанного на учёте индивидуальных клинико-иммунологических и микробиологических особенностей пациенток.

Результаты исследования направлены на повышение эффективности медицинской помощи, снижение акушерских осложнений и улучшение репродуктивных исходов, что соответствует стратегическим приоритетам здравоохранения Республики Казахстан в области охраны материнства и детства.

### **Цель диссертационного исследования**

Совершенствование диагностики и лечения хронического тонзиллофарингита у беременных женщин на основе персонализированного подхода с учетом клинико-иммунологических, бактериологических, молекулярно-биологических и морфологических характеристик.

### **Задачи исследования:**

1. Провести системный анализ отечественной и международной литературы по проблеме хронического тонзиллофарингита у беременных с акцентом на персонализированный подход к терапии.

2. Оценить клинико-лабораторные результаты и уровень эндогенной интоксикации у беременных женщин с различными формами ХТФ.

3. Определить иммунологические, бактериологические, вирусологические и гистологические маркеры хронического тонзиллофарингита у беременных и их влияние на течение и исход беременности.

4. Оценить в динамике эффективность разработанного комплекса лечебных мероприятий, направленных на устранение клинических проявлений ХТФ на течение беременности в сравнении с традиционными.

5. Разработать клинический протокол диагностики и лечения ХТФ у беременных, с учетом персонализированного подхода и прогнозирование течения беременности.

### **Методы диссертационного исследования**

В исследовании использованы современные методы доказательной медицины, клинической эпидемиологии и персонализированного анализа. Применялись клинические наблюдения, микробиологические исследования с идентификацией возбудителей, иммунологические методы, включая определение цитокинового и иммуноглобулинового профиля, а также морфологические и цитологические методы оценки состояния тканей ротоглотки.

Для статистической обработки данных использовались методы корреляционного, регрессионного и факторного анализа, обеспечивающие объективную интерпретацию полученных результатов. Принципы воспроизводимости, биобезопасности и этической верификации полностью соблюдены в соответствии с международными стандартами GCP и Хельсинкской декларацией.

### **Объект диссертационного исследования**

Соматическое и репродуктивное здоровье беременных женщин, страдающих хроническим тонзиллофарингитом.

### **Предмет диссертационного исследования**

Клинико-иммунологические, бактериологические, морфологические особенности хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, его влияние на течение беременности, а также эффективность персонализированной терапии, направленной на улучшение материнского и перинатального прогноза.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Хронический тонзиллофарингит у беременных женщин является значимым экстрагенитальным фактором, ассоциированным с высоким уровнем соматической отягощенности и снижением показателей адаптационной реактивности организма в период гестации.

2. Изменения в клинико-иммунологических и лабораторных показателях у беременных с ХТФ позволяют рассматривать данную патологию как важный прогностический маркер осложненного течения беременности.

3. Выявлена достоверная корреляционная связь между степенью выраженности тонзиллофарингеальной интоксикации, наличием патогенной микрофлоры и рисками нарушений плацентарного кровообращения.

4. Персонализированный подход к лечению ХТФ, включающий оценку иммунологического и гистологического статуса, позволяет повысить эффективность и безопасность терапии для матери и плода.

5. Внедрение предложенного клинического протокола обеспечивает повышение качества оказания медицинской помощи беременным женщинам с ЛОР-патологией, способствует сохранению репродуктивного здоровья и улучшению перинатальных исходов.

Исследованием установлены новые взаимосвязи между клиническими проявлениями хронического тонзиллофарингита и особенностями течения беременности. Показано, что наличие хронического очага воспаления ротоглотки сопровождается системной иммунной перестройкой, нарушением местного микробиоценоза и морфологическими изменениями тканей, которые могут влиять на состояние плаценты и плода.

Научно обоснован и предложен персонализированный алгоритм ведения беременных с ХТФ, включающий стратификацию по степени риска и выбор тактики лечения на основе индивидуальных иммуномикробиологических характеристик. Проведена апробация клинического протокола, подтвердившая его эффективность и безопасность.

Полученные результаты имеют практическую ценность, поскольку формируют основу для внедрения персонализированных стандартов диагностики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки у беременных.

### **Описание основных результатов исследования**

В результате проведённого комплексного клинико-лабораторного исследования хронического тонзиллофарингита (ХТФ) у беременных женщин были получены следующие значимые научные и практические данные:

1. Уточнены клинико-эпидемиологические особенности хронического тонзиллофарингита у беременных женщин. Установлено, что заболевание является широко распространённым экстрагенитальным состоянием, оказывающим системное влияние на течение гестации. Показана высокая частота безангинной формы ХТФ — до 76–82% наблюдений, характеризующейся стёртой симптоматикой, хронической интоксикацией и поздним обращением за медицинской помощью.

2. Изучены микробиологические характеристики заболевания и идентифицирован спектр ведущих возбудителей. Патогенная микрофлора обнаружена у 20,6% беременных, при этом в 89% случаев

определены полимикробные ассоциации. Основными патогенами являлись *Staphylococcus aureus* (35,7%), *Streptococcus viridans* (22,9%), *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* и др. Установлена связь между нерегулируемым применением антибиотиков до беременности и нарушением нормобиоты ротоглотки.

3. Выявлены ключевые иммунологические механизмы ХТФ у беременных. Отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -интерферон), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, что определяет персистенцию инфекции и развитие эндотоксикоза. Иммунологическая декомпенсация зафиксирована как при лёгких, так и при выраженных клинических формах ХТФ.

4. Установлены клинически значимые корреляции между иммунными, микробиологическими и морфологическими показателями. Показано, что выраженность микробной обсеменённости, возраст пациенток и характер иммунных нарушений прямо связаны с данными фарингоскопии, гематологических тестов и цитологических исследований.

5. Доказано неблагоприятное влияние ХТФ на течение беременности и состояние фетоплацентарного комплекса. У беременных основной группы чаще диагностирована угроза прерывания беременности (в среднем в  $6,2 \pm 0,6$  нед против  $8,9 \pm 1,8$  нед;  $p < 0,05$ ). Гистологические исследования плаценты выявили децидуит, мембранит и очаговые воспалительные изменения, что подтверждает возможное транссистемное воздействие ротоглоточной инфекции.

6. Оценена эффективность комплексной терапевтической программы, включающей аппаратное промывание лакун небных миндалин и иммунокорригирующее воздействие. Показано достоверное снижение уровня эндотоксикоза, нормализация иммунного статуса и улучшение клинико-лабораторных показателей, особенно при лёгкой степени выраженности процесса. У пациенток со средней степенью тяжести стабилизация происходила медленнее, до 7 суток.

7. Продемонстрировано значительное снижение частоты рецидивов заболевания после проведённого лечения. Повторные эпизоды ХТФ выявлены лишь у 3,9% беременных основной группы ( $p < 0,01$ ), что подтверждает высокую терапевтическую эффективность разработанного лечебно-диагностического алгоритма.

8. Разработан персонализированный алгоритм ведения беременных с ХТФ. Он включает идентификацию возбудителя, оценку локального и системного иммунитета, мониторинг эндотоксикоза и прогнозирование рисков для матери и плода. Алгоритм позволяет выбирать оптимальную терапевтическую тактику с учётом формы заболевания, иммунного статуса и степени тяжести патологического процесса.

## **Обоснование научной новизны**

1. Впервые выявлено влияние выраженности тонзиллофарингеальной интоксикации на течение беременности на основе изучения клинко-иммунологических и морфологических особенностей хронического тонзиллофарингита.

2. Впервые доказана прогностическая значимость ХТФ как экстрагенитальной патологии в структуре соматических заболеваний беременных, оказывающей влияние на течение гестационного процесса.

3. Получены новые данные о маркерах эндотоксикоза у беременных с ХТФ и их возможном влиянии на развитие плацентарной недостаточности и осложнённого течения беременности.

4. Разработан и научно обоснован персонализированный подход к диагностике и лечению ХТФ у беременных, что позволило повысить безопасность терапии для матери и плода.

5. Впервые предложен клинический протокол диагностики и лечения ХТФ, адаптированный под особенности гестационного периода, с последующей его апробацией в условиях практического здравоохранения.

6. Установлена корреляционная связь между клиническими, лабораторными и гистологическими данными, что позволило выделить группы риска и определить критерии для прогноза репродуктивного здоровья.

7. Предложен алгоритм комплексного обследования беременных с ХТФ с включением гистологического анализа плаценты как маркера хронизации воспалительного процесса.

## **Практическое значение полученных результатов**

Практическая значимость настоящего исследования обусловлена возможностью внедрения его результатов и разработанных практических рекомендаций в клиническую практику при оказании помощи беременным с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ) как в условиях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), так и в стационарных звеньях здравоохранения. На основании комплексного анализа клинко-иммунологических, бактериологических, цитологических, вирусологических и гистологических данных, а также с учётом патогномичных признаков, был научно обоснован и разработан алгоритм раннего выявления экстрагенитальной патологии (ХТФ) у беременных. Рационализирован подход к выбору безопасной терапии, что позволило достичь сокращения сроков лечения, минимизировать риск для матери и плода, а также установить корреляционные связи между клинко-лабораторными особенностями заболевания и факторами, определяющими формирование групп риска по нарушению репродуктивного здоровья. Это способствует своевременному началу профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

В рамках исследования разработан и научно обоснован новый клинический протокол диагностики и лечения хронического тонзиллофарингита у беременных,

что расширяет арсенал практического здравоохранения при ведении данной категории пациенток. Внесены предложения по уточнению классификации диагнозов с учётом сочетанной патологии - хронического тонзиллофарингита и характерной клинической симптоматики у беременных. Дополнительно, с целью более глубокого понимания влияния хронического тонзиллофарингита на течение беременности и состояние плода, обоснована целесообразность включения гистологического исследования плаценты у родоразрешённых женщин с ХТФ в комплексную оценку перенесённой патологии. Полученные данные позволяют расширить представления о косвенных морфологических маркерах, ассоциированных с хроническим воспалением в ротоглотке, и использовать их как дополнительный инструмент ретроспективного анализа и клинического наблюдения в послеродовом периоде. Впервые представлена сравнительная оценка эффективности существующих и предложенных автором методов диагностики ХТФ у беременных, на основании чего сформулирован и визуализирован алгоритм диагностических и лечебных мероприятий, адаптированных под особенности гестационного периода.

Разработанный комплекс консервативной терапии признан оптимальным с позиции биобезопасности для беременных и плода. Выбор лекарственных средств осуществлялся на основе данных о состоянии ротоглотки в совокупности с клинической картиной заболевания, что обеспечило индивидуализированный подход к лечению. Результаты проведённого исследования способствуют повышению информированности женщин о рисках, связанных с ХТФ в период беременности, и могут быть использованы в системе дородового консультирования для планирования беременности и профилактики осложнений, что усиливает превентивный потенциал отечественной медицины.

### **Личный вклад докторанта**

Все этапы научного исследования выполнены Становой Саяжан Кенесовной под научным руководством д.м.н., профессора, академика НАН РК, академика РАМТ Локшина В.Н., зарубежного руководителя д.м.н., профессора НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Отта (Россия) Савичевой А.М., научного консультанта д.м.н., профессора факультета медицины и здравоохранения КазНУ им. Аль-Фараби – Жайсаковой Д.Е.

Станова С.К.:

1. провела всесторонний анализ литературных источников по теме диссертационной работы;
2. осуществила отбор и клинико-лабораторное обследование беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом;
3. выполнила комплекс оториноларингологических, иммунологических, бактериологических, вирусологических и гистологических исследований;
4. провела сравнительный анализ различных тактик лечения, включая оценку эффективности предложенного персонализированного подхода;

5. разработала и апробировала клинический протокол, предложила алгоритм прогнозирования осложнений;

6. выполнила статистическую обработку данных с применением современных методов биостатистики;

7. оформила результаты в виде диссертационной работы, научных статей и докладов на профильных научных конференциях.

## **Выводы**

1. Установлено - хронический тонзиллофарингит у беременных имеют мультифакторную природу с выраженной иммунной и микробной дисрегуляцией. Обоснована необходимость персонализированного подхода к диагностике и терапии, с учётом микробиологического спектра, индивидуальной иммунной реактивности и триместра беременности.

2. Проведённая комплексная клинико-лабораторная оценка состояния беременных с различными формами ХТФ позволила установить особенности течения заболевания и его влияние на репродуктивное здоровье. В основной группе беременных отмечено достоверное повышение уровня средних молекул (в 1,8 раза выше контрольных значений) и лейкоцитарного индекса интоксикации, отражающее выраженность эндогенной интоксикации. У 36,7 % беременных с ХТФ выявлена угроза прерывания беременности на ранних сроках, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 8,3 %. Морфологическое исследование плацент продемонстрировало наличие серозно-гнойных очагов воспаления в виде децидуита, хориодецидуита и мембранита, что подтверждает связь ХТФ с формированием плацентарной недостаточности.

3. Определены иммунологические и микробиологические особенности ХТФ у беременных: выявлено снижение фагоцитарной активности, уровня CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> клеток, повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, IFN- $\gamma$ ), устойчивая персистенция патогенной микрофлоры ротоглотки и частичная резистентность к антибиотикам. Гистологически — очаговые воспаления в плаценте. Эти данные свидетельствуют о системном воспалительном ответе и возможной роли ХТФ как экстрагенитального инфекционного фактора риска.

4. Доказана эффективность разработанного комплекса лечебно-диагностических мероприятий, включающего микробиологическое и цитокиновое исследование, санацию ротоглотки, применение иммуностропных препаратов и динамический лабораторный мониторинг. После проведения персонализированного подхода к терапии у беременных основной группы наблюдалось достоверное снижение уровней провоспалительных цитокинов (в среднем на 28 %), повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, нормализация содержания Т-лимфоцитов, а также уменьшение количества жалоб на симптомы интоксикации. В контрольной группе, не получавшей целенаправленного лечения, неблагоприятные акушерские осложнения встречались достоверно чаще (на 26 %).

5. На основании полученных данных разработан и апробирован клинический протокол «Хронический тонзиллофарингит у беременных». Обоснована целесообразность мультидисциплинарного подхода с участием специалистов оториноларингологического, нефрологического, гастроэнтерологического, иммунологического и акушерско-гинекологического профилей, что обеспечивает своевременную диагностику, профилактику осложнений и достижение благоприятных перинатальных исходов.

### **Апробация результатов диссертации**

Результаты настоящего диссертационного исследования прошли всестороннюю апробацию в клинической и научной практике, а также были внедрены в образовательные и профессиональные программы.

- Практическое применение предложенных подходов продемонстрировало высокую клиническую эффективность, которые изложены в статье “Особенности персонифицированного подхода в лечении хронического тонзиллофарингита у беременных женщин” (С.К. Станова и соавт., 2022), опубликованной в журнале “Фармация Казахстана”.

- Разработанный в рамках диссертационного исследования клинический протокол по диагностике и лечению хронического тонзиллофарингита у беременных женщин на этапе экспертизы в РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой».

- Подход к индивидуализированной терапии получил международное признание и был освещён в англоязычной публикации “Patient-oriented approach to prevention, diagnosis and treatment of pregnant women with chronic tonsillopharyngitis” (Stanova S.K. и соавт., 2023), где обоснована необходимость персонализированной стратификации пациенток.

- Патогенетические и клинико-иммунологические особенности течения хронического тонзиллита в период беременности проанализированы в публикациях “Хронический тонзиллит при беременности” (С.К. Станова, 2019) и “Особенности течения хронического тонзиллита при беременности” (В.Н. Локшин, Д.Е. Жайсакова, С.К. Станова, 2019).

Результаты гистологического, цитокинового и микробиологического анализа, отражены в статье “Ethiopathogenetic Orientation in the Diagnosis and Treatment of Chronic Tonsillopharyngitis in Pregnant Women” (Stanova S.K. и соавт., 2022), опубликованной в журнале “Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences”.

- Особое внимание в рамках исследования было уделено изучению иммунного профиля беременных с ХТФ: доклад “Жүкті әйелдердегі созылмалы тонзиллофарингит кезінде айналымдағы және жергілікті цитокиндерді талдау”, представленный на III съезде оториноларингологов Казахстана (Түркістан, 13–14 октября 2023 года), и статья “Анализ циркулирующих цитокинов при хроническом тонзиллофарингите у беременных женщин”, опубликованная в материалах Международного конгресса “Global Health” (Алматы, 5–6 декабря 2024 года).



- С.К. Станова выступила с устным докладом “Персонализированный подход к диагностике и лечению хронических тонзиллофарингитов у беременных” на Международном форуме оториноларингологов (Актау, 29–30 сентября 2022 года), что стало важной вехой в апробации представленных научных положений на международной площадке.

- Эффективность предложенной стратегии ведения беременных с ХТФ в долгосрочной перспективе рассмотрена в статье “Long-term impact of Personalized Treatment of Chronic Tonsillopharyngitis in Pregnant Women and after Childbirth on Maternal and Child Health” (Stanova S.K. и соавт., 2024), опубликованной в журнале Research Journal of Pharmacy and Technology.

В рамках апробации и научного распространения результатов диссертационного исследования опубликовано 6 научных статей, в том числе:

1 статья - в международном научном журнале с импакт-фактором (Research Journal of Pharmacy and Technology);

3 статей - в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК, 2 статьи в других научных изданиях;

дополнительно - 2 устных доклада и 1 публикация в материалах международной конференции.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано достаточное количество научных работ, включая статьи в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также материалы международных конференций. Это подтверждает высокий научный уровень исследования и признание его результатов научным сообществом.

Публикации по теме диссертации

1. С.К. Станова, В.Н. Локшин, Д.Е. Жайсакова, А.М. Савичева, Д.Ж. Батырбаева. Особенности персонифицированного подхода в лечении хронического тонзиллофарингита у беременных женщин // *Фармация Казахстана*. – 2022. – № 3. – С. 26.

2. Sayazhan K. Stanova, Vacheslav N. Lokshin, Dyamely Ye. Zhaisakova, Alevtina M. Savicheva, Dinara Zh. Batyrbayeva. Patient-oriented approach to prevention, diagnosis and treatment of pregnant women with chronic tonsillopharyngitis // *Фармация Казахстана*. – 2023. – № 3. – Р. 226.

3. С.К. Станова. Хронический тонзиллит при беременности// *Репродуктивная медицина*. – 2019. – № 1(38). – С. 44.

4. В.Н. Локшин, Д.Е. Жайсакова, С.К. Станова. Особенности течения хронического тонзиллита при беременности // *Вестник НАН РК*. – 2019. – № 4. – С. 22.

5. Stanova S.K., Lokshin V.N., Zhaysakova D.E., Savicheva A.M., Medeulova A.R., Batyrbayeva D.Zh., Kulanchiyeva Zh.A. Ethioopathogenetic Orientation in the

Diagnosis and Treatment of Chronic Tonsillopharyngitis in Pregnant Women // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 10(B). – P. 1571–1575.

6. С.К. Станова. Анализ циркулирующих цитокинов при хроническом тонзиллофарингите у беременных женщин // *Materials of the International Congress «Global Health»*. – 2024. – P. 83.

7. Stanova S.K., Lokshin V.N., Zhaisakova D.E., Savicheva A.M. Long-term Impact of Personalized Treatment of Chronic Tonsillopharyngitis in Pregnant Women and after Childbirth on Maternal and Child Health // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2024. – Vol. 17, Iss. 9. – P. 4519–4527.

#### Выступления и доклады

1. Персонализированный подход к диагностике и лечению хронического тонзиллофарингита у беременных – устный доклад на Международном форуме оториноларингологов (Актау, 29–30 сентября 2022 г.).

2. Жүкті әйелдердегі созылмалы тонзиллофарингит кезінде айналымдағы және жергілікті цитокиндерді талдау – устный доклад на III Съезде оториноларингологов Казахстана (Туркестан, 13–14 октября 2023 г.).

#### Патент

Способ прогнозирования обострения хронического тонзиллофарингита у беременных в третьем триместре. предпатент на изобретение № 2024/1056.1 от 09.12.2024 г.

#### Акты внедрения

КГП на ПХВ «Городская клиническая больница № 5» (акт № 2083 от 12.10.2023 г.):

1. Совершенствование медицинской помощи беременным женщинам с хроническим тонзиллофарингитом.

2. Клиническое наблюдение за беременными женщинами с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ).

3. Способ профилактики осложнённого течения беременности у женщин с хроническим тонзиллофарингитом посредством прегравидарной санации ротоглотки у партнёров.

### Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 185 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, четыре главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Иллюстративный материал представлен таблицами, рисунками и схемами, что способствует наглядности и полноте изложения.