

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет  
имени С.Д. Асфендиярова»

УДК 616.322-00.3-08-039-618.36(043)

На правах рукописи

СТАНОВА САЯЖАН КЕНЕСОВНА

Персонализированный подход к диагностике и лечению хронических  
тонзиллофарингитов у беременных

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени доктора философии (PhD)

Научный консультант:  
Локшин В.Н., д.м.н., профессор, академик  
НАН РК  
Жайсакова Д.Е., д.м.н., профессор

Зарубежный научный консультант:  
Савичева А.М., д.м.н., профессор

Алматы, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b>	4
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b>	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b>	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	7
<b>1 Актуальность проблемы хронического тонзиллофарингита у беременных женщин (Обзор литературы)</b>	14
1.1 Особенности органов ротовой полости и их роль в организме человека	18
1.2 Этиопатогенетическая направленность в вопросах течения хронического тонзиллофарингита у беременных	30
1.3 Проблемы диагностики и лечения хронического тонзиллофарингита у беременных женщин	44
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	48
2.1 Методы исследования	48
2.2 Материалы исследования	57
2.3 Методы исследования (оториноларингологический осмотр, общеклинические, биохимические, бактериокультуральные, иммунологические, вирусологические, гистологические исследования и изучение функциональной активности небных миндалин)	60
<b>3 КРОСС-СЕКЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ И ОБЪЕКТИВНЫХ ДАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ОСНОВНОЙ И КОНТРОЛЬНОЙ ГРУПП</b>	61
3.1 Клиническая характеристика и отоларингологический осмотр в динамике у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом	61
3.2 Анализ лабораторных показателей на основе ОАК при тонзиллогенной интоксикации у беременных женщин с ХТФ	66
3.3 Результаты исследования функционального состояния небных миндалин и слизистой ротовоглотки до и после лечения у беременных с хроническим тонзиллофарингитом	71
3.4 Микробный пейзаж слизистой ротовоглотки до и после лечения у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом	72
3.5 Показатели цитологического исследования у беременных с хроническим тонзиллофарингитом до начала лечения	86
3.6 Иммунодиагностика хронического тонзиллофарингита до- и после лечения у беременных женщин	89
3.7 Результаты вирусологических и гистологических исследований у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом	96
3.8 Особенности репродуктивной функции обследованных беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом	98
3.9. Ретроспективный анализ случаев паратонзиллярного абсцесса	103

у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ)	
<b>4 ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН</b>	108
4.1 Выявление особенностей течения хронического тонзиллофарингита у беременных женщин с использованием персонализированного подхода к лечению	108
4.2 Разработка практических рекомендаций по диагностике и лечению ХТФ у беременных женщин	122
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	136
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	142
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b>	144
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ А Пример клинического случая</b>	156
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ Б ПРОЕКТ Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстана</b>	166

## **НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

Стратегический план МЗиСР РК на 2017-2021 годы. Внесение изменений и дополнений в ППРК от 24.04.2014 г. № 396 «Об утверждении Концепции социального развития Республики Казахстан до 2030 года.

Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» № 360-VI от 7 июля 2020 года (с изменениями и дополнениями по состоянию на 08.01.2021г.).

Государственная программа развития здравоохранения РК на 2020-2025 годы, утвержденная Постановлением Правительства №982 от 26 декабря 2019 года.

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Пациент** – это физическое лицо, обращающееся за медицинской помощью либо получающее ее, независимо от состояния здоровья и наличия заболевая.

**Фактор риска** – аспект поведения человека или образа жизни, экспозиция условиями среды или врожденная или унаследованная особенность, которые, как известно из эпидемиологических данных, связаны с состоянием, относящимся к здоровью, которое считается важным предотвратить.

**Заболевание** – нарушение деятельности организма и его работоспособности, с изменением защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций организма на условия внешней и внутренней среды.

**Клиническая ситуация** - случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

**Оценка** – определение соответствия результатов поставленным целям.

**Предрасполагающие факторы** - причинности заболевания, которые обусловливают повышение чувствительности, что организм определенным образом реагирует на болезнетворный агент, фактор окружающей среды, межличностное общение или специфический стимул.

**Причинность** – связи между причинами и эффектами, которые они вызывают.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
РК – Республика Казахстан  
МЗ – Министерство здравоохранения  
МОН – Министерство образования и науки  
ПМСП – первичная медико-санитарная помощь  
ГКБ – Городская клиническая больница  
ГП – Городская поликлиника  
ГКП на ПХВ – Государственное коммунальное предприятие на праве хозяйственного ведения  
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания  
ЛОР – отоларингология  
ХТФ – Хронический тонзиллофарингит  
ХТ – Хронический тонзиллит  
ХФ – Хронический фарингит  
ХТФ – Хронический тонзиллофарингит  
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции  
ВДП – верхние дыхательные пути  
ССС – сердечно-сосудистая система  
НМ – небные миндалины  
СМИРП – система местного иммунитета ротовой полости  
ФРЭ – фактор роста эпидермиса  
СОПР – слизистая оболочка полости рта  
ВЭЛ – внутриэпителиальные лимфоциты  
КЛ – клетки Лангерганса  
ФРФ – факторы роста фибробластов  
СМП – среднемолекулярные пептиды крови  
ССЭ – сорбционная способность эритроцитов  
МДА – малоновый диальдегид  
ВИП – вазоинтерстициальный полипептид  
ИЛ – интерлейкин  
ФНО – фактор некроза опухолей  
АБ – антибиотик  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
ЛАБ – антибактериальный белок  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ОАК – общий анализ крови  
СТГ – соматотропный гормон  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ГСД – гестозный сахарный диабет  
ЖФВ – женщина fertильного возраста

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений государственной политики Республики Казахстан в сфере социального развития является охрана здоровья населения, что последовательно отражается в ключевых стратегических документах страны. Современные ориентиры национальной системы здравоохранения зафиксированы в Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года, в Послании Президента Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана «Справедливый Казахстан: закон и порядок, экономический рост, общественный оптимизм» (2 сентября 2024 года), а также в Кодексе Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения».

Особое внимание в государственной политике уделяется охране репродуктивного здоровья женщин, как одному из ключевых факторов национальной безопасности и устойчивого развития. Уровень здоровья граждан, особенно женщин репродуктивного возраста, служит важным индикатором конкурентоспособности страны на международной арене. Вопросы охраны репродуктивного здоровья также неоднократно поднимались в рамках международных обязательств Республики Казахстан, включая рекомендации по итогам защиты Второго доклада о выполнении Международного пакта ООН об экономических, социальных и культурных правах, универсального периодического обзора по правам человека, Специальных докладчиков ООН, а также 50 дорожных карт, разработанных неправительственными организациями в рамках заседания по теме «*Охрана репродуктивного здоровья женщин Республики Казахстан и пути её оптимизации*» (июнь 2020 года).

В связи с этим особую значимость приобретают мероприятия, направленные на укрепление репродуктивного потенциала женщин, включая своевременную диагностику, клиническое наблюдение и профилактику экстрагенитальной патологии. Однако, несмотря на наличие нормативно-правовой базы, вопросы комплексной подготовки женщин к беременности, в том числе с учётом фоновой соматической заболеваемости, по-прежнему остаются недостаточно проработанными в клинической практике.

В последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к росту распространенности хронических экстрагенитальных заболеваний у женщин, планирующих беременность. Установлено, что именно такие заболевания становятся как прямой, так и косвенной причиной материнской смертности, невынашивания беременности и перинатальной гибели. Исследования ученых показали, что в 2010 году индекс здоровья женщин фертильного возраста в Казахстане составлял 30,6% [1]. Согласно Концепции развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года, утвержденной постановлением правительства от 24 ноября 2022 года в 2021 году индекс здоровья беременных женщин составлял 77,8%, и планируется его повышение до 83% к 2026 году [2]. Показатель материнской смертности в РК по данным МЗ в 2024 году составляет – 10,1% на 100 тыс. живорожденных [3].

На фоне увеличения числа экстрагенитальных заболеваний особенно актуальными становятся методы их раннего выявления и лечения. Среди них важное место занимают заболевания органов ЛОР-системы, в частности хронический тонзиллофарингит (ХТФ), который, по данным ряда авторов, составляет треть всех экстрагенитальных патологий после анемии и заболеваний мочевыделительной системы [4].

Несмотря на высокий удельный вес ЛОР-заболеваний в структуре экстрагенитальной патологии беременных, в клинической практике отсутствует четко регламентированный протокол диагностики и лечения ХТФ у женщин в период гестации. Существующие методики терапии не учитывают особенности иммунного и гормонального статуса беременных, риски для плода, а также влияние хронического очага инфекции на течение беременности и родов. Таким образом, выявление особенностей течения ХТФ у беременных, разработка персонализированного подхода к диагностике и терапии, а также профилактике осложнений становится актуальной задачей современной оториноларингологии и акушерства.

Проведенный анализ патентных источников и научной литературы (включая источники, представленные в международных базах данных, таких как Scopus и Web of Science) показал, что в Казахстане отсутствуют зарегистрированные патенты и утверждённые клинические протоколы по диагностике и лечению ХТФ у беременных. Это подтверждает научную новизну и уникальность предлагаемой разработки. На основании результатов патентного поиска сформулированы принципы оригинального клинического подхода, не имеющего аналогов в отечественной практике.

Метрологическое обеспечение исследования включало использование валидированных методов лабораторной диагностики (иммунологических, бактериологических, вирусологических), стандартизованных методик гистологического анализа, а также сертифицированных средств измерения, что обеспечило достоверность полученных результатов и воспроизводимость данных.

Методологической основой исследования послужили принципы доказательной медицины, персонализированного подхода и комплексной оценки клинико-лабораторных и морфологических показателей. Использованы методы сравнительного анализа, корреляционной статистики, системной интерпретации и поэтапной разработки модели клинического протокола.

Настоящее исследование направлено на устранение указанного научно-практического пробела и является частью комплексных научно-исследовательских работ, проводимых в рамках реализации приоритетных направлений охраны материнского и детского здоровья. Его результаты послужили основой для разработки нового клинического протокола диагностики и лечения ХТФ у беременных женщин и предназначены для широкого внедрения в клиническую практику.

### **Цель 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.

### **Объект исследования**

Соматическое и репродуктивное здоровье беременных женщин, страдающих хроническим тонзиллофарингитом.

### **Предмет 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.

### **Научная новизна исследования**

1. Впервые выявлено влияние выраженности тонзиллофарингеальной интоксикации на течение беременности на основе изучения клинико-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.

### **Теоретическая значимость исследования**

Теоретическая значимость заключается в расширении представлений о патогенезе хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, включая особенности клинико-иммунологического, бактериального, вирусного и морфологического профиля в условиях гестации. Полученные данные позволяют рассматривать ХТФ как значимый фактор риска неблагоприятного течения беременности и нарушения репродуктивного здоровья. В работе уточнены диагностические критерии, предложены новые подходы к стратификации беременных с ЛОР-патологией по степени риска и сформированы научные основы персонализированной терапии в клинической практике ведения беременности.

### **Практическая значимость исследования**

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 клинико-иммунологических, бактериологических, цитологических, вирусологических и гистологических данных, а также с учётом патогномоничных 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 клинико-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.

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

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

#### **Апробация исследования**

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

- Внедрение разработанного диагностико-лечебного алгоритма и персонализированной модели терапии хронического тонзиллофарингита у беременных осуществлялось на базе Городской поликлиники №5 г. Алматы. Практическое применение предложенных подходов продемонстрировало высокую клиническую эффективность, что выражалось в повышении точности

диагностики, своевременном выявлении факторов риска осложнённого течения гестации, а также снижении частоты неоправданного назначения антибактериальных препаратов. Данные результаты подробно 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 клинический протокол ведения беременных с ХТФ, основанный на интеграции иммунологических, бактериологических и клинических критериев, апробирован и внедрён в акушерско-гинекологическую практику. 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). Эти работы раскрывают специфику воспалительного процесса в условиях физиологической иммуносупрессии, характерной для гестационного периода, и подчёркивают необходимость модифицированных диагностико-лечебных подходов.

- Результаты гистологического, цитокинового и микробиологического анализа, направленные на уточнение механизмов патогенеза и хронизации воспалительного процесса, 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 “Жұкті 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), продемонстрировали иммунологические корреляты декомпенсации воспалительного процесса, тем самым усилив научную обоснованность персонализированного подхода к терапии.

- Ключевые идеи исследования, касающиеся персонализированного алгоритма диагностики и терапии ХТФ у беременных, были представлены С.К. Становой в докладе «Персонализированный подход к диагностике и лечению хронических тонзиллофарингитов у беременных» на Международном форуме оториноларингологов (Актау, 29-30 сентября 2022 года), что стало важным этапом их апробации в международной научной среде.

- Кроме того, 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 работе представлены данные наблюдения за состоянием матери и ребёнка после родоразрешения, подтверждающие устойчивый положительный эффект применённой терапии.

- Полученные результаты нашли широкое применение и в системе высшего и дополнительного медицинского образования:

в программах повышения квалификации для врачей акушеров-гинекологов и оториноларингологов;

в учебных курсах медицинских вузов по специальностям “акушерство и гинекология” и “оториноларингология”.

В рамках аprobации и научного распространения результатов диссертационного исследования опубликовано 7 научных статей, в том числе:

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

6 статей - в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК;

дополнительно - 3 устных доклада и 1 публикация в материалах международной конференции.

### **Личный вклад диссертанта**

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.:

- провела всесторонний анализ литературных источников по теме диссертационной работы;

- осуществила отбор и клинико-лабораторное обследование беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом;

- выполнила комплекс оториноларингологических, иммунологических, бактериологических, вирусологических и гистологических исследований;

- провела сравнительный анализ различных тактик лечения, включая оценку эффективности предложенного персонализированного подхода;

- разработала и аprobировала клинический протокол, предложила алгоритм прогнозирования осложнений;

- выполнила статистическую обработку данных с применением современных методов биостатистики;

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

# 1 АКТУАЛЬНОСТЬ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА У ЛИТЕРАТУРЫ) ПРОБЛЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ЖЕНЩИН (ОБЗОР

Воспалительные заболевания глотки и небных миндалин (НМ) у беременных женщин приобретают особую значимость в связи с их высокой распространенностью и риском неблагоприятного воздействия на течение гестационного процесса. Особое внимание заслуживает хронический тонзиллофарингит (ХТФ) – сочетанная форма воспаления миндалин и глотки, распространенная среди разных возрастных групп. Такая форма заболевания рассматривается не как локальный процесс, а как компонент системной патологии, что подчеркивается рядом клинико-морфологических и иммунологических исследований [5-8].

Хроническое воспаление небных миндалин и глотки может оказывать влияние на органы и системы, в частности на сердечно-сосудистую, почечную и суставную системы. Исследования показывают связь между хроническим тонзиллитом и патологиями сердечно-сосудистой системы и почек, а также возможность системного иммунного ответа [9-11].

У беременных женщин хронический тонзиллофарингит рассматривается как экстрагенитальная патология, способная негативно влиять на течение беременности и внутриутробное развитие плода [12-14].

По данным ряда авторов, распространенность хронического тонзиллофарингита среди населения колеблется в пределах от 5% до 40%, с тенденцией к росту в последние годы, что подчеркивает необходимость совергентования профилактики и диагностики [15-17].

В современных представлениях о патогенезе воспалительных заболеваний ротовоглотки все большую значимость приобретает изучение иммунологических функций небных миндалин и слизистой оболочки глотки, особенно в условиях беременности. Эти структуры, являясь частью системы слизисто-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT), выполняют роль первичных барьеров иммунной защиты и участвуют в регуляции как местного, так и системного иммунного ответа [7, Р.112; 18-19].

Состояние слизистой оболочки полости рта может отражать общие патологические процессы, происходящие в организме беременной женщины, и служит важным индикатором соматического и иммунного здоровья. В норме слизистая рта имеет бледно-розовый цвет, влажная и блестящая, однако при воспалительных, инфекционных или системных заболеваниях наблюдаются изменения ее цвета, текстуры и микробиоты [17, С.22; 20]

Иммунологическая активность небных миндалин обусловлена наличием специализированных клеток, способных к распознаванию антигенов, их захвату и последующей презентации Т- и В-лимфоцитам, что способствует запуску антиген-специфических иммунных реакций. [18, С.39; 19, С.7; 21]. Таким образом, миндалины играют ключевую роль в формировании как клеточного, так и гуморального иммунитета.

В связи с этим, в клинической практике все большее распространение получает органосохраняющая тактика лечения, особенно при компенсированных формах хронического тонзиллита. Исследования показывают, что даже при наличии признаков хронического воспаления небные миндалины могут сохранять функциональную активность, включая цитокиновую секрецию и антигенную презентацию, что делает оправданным отказ от тонзиллэктомии при сохранении иммунной функции органа [22-24].

Слизистая оболочка полости рта выполняет ряд выжнейших функций: Защитную, иммунологическую, химическую, рефлекторную, секреторную и экскреторную. Эти функции обеспечиваются как клеточными механизмами врожденного иммунитета, так и компонентами адаптивной иммунной системы [25-26].

Лечение хронического тонзиллофарингита у беременных женщин требует комплексного подхода, включающего санацию очагов хронической инфекции, восстановление микробиоценоза и усиление местного иммунного ответа. Высокая распространенность ХТФ среди женщин репродуктивного возраста, частые рецидивы и риск системных осложнений, включая нефропатию и ревматические поражения, определяют актуальность ранней диагностики и своевременной лечебной тактики [12, С.89; 14, С.44; 27].

Одними из наиболее частых системных последствий хронического тонзиллита являются ревматические поражения, сопровождающиеся изменениями со сторон в сердечно-сосудистой, мочевыделительный, эндокринной систем, а также опорно-двигательного аппарата. Подобные осложнения развиваются в условиях персистирующего очага инфекции и доказаны в ряде отечественных и зарубежных исследований [9, С.40; 10, С.55; 11, С.124].

В современных условиях, учитывая влияние неблагоприятных экологических факторов и хронического стресса, отмечается рост аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, в частности синдром PANDAS, а также IgA-нефропатии (IgAN), характеризующейся поражением почек в ответ на антигенную стимуляцию лимфоидной ткани ротоглотки [7, Р.112; 28-30].

В связи с этим в научной литературе продолжается активное обсуждение вопросов классификации и нозологической идентификации хронического тонзиллита. Ряд авторов (Завадский Н.В., Сквирская А.А., Ткаченко В.Н., Деменков В.Р., Дергачев В.С.) указывают на целесообразность объединения хронического тонзиллофарингита в единую нозологическую категорию, обусловленную частым сочетанным течением, схожими клиническими проявлениями и единым патогенетическим механизмом [22, С.43; 24, С.21; 31-32].

Несмотря на то, что патология ротоглотки часто фиксируется в клинической практике при инфекционных заболеваниях, она не имеет самостоятельного нозологического статуса. Анализ клинической картины ХТФ, с учётом поражения ротоглотки, позволяет идентифицировать ведущий

синдромокомплекс, что может служить основой для дальнейшей дифференциации форм заболевания.

В литературе описаны также аллергические формы тонзиллофарингита, в том числе в виде отёчного мезофарингита и инфильтративно-цианотичной мезофарингопатии, нередко сопровождающихся выраженной реактивностью слизистой [21, С.52].

Хотя консервативные и хирургические подходы к лечению хронического тонзиллита остаются предметом активных дискуссий, ряд исследований доказывает функциональную значимость и иммунную активность небных миндалин даже при хроническом воспалении. Это обосновывает отказ от тонзиллэктомии в пользу активной профилактики и санации полости рта, что продемонстрировало положительную клиническую динамику [33-35].

Особое внимание требует проблема отсутствия унифицированных диагностических критериев, классификаций и лечебных алгоритмов хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, что значительно затрудняет выработку клинической тактики в данной группе пациентов. Разработка клинически обоснованных подходов к лечению ХТФ в период гестации остаётся актуальной задачей современной оториноларингологии и акушерства [13, С.69; 14, С. 45; 21, С.53].

Актуальные методы клинико-лабораторной диагностики хронического тонзиллофарингита (ХТФ) у беременных зачастую оказываются недостаточно информативными, что затрудняет выявление признаков декомпенсации и объективную оценку тонзиллогенной интоксикации, способной определять характер течения и прогноз основного заболевания. Согласно данным Мышенцевой С.Е. и соавт., при ХТФ возможно формирование соматических осложнений, включая патологию беременности и преждевременные роды, что подтверждает значение эндогенной интоксикации в патогенезе [36].

Особое внимание в литературе уделяется гемодинамическим и биохимическим изменениям, характерным для состояния хронического воспаления миндалин, особенно при его сочетании с беременностью. Например, Пешев С.Л. указывает на значимые сдвиги в регионарной гемодинамике и признаки выраженного эндотоксикоза у таких пациенток [37].

Для повышения диагностической точности наряду с клиническими признаками целесообразно применять лабораторные показатели, характеризующие тяжесть воспалительного процесса и позволяющие выявить сопутствующие осложнения. Исследования Кулапиной О.И. показали, что изменения реологических свойств крови и проницаемости мембран играют важную роль в патогенезе воспаления [38].

Кроме того, в современной оториноларингологии используются иммуномодулирующие и антибактериальные подходы, направленные на снижение выраженности системного воспалительного ответа и уровня интоксикации, что подробно освещено в работах Лучихина Л.А., Поляковой Т.С. и Луканя Н.В. [33, С.49; 34, С.288]

Актуальность заявленной темы определяется рядом факторов: ростом частоты хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, высоким

риском гестационных осложнений, таких как самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, септические состояния, а также вовлечением различных органов и систем в патологический процесс. На сегодняшний день отсутствует утверждённый клинический протокол диагностики и лечения ХТФ при беременности, как и официально закреплённая нозологическая единица в классификаторе болезней. Сложность клинической картины дополняется полиморфизмом симптоматики, отсутствием унифицированного диагностического алгоритма для врачей и недостаточной обоснованностью применения эффективных и безопасных лекарственных средств в акушерско-отоларингологической практике.

Ряд исследователей подчёркивают, что воспалительный процесс в небных миндалинах при ХТФ не ограничивается локальной реакцией, а зачастую распространяется на окружающие ткани и органы. Это затрудняет клиническую градацию на компенсированные и декомпенсированные формы, поскольку морфофункциональные изменения не укладываются в стандартную классификацию [28, Р.20; 39].

С учётом клинических и анамнестических данных, в том числе наличия аллергической предрасположенности, врач формирует диагноз, где особое внимание уделяется характеру воспалительного процесса. При диагностике тонзиллофарингитов необходимо учитывать не только визуальные изменения ротоглотки, но и этиологические факторы заболевания, возраст пациента, общую клиническую картину, включая синдром интоксикации и поражения других органов. Значимыми остаются показатели периферической крови, данные микробиологических, биохимических и иммунологических исследований, а также результаты инструментальной диагностики.

Поиск комплексных лабораторно-инструментальных алгоритмов для дифференцировки и верификации экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин с ХТФ по-прежнему представляет научный интерес. В частности, Морозова С.В. и Овчинников А.Ю. подчёркивали необходимость интегрального подхода к оценке клинического статуса таких пациенток [40-41].

В последние десятилетия наблюдается тенденция к пересмотру подходов в терапии хронического тонзиллита: акцент на консервативные методы лечения, попытки сохранить небные миндалины как часть иммунной системы привели к значительному снижению количества тонзилэктомий. Однако в ряде случаев это способствовало нарастанию декомпенсации и росту частоты осложнений, что описано, в частности, у Пальчуна В.Т. и Лучихина Л.А. [33, С.50; 42].

Показанием к хирургическому вмешательству служит выраженный синдром хронической эндогенной интоксикации, сопутствующий системной соматической патологии. Подобные клинические ситуации требуют индивидуализированного подхода к лечению, о чём свидетельствуют данные, представленные в работах Плужникова М.С. и коллег, описывающих иммунологические и биохимические маркеры декомпенсации [11, С.143; 43].

Все вышеперечисленное явилось основой для последовательного изучения ХТФ у беременных женщин и формирования критерииов лабораторной диагностики хронического эндотоксикоза у беременных с хроническим

тонзиллофарингитом с целью применения безопасных и доступных препаратов для лечения патологии.

## **1.1 Особенности органов ротовой полости и их роль в организме человека**

Ротовая полость, как первый орган, контактирующий с внешней средой при приёме пищи и вдыхании воздуха, выполняет важнейшую барьерную и коммуникативную функцию. Через неё осуществляется связь организма с внешней средой, при этом анатомические особенности рогоглотки позволяют ограничивать распространение воспалительных процессов и препятствовать обратному попаданию секреции из носоглотки. Защитная функция слюны обеспечивается наличием мукополисахаридов и их адсорбирующими свойствами, что описано в работах Гофмана В.Р. и Быковой В.П. [44-45].

Ротовая полость играет важную роль в формировании речи, мимике, выражении эмоций, а также в механическом и ферментативном этапах пищеварения. Вместе с пищёй в ней может проникать микрофлора различного происхождения — сапрофитная, условно-патогенная и патогенная, включая бактерии, грибы и вирусы. При снижении иммунной защиты организма условно-патогенные агенты способны приобретать выраженные патогенные свойства. Среди них встречаются возбудители бактериальных, вирусных и микотических инфекций, таких как инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, а также *Candida albicans*. Патогенез этих состояний и особенности микрофлоры полости рта отражены в исследованиях Гогурчунова М.Р.И. и Морозовой С.В. [21, С.53; 46].

При паратонзиллите и паратонзиллярном абсцессе воспалительные изменения затрагивают не только ткани вокруг миндалины, но и сами небные миндалины, что приводит к выраженной интоксикации и нарушению локального иммунитета. Согласно данным Таукелевой С.А. и Боброва В.М., эти осложнения могут быть угрожающими и требуют комплексного подхода в диагностике и лечении [47-48].

Изменения лимфоидной ткани рогоглотки описаны и при онкогематологических заболеваниях, включая острые и хронические лейкозы, лимфогранулематоз, лимфомы. Работы Преображенского Б.С. и Пигулевского В.Е. подчёркивают вовлечение кольца Пирогова–Вальдайера в системный процесс при этих патологиях [49-50].

Вместе с тем, определённые виды микроорганизмов, например *Streptococcus mutans*, при избытке сахара в пище способствуют формированию зубного налёта, разрушению эмали и прогрессированию кариозного процесса. Их роль в патогенезе стоматологических заболеваний была описана в трудах Быковой В.П. и Рязанцева С.В. [45, С.5; 51].

Следует отметить, что при таких инфекциях, как брюшной тиф или лейкоз, лимфоидные структуры носоглотки могут не проявлять выраженных патологических изменений, а синдром фарингитонзиллита при этом отходит на

второй план в клинической картине. Подобные наблюдения описаны в клинических и патоморфологических обзорах Извина А.И. [52].

Благодаря постоянному выделению ротовой жидкости слюнными железами — околоушными, подчелюстными и подъязычными — обеспечивается увлажнение слизистой оболочки и облегчение продвижения пищевого комка. Слюна обладает специфической вязкостью и тягучестью, что обусловлено её составом.

Скопление лимфоидных образований в области ротоглотки (небные, глоточная, язычная и трубные миндалины) формирует лимфатическое кольцо Пирогова–Вальдайера, выполняющее барьерную и иммунную функции. Структурные и функциональные характеристики этого кольца описаны в трудах Пальчуна В.Т. и Гофмана В.Р. [53, 54].

Малые слюнные железы наряду с крупными выделяют в состав слюны мочевину, мочевую кислоту и креатинин. При заболеваниях почек их концентрация в слюне может возрастать, что, в свою очередь, приводит к активации уреолитических бактерий и изменению рН слюны и зубной бляшки. Участие слюны в местных метаболических процессах, включая регуляцию микробного состава полости рта, подчёркивается в работах Таукелевой С.А. и Мельникова О.Ф. [55, 56].

Слюна содержит факторы местного иммунитета — лизоцим, секреторные иммуноглобулины и ферменты, обладающие антимикробным действием. Благодаря этим компонентам осуществляется самоочищение полости рта. Нарушение этого механизма наблюдается при ксеростомии (синдроме сухости во рту), часто встречающемся при воспалительных заболеваниях, таких как кариес и стоматиты.

Слизистая оболочка ротовой полости состоит из эпителиального слоя, собственной соединительнотканной пластиинки и подслизистой основы, в которой располагаются сосуды, нервные окончания и концевые отделы желез. Мышечная пластиинка отсутствует, что отличает её от структуры ЖКТ в целом [57-58].

Полость рта анатомически ограничена сверху твёрдым и мягким нёбом, отделяющим её от полости носа; снизу — мышцами дна ротовой полости, формирующими диафрагму рта (*diaphragma oris*); спереди — губами; с боков — щёками; сзади — зевом, через который она сообщается с глоткой. Верхняя и нижняя зубные дуги с альвеолярными отростками формируют две анатомические области: преддверие рта (*vestibulum oris*) и собственно ротовую полость (*cavum oris proprium*). Эти детали анатомии широко представлены в отечественных учебниках оториноларингологии [57, С.357].

К лимфоидным образованиям глотки относятся небные, глоточная, язычная и трубные миндалины. Они объединяются в кольцо Пирогова–Вальдайера и функционально относятся к системе NALT — лимфоидной ткани, ассоциированной с носоглоткой. Эта ткань выполняет роль иммунного барьера на пути проникновения инфекционных агентов, включая вирусы, бактерии и грибы. Концепция NALT как части более широкой системы MALT (*mucosa-*

associated lymphoid tissue) раскрыта в ряде иммунологических исследований [54, С.13].

Причинами болей в горле могут быть как патогенные микроорганизмы, так и представители условно-патогенной микрофлоры, обитающей на слизистой оболочке ротовоглотки. Немаловажную роль играют физико-химические факторы окружающей среды, включая сухость воздуха и загрязнение, а также переохлаждение и раздражающие вещества. Боли в горле нередко сопровождаются увеличением регионарных лимфатических узлов, гиперемией слизистой оболочки и появлением налётов на миндалинах. Эти симптомы подробно описаны в клинических руководствах по ЛОР-болезням и иммунологии слизистых оболочек [45, С.5; 54, С.13; 57, С.357].

Фолликулярная структура лимфоидной ткани организована вдоль крипт небных миндалин, где формируются патологические пробки — скопления из остатков пищи, слущенного эпителия и микроорганизмов. При глотании происходит частичное очищение лақун, однако в случаях хронического воспаления этот процесс нарушается. Пациенты могут испытывать не только боли в горле, но и дискомфорт при приёме твёрдой пищи. Подобные особенности тонзиллярной патологии описаны в работах Плужникова М.С. и Преображенского Б.С. [49, С.7; 59].

Диагноз хронического воспаления ротовоглотки устанавливается на основе тщательного сбора анамнеза, результатов фарингоскопии и, при необходимости, дополнительных лабораторно-инструментальных исследований. Болевой синдром обусловлен не только действием инфекционного агента на нервные рецепторы слизистой, но и воспалительной реакцией, сопровождающейся экссудацией — выходом плазмы крови в межклеточное пространство под действием гистамина, брадикинина и серотонина. Эти медиаторы способствуют миграции лейкоцитов в очаг воспаления. Описанные механизмы подробно представлены в клинических и иммунологических исследованиях [54, С.13; 56 С.88].

В случае осложнений, таких как паратонзиллярный абсцесс, показано хирургическое дренирование гнойного очага. Структура слизистой оболочки ротовой полости адаптирована к различным функциям и подразделяется на три типа: жевательный, выстилающий и специализированный. Жевательная разновидность, располагающаяся, в частности, в области твёрдого нёба и десен, характеризуется высоким содержанием плотных коллагеновых волокон и узкими эпителиальными сосочками, обеспечивающими устойчивость к механическим нагрузкам. Эти морфофункциональные особенности описаны в анатомических руководствах и работах Мельникова О.Ф. [56 С.88; 58, С.36].

Слизистая оболочка полости рта выстилающего типа располагается в участках полости рта, не подверженных значительной механической нагрузке. К ним относятся внутренняя поверхность щек и губ, мягкое небо, нижняя поверхность языка, дно полости рта, а также область альвеолярного отростка. Эту разновидность отличает умеренное количество коллагеновых волокон в соединительнотканной основе и наличие выраженного подслизистого слоя, обеспечивающего подвижность слизистой оболочки. Такие

моррофункциональные особенности описаны в фундаментальных анатомических трудах [57, С.365; 58, С.36].

Слизистая оболочка специализированного типа покрывает верхнюю и боковые поверхности языка. Она включает нитевидные, грибовидные, желобовидные и листовидные сосочки, содержащие вкусовые почки. Эпителий, покрывающий эти образования, ороговевающий, что придаёт поверхности прочность и устойчивость к механическим нагрузкам. Эта ткань плотно связана с подлежащими мышцами, что ограничивает её подвижность. Влияние механического давления на миндалины может сопровождаться выраженной гиперемией, что служит одним из диагностических признаков [54, С.13; 56 С.89].

Язычная миндалина располагается на задней поверхности языка, а на задней стенке глотки могут наблюдаться участки лимфоидной ткани, вовлечённые в иммунную защиту организма. Эти структуры пронизаны капиллярами и лимфатическими сосудами, обеспечивающими дренаж и транспорт иммунных клеток. Лимфатическая система язычка, небных дужек, мягкого нёба и небных миндалин играет важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний ротовой полости. Из-за высокой иннервации слизистой глотки воспаление сопровождается болевым синдромом, ощущением сухости и дискомфорта [54, С.13; 57, С.367]

Слизистая оболочка полости рта характеризуется высокой плотностью нервных окончаний – как свободных, так и инкапсулированных. Среди них выделяют ноцицептивные, mechanoreцепторные, терморецепторные и вкусовые рецепторы, обеспечивающие формирование сложных рефлекторных реакций, включая глотательный, слюноотделительный и дыхательный рефлексы. Высокая чувствительность слизистой обусловлена анатомическим строением и иннервацией, что подчеркивается в работах по клинической анатомии и физиологии слизистых оболочек [57, С.367; 58, С.90].

Функциональная активность слизистой обеспечивается многослойным плоским эпителием с высокой пролиферативной активностью, а также богатой клеточной инфильтрацией собственной пластинки. Здесь локализуются клетки Лангерганса, макрофаги, лимфоциты, тучные клетки, гранулоциты, а также секреторные компоненты: иммуноглобулины, лизоцим и биологически активные вещества. Выводные протоки слюнных желез участвуют в экскреции метаболитов и продуктов иммунного ответа, поддерживая микробный гомеостаз в полости рта [54, С.14]

Клетки Лангерганса – это антигенпрезентирующие дендритные клетки, обладающие разветвленными отростками и специфическими органеллами – гранулами Бирбека. Они распознают и захватывают антигены, после чего мигрируют в регионарные лимфоузлы, где активируют Т-лимфоциты и запускают специфический иммунный ответ. Их роль в иммунной защите полости рта подробно описана в трудах Гофмана В.Р. и Мельникова О.Ф. [54, С.14; 56, С.90].

Соседствующие с Лангергансовскими клетками Меркеля также участвуют в иммуномодуляции. Они содержат секреторные гранулы с нейропептидами

(энкефалины, ВИП, вещество Р), играющими роль медиаторов боли и иммунных реакций. Эти данные подтверждаются гистохимическими и иммуноморфологическими исследованиями слизистой рта [56, С.91].

В эпителий проникают Т-лимфоциты. Собственная пластина слизистой оболочки ротовой полости подразделяется на два слоя: сосочковый и сетчатый. Благодаря сосочкам граница слизистой оболочки и эпителия неровная, волнистая. На поверхности языка сосочки содержат вкусовые почки, играющие роль рецепторных структур. Соединительная ткань собственной пластины представлена клеточными элементами и межклеточным матриксом. В составе плотной соединительной ткани преобладают фибробанты, тогда как в межклеточном веществе основную массу составляют волокнистые структуры [6-61]. К основным клеткам соединительной ткани собственной пластины относят фибробласты, макрофаги, тучные клетки (известные также как тканевые базофилы), а также плазматические клетки, лимфоциты, моноциты и гранулоциты. Фибробласты ответственны за синтез и ремоделирование компонентов межклеточного матрикса, в то время как остальные клетки вовлечены в поддержание местного иммунологического надзора полости рта. Макрофаги осуществляют фагоцитоз чужеродных частиц. В-лимфоциты реализуют гуморальное звено иммунитета, трансформируясь под действием антигенной стимуляции в плазматические клетки, которые вырабатывают иммуноглобулин А. Этот иммуноглобулин препятствует прикреплению патогенных микроорганизмов к эпителиальным поверхностям [45, С.6; 61, Р.70].

Антитела обладают бактериостатическим действием, в том числе способность к агрегации бактериальных клеток. Т-лимфоциты участвуют в реализации клеточного иммунного ответа. Тучные клетки секрецируют биологически активные соединения, регулирующие процессы микроциркуляции. Гранулоциты также обладают фагоцитарной активностью и производят иммуномодулирующие вещества. Межклеточное вещество соединительной ткани включает волокна различной природы - коллагеновые, ретикулярные и эластические, - в также основное аморфное вещество. Следует отметить, что мышечная пластина в слизистой оболочке ротовой полости отсутствует [62].

Подслизистая оболочка в деснах, части твердом небе, на верхней и боковых поверхностях языка также отсутствует, а при наличии обеспечивает подвижность слизистой и прикрепляет ее к мышцам или костям. Поэтому граница между собственной пластинкой и подслизистой оболочкой отсутствует [63, 64].

В то же время необходимо помнить, что боль в горле может быть следствием новообразования глотки, языка и гортани, что требует проведения тщательной дифференциальной диагностики возможных заболеваний. Важно, при лечении указанных состояний применять препараты, устраниющие болевой синдром [15, С.4].

Изменения при остром отечном мезофарингите представлены в виде локального или диффузного отека слизистой оболочки ротоглотки и миндалин,

с формированием выпота беловато-серого цвета. Набухание слизистой оболочки ротоглотки вследствие аллергической формы мезофарингита сопровождается инфильтрацией и экссудацией [65-66].

Аллергический фарингитонзиллит может сочетаться с другими симптомами аллергозов (отек Квинке, крапивница, бронхиальная астма, экзема, нейродермит и т.д.); при этом такие симптомы, как лихорадка и налеты в ротоглотке, не являются характерными [67, 68].

Слюна играет важнейшую роль в защите слизистой оболочки ротовой полости от воздействия агрессивных факторов, включая пищевые и бактериальные кислоты. Благодаря выраженным буферным свойствам она нейтрализует кислую среду, тем самым препятствуя процессу деминерализации эмали зубов [69-70].

Механизм естественной очистки полости рта реализуется за счет непрерывного слюноотделения, которое способствует вымыванию микроорганизмов, ограничивает их способность к адгезии на поверхности зубов и эпителиальных клеток. Слюна представляет собой важную биологическую среду, через которую осуществляется перенос метаболитов из сыворотки крови, обеспечивая тем самым стабильность внутренней среды ротовой полости и поддержание гомеостаза. Иммунобиологическая защита реализуется через присутствующие в слюне секреторные иммуноглобулины, в первую очередь IgA, вызывающие агрегацию патогенных микроорганизмов и препятствующие их прикреплению к эпителию. Антимикробную активность слюны дополняет лизоцим (мурамидаза) - фермент, способный разрушать мурамовую кислоту, входящую в состав клеточной стенки бактерий. Утратившие целостность оболочки микроорганизмы становятся уязвимыми к осмотическому воздействию и подвергаются лизису [50, С.25].

Лактоферрин - еще один компонент слюны с выраженным антимикробным действием, связывает ионы железы, лишая бактерии ключевого элемента, необходимого для их роста и размножения. Пероксидазные ферменты способствуют образованию перекисных соединений, обладающих выраженной бактерицидной активностью. Важным элементом клеточного иммунитета являются лейкоциты, мигрирующие в ротовую полость из соединительной ткани десны сквозь эпителий прикрепления. Согласно данным, в течение одной минуты в ротовую полость поступает приблизительно 3000 лейкоцитов, обладающих высокой фагоцитарной активностью. В дальнейшем они трансформируются в так называемые слюнные тельца [71].

Кроме защитной, слюна выполняет важную функцию в процессах минерализации зубной эмали. Она содержит значительное количество минеральных компонентов: кальций, магний, фосфор, хлорид-ионы и др. Эти элементы поступают в структуру эмали после прорезывания зубов, обеспечивая ее созревание и последующую реминерализацию. Количественный состав неорганических компонентов слюны изменяется в зависимости от функционального состояния слюнных желез - как в покое, так и при стимуляции химическими, термическими или вкусовыми раздражителями [72, 73].

Элементный профиль слюны подвержен значительным колебаниям под влиянием различных факторов: генетических, половых, биоритмических, климатических, а также уровня физической активности. Так, в утренние часы наблюдается увеличение концентрации ионов алюминия, меди, натрия и магния, в то время как во второй половине дня возрастает содержание калия, кальция, фосфора, железа, марганца, селена, цинка, кремния, никеля, хрома и стронция. Также выявлена зависимость ионного состава слюны от возраста индивидуума [74, 75].

Особое значение имеет уровень фтора в слюне, который напрямую коррелирует с содержанием данного микроэлемента в питьевой воде. При высоком содержании фтора в водопроводной воде его концентрация в слюне может возрастать почти вдвое, однако даже при этом остается на крайне низком уровне, не превышающем физиологические пределы [72, С.137; 76].

Бикарбонатные ионы в полость рта преимущественно поступают за счет секреторной активности околоушных и подчелюстных слюнных желез. Их концентрация напрямую зависит от степени стимуляции желез. В условиях покоя содержание гидрокарбонатов в слюне составляет приблизительно 5 ммоль/л, в то время как при стимуляции секреции этот показатель может достигать 60 ммоль/л. Наряду с этим, в слюне обнаруживаются фосфаты, представленные как в свободной неорганической форме, так и в виде соединений с белками. Кальций, аналогично фосфатам, может присутствовать как в виде ионов, так и в связанном состоянии [77-78].

Секрет слюнных желез способен также включать ионы тяжелых металлов, поступающие в полость рта. Эти элементы вступают во взаимодействие с сероводородом, продуцируемым бактериальной флорой. В результате реакции образуются сульфиды металлов, проявляющиеся в виде характерной “свинцовой каймы” в пришеечной области зубов [79-80].

Из системного кровотока в секрет слюнных желез диффундируют роданиды ( $SCN^-$ ), также известные как тиоцианаты. Они образуются из синильной кислоты с участием фермента роданезы. У лиц с никотиновой зависимостью концентрация роданидов в слюне превышает показатели некурящих в 4-10 раз. Повышенные уровни этих соединений также регистрируются при наличии воспалительных изменений в тканях пародонта. Распад тиреоидных гормонов в ткани слюнных желез сопровождается выходом иодидов в секрет [58, С.65; 81].

Экскреторная функция слюнных желез реализуется через выведение со слюной конечных продуктов обмена - таких как мочевина - а также токсических веществ, включая этанол, соединения тяжелых металлов, йодиды и иные метаболиты [53, С.6; 56, С. 89].

Помимо экскреторной, слюнные железы участвуют в регуляции эндокринных процессов. Ими синтезируются биологически активные вещества, включая инсулиноподобный ростовой фактор, цитокины, стимулирующие активность лимфоцитов, эпидермальный и нервный факторы роста, калликреин, обладающий сосудорасширяющим эффектом, ренин,

повышающий уровень секреции альдостерона, а также паротин, способствующий снижению кальция в плазме крови [82-83].

Кроме того, слюнные железы выделяют тромбопластин - вещество, обладающее кровоостанавливающим действием. Основной компонент слюны составляет - вода, на долю которой приходится около 99,5% ее общего объема. Оставшиеся 0,5% составляют органические соединения (белки, ферменты, иммуноглобулины, гликозаминогликаны, протеогликаны) и минеральные элементы (ионы натрия, калия, кальция, магния, фтора, хлориды, карбонаты, фосфаты и др.) [57, С.76; 84].

В норме в слюне постоянно присутствуют клетки - десквамированные эпителиоциты, а также иммунокомпетентные клетки, такие как лимфоциты и гранулоциты. Реакция среды слюны может варьировать от слабокислой до слабощелочной, с колебаниями pH от 5,8 до 7,7. Объем суточной продукции слюны составляет в среднем от 0,5 до 2,5 литров, а скорость ее секреции значительно варьирует: от 0,03 мл/мин в ночное время до 2,4-7,0 мл/мин в дневные часы и при приеме пищи.

Выработку слюны носит рефлекторный характер и усиливается при воздействии химических, термических и механических раздражителей на слизистую оболочку рта, а также при приеме пищи [42, С.56; 85].

Процесс слюнообразования включает несколько фаз: начальное поступление низкомолекулярных соединений из крови в секреторные клетки; синтез ферментативного просекрета на рибосомах; дальнейшая его модификация и созревание в аппарате Гольджи; накопление готового секрета в виде гранул; и, наконец, его экзоцитоз через апикальную мембрану клеток. Выделение секрета - кальций-зависимый процесс, а его состав определяется преобладанием белковых, слизистых или минеральных компонентов внутри клетки. Процесс формирования первичного слюнного секрета обусловлен рядом физиологических факторов, среди которых ключевую роль играет кровоснабжение железистых структур. Интенсивный приток крови к капиллярам, окружающим ацинарные клетки, активируется за счет вазодилатации, при этом объем кровотока может увеличиваться в 10-20 раз. Секреторная деятельность слюнных желез сопровождается повышением проницаемости капилляров, которая, согласно экспериментальным данным, в 10 раз превышает аналогичный показатель для капилляров скелетной мускулатуры. Существенное влияние на этот процесс оказывает активная форма калликреина, расщепляющего кининогены с образованием брадикинина и каллидина. Образующиеся кинины, в свою очередь, стимулируют выработку оксида (NO) и простагландинов эндотелиоцитами, что дополнительно усиливает проницаемость сосудистой стенки [50, С.17; 71, С.6].

В контексте патогенеза хронических воспалительных процессов важно учитывать весь спектр биологических функций слюны. Будучи активным регулятором тканевого метаболизма и межклеточных взаимодействий, слюна способна как способствовать, так и ингибировать воспалительные реакции, в зависимости от текущего физиологического состояния организма.

Секреция муцинов слюнными железами обеспечивает участие слюны в пищеварительном процессе. Муцины смачивают и размягчают пищевой субстрат, облегчая его формирование в пищевой комок и последующее проглатывание. Во время жевания слюна смешивается с пищей, составляя около 10-20% ее объема. Кроме того, участие в гидролизе сложных углеводов обеспечивают фермент  $\alpha$ -амилаза, присутствующий в слюне. Основной источник синтеза слюнной  $\alpha$ -амилазы – околоушные железы. Активность фермента охватывает широкий диапазон pH (от 3,8 до 9,4), с максимумом при нейтральных значениях. Энзиматическая функция  $\alpha$ -амилазы усиливается при наличии ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), хлора ( $\text{Cl}^-$ ), бромидов и нитратов [86, 87]. По структурной организации и аминокислотному составу слюнная  $\alpha$ -амилаза имеет значительное сходство с панкреатической формой фермента. Слюна выполняет не только физиологические, но и коммуникативные функции, играя важную роль в формировании членораздельной речи. Увлажнение слизистой оболочки полости рта обеспечивается муцином и другими высоко- и низкомолекулярными гликопротеинами, синтезируемыми подчелюстными, подъязычными и малыми слюнными железами. Муциновые молекулы включают в полипептидную цепь большое количество аминокислот, в частности серина и треонина (до 200 остатков на одну молекулу), а также пролин, который составляет значительную долю структуры. Углеводные компоненты, такие как N-ацетилнейраминовая кислота, N-ацетилгалактозамин, галактоза и фруктоза, присоединяются к белковой основе через О-гликозидные связи, преимущественно к остаткам серина и треонина. Белковая структура муцина напоминает гребенку: короткие углеводные боковые цепи отходят от основного пролинсодержащего полипептидного остова [51, С.63; 88].

Такое строение обуславливает способность муцина связывать значительное количество воды, придавая слюне вязкость и защитные свойства. Покрывая поверхность слизистой оболочки, музин формирует защитный барьер, предохраняющий эпителий от микробного воздействия и обезвоживания.

Одной из ключевых защитных функций слюны является постоянное очищение зубных поверхностей и слизистой оболочки полости рта от метаболитов микроорганизмов, а также от остатков пищи. Помимо механического очищения, слюна обладает выраженным антимикробным и антивирусным действием, способствует формированию тонкой защитной пленки – пелликулы – на поверхностях тканей и органов полости рта, участвует в поддержании кислотно-основного равновесия в ротоглоточной области [32, С. 44; 89].

Особого внимания заслуживает наличие в составе слюны эндогенных антимикробных пептидов (АМП), таких как дефензины, кателицидины и гистатины. Эти соединения представляют собой короткие цепи аминокислот, обладающие способностью разрушать клеточные мембранны патогенных микроорганизмов. Их малая молекулярная масса позволяет быстро проникать в микробные структуры, нарушая целостность клеточных оболочек и, как следствие, вызывая гибель микроорганизмов [55, С. 72; 90].

Главным иммуноглобулином, обнаруживаемым в секрете слюнных желез, является секреторный IgA, доля которого составляет около 90% от общего количества иммуноглобулинов в полости рта. Он преимущественно синтезируется околоушными железами, в меньшей степени – поднижнечелюстными и малыми слюнными железами [91].

Иммуноглобулины классов IgG, IgM и IgE определяются в значительно меньших концентрациях, поскольку поступают в полость рта в основном из плазмы крови, проникая через десневую борозду и выводные протоки малых желез. Поэтому их уровень в слюне может отражать системное состояние организма и имеет диагностическое значение в контексте общей иммунной нагрузки [58, С.150-155; 92].

Секреторный IgA выполняет целый спектр защитных функций: он обладает выраженной бактерицидной, антивирусной и антитоксической активностью, активирует систему комплемента, стимулирует фагоцитоз. Наиболее значимым его действием является предотвращение адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию слизистой оболочки и эмали зубов. Метод иммунофлюoresценции позволил выявить наличие секреторного IgA непосредственно на поверхности бактериальных клеток, подтверждая его прямое участие в antimикробной защите [54, С.45-48; 91, С. 77-78].

Таким образом, секреторный иммуноглобулин A выполняет важнейшую функцию первичного иммунного барьера, формируя устойчивость полости рта к патогенам и защищая внутреннюю среду организма от внешних инфекционных агентов.

Все существующие способы защиты организма от патогенов принято разделить на врожденные и приобретенные, различающиеся по их способности реагировать на множество инфекционных агентов. Важное значение отведено многослойному плоскому эпителию ротовой полости, оказывающему задержку или транспорт чужеродных веществ во внутреннюю среду организма. Необходимо отметить, что эпитеоий ротовой полости различен по толщине в разных отделах ротовоглотки – это важно для адаптации к факторам извне. Установлено, что способность к ороговению присуща преимущественно тем участкам эпителия, которые подвержены патологическому воздействию. Так, специализированный тип слизистой оболочки полости рта обладает выраженной склонностью к ороговению при неблагоприятных условиях, в то время как жевательная слизистая может отвечать развитием ортокератоза или паракератоза в зависимости от характера и интенсивности раздражающего фактора [45, С.5-9; 51, С. 60-63].

Структура многослойного плоского эпителия различается в зависимости от его функциональной специализации. В неороговевающем эпителии выделяют три морфологические зоны: базальный слой, шиповатый и поверхностный плоский слой. Ороговевающий эпителий имеет более сложную организацию, включающую четыре слоя: базальный, шиповатый, зернистый и роговой, – сходную с гистоархитектоникой эпидермиса кожи. Роговой слой, играющий ключевую роль в барьерной защите, отличается значительной толщиной,

высокой устойчивостью к механическим и химическим воздействиям и склонен к утолщению при хроническом раздражении.

*Толщина рогового слоя эпителия варьирует от 10 до 15 мкм*

Важным преимуществом эпителия является высокая скорость обновления: физиологическая и репаративная регенерация объясняется быстрым митотическим делением камбимальных клеток и дифференцировкой эпителиоцитов в базальном слое; активацией фактора роста эпидермиса (ФРЭ), выделяемого слюнными железами, и быстрым закрытием дефекта эпителия при повреждении [57, С. 42-47].

Стимуляция пролиферативной активности эпителиоцитов слизистой оболочки полости рта может быть индуцирована рядом биологически активных веществ: интерлейкинами 1 и 6, гормоном роста и ретиноевой кислотой, которые усиливают клеточную пролиферацию [45, С. 6-8; 54, С. 29-33]. Физиологической защитой эпителия является его эксфолиативная активность. Под действием неблагоприятных факторов в неороговевающем эпителии ускоряется слущивание поверхностных клеток, тогда как в ороговевающем преобладает десквамация корнеоцитов рогового слоя [51, С.61-62; 57, С.44-46]. Характерной особенностью слизистой является способность к самоочищению от микрофлоры: по мере дифференцировки поверхностные клетки теряют адгезивность к микроорганизмам [45, С.7; 57, С. 45]. При нарушении барьерных свойств вследствие инвазии патогенов проницаемость эпителия возрастает, что облегчает развитие воспаления [51, С. 62; 54, С. 71-73]. В условиях хронического воспаления или аутоиммунных процессов дифференцировка эпителиоцитов меняется, повышая их адгезивность к микробам и снижая барьерную эффективность. [54, С. 74]. Мембранны эпителиальных клеток важны не только для структурной целостности, но и для регуляции транспорта, рецепции сигналов и метаболизма [57, С. 46-47; 58, С.160-162].

Участие многослойного эпителия в иммунных и аллергических реакциях подтверждено многочисленными исследованиями. Эпителиоциты слизистой оболочки активно продуцируют широкий спектр цитокинов – интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-10), фактор некроза опухолей (ФНО) и другие медиаторы [45, С. 6-8; 54, С.37-41]. Так, ИЛ-3 активирует внутриэпителиальные макрофаги, усиливая их фагоцитарную активность, а ИЛ-2 стимулирует Th-1-лимфоциты, повышая продукцию интерферона- $\gamma$  [54, С.42-44]. Эпителиоциты слизистой также синтезируют вещества с выраженной антимикроюной активностью – кальпротектин, катионные белки, дефензины и лингвальный антибактериальный белок (LAB) [45, С.8; 54, С.46-48]. Наибольшее количество кальпротектина продуцируют клетки неороговевающего эпителия [45, С.8.] К морфофункциональным особенностям эпителия ротовой полости относится наличие специализированных клеток – меланоцитов, клеток Лангерганса, Меркеля, внутриэпителиальных лимфоцитов и нейтрофилов, участвующих в локальном иммунном ответе [57, С. 48-50].

При воспалении число клеток Лангерганса увеличивается к 7-14-м суткам, а к 21-м суткам может снижаться; после захвата антигена они мигрируют в

регионарные лимфоузлы, где трансформируются в интердигитирующие клетки и презентуют антиген Т-лимфоцита [54, С.52-55].

Активированные Т-лимфоциты выделяют ИЛ-2 и интерферон- $\gamma$ , стимулируя макрофаги, которые разрушают антигены и запускают реакцию гиперчувствительности замедленного типа [92, С.116-118]. В эпителии присутствуют и другие дендритные клетки (CD36 $^{+}$ ), а клетки Меркеля, богатые нейропептидами (мет-энкефалин, ВИП, вещество Р), располагаются в базальном слое [57, С. 50-51]. В эмбриогенезе клетки Меркеля направляют рост дендритов чувствительных нейронов; нейрогормоны действуют как модуляторы иммунных реакций и опосредуют связь матери-беременной с плодом [54, С. 57].

Следует подчеркнуть, что в процессе эмбрионального развития клетки Меркеля играют направляющую роль в формировании дендритных окончаний сенсорных нейронов, обеспечивая их целенаправленный рост и установление функциональных нейрональных связей. Существенное значение при этом придается нейрогормонам-модуляторам иммунных реакций [57, С.50-53]. Данный путь межклеточной коммуникации формирует биологическую основу взаимодействия организма беременной женщины с развивающимся плодом и объясняет характер иммунных ответов со стороны материнского организма [93]. При патологических изменениях наблюдается выраженное увеличение количества внутриэпителиальных лимфоцитов (ВЭЛ) – их прирост  $\geq 5\%$  уже свидетельствует о хроническом воспалительном процессе; при этом CD45RO-сигнальные каскады и взаимодействие с CD3-антителами модулируют активность Т-клеток. ВЭЛ выделяют  $\gamma$ -интерферон и ИЛ-5, контролируя мутированные или инфицированные клетки и модулируя локальную иммунную реакцию [54, С.56-60].

Следовательно, эпителий ротовой полости выполняет защитную функцию, предопределяя уровень иммунитета организма. Барьерно-защитные механизмы собственной пластиинки включают неспецифический коспонент – механическую прочность эпителия, - и специфический компонент, формируемый иммунокомпетентными клетками сосочкового и сетчатого слоев [57, С. 42-45]. Длина соединительно-тканых сосочков вариабельна: в жевательной зоне она достигает  $\approx 160$  мкм, тогда как на выстилающей слизистой их плотность в 10 раз меньше. Сосочки выполняют и рецепторную функцию, поскольку во вкусовой зоне языка содержат вкусовые луковицы [57, С. 45-46]. Собственная пластиинка представлена клеточными элементами (фибробласты, макрофаги, гранулоциты) и межклеточным веществом, структура которых различается в сосочковом и сетчатом слоях. Продукты распада коллагена активируют макрофаги, которые выделяют факторы роста фибробластов (ФРФ) и стимулируют новый синтез коллагена; взаимодействие фибробластов с коллагеновыми волокнами замыкает регенеративный цикл [58, С.160-162]. Фибробласты также влияют на лимфоциты, нейтрофилы и тучные клетки посредством фиброкинов, оставаясь главными регуляторами собственной пластиинки слизистой оболочки рта Оториноларингология: учебник [57, С.45-46]. Остальные клетки слизистой (макрофаги, гистиоциты и др.) участвуют в

локальном иммунитете: макрофаги осуществляют эндоцитоз и уничтожают антигены, причем их распределение изменяется при патологии [45, С. 7-8].

Анализируя периферическую кровь беременных, важно помнить, что физиологические пределы лейкоцитов по триместрам шире, чем у небеременных: I триместр –  $4 \times 10^9$  -  $9 \times 10^9$  клеток/л, II триместр – до  $11 \times 10^9$  клеток/л, III триместр – до  $15 \times 10^9$  клеток/л; лейкоцитоз выше этих значений указывает на инфекционный процесс, а лейкопения и на витаминно-минеральный дефицит и снижение иммунитета [94, С.138-141]. Эритроциты переносят кислород к тканям; их повышение при экскозе и интоксикациях, но выраженное снижение – признак анемии (дефицит железа или фолиевой кислоты). Гематокрит отражает степень тяжести анемии, а поддержание нормального уровня гемоглобина критически важно для профилактики гипоксии плода и вреждевременных родов [94, С.142-145]. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) коррелирует с плазменными белками; ее значительный рост в гестации указывает на воспалительные или инфекционные процессы [95, С.32-34]. Тромбоцитоз увеличивает риск тромбозов, тогда как тромбоцитопения грозит кровопотерей в родах [94, С.146].

Немаловажную роль в местном иммунитете играют нейтрофилы: в межклеточном пространстве слизистых они последовательно проходят этапы адгезии, хемотаксиса, внутриклеточного переваривания, дегрануляции и метаболического «взрыва» [69, Р.497-500]. Специфическая защита обеспечивается лимфоидной тканью, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT): дендритные клетки эпителия захватывают и транспортируют антиген, инициируя иммунный ответ с участием Т- и В-лимфоцитов [45, С. 7-8; 96, Р.449–451]. Часть активированных клеток мигрирует в регионарные лимфоузлы, затем возвращается в собственную пластинку и эпителий, где при встрече с высоковирулентными патогенами запускает гуморальный ответ; ключевая роль принадлежит секреторному IgA [61, Р.70-72]; [28, Р. 20-22].

Врожденный и приобретенный иммунитет действуют синхронно в пределах смежных слизистых оболочек; поэтому воспаление небных миндалин нередко сопровождается поражением соседних отделов ротовой полости, что подтверждает концепцию сочетанного поражения при ХТФ [57, С.52-54]. Разнообразные патогенные факторы инициируют воспаление ротовой полости, а система местной и системной защиты – клеточная (нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты) и гуморальная (IgA, комплемент) – обеспечивает противодействие инфекции [45, С. 7-8; 57, С.54].

## **1.2 Этиопатогенетическая направленность в вопросах течения хронического тонзиллофарингита у беременных**

Впервые нами изучаемый «Хронический тонзиллофарингит у беременных женщин» представлен в виде сочетанной патологии с проявлениями хронического тонзиллита и хронического фарингита.

Известно, что частота проявлений ХТ среди взрослого населения достигает 45%, что преимущественно в структуре ЛОР-заболеваний (Извин А.И., 2002; 2003; Крюков А.И., 2006; Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И., 2007; Дергачев В.С., 2008; Арзамасов С.Г., 2010; Гаджимирзаев Г.А., 2010). По данным Всемирной организации здравоохранения, известно более 100 соматических заболеваний иммунопатологического профиля, имеющие в основе инфекционнозависимый токсико-аллергический механизм связан с хроническим тонзиллитом [97].

Аналогично, в структуре заболеваний ЛОР-органов хроническому фарингиту (ХФ) отведено важное значение, как наиболее распространенной патологии [98]. Полиэтиологичность, многоступенчатый патогенез формируют широкий перечень жалоб и клинических симптомов у пациентов, и нарушения наблюдаются не только на местном уровне, но и во всем организме [99, 100].

В тоже время, в исследованиях авторов доказано, что хронический тонзиллит и хронический фарингит являются часто встречающимися нозологиями среди экстрагенитальных хронических инфекций у беременных женщин, однако в литературе описаны инфекции ротовоглотки, как «фарингит», «тонзиллит» и «тонзиллофарингит», но при этом, в основном, под фарингитом имеют ввиду поражение слизистой оболочки глотки и небных миндалин [101].

Тогда как в зарубежной литературе оба этих заболевания объединяют в одно и широко используют термин «тонзиллофарингит». Прежде всего это связано с близким анатомическим расположением и схожестью гистологического строения, воспаление миндалин редко встречается без воспаления слизистой оболочки глотки и наоборот [102].

Вместе с тем, влияние хронического тонзиллофарингита на течение и исход беременности в настоящее время мало изучено.

Основными воротами внедрения внешнего возбудителя являются небные миндалины, лимфоидная ткань верхних дыхательных путей, а также слизистая оболочка задней стенки глотки. Далее происходит распространение этих возбудителей и их токсинов в организме и, в нем развивается патологический процесс. При достаточно активном иммунитете, воспаление может не развиться или же не распространиться по всему организму, в противном случае, наблюдаются проявления в виде трех синдромов: *инфекционный* (или *септический*), *токсический* и *аллергический*.

Вследствие влияния ряда факторов, как загрязнение окружающей среды, вредные привычки, нерациональное питание, профессиональные нагрузки, нарушение носового дыхания, рефлюкс эзофагит, снижение влажности воздуха в помещениях в отопительный период, влияние конденционеров и инфицированность патогенными вирусами (вирус Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирусы герпетической группы), наблюдается рост клинических проявлений у населения до 80-100%, тогда как происходит реактивация латентной инфекции, то наблюдается клиника острого фарингита или обострение хронической формы [103].

Так, возбудителями до 70% фарингитов являются вирусы: риновирусы (около 20%), адено-вирусы, коронавирусы, вирусы гриппа (А и В) и парагриппа,

а в 15-30% выявляется бактериопатоген (часто β-гемолитический стрептококк группы А), высокий титр которых в разгар активации воспаления [104]. Согласно классификации И.Б. Солдатова подразделяют: катаральный (простой), атрофический (субатрофический) и гипертрофический, а также компенсированный и декомпенсированный хронический тонзиллит.

Известно, что хронический тонзиллит, чаще стрептококковой этиологии может привести к ревматизму с поражением сердечно-сосудистой, мочевыделительной и эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата [105]. Многообразие и степень клинико-морфологических нарушений позволяет судить о состоянии компенсации или декомпенсации, что важно при хроническом тонзиллофарингите, в частности, у беременных женщин.

Хронический тонзиллит (ХТ) достаточно хорошо изучен, но зачастую сопутствующие проявления соответствуют картине хронического фарингита, и поэтому диагностика и лечение данных заболеваний, особенно у беременных женщин.

В научных трудах ряда авторов хронический тонзиллит изучен в качестве экстрагенитальной инфекции, описано его влияние на развитие плода и здоровье новорожденного [106; 60, С.78].

Описаны факторы патогенеза ХТ могут являться причинами патологий органов: почек, сердца, суставов, приводя к метатонзиллярным заболеваниям. Рецидив воспаления небных миндалин отягощает соматическую патологию у беременных, тем самым, создавая «порочный круг». Важно отметить. Что при ХТ наблюдается не только местное воспаление НМ, но и патологические отклонения могут встречаться и в других органах и системах.

При междисциплинарном подходе к изучению различных заболеваний важно определить этиологическую и патогенетическую связь и применить комплексное лечение.

Итак, хронический тонзиллит представляет собой системное заболевание инфекционно-аллергической природы, характеризующееся локализованным воспалением в ткани небных миндалин и наличием очаговой инфекции. Развитие патологии, как правило, происходит на фоне ослабления иммунной защиты организма [107].

Описаны случаи, когда после перенесенных респираторных вирусных инфекций или переохлаждения обостряется ХТ, причиной тому служат снижение общей и местной реактивности организма. Причинные факторы также включают несбалансированное питание, активацию воспалительных очагов в полости рта и околоносовых пазухах, нарушения анатомии внутриносовых структур и затрудненное носовое дыхание.

Развитию хронического тонзиллита (ХТ) способствуют как анатомические, так и физиологические особенности строения небных миндалин. Наличие извилистых лакун создает благоприятные условия для накопления и размножения патогенной микрофлоры. Дополнительным препятствием для оттока содеримого является треугольная складка Гиса, частично перекрывающая лакуны в области ижного полюса миндалины, что приводит к нарушению дренажной функции и поддерживает рецидивирующее течение

воспалительного процесса. [108]. Кроме того, особенностью эпителиального покрова стенок небных миндалин является наличие мелких участков дефектов (разрывов) эпителия, которые могут служить входными воротами для проникновения микроорганизмов и инициации воспалительное реакции. Авторами представлены классификация ХТ по Преображенскому-Пальчуну, и критерии дифференциальной диагностики различных форм ХТ [91, С.77].

Во время гестации у беременных женщин отмечается развитие иммунодефицитных состояний, сопровождающееся перестройкой гуморального звена иммунной системы. Этот процесс направлен на формирование иммуносупрессивных механизмов, обеспечивающих толерантность к антигенам плода, унаследованным от отца [109].

Во время снижения иммунитета у беременной женщины могут активироваться хронические очаги инфекции и обострение хронического тонзиллита в период гестации нежелательно, так как случаи внутриутробного инфицирования плода неизбежно [110].

На сегодняшний день причина воспаления небных миндалин в организме беременной, роль возможного воспаления и дальнейшее лечение остаются актуальными. Одной из причин роста числа гестозов, по данным литературы, остается высокий уровень заболеваемости среди беременных [111].

Исследователями доказано, что экстрагенитальная патология негативно влияет на плодное яйцо, с маточноплацентарным нарушением кровотока и невынашиванием беременности и другими последствиями [112].

Иммунодефицитное состояние у беременных усугубляет имеющиеся соматические патологии. Зарубежные исследования указывают, что β-гемолитический стрептококк группы А встречается примерно в 10-12% случаев. При этом спектр возбудителей достаточно широк и включает *Staphylococcus aureus*, *haemophilus influenza*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium haemolitycum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, анаэробные микроорганизмы, а также ряд вирусов – адено-вирус, цитомегаловирус, вирус простого герпеса и др.[113].

Лечение, ориентированное на этиологический фактор, зачастую приводил к негативным последствиям на плод [114].

Критериями лечения беременных с воспалительными проявлениями должно соответствовать высокой эффективности лекарственного средства, как на системном, так и на местном уровне, бактерицидном действии в отношении возбудителей, минимальный риск для плода, безопасность, хорошая переносимость и простота использования.

Антибактериальная терапия допустима лишь в случае с риском воспаления для женщины и с учетом частоты тератогенного действия.

Вместе с тем, в трудах авторов описаны причины резистентности микроорганизмов из-за неадекватного использования системной антибактериальной терапии у женщин с ХТ [115], чаще без учета чувствительности микрофлоры, несоблюдение оптимальных доз и курса лечения.

Наиболее эффективным и удобным способом лечения хронического тонзиллита у беременных является местное лечение, в частности дезинфекция небных миндалин.

К его преимуществам относятся простота выполнения, возможность достижения высокой концентрации препарата непосредственно в очаге воспаления и низкая вероятность развития системных побочных реакций [12, С.91]. Рекомендуемая продолжительность курса составляет от 7 до 10 дней. С учетом этих факторов, местная антисептическая терапия приобретает особую значимость, так как позволяет обеспечить доставку необходимой дозы лекарственного средства в лакуны небных миндалин. В комплекс мероприятий по лечению и профилактике входит также полоскание ротоглотки.

Во время беременности санацию лакун миндалин пациенткам с хроническим тонзиллитом целесообразно проводить дважды: на этапе постановки на диспансерный учет и в сроке между 30-й и 32- неделями гестации. [13, С.70; 116].

Вопросы лечения ХТ рассматриваются исследователями с позиции применения комплексной терапии и хирургической санации [117]. При этом подчеркивается, что хирургическая санация является ключевым механизмом формирования естественного иммунитета, однако при неблагоприятных условиях она может послужить исходным этапом развития хронического инфекционного очага в небных миндалинах [118].

Согласно данным литературы,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) [119] рассматривается как основной фактор в развитии ХТ, при этом его частота значительно выше по сравнению с другими микроорганизмами.

В развитии хронического тонзиллита (ХТ) существенную роль могут играть различные вирусные агенты, такие как адено-вирусы, вирусы гриппа и парагриппа, герпес-вирусы, энтеровирусы, а также вирус Эпштейн-Барра [14, С.45]. Согласно данным ряда исследователей, уровень распространенности ХТ остается стабильно высоким: заболевание выявляется у 5-6% взрослого населения, тогда как среди детей этот показатель в два раза выше. У 3% пациентов, перенесших ангину, диагностируются ревматические осложнения, при этом у лиц с ревматизмом в 20-30% случаев формируются пороки сердца [120].

Отмечено также, что у больных с ХТ частота эпизодов ангины в 10 раз превышает таковую среди клинических здоровых лиц [121]. Классификация хронического тонзиллита строится на основании критериев, предложенных Л.А.Луковским (1941), В.Ф.Ундицем (1954), И.Б.Солдатовым (1976), а в дальнейшем дополненных Б.С.Преображенским (1970) и В.Т.Пальчуном (1974). Согласно данной классификации, различают две клинические формы заболевания: простую и токсико-аллергическую, последняя, в свою очередь, подразделяется на две степени выраженности [122].

К числу характерных клинических проявлений относятся: признак Гизе – стойкая гиперемия краев небных дужек; признак Зака - отечность их верхних отделов; признак Преображенского – валикообразное утолщение краев передних небных дужек. Дополнительно могут наблюдаться спаечные

изменения между миндалинами и дужками, а также увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов.

Для токсико-аллергической формы I степени характерны местные проявления интоксикации, субфебрильная температура тела, общая слабость, недомогание, повышение утомляемость, снижение работоспособности, артриты, увеличение шейных лимфатических узлов, а также функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [123].

Для токсико-аллергической формы II степени, помимо проявлений, характерны выраженные общие симптомы с развитием токико-аллергических реакций и осложнений, включая паратонзиллярный абсцесс, парофарингит, сепсис, ревматическую лихорадку, ревмокардит, гломерулонефрит и другие [124].

При хроническом тонзиллите нередко отмечается вовлечение сердечно-сосудистой системы, что связано схожим строением между антигенами β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) и структурными белками соединительной ткани миокарда и эндокарда [125]. Иммунная система, распознавая стрептококковые антигены, может запускать перекрестную аутоиммунную реакцию, затрагивающую сердечные ткани. Особенно часто страдает эндокард, что в ряде случаев приводит к формированию клапанных пороков или пролапсу митрального клапана. Иммунное повреждение миокарда, вызванное антителами против БГСА, способно вызывать нарушения проводимости, в частности, атриовентрикулярную блокаду. На начальных этапах заболевания это проявляется увеличением интервала P-Q на электрокардиограмме, а при прогрессировании патологического процесса возможно исчезновение желудочковых комплексов QRS. На сегодняшний день наиболее информативным методом визуализации структурных изменений сердца при подозрении на ревматическое поражение остается эхокардиография, признанная в клинической практике “золотым стандартом” диагностики [126].

Среди наиболее опасных осложнений хронической стрептококковой инфекции выделяется остшая ревматическая лихорадка (ОРЛ), представляющая собой системное воспалительное заболевание, развивающееся преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью к атипичной иммунной активации в ответ на БГСА [127]. ОРЛ обусловлена двумя патогенетическими механизмами: прямым цитотоксическим действием стрептококковых ферментов на ткани-мишени и вторичным аутоиммунным процессом. Последний запускается в результате перекрестного распознавания иммунной системой антигенов возбудителя, имеющих структурное сходство с антигенами сердечных клапанов, кардиомиоцитов, синовиальной оболочки суставов, нейрональной ткани центральной нервной системы, а также клеток кожи и других органов [128]. Особое значение приобретает постстрептококковый реактивный артрит, развивающийся спустя 2-4 недели после эпизода ангины. Он проявляется асептическим воспалением суставов, чаще всего затрагивая одну сторону - суставы нижних конечностей либо позвоночника, что может соответствовать клинической картине серонегативного спондилоартрита. Связь между тонзиллогенной инфекцией и

поражением суставов подтверждена данными анамнеза и лабораторными маркерами перенесенной стрептококковой инфекции. [129].

К числу системных поражений можно отнести постстрептококковый гломерулонефрит, сочетанный с обострением ХТ, трудно поддающееся лечению и осложненную в хроническую почечную недостаточность, в патогенезе которого повреждение гломерулярного аппарата иммуноглобулинами класса A1 (IgA-нефропатия). IgA-нефропатия представляет собой первично хроническое заболевание, при котором у 20-30% пациентов в течение десяти лет развивается хроническая почечная недостаточность [130]. Тонзиллогенные осложнения, такие как поражения нервной системы, в частности малая хорея (также известная как ревматическая хорея), могут рассматриваться как одно из клинических проявлений острой ревматической лихорадки. Развитие этого осложнения обусловлено повышенной чувствительностью вегетативных структур, особенно гипоталамической области, к патологической импульсации, возникающей на фоне хронического тонзиллита [131]. Лечение ХТ зависит от формы заболевания, генетической предрасположенности, анамнеза, наличия острофазовых показателей в крови – лейкоцитов, СОЭ, антител к БГСА, ревматоидного фактора - для определения тактику лечения. Проведение консервативного лечения, в сочетании с местным воздействием на небные миндалины и витаминотерапией. Очень эффективно промывание лакун миндалин антисептическим раствором с курсом лечения до 10-15 промываний через день.

Для проведения местной терапии хронического тонзиллита применялся специализированный аппарат «Тонзиллор»[254]. Комплексное терапевтическое действие аппарата заключается в эвакуации патологического содержимого из глубоких отделов лакун небных миндалин, устраниении патогенной микрофлоры, а также в обеспечении гидромассажного эффекта на ткани миндалин [132].

В ряде клинических наблюдений использовались физиотерапевтические методы лечения, однако в отношении беременных пациенток данные методы применялись с осторожностью. Оценка эффективности проводимой терапии хронического тонзиллофарингита (ХТФ) осуществляется на основании ряда критериев: отсутствие или существенное снижение частоты обострений (ангин), уменьшение выраженности местных воспалительных признаков, а также снижение симптомов общей интоксикации [133].

Отмечено, что при 1-й степени лечение вполне эффективно при консервативной терапии, тогда как при 2-й рекомендовано применение хирургического лечения –тонзиллэктомии [134].

В случае проявлений у беременных важно учитывать все патогномоничные признаки проявления ХТФ, локализации воспалительного процесса, уровня патогенности возбудителя, состояния иммунитета беременной женщины, аллергической настроенности и неспецифической резистентности.

Одним из критериев воспаления ХТФ является инфекционный синдром в месте первичного очага и распространение на близлежащие ткани.

Препаратом выбора в комплексной терапии у беременных должны быть препараты, повышающие качество жизни за счет эффективного купирования симптоматики, не повреждающая нор мальную микробиоту ротовой полости.

При дифференциальной диагностике важно исключить вирусную этиологию тонзиллофарингитов, как клинически (кашель, ринорея, охриплость голоса, конъюнктивит, диарея), так и вирусологическим методом.

Принимая во внимание эти данные, необходимо разработать алгоритм обследования при «болях в горле» и лихорадке выше 38°C, позволяющий при осмотре пациента и фарингоскопии с той или иной долей вероятности определить природу инфекции – вирусную или бактериальную – и решить вопрос о необходимости назначения системной антибактериальной терапии.

Если для вирусного тонзиллофарингита при обострении беспокоят жалобы на охриплость голоса, кашель, наличие эрозий на слизистой оболочке, возможно, конъюнктивит, диарея, стоматит т ринорея, то основными признаками бактериальной, в частности, стрептококковой инфекции являются: внезапное ощущение болей в горле, с гиперемией слизистой глотки, сыпь, возможно, гнойный экссудат, увеличение шейных лимфатических узлов, болезненность при их пальпации и головная боль.

С первых попыток стандартизировать диагностику тонзиллофарингитов исследователи предпринимали попытки создания шкальных систем. Так, предложенная B.T. Walsh и B.B. Breeze модель учитывала сезонность, возрастно-половые характеристики и фарингоскопические признаки (налеты, гиперемия миндалин, субфебрилитет, болезненность шейных лимфаузлов), однако не получила клинического признания. Более системной оказалась шкала R.M.Centor (1981), хотя в отечественной практике она не применяется. В дальнейшем W.J.McIsaac (1998) модифицировал ее, уточнив диагностическую ценность четырех ключевых признаков (лихорадка >38°C, увеличение и болезненность регионарных лимфоузлов, налеты на миндалинах, отсутствие кашля) и введя возрастной критерий [135].

Авторами выявлено, что дети, по сравнению со взрослыми больше подвержены риску возникновения стрептококковой инфекции, и сочетанием с фарингитом, а при возрасте старше 45 лет, меньше.

На практике отоларингологам рекомендовано использовать шкалу Centor (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала Centor

Критерий	Оценка
Температура тела >38°C	1 балл
Отсутствие кашля	1 балл
Увеличение размеров и болезненность при пальпации шейных лимфатических узлов	1 балл
Отечность миндалин и наличие экссудата	1 балл

При интерпретации данных по таблице 1 оцениваем: 1 балл – вероятный признак тонзиллофарингита вирусной этиологии, антибактериальная терапия не применяется; 2-3 балла – тонзиллофарингит стрептококковой этиологии, рекомендовано бактериологическое исследование слизистой и НМ с определением антибиотикочувствительности; 4 балла – высокая вероятность стрептококкового тонзиллофарингита, антибиотикотерапия необходима.

В случае, если у пациента из перечисленных критериев выявлен только 1 или отсутствуют признаки, в таком случае исключается стрептококковая инфекция и проведение дополнительных анализов в пользу данной инфекции не имеет смысла.

Имеются данные о том, что при наличии 1 балла по шкале Centor (10-13,5%) случаев тонзиллофарингита, предполагающие вирусную этиологию, может выявляться БГСА, поэтому помимо шкалы Centor необходимо проводить бактериологическое исследование для уточнения диагноза.

Применение бактериологического исследования мазка со слизистой ротоглотки пациента достигает 90%, а специфичность – до 95-99% в специализированной лаборатории.

Использование в зарубежной оториноларингологической практике экспресс-тестов стрептококкового антигена не только с миндалин, но и с задней стенки глотки, показало высокую специфичность, хотя при этом не заменяет классический бактериологический метод исследования.

Достаточно информативным является серологический метод исследования, однако на фоне антибактериальной терапии чувствительность бывает достаточно сниженной. В качестве иммунной защиты свидетельствует наличие БГСА и повышение титров к стрептолизину О, ДНКазе В, гиалуронидазе, стрептокиназе, а также полисахариду А (до 4 раз). При положительном одного из этих показателей – вероятность наличия стрептококковой инфекции составляет 80%, а выявление антител лишь повышает достоверность диагностики: при одновременном выявлении антител к двум антигенам – до 80%, к трем – до 90%, к четырем – до 100% [136].

В тоже время применение серологического метода при тонзиллофарингите далеко неспецифично, так как, к примеру, стрептолизин О способствует выработки не только БГСА, но и иных групп (В, С, G), что существенно делает тест менее информативным.

Существуют молекулярно-генетические методы, дополняющие в диагностике бактериальной инфекции, среди которых полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяет не только идентифицировать возбудитель, но и по специальному тесту – фрагменту ДНК выделить специфичность. Важно отметить, что чувствительность ПЦР достаточно высокая – до 90,07%, а специфичность составляет 90,65%.

В вопросах лечения необходимо учитывать высокую контагиозность стрептококковых инфекций, следовательно, соблюдение санитарно-эпидемиологических требований по изоляции больного является первоочередным условием. При изоляции соблюдение режима и лечения пациентом, предписанных врачом, при достаточно хороших условиях,

разрешается и дома. В случаях выраженного интоксикационного синдрома, пожилого возраста пациента и при наличии осложнений показана госпитализация.

При бактериальной инфекции ХТФ показана антибиотикотерапия, показанием служат причины, способствующие развитию постинфекционных осложнений, профилактика генерализованной инфекции (сепсиса), уменьшение синдромальной симптоматики и гнойных очагов инфицирования.

Установлена высокая чувствительность БСГА к пенициллинам и цефалоспоринам – класс антибиотиков, где у стрептококка не развилась резистентность и являются препаратами первой линии [137].

При фарингоскопическом исследовании ротоглотки выявляются гиперемия и отечность миндалин, слизистой и возможны гнойные налеты. При пальпации выявляется увеличение шейных лимфатических узлов и их болезненность. БГСА-инфекция сопровождается лихорадкой, наличием петехий на небных миндалинах либо скарлатиноподобной сыпи. При проведении дифференциальной диагностики использование бакпосева высоко информативно.

Для лечения тонзиллофарингита у пациентов без сопутствующей патологии эффективно использование пенициллинов, аминопенициллинов и оральных цефалоспоринов в дозе не менее 1000 мг в сутки, тогда как при наличие аллергической реакцией на данные препараты, рекомендовано применение макролидов в достаточной дозе в расчете на кг массы тела пациента. При назначении лекарственных средств необходимо учитывать анамнез, наследственный и эпидемиологический факторы и при возможности риска рекомендовано пролонгированное назначение бензатинбензилпенициллина 2,4 млн однократно в месяц.

В литературе недостаточно исследований по лечению ХТФ у беременных женщин, важно знать, что широкое назначение антибиотиков для лечения обострений заболевания не рекомендуется, при необходимости строго надо учитывать период гестации, побочные эффекты и реакции на плод.

В тактике диагностических подходов и лечения ХТФ у беременных наблюдается динамическое снижение хирургических методов, как тонзилэктомии, а преимущественно, внедрены консервативные методы лечения. Применение антибактериальных средств оправдано лишь при декомпенсированном состоянии, однако в алгоритме акцентированы методы профилактики и раннего выявления ЭГЗ у беременных.

Частые проявления острого тонзиллофарингита или обострений хронической формы, неэффективной антибиотикотерапии, применение сульфаниламидных препаратов, тетрациклина или недостаточный курс лечения – все это ведет к недолеченности воспалительного процесса и появлению системных осложнений.

Для последовательных действий практическому врачу по диагностике и лечению бактериальной формы тонзиллофарингита имеется алгоритм мероприятий, который позволит выявить токсический синдром в виде лихорадки, снижения самочувствия, рвоты; аллергический синдром,

проявляющийся не только кожной реакцией, но и осложнениями в виде нефрита, сиtemных проявлений, в комплексе именуемый эндотоксикозом.

Известно, что при эффективном своевременном лечении стрептококковая инфекция должна пройти через 7 дней, в случае затяжного течения могут образоваться очаговые осложнения, как паратонзиллярный абсцесс, гломерулонефрит, либо ревматическая лихорадка.

В качестве возбудителей хронического тонзиллофарингита (ХТФ) идентифицирован широкий спектр респираторных вирусов, включая адено-вирус, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, а также энтеровирусы, такие как вирус Эпштейна-Барра.

Согласно литературным данным, наряду с классическим возбудителем – *Streptococcus pyogenes* – у пациентов с ХТФ могут выявляться другие бактериальные агенты: стрептококки групп С и G, *Streptococcus pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, анаэробные микроорганизмы, а также атипичные патогены, включая *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Описаны также случаи тонзиллофарингита, вызванные спирохетами (ангина Симановского-Плаута-Венсана), *Corynebacterium diphtheriae* (возбудитель дифтерии), *Neisseria gonorrhoeae* (возбудитель гонореи) и другими анаэробами.

Авторы отмечают, что микотическое поражение ротовой полости в структуре ЛОР-заболеваний занимает второе место [138], возбудителем у 93% выступают дрожжеподобные грибы рода *Candida*, а основной причиной является бесконтрольный прием антибиотиков, зачастую со сниженной чувствительностью к ним.

При этом, *Candida albicans* входит в нормальную микрофлору ротовой полости, выполняя защитную функцию, однако в титрах, значительно превышающих нормальный микробиоз ротовой полости, может приводить к патологическим реакциям и развитию кандидоза, следовательно, исследователи предложили соотношение между возможными возбудителями и клинической картиной болезни (таблица 2). При кандидозе фарингоскопически выделяются творожистые выделения с небных миндалин и множественные эрозии.

Таблица 2 – Возможные возбудители тонзиллофарингита

Микроорганизм	Клиническая картина/синдромы
1	2
Бактерии	
Бета-гемолитический стрептококк группы А	Тонзиллофарингит Скарлатина
Бета-гемолитические стрептококки групп С и G	Тонзиллофарингит
<i>Acaranobacterium haemolyticum</i>	Скарлатиноподобная сыпь, фарингит
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Тонзиллофарингит
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
Анаэрообы (микс-инфекция), спирохеты	ангина Симановского-Плаута-Венсана

<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Синдром Лемьера, паратонзиллярный абсцесс
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия (в т.ч. орофарингеальная)
<i>Yersinia pestis</i>	Чума
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Энтероколит, фарингит
Вирусы	
Аденовирус	Фарингоконъюнктивальная лихорадка
Энтеровирус	Простуда, герпетическая ангина
Человеческий метапневмовирус	Воспаление верхних и нижних дыхательных путей
Респираторно-синцитиальный вирус	ОРВИ, бронхиолит
Вирусы простого герпеса (I и II типа)	Гингивостоматит

Продолжение таблицы 2

1	2
Вирус Коксаки	Герпангина
Риновирус	Катаральный синдром
Коронавирус	Катаральный синдром
Вирусы гриппа А и В	Грипп
Вирус парагриппа	Катаральный синдром, «ложный круп»
Вирус Эпштена-Барр	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусный мононуклеоз
Ротавирус	Диарея, рвота
ВИЧ	Первичная острая ВИЧ-инфекция
Микоплазма	
<i>Mycoplasma pneumonia</i>	Пневмония, бронхит
Хламидии	
<i>Chlamydophila pneumonia</i>	Бронхит, пневмония
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Пситтакоз

Изучая научные труды ряда авторов, при всех вышеуказанных (таблица 2) возбудителях основной жалобой были боли в горле, в том числе при глотании.

В случае неосложненного течения болезненность в горле носила симметричный характер, тогда как при осложнении, к примеру, паратонзиллярном абсцессе, наблюдался асимметричный отек паратонзиллярной клетчатки, усиливающаяся при глотании и иррадиацией в ухо, в шею.

В комплексе системных проявлений можно выделить лихорадку (от нормальных значений до суб- или фебрильных); нарастающая слабость, снижение трудоспособности и апатия.

При фарингоскопическом исследовании ротоглотки можно выявить:

- гиперемия и отек небных миндалин, распространение на слизистую близлежащих органов
- налеты не только на небных миндалинах, но и на задней стенке глотки

- при пальпации увеличение, болезненность подчелюстных, передне- и задне-шейных лимфатических узлов

Вместе с тем, авторы предлагают ряд диагностических последовательных исследований с целью дифференциальной диагностики: использование маркеров воспаления, как лейкоцитоз, нейтрофилез, «сдвиг лейкоцитарной формулы влево», повышение СОЭ, наличие С-реактивного белка, прокальцитонина [139].

Однако именно высокий уровень маркеров воспаления все же наблюдается при бактериальной форме ХТФ, и с менее выраженными значениями при вирусном факторе повреждения.

Бактериологическое исследование, несмотря на возможные отклонения, связанные с забором, транспортировкой и инкубацией образца, показывает высокую степень достоверности, приближающуюся к 100%. Методика предполагает проведение культурального анализа материала, полученного с поверхности небных миндалин и задней стенки глотки, в условиях микробиологической лаборатории. Оценка проводится по истечении 24 часов с момента забора, а также спустя 48-72 часа для подтверждения результата. В качестве альтернативы используется экспресс-диагностика, основанная на методах иммуноферментного анализа или иммунохроматографических тестов, позволяющих провести исследование непосредственно у пациента. Такие тесты обеспечивают получение результат в течение 4-10 минут, в уровень их диагностической достоверности составляет 94% и 97% соответственно. Считается, что данный экспресс-анализ вполне может заменить более трудоемкий и затратный по времени первое исследование. Для исключения погрешностей, важно соблюдение при сборе анализа следующих требований:

- забор осуществляется до подключения антибактериальной терапии;
- обязательно натощак, до чистки зубов или через 2 часа после еды;
- при взятии мазка исключить контакт с зубами и языком, под контролем орофарингоскопии;
- в материале включаются смывы не только из криптов небных миндалин, но и с задней стенки глотки.

Для верификации возбудителя не менее ценным является вирусологический метод исследования, авторы доказывают высокую информативность, особенно, вне сезонного исследования [140].

Учитывая распространение инфекции на близлежащие органы, следует проводить дифдиагностику с инфекционным мононуклеозом, где информативным признаком служит пальпация лимфатических узлов, изменение размеров печени и селезенки, а также появление на 4-7 сутки маркеров заболевания: атипичные мононуклеары и иммуноглобулины М к EBV или CMV.

При объективном осмотре пациента необходимо уделить внимание таким клиническим признакам, как асимметрия лица и шеи, наличие отечности, а также изменения в области зева и задней стенки глотки, с обязательным исключением онкологических процессов. Фарингоскопическое исследование ротоглотки и оценка характера отделяемого секрета имеют важное

диагностическое значение, позволяя дифференцировать патологию и исключить специфические воспалительные поражения, связанные с инфекциями, передающимися половым путем (например, гонорея, сифилис), а также аутоиммунные и системные заболевания [141]. Период беременности сопровождается значительными физиологическими и гормональными изменениями, оказывающими влияние на многие органы и системы, в том числе — на желудочно-кишечный тракт и верхние дыхательные пути. У части беременных женщин формируются хронические воспалительные процессы рогоглотки, в том числе хронический фарингит, имеющий как инфекционное, так и неинфекционное происхождение.

Существенную роль в патогенезе хронического фарингита у беременных женщин играет гастроэзофагельянная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). В условиях беременности повышенный уровень прогестерона снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера, что способствует частому рефлюксу желудочного содержимого. Кроме того, увеличение внутрибрюшного давления на фоне растущей матки и эпизодов рвоты при раннем токсикозе дополнительно усугубляют обратный ток кислоты в пищевод, а в ряде случаев — и в глотку. Это приводит к химическому раздражению слизистой оболочки задней стенки глотки, что является одним из ключевых триггеров развития хронического фарингита.

Современные исследования подтверждают, что у беременных частота симптомов ГЭРБ значительно возрастает по мере прогрессирования беременности: от 26,1% в первом триместре до 51,2% в третьем [142]. Ларингофарингеальный рефлюкс (ЛФР), являющийся клиническим вариантом ГЭРБ, ассоциируется с развитием таких симптомов, как хронический сухой кашель, першение, дискомфорт в горле и осиплость, которые сохраняются на протяжении всего гестационного периода [143]. Слизистая оболочка глотки, в отличие от пищевода, не имеет достаточной защиты от агрессивного воздействия соляной кислоты, что обуславливает развитие персистирующего воспаления при частых эпизодах ЛФР.

Необходимо также учитывать роль стресс-факторов, типичных для гестационного периода, включая гормональную перестройку, психоэмоциональную лабильность и ухудшение сна, которые, по данным ряда авторов, могут усиливать висцеральную чувствительность и способствовать развитию или усугублению рефлюксной болезни, тем самым опосредованно усиливая воспалительные процессы в глотке [144].

Таким образом, хронический фарингит у беременных может рассматриваться как вторичный процесс, возникающий на фоне ГЭРБ, спровоцированной токсикозом и сопровождающейся воздействием стрессовых факторов. Этиопатогенез заболевания требует комплексного подхода, учитывающего не только инфекционные агенты, но и функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, характерные для гестационного периода.

В процессе дифференциальной диагностики необходимо учитывать и ряд других патологий. Так, синдром Пламмера-Винсона, чаще встречающийся у

женщин в возрасте 40-70 лет, сопровождается железодефицитной анемией и может проявляться дисфагией. Синдром Шегрена представляет собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся увеличением слюнных желез и выраженной сухостью слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Синдром стилагии сопровождается односторонними болевыми ощущениями в горле, обусловленными удлинением шиловидного отростка. Кроме того, в пожилом возрасте необходимо учитывать возможность наличия различных форм невралгий [145].

Учитывая, что беременным женщинам, не рекомендуется антибактериальная терапия, для местного лечения исследователями применялись различные средства для лечения ХТФ в виде полосканий, ингаляций и таблеток/других форм для рассасывания, поэтому в нашем исследовании мы опираемся на известный опыт и алгоритм мероприятий.

Благодаря своевременному началу местной терапии (противовоспалительные, обезболивающие и антисептики), возможно, уменьшение болевого синдрома и воспалительных изменений ротовоглотки уже в первые дни заболевания, а также профилактика вторичного инфицирования слизистой оболочки.

Несмотря на то, что эффективность местных лекарственных средств ниже антибактериальных препаратов, токсическое действие гораздо меньше, среди которых популярностью пользуются: бензалкония хлорид, гексэтидин, дихлорбензил, амилметакрезол, хлоргексидин, препараты йода, октенидин, мирамистин либо аналогичные препараты других заводов производителей. Однако при назначении важно учесть кратность приема и возрастные ограничения, токсичность для плода и аллергические реакции.

К числу местных нестероидных противовоспалительных препаратов относят: флурубипрофен, бензидамина гидрохлорид. Включение иммунокорректоров требует изучения и обоснование вреда на плод [94, С.78].

При малой эффективности лечения либо затяжное проявление воспаления могут свидетельствовать о грозных аутоиммунных процессах, что требует бдительности врача и своевременной коррекции лечения.

В случае положительной динамики и благоприятного исхода течения тонзиллофарингита, может свидетельствовать отсутствие гнойных выделений из ротовоглотки, системных осложнений, нормализация лабораторных данных и общее улучшение самочувствие пациента.

На сегодняшний день стандартизована медицинская помощь для больных с хроническим тонзиллитом и хроническим фарингитом: методы диагностики и лечения описаны в клинических протоколах специалистами в данной области и утвержден уполномоченным органом.

Однако клинический протокол диагностики и лечения ХТФ, в виде сочетанной патологии, в том числе у беременных женщин отсутствует, что представляет слабое звено в системе здравоохранения.

### **1.3 Проблемы диагностики и лечения хронического тонзиллофарингита у беременных женщин**

Известно, что ХТФ можно отнести к инфекционно-аллергическим заболеваниям, вследствие изменения окружающей среды и экологических катастроф, бесконтрольного употребления антибиотиков, пагубно влияющих на состояние иммунитета беременных женщин.

Проблема возникла из-за слабых сторон как в системе здравоохранения РК, так и в государственной политике страны.

Отсутствие клинического протокола по ведению, диагностике и лечению беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом и неэффективная профилактика с отсутствием разъяснительной работы беременным с ЭГЗ, ставят под сомнения все усилия по ранней диагностике.

Считаем, что это происходит на основе дефицита публикаций и методических рекомендаций по данному вопросу, особенно на государственном языке, что сподвигнуло нас к разработке клинического протокола по диагностике и лечению хронического тонзиллофарингита у беременных женщин с внедрением безопасных мероприятий для практического врача.

Оценка состояния репродуктивной функции женщин в стране определена посредством реализации скрининговых программ, благодаря которым возможно выявление экстрагенитальных заболеваний и их влияния на течение и исход беременности.

Одним из эффективных скринингов пока является цервикальный, благодаря реализации которого возможен охват почти 70% популяции риска. К примеру, в передовых странах процент достигает 63%, тогда как в России – не выше 30% [146].

В менее благоприятных областях Казахстана экстрагенитальные заболевания встречаются у 73% женщин, при том, что охват скринингом составляет не более 30%, а среди часто встречаемых патологий выявлены анемия и хронический пиелонефрит, однако заболевания ротовоглотки также оказывают негативное влияние на репродуктивную функцию детородных женщин, пополняя первые ряды рисков [147].

Выдвигаются различные теории: негативные последствия в организме напрямую связаны с экологическими проблемами, так загрязненный воздух мегаполисов приводит к снижению иммунитета населения.

Выявление других экстрагенитальных заболеваний, в нашем случае, хронического тонзиллофарингита не проводился, хотя по статистическим данных в отрасли отрицательное влияние отмечено.

Таким образом, среди медико-социальных проблем в условиях экономического прогресса важной проблемой остается сохранение репродуктивного здоровья женщин для воспроизведения здорового поколения, что стоит во главу угла национальной политики охраны репродуктивного здоровья [148].

В связи с изменением экологической ситуации в городе Алматы и, в целом по стране, частота инфекционно-аллергических заболеваний, как ХТ, резко возросла. Нарушение иммунного ответа организма можно связать с бесконтрольном применением антибактериальных препаратов пациентами,

повлекшее формированию устойчивых штаммов микроорганизмов и неэффективное лечение в анамнезе.

Так, многие исследователи отмечают, что развитие ХТФ напрямую связано с нарушением иммунологических процессов в ротоглотке, торможению защитно-приспособительных механизмов лимфаденоидной ткани и ее реакции противостоять инфекции [149].

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности проблемы, способствующее выявлению экстрагенитальной патологии и профилактики материнской и младенческой смертности.

При ведении беременных женщин очень важно на ранних стадиях распознать хронический тонзиллофарингит и исключить развитие инфекции. Зачастую женщина может не оценить воспаление слизистой ротоглотки и не чувствовать боль. Ранее отмечалось, что воспалительные изменения различны и зависят от стадии болезни и концентрации патогенной флоры, что может оказывать влияние на течение и исход беременности.

Представленное нами обследование беременных с ХТФ включает: сбор анамнестических данных, клинический осмотр, бактериологические, цитологические, иммунологические, микробиологические, вирусологические исследования содержимого небных миндалин и слизистой оболочки задней стенки ротоглотки, а также гистологические исследования микробиоты плаценты у родивших беременных женщин и корреляционную связь этих данных.

Вместе с тем, проведен общий соматический, оториноларингологический осмотр до- и после лечения у беременных женщин с целью выявления тяжести состояния, возможных осложнений и эффективность лечения, а также исход беременности и родов.

В литературе описаны схемы лечения пациентов отдельно с хроническим тонзиллитом и хроническим фарингитом, где включены мероприятия по устранению боли в горле новокаиновым компрессом, прикладывая наружно на горло; орошение ротоглотки ежечасно растворами с таблетками «Фурацилин», «0,05% Хлоргексин», «Мирамистин», «Фурацилин», «Стоматидин», спиртовой раствор «Хлорофиллпит» в соотношении 1:10; обрабатывать аэрозолем «Люголь», спреем «Биопарокс», «Стопангин», «Ингалипт».

В основном, полоскание ротовой полости рекомендуют травами (отвары на основе шалфея, ромашки, календулы, эвкалипта). Наиболее эффективно снижает температуру травяной сбор, состоящий из душицы, подорожника и мать-и-мачехи. Категорически противопоказаны компрессы к области шеи, горячие ванны для ног, прогревания и другие тепловые процедуры.

Беременным на ранних сроках беременности не все препараты разрешены для применения, так как некоторые относятся к антибактериальным препаратам с побочным действием на плод.

Таким образом, лечение обострения ХТФ у беременных лишь во 2 и 3 триместре может проводится антибиотиками пенициллинового или цефалоспоринового ряда с учетом риска для плода. К примеру, в более позднем сроке и в период лактации лечение разрешено антибактериальными

препаратами: «Амоксициллин», «Оксациллин», «Ампициллин», «Цефатоксим», «Цефазолин», «Азитромицин», «Эритромицин», которые подходят даже новорожденным. Курс терапии должен назначить врач после проведения лабораторного исследования крови, чаще не более 5-7 дней, в случае приема АБ назначают также противогрибковые препараты. Вместе с тем, назначают спреи, таблетки и пастилки для медленного рассасывания («Антиангин», «Лизобакт», «Гексализ», «Фарингосепт», «Имудон»), обеззаражающие слизистую поверхность и устраниющие воспаление.

При вирусной этиологии ХТФ антибиотики не назначаются. Достаточно принимать жаропонижающие и проводить местное лечение.

Дополнительно следует принимать поливитамины с целью повышения сопротивляемости организма.

Рекомендовано предварительно провести диагностику: осмотреть горло пациентки, оценить состояние лимфатических узлов, клинические и патогномоничные жалобы.

Провести лабораторные исследования, в т.ч. мазок с ротоглотки для определения возбудителя и его чувствительности к антибиотикам и лишь потом определить окончательную тактику лечения.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Метод исследования

Для осуществления задач исследования нами была разработана программа исследования, состоящая из следующих этапов (таблица 3).

Таблица 3 – Программа исследования

Задачи исследования	Этап исследования	Материалы исследования	Методы и дизайн исследования	Объем и объект исследования
1	2	3	4	5
1. Провести системный анализ отечественной и международной литературы по проблеме хронического тонзиллофарингита у беременных с акцентом на персонализированный подход к терапии	Обоснование актуальности темы исследования на основе анализа существующей литературы	Опубликованная литература в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus and Cochrane	Обзор литературы	180 источников на русском и английском языках
2. Оценить клинико-лабораторные результаты и уровень эндогенной интоксикации у беременных женщин с различными формами ХТФ.	Кросс-секционный анализ клинических и объективных данных пациентов основной и контрольной групп	Анамнез пациентов и жалобы пациентов С.57	Описательный, аналитический и статистический метод  Дизайн исследования : когортное исследование	300 пациентов: 70 основная группа и 230 контрольная группа
3. Определить иммунологические, бактериологические, вирусологические и гистологические	Кросс-секционный анализ иммунологических, бактериологических, иммунологических,	Иммунологический, бактериологический,	Описательный, аналитический	300 пациентов: 70 основная группа и 230

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
маркеры хронического тонзиллофарингита у беременных и выявить влияние на течение и исход беременности	бактериологических, вирусологических и гистологических данных пациентов основной и контрольной групп	вирусологический и гистологический анализ	и статистический метод Дизайн исследования : когортное исследование .	контрольная группа. Всего беременных женщин с осложнением ХТФ- 72 (ретроспективный анализ)
4. Оценить в динамике эффективность разработанного комплекса лечебных мероприятий, направленных на устранение клинических проявлений ХТФ на течение беременности в сравнении с традиционными.	Выявление особенностей течения ХТФ на основе персонализированного подхода к лечению ХТФ у беременных женщин	Алгоритмы (протоколы) диагностики и лечения хронического тонзиллита. Алгоритмы (протоколы) диагностики и лечения хронического фарингита. Методические материалы, акты внедрения, патенты на изобретения	Методы исследования : библиографический и информационно-аналитический. Дизайн исследования : когортное исследование .	300 пациентов: 70 основная группа и 230 контрольная группа
5. Разработать клинический протокол диагностики и лечения ХТФ у беременных, с учетом	Разработка практических рекомендаций по диагностике и лечению ХТФ у беременных женщин	Клинические протоколы диагностики и лечения, и государственные программы развития системы	Методы исследования : экспертная оценка, систематизация данных и аналитический подход.	Эксперты: Станова С.К.; Локшин В.Н.; Савичева А.М.;

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5
персонализированного подхода и прогнозирование течения беременности.		здравоохранения различных стран. Опубликованные статьи в базах данных PubMed, Web of Science.	Ретроспективный анализ и качественная систематизация данных	Жайсакова Д.Е.;Буркут баева Т.Н.

### *Этапы проведения исследования*

Для выполнения поставленных задач диссертационной работы выполнение работы было разделено на несколько этапов:

1. Обоснование актуальности темы исследования на основе анализа существующей литературы
2. Кросс-секционный анализ клинических и объективных данных пациентов основной и контрольной групп
3. Кросс-секционный анализ иммунологических, бактериологических, вирусологических и гистологических данных пациентов основной и контрольной групп
4. Выявление особенности течения ХТФ на основе персонализированного подхода к лечению ХТФ у беременных женщин
5. Разработка практических рекомендаций по диагностике и лечению ХТФ у беременных женщин

#### *Этап 1. Обоснование актуальности темы исследования на основе анализа существующей литературы*

Были изучены международные клинические руководства по диагностике и лечению ХТФ как в общей популяции, так и среди беременных, а также научные публикации, представленные в базах данных PubMed, EMBASE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect и Cochrane Library. Целью анализа было рассмотрение и анализ клинических, объективных, иммунологических, бактериологических, вирусологических и гистологических данных пациентов с ХТФ, анализ клинических протоколов по диагностике и ведению беременных пациентов с ХТФ, а также обзор подходов к организации медицинской помощи беременным пациенткам с ХТФ. Результаты данного этапа представлены в главе 1 настоящей диссертационной работы.

Дизайн исследования: когортное исследование для осуществления задач 2, 3 и 4.

#### *Этап 2. Кросс-секционный анализ клинических и объективных данных пациентов основной и контрольной групп*

Для исследования применили следующие методы исследования:

1. Клинический опрос, осмотр в день приема, регистрация входящей

информации в программе SPSS. Проведение клинико-лабораторных методов исследования, не имеющие степени риска. Степень риска от диагностических процедур – минимальна, были применены общеизвестные методики, применяемые исследователями.

Характерные клинические симптомы для ХТФ:

- покраснение и отечность миндалин;
- боль в горле, усиливающаяся при глотании, разговоре;
- повышение температуры тела до 38-40 градусов Цельсия;
- сильная головная боль;
- увеличение шейных лимфоузлов, при пальпации болезненность в ушах;
- наличие на миндалинах гнойных пробок или белого творожистого налета;
- наличие налета на языке;
- неприятный запах изо рта;
- потеря аппетита, тошнота или рвота.

2. *Объективные методы оценки состояния ЛОР-органов, в т.ч. для исключения патологии заболевания носа и уха:*

- передняя риноскопия;
- отоскопия;
- фарингоскопия.

При фарингоскопии исследовали состояние небных миндалин, слизистой оболочки глотки, дужек, их окраску, наличие рубцов и спаек с близлежащими тканями и состояние регионарных лимфатических узлов. В основу характеристики использовали описание степени гипертрофии НМ на основании классификации Б.С. Преображенского [88, С.16] и И.Б. Солдатова [89, С.62]. Аналогично, признаки заболеваний околоносовых пазух и уха из исследования были исключены. Для выставления диагноза ХТФ применялись не менее двух местных признаков, жалоб и данных анамнеза.

1 *Лабораторно-инструментальные методы исследования:* общий анализ крови, мочи, кал на яйца глист, коагулограмма, биохимический анализ крови, ИФА на маркеры гепатитов В, С, ВИЧ, ЭКГ, ПЦР-тест на выявление КОВИД-19.

При всех диагностических процедурах в рамках исследования использованы стерильные тонкие инструменты, методика забора материала – щадящая, общеизвестная и описана в литературе, применяемые в исследованиях многих ученых, проводимых с участием пациентов.

*Этап 3. Кросс-секционный анализ иммунологических, бактериологических, вирусологических и гистологических данных пациентов основной и контрольной групп*

1. *Цитологическое исследование содержимого крипты небных миндалин и соскоб со слизистой задней стенки глотки:* забор материала из крипты берется стерильной ниткой размером 5 см., аккуратно не задевая отделы полости рта, при помощи шпателя и тонкого пинцета, стерильная нить погружается в крипты небных миндалин, на поверхности оставляем 0,5 см. нити, через 10-15 минут, потягивая за оставленную на поверхности остаток нити, полностью

выводим нить из крипты, переносим на предметное стекло, создавая отпечаток для дальнейшего цитологического исследования клеток под электронным микроскопом. Предметные стекла предварительно маркировали. После высушивания мазков – отпечатков на воздухе проводили их фиксацию в метиловом спирте с последующим окрашиванием по методике Романовского – Гимзе (азур II-эозин и метиленовый спирт). Микроскопию выполняли после предварительного просмотра препарата при малом увеличении с целью выявления клеточных скоплений для последующего детального анализа. В десяти полях зрения подсчитывали абсолютное количество клеточных элементов. В мазках-отпечатках определяли число лейкоцитов, лимфоцитов, эпителиальных клеток и клеточного детрита. Дополнительно выявляли внутриклеточно расположенные микроорганизмы и оценивали степень общей бактериальной обсемененности препаратов.

2. *Микробиологическое исследование.* Материал, полученный из лакун небных миндалин и слизистой оболочки глотки у пациентов с хроническим тонзиллофарингитом, в течение двух часов после взятия направлялся в научно-клинико-диагностическую лабораторию КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова. Из общего объема образца 50 мкл высевали на питательную среду Columbia Blood Agar Base. Далее образец исследовали с применением камеры Горяева, используя фазово-контрастную микроскопию с объективом 40х и окуляром 7х. При этом осуществляли дифференцированный подсчет клеток лимфоидного ряда в десяти крупных квадратах счетной камеры. Оценка выраженности воспалительного процесса и состояния крипты осуществлялась на основании соотношения числа лимфоцитов, подсчитанных в одном крупном квадрате (из 6 в большом квадрате) камеры Горяева, к количеству (в тысячах) колоний микроорганизмов, выросших после инокуляции 50 мкл содержимого крипты. Этот показатель позволяет объективно характеризовать степени воспалительных изменений и структурные особенности крипты.

*Бактериологический метод с определением биопленок с ротоглотки с антибиотикограммой* - выделение аэробных и факультативно-анаэробных, анаэробных бактерий проводилось классическим методом бактериологии с определением чувствительности к антибиотикам. Классический бактериологический метод остается «золотым стандартом» при диагностике большинства современных инфекций. Этот метод предполагает посев материала на плотные питательные среды с последующим выделением и идентификацией чистой культуры микроорганизма, определением чувствительности возбудителя к антибактериальным препаратам и бактериофагам.

Для бактериологического исследования содержимого лакун и слизистой задней стенки ротоглотки использовали устройство, изобретённое Е.Л. Поповым и П.Н Пущиной [150]. В течение 1 часа после получения образца в объеме 100 мкл проводили бактериологическое исследование путем высева на кровяной мясопептонный агар, приготовленный с добавлением 5% донорской крови, с последующей инкубацией при 37°C. Через 24 часа

культивирования при помощи стереомикроскопа с 12-кратным увеличением определяли видовой состав микроорганизмом и подсчитывали количество колоний на чашке Петри.

Выделение микроорганизмов на среде из различных патологических материалов широко используется в лабораторной практике для микробиологической диагностики, в научно-исследовательской работе, а также при производстве вакцин, антибиотиков и других биологически активных продуктов микробной жизнедеятельности.

Большинство патогенных и условно-патогенных микробов выращивают на питательных средах при температуре 37°C в течение 1-2 суток. Однако некоторые из них нуждаются и в более длительных сроках. Например, анаэробные бактерии – в 3-5 сутках (иногда даже до 1 недели), бактерии коклюша - в 2-4 сутках, а микобактерии туберкулеза - в 3-4 неделях. В клинической бактериологической диагностике идентификацию проводят только «чистых культур» бактерий, выделенных из исследуемого материала, полученного от пациента.

Чистые культуры микроорганизмов выделялись путем применения заранее подготовленные и свежеприготовленные искусственные питательные среды, которые предварительно разливаются в стерильные чашки Петри. Корректный выбор среды имеет принципиальное значение для проведения качественной бактериологической диагностики. На этапе первичного посева, как правило, используется комплекс питательных сред, включающий среды обогащения, элективные среды, составы с повышенной питательной ценностью - особенно для изолирования трудно культивируемых микроорганизмов, - а также дифференциально-диагностические среды.

Процесс выделения культуры включает определение как родовой, так и видовой принадлежности микроорганизмов.

Идентификация проводилась на основе совокупности следующих критерии:

а) **Морфологические признаки**, включая определение характерных структурных особенностей возбудителя и его тинкториальных свойств (например, окрашивание по Граму);

б) Культуральные признаки, которые включают выращивание чистой культуры на плотных питательных средах с последующим анализом морфологии колоний. Для идентификации штаммов и определения их чувствительности к антибактериальным препаратам использовалась автоматизированная система **“Vitek-2 Compact”** (производства **Biomerieux, США**). Все исследуемые изоляты были идентифицированы до видового уровня, после чего определялась их антибиотикочувствительность с помощью указанного анализатора. Система **Vitek-2 Compact** представляет собой высокоавтоматизированный инструмент, предназначенный для нужд клинической бактериологии и промышленной микробиологии. Идентификационная база прибора охватывает около 400 видов патогенных и клинически значимых микроорганизмов. В арсенале прибора имеются специальные карты: одни - для идентификации микроорганизмов, другие - для

оценки их чувствительности к антибактериальным препаратам. Анализатор выполняет весь диагностический цикл без необходимости ручного вмешательства: от инокуляции микробной суспензии, полученной из клинического материала, до инкубации в термостате. Результаты взаимодействия микробов с диагностическими реактивами фиксируются системой и анализируются встроенным программным обеспечением. На основании реакции роста микроорганизмов в лунках, содержащих различные концентрации антимикробных препаратов, система автоматически определяет наиболее эффективное лекарственное средство для терапии пациента.

Данное внедрение позволит не только автоматизировать диагностический процесс, но и сократить время обследования больных в три раза. Область применения: идентификация бактерий и дрожжей, исследование чувствительности к антибиотикам клинически значимых бактерий.

Метод считывания: максимально до 30 тестов единовременно. Идентификация: пластиковые карты, состоящие из 64 лунок, грамотрицательные палочки, грамположительные кокки, дрожжи, анаэробы, нейссерии и гемофилы. Среднее время до получения результата - от 6 до 8 часов (80% рутинных микроорганизмов - 6 часов или 95% рутинных микроорганизмов - за 8 часов). Чувствительность - пластиковые карты, состоящие из 64 лунок, определяющих МИК. Системы инкубации и генерации атмосферы GENbox фирмы BioMerieux (США). Системы для создания состоят из герметичного контейнера многократного использования и газогенераторных пакетов однократного использования.

Газогенераторы для создания анаэробной, микроаэробной или обогащенной углекислым газом атмосферы содержат одинаковые химические реагенты. Газовый состав образующейся атмосферы зависит от их соотношения:

- расход генераторов на один цикл исследования: для GENboxJar 2.5L - 1 пакет; для GENboxJar 7.0 L - 3 пакета;
- герметизация контейнера осуществляется простым нажатием на парные ручки;
- обособленное отделение для газогенераторных пакетов и для индикаторов анаэробиоза;
- реакция начинается сразу после вскрытия газогенераторного пакета, которые работают без добавления воды или катализатора и водорода.

**3. Молекулярно-биологический метода (ПЦР)** с использованием набора реагентов “АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL” предназначен для детекции и идентификации специфических фрагментов нуклеиновых кислот респираторных вирусов человека. Метод позволяет выявлять РНК респираторно-синцитиального вируса (Human Respiratory Syncytial Virus - hRSV), метапневмовируса (Human Metapneumovirus - hMPV), вирусов парагриппа типов 1-4 (hPIV -1-4), коронавирусов (OC43, E229, NL63, HKU1 - hCoV), риновирусов (hRV), а также ДНК адено-вирусов групп В, С и Е (hAdv) и бокавирусов (hBoV). Определение осуществляется методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов

амплификации. Клиническим материалом для исследования служат мазки из ротоглотки и смывы из лакун небных миндалин.

Правила забора материала:

1. Забор мазка осуществляется сухим стерильным зондом с ватным тампоном путем вращательных движений по поверхности небных миндалин, дужек и задней стенки глотки после предварительного полоскания ротовой полости кипяченной водой.

2. Для получения смыва из лакун небных миндалин используется аналогичный стерильный зонд.

После забора биоматериала ватный тампон помещается в одноразовую стерильную пробирку, содержащую 500мкл транспортной среды, предназначеннной для хранения и транспортировки респираторных проб. Конец зонда отламывается таким образом, чтобы обеспечить герметичное закрытие пробирки.

**Этапы ПЦР-анализа включают:** - экстракцию (выделение) ДНК/РНК из образцов,

- обратную транскрипцию РНК (при наличии),
- амплификацию специфических фрагментов генома,
- гибридизационно-флуоресцентную детекцию.

Для контроля качества на всех этапах используется внутренний контрольный образец (ВКО STI-rec), позволяющий верифицировать корректность выполнения процедуры для каждого отдельного клинического материала.

Вместе с тем, у всех беременных женщин был взят соскоб из ротоглотки и носоглотки для *ПЦР-теста на коронавирус-2019 (COVID-19)* при поступлении в стационар и по показаниям эпидситуации.

4. *Гистологический метод определения* биоструктуры плаценты родивших женщин в нашем исследовании.

Гистологическое исследование плаценты выявили у женщины перенесенную инфекцию во время беременности, наличие признаков воспалительных изменений, незрелость плаценты, степень компенсаторных реакций, прогноз о возможном внутриутробном инфицировании ребенка.

Результаты исследования способствуют оценить развитие инфекционного заболевания, выявить соответствие зрелости плаценты сроку беременности. Выявленная незрелость плаценты приводит к нарушению ее функционирования, что чревато проблемами в развитии плода (постгипоксическая энцефалопатия), нарушениями созревания органов и тканей у ребенка, последующий прогноз по его здоровью.

5. *Иммунологический метод:* определение показателей в сыворотке крови:

1) Определение уровней провоспалительных цитокинов (IL-6,  $\alpha$ -ФНО, IFN- $\gamma$ ) и противовоспалительного цитокина (IL-1).

2) ИФА для количественного определения этих же параметров в образцах слюны беременных женщин основной и контрольной групп с ХТФ.

На 1-е и 14-е сутки после промывания пациентудается стерильный контейнер, в которую он в течение 15-20 мин. собирает слюну. Слюна: 1 день

при 2-8°C, на 4 недели при -20°C. Образцы слюны всегда собирали в одно и тоже время суток. За 30 мин до сбора образцов было рекомендовано отказаться от приема пищи и питья.

Собраны образцы слюны с помощью пробирок salivettes и центрифужированы при 3000 грт в течение 10 мин. Для анализа образцы супернатанта слюны разведены 1:2000 промывающим буфером, 10 мкл супернатанта слюны + 990 мкл промывающего буфера = разведение I (1: 100); 50 мкл разведения I + 950 мкл промывающего буфера = разведение II (1:20). Конечное разведение: 1:2000. Использовано 100 мкл конечного разведения на лунку.

Метод ИФА цитокинов в жидкостях чувствителен и определяет наличие пг/мл (пикограмм  $10^{-3}$ /мл).

#### *Этап 4. Выявление особенности течения ХТФ на основе персонализированного подхода к лечению ХТФ у беременных женщин*

Общепринятое лечение беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом

Назначение лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории Республики Казахстан, осуществляется в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, с учетом рекомендаций ВОЗ, а также способы введения и метода применения.

Одним из важных задач нашего исследования было выявление основных микробных этиологических факторов ХТФ, выяснение ответной реакции через определение иммунологических тестов при данном заболевании, определение возможной вирусологической нагрузки на организм беременной женщины, исследование цитологических срезов в мазке из ротоглотки беременных с ХТФ, участвовавших в нашем исследовании.

Анализ всех полученных вышеуказанных данных позволил получить комплексный ответ на выполнение последней задачи и сформулировать основные принципы диагностики и лечения беременных с ХТФ.

Для активации местного иммунитета беременным женщинам провели курс консервативного лечения, состоящий из традиционных процедур, как промывание лакун, орошение слизистой ротоглотки и применение иммунокорригирующей терапии согласно предложенного нами плана лечения.

Принципиально новым является подбор лекарственных средств, доступных и безопасных для применения, без назначения антибактериальных препаратов.

Всем без исключения было назначено ежедневное промывание небных миндалин, что позволило:

- оптимизировать процесс заживления хронического процесса в миндалинах и ротоглотке;
- улучшить результаты лечения, использовав менее токсичные лекарственные средства, применив на ранних стадиях течения ХТФ;
- уменьшить риск развития осложнений в виде частых обострений ХТФ;
- уменьшить риск осложнений течения беременности;

- исключить риск токсического влияния ХТФ на плод;
- повысить удовлетворенность пациентов результатом лечения;
- повысить качество жизни пациенток;
- улучшить репродуктивное и фертильное здоровье женщин.

*Этап 5. Разработка практических рекомендации по диагностике и лечению ХТФ у беременных женщин*

*На основании полученных результатов разработать практические рекомендации для специалистов ПМСП по диагностике и лечению хронического тонзиллофарингита у беременных женщин.*

## **2.2 Материалы исследования**

### **Объекты исследования**

Для решения поставленных задач в период с 2018 по 2021 гг. На базе ГКБ №5 г.Алматы было проведено исследование проявлений тонзиллогеннофарингеальной интоксикации у 300 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет. (таблица 4). Полученные результаты согласуются в данными ряда авторов, указывающий, что возрастная категория большинства беременных пациенток (около 60%) находится в пределах 18-38 лет [95, С.67].

Таблица 4 – Средний возраст беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом, включенных в исследование

<b>Обследуемые группы</b>	<b>Основная группа</b> n= 70	<b>Контрольная группа</b> n= 230	<b>Общее количество</b> n= 300
<b>Средний возраст</b>	30,2	31,9	31,5

Выборка участников исследования проведена в соответствии с поставленными задачами и критериями. Информация об участии пациента в исследовании является конфиденциальной.

Материалы исследования и личная медицинская документация пациента могут быть доступны для проверок уполномоченными лицами или экспертами этической комиссией Казахского национального медицинского университета им. С. Д. Асфендиярова в рамках действующих законов и инструкций.

Из исследования были исключены пациентки с сопутствующими острыми и хроническими заболеваниями околоносовых пазух и уха.

В исследование вошли предъявляемые исследуемыми жалобы, частота и длительность их проявлений, наличие дополнительных признаков. Преимущественно жалобы были на частые ангины в анамнезе, либо боли в горле при глотании, в единичных случаях - боли в крупных суставах, сердце.

Характер жалоб, как от трудноотделяемых скоплений или пробок в горле до чувства наполнения слизью во рту, говорят о персистенции инфекции из небных миндалин в слизистую близлежащих органов – подтверждение того, что наблюдается сочетание хронического тонзиллита и хронического

фарингита.

Фарингоскопически оценивали размеры и изменения окраски, структуры небных миндалин и слизистой ротоглотки, а также состояние подчелюстных, шейных, над- и подключичных лимфатических узлов. Отмечали наличие рубцов и спаек, характер отделяемого лакун.

Набор пациентов проведен из всей генеральной совокупности беременных, прикрепленных в женскую консультацию ГП№17 и направленных на консультацию к ЛОР врачу в ГКП на ПХВ «Городская клиническая больница №5». Каждый пациент ознакомился с письменным согласием на участие в научном исследовании, выразил добровольное согласие на участие.

Нами проведены исследования беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом на базе поликлиники с уточнением данного диагноза, подобрано им соответствующее лечение и диагностические мероприятия в динамике.

В вышеуказанных организациях были обследованы 300 беременных женщин, из них 70 – с хроническим тонзиллофарингитом, декомпенсированной формой и 230 представляли контрольную группу, - с ХТФ компенсированной формой, неимеющие патологических изменений в организме на момент исследования. Возраст беременных женщин варьировался от 18 до 40 лет, для чистоты исследования женщины старше 40 лет были исключены из исследования.

На каждую пациентку заполнялась карта обследования, где были указаны данные анамнеза, объективного и диагностического методов исследования. Средний возраст пациенток составил  $22,4 \pm 0,8$  лет.

Проанализирована ситуация по изучаемому территориальному участку за период с 2018-2021гг., данные статотчета о беременных женщинах и состояния их здоровья. Оценивались исходы беременностей, возможные осложнения беременности, родов, влияние экстрагенитальной патологии (ХТФ) на репродукцию и исход беременности.

Исследование проводилось с полным соблюдением этических принципов конфиденциальности и информированного согласия беременных женщин, состоящих на учете, с углубленным анализом результатов клинического наблюдения, лабораторного и инструментального обследования.

Беременных разделили на две группы: основная и контрольная, т.е. с ХТФ и без патологических проявлений со стороны ЛОР-органов. Первая группа представлена 70 беременных с ХТФ (23,3%), во второй группе обследованных были отнесены 230 беременных без ХТФ (76,7%).

При изучении национальной принадлежности исследуемых нами пациенток основной группы выявлено: большая часть представляли казашки 45 (65%) – коренной национальности, 12 (17%) – русские, 8 (11,5%) – уйгурки, 3 (4,2%) – татарки и 2 (2,3%) – кореянки (таблица 5).

Таблица 5 – Структура по национальной принадлежности исследуемых пациенток

Национальность	Основная группа n=70	Контрольная группа n=230
казашки	45 (65%)	123 (53,5%)
русские	12 (17%)	42 (18,3%)
уйгурки	8 (11,5%)	44 (19%)
татарки	3 (4,2%)	8 (3,5%)
кореянки	2 (2,3%)	13 (5,7%)

Из данных таблицы 5 и рисункам1 и 2 видно, что преимущественно по национальности в обоих группах были казашки – пациентки коренной национальности и составили 65% в основной группе и 53,5% в контрольной группе.



Рисунок 1 – Национальность беременных женщин основной группы



Рисунок 2 – Национальность беременных контрольной группы

### 2.3 Методы исследования (оториноларингологический осмотр, общеклинические, биохимические, бактериокультуральные, иммунологические, вирусологические, гистологические исследования и изучение функциональной активности небных миндалин)

#### *Статистический анализ*

Статистическая обработка и анализ полученных данных проводились с использованием программных пакетов IBM SPSS Statistics (версия 29.0) и Jamovi (версия 2.6). На первоначальном этапе применялась описательная статистика, позволившая провести обобщённую характеристику исследуемой совокупности. Для категориальных переменных рассчитывались абсолютные и относительные частоты (в процентах), для количественных — средние значения и стандартные отклонения.

Для оценки достоверности различий между исследуемыми группами применялись параметрические (парный t-тест) и непараметрические методы, в частности, критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Критерий  $\chi^2$  использовался для анализа взаимосвязи между развитием паратонзиллярного абсцесса на различных сроках беременности и перинатальными исходами. Также с его помощью оценивались различия в подходах к ведению беременных с хроническим тонзиллофарингитом в основной и контрольной группах и их влияние на течение и исход беременности.

Критическим уровнем статистической значимости во всех анализах считалось значение  $p < 0,05$ . Расчёт объёма выборки производился в программе OpenEpi с учётом следующих параметров: двусторонний доверительный интервал 95%, статистическая мощность 80%, ожидаемая доля популяции с исследуемым исходом — 25% [15, С.3; 16, С.162; 47, С.75; 151].

### **3 ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Кросс-секционный анализ клинических и объективных данных пациентов основной и контрольной групп*

#### **3.1 Клиническая характеристика и отоларингологический осмотр в динамике у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом**

В Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-Х) выделены раздельно ХТ и ХФ, тогда как за последние годы исследователи склоняются о сочетанном процессе - ХТФ из-за возникновения одновременно воспалительных изменений у близлежащих органов, что служит рекомендацией внесения новых поправок в Международный классификатор болезней.

Так, фарингит различают согласно классификации: катаральный (простой), атрофический (субатрофический) и гипертрофический, а хронический тонзиллит: катаральный, лакунарный, пленчато-некротический, что подтверждается в процессе нашего исследования.

Основной возраст всех беременных (85%) варьировал от 18 до 40 лет, тогда как в основной группе составил 100%, то есть пациентки находились в самом активном, трудоспособном возрасте, когда ХТФ ухудшал качество их жизни.

На сроке до 12 недели женщина должна посетить акушера-гинеколога, чтобы пройти обследование, чаще для постановки на учет. В протоколе обследования включены биохимический и общий анализ крови (ОАК) с определением количества кровяных клеток.

Такое исследование женщине предстоит пройти также на 29 неделе. Нами представлен алгоритм последовательного динамичного обследования беременной женщины для своевременного реагирования при развитии ХТФ, диагностики и лечения последнего с целью предупреждения возможных осложнений.

На первом этапе тщательно изучалась эпидемиологическая ситуация заболеваемости у беременных с ХТФ для уточнения диагноза:

1. наличие в окружении беременной лиц с аналогичным заболеванием, или с подтвержденным диагнозом ХТФ;
2. анализ контактов беременной женщины с лицами с подобными заболеваниями и учета пути передачи инфекции;
3. разграничение воздушно-капельного, контактно-бытового или алиментарного путей передачи заболевания.

*Клиническая картина хронического тонзиллофарингита у беременных женщин.*

Клиническая картина ХТФ отличается значительным полиморфизмом – от легких форм до проявлений средней степени тяжести. Однако, несмотря на разнообразие симптоматики, нами выделены общие клинические синдромы, обусловленные особенностями патогенных возбудителей. В рамках проведенного исследования установлены следующие основные синдромы:

- Интоксикационные синдром – головная боль, тошнота, рвота, повышение температуры тела;

- Синдром поражения ротоглотки – гиперемия слизистой ротоглотки и миндалин, точечная энантема на мягком небе, клиническая картина острого тонзиллита (катарального, фолликулярного, лакунарного или некротического), степень выраженности которого коррелирует с тяжестью ХТФ;

- Синдром лимфаденита – регионарный лимфаденит, увеличение подчелюстных лимфатических узлов.

Жалобы у женщин, преимущественно, были на внезапное начало болезни, быстрое распространение воспалительного очага и проявления общей интоксикации. Выявленные особенности - выраженность признаков воспаления (болезненность, гиперемия и инфильтрация тканей в местном воспалительном очаге) зависят от степени персистенции патогена.

Так, изменение слизистой оболочки ротоглотки и НМ вследствие воздействия патогенного возбудителя приводит к гиперемии, возможен отек, геморрагические повреждения миндалин и стенок глотки, формируется фибринозная пленка, состоящая из лейкоцитов, отмерших клеток и бактерий. Продолжительное хроническое течение ХТФ связано прежде всего с переохлаждением, снижением как местного, так и системного иммунитета.

Среди клинических жалоб у пациенток основной группы отмечались: выделение гнойных или казеозных пробок с неприятным запахом (52%), болезненные ощущения в горле без повышения температуры тела (39%), артралгии (12%) и кардиалгии (16%) (таблица 6). При анализе особенностей течения заболевания установлено, что у 18% беременных эпизоды обострения сопровождались клинической картиной, соответствующей острым воспалительным процессам миндалин (тонзиллитам). У остальных пациенток (82%) обострения имели характер вялотекущего малосимптомного течения с преобладанием местных признаков: периодические боли в горле, наличие казеозных пробок в лакунах, отсутствие выраженной интоксикации и гипертермии.

Таким образом, у большинства пациенток хронический тонзиллофарингит протекал в виде компенсированной формы с преобладанием локальных воспалительных проявлений и минимальной системной реакцией. Несмотря на стертую клиническую картину, отмечены случаи развития функциональных нарушений со стороны других органов, что свидетельствует о потенциальной возможности осложненного течения даже при отсутствии выраженной симптоматики.

Таблица 6 - Частота клинических проявлений хронического тонзиллофарингита во время беременности

№	Клинические проявления (n=300)	Количество больных (n)	частота %

1	Болезненные ощущения в горле	117	39%
2	Першение и сухость в горле	90	30%

Продолжение таблицы 6

№	Клинические проявления (n=300)	Количество больных (n)	частота %
3	Покраснение НМ и глотки		
4	Ощущение инородного тела в горле	78	26%
5	Частые ангины в анамнезе	168	56 %
6	Выделение лакунарных пробок с неприятным запахом	156	52 %
7	Наличие длительного субфебрилитета	30	10 %
8	Периодический кашель	8	2,7 %
9	Повышение температуры тела (не выше) в зависимости от степени тяжести	28	9,3 %
10	Общая слабость, снижение трудоспособности	117	39 %
11	Болезненность в крупных суставах	36	12 %
12	Жалобы со стороны сердечно-сосудистой системы	48	16 %
13	Хронические заболевания почек в анамнезе	48	16 %
14	Анемический синдром во время беременности	68	22,7 %
15	Мочевой синдром во время беременности	16	5,3 %

Характеристика клинических проявлений по группам

#### *Основная группа (ХТФ с ангинами)*

У пациенток данной группы болевые ощущения в горле носили выраженный и прогрессирующий характер, что в ряде случаев приводило к отказу от приема пищи. Першение и сухость в горле сохранялись постоянно. Слизистая глотки характеризовалась яркой гиперемией. Ощущение инородного тела в горле было постоянным. Частота ангин составляла в среднем 2-4 раза в год.

При выделении лакунарных пробок продолжительность симптоматики зависела от формы: при катаральной – 1- 3 дня, при лакунарной – 4 – 6 дней, при некротической – более 7 дней. Повышение температуры тела также варьировало по степени тяжести: при легком течении до 38 °С (1 – 5 дней), при

среднем – выше 38,5°C (6-8 дней), при тяжелом – свыше 39,5°C (более 9 дней). Общая слабость и снижение трудоспособности были выражены ярко. Суставные, сердечно-сосудистые, почечные и мочевые синдромы отмечались при развитии осложнений. У части пациенток фиксировался анемический синдром, проявлявшийся головокружением и потемнением в глазах.

#### *Контрольная группа (ХТФ без ангин)*

В этой группе болевые ощущения в горле носили умеренный характер, проявляясь лишь в периоды обострения, при этом прием пищи сохранялся. Першение и сухость также отмечались преимущественно в fazu обострения. Гиперемия слизистой была умеренной. Ощущение инородного тела в горле возникало эпизодически, в период обострений. Частота ангин не превышала одного раза в полугодие или год.

Миндалины чаще были увеличенными и рыхлыми. Температура тела у большинства пациенток оставалась в пределах нормы либо отмечался субфебрилитет. Общая слабость имела умеренный характер, усиливалась при разговоре и глотании. Суставные, сердечно-сосудистые и почечные проявления встречались только при осложненном течении. Анемический и мочевой синдромы в контрольной группе, как правило, не наблюдались.

В основной группе с рецидивирующими ангинами частыми жалобами были боли в суставах или боли в области сердца ( $p \leq 0,05$ ), тогда как пациенток с безангинной формой (82%) периодически предъявляли жалобы на наличие лакунарных пробок, неприятные ощущения в горле и субфебрилитет ( $p \leq 0,05$ ) (рисунок 3).

## Клинические критерии ХТФ у беременных контрольной и основной групп

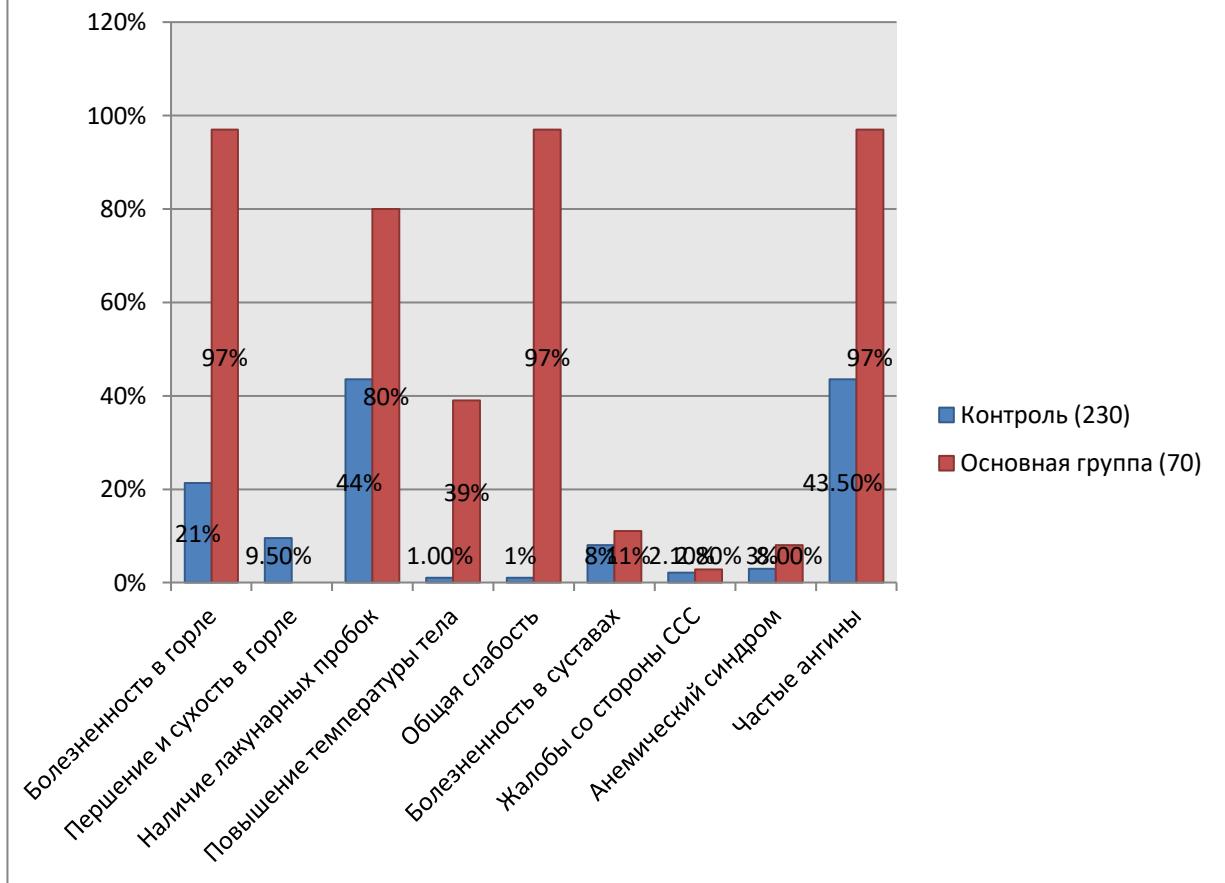


Рисунок 3 - Частота клинических проявлений ХТФ при беременности

У исследуемых беременных клинические признаки такие, как боли при глотании, першение, провоцирующие сухой кашель, чувство сухости, являющиеся причинами плохого сна, неприятного ощущения, в том числе при употреблении и глотании сухой пищи, наблюдались почти при разных формах. Это говорит о сочетанности признаков хронического тонзиллофарингита, что также является утверждением возможности сочетанности патологии и рассмотрения этих нозологий в совокупности, как единого диагноза – хронический тонзиллофарингит.

Пациенты (2,1%) с атрофическим тонзиллофарингитом предъявляли жалобы на сухость в носу, что является важным патогномоничным признаком, помимо локальных изменений в глотке.

Фарингоскопически выявлено: бледность, сухость слизистой оболочки задней стенки глотки и небных миндалин, иногда с корочками, тогда как при катаральной форме – явная гиперемия, расширение сосудов, отечность слизистой, болезненность при глотании. Чувство присутствия инородного тела отмечали пациентки с хроническим гипертрофическим тонзиллофарингитом, что подтверждается на фарингоскопическом осмотре наличием гранул или валикообразных утолщений.

Наши суждения также совпадают с заключениями многих авторов, что ХФ никогда не является изолированным заболеванием [152]. Необходимо отметить, что для чистоты исследования нами были исключены заболевания нарушенного носового дыхания, а также желудочно-кишечного тракта, т.к. некоторые жалобы присущи таким заболеваниям, как хронический гастрит, рефлюкс эзофагит, панкреатит, гастродуоденит, холецистит и др.

В литературе описаны IgAN (IgA нефропатия), что говорит о многообразии заболеваний, приведших к изменению функции НМ, ускорению спонтанному синтезу ДНК тонзиллярных лимфоцитов. Этот факт B.Wang объясняет тем, что в тонзиллярной ткани повышается количество В-клеток памяти, перемещаясь в организме, могут вызвать аутоиммунную реакцию, показанием блокирования процесса является хирургическое удаление миндалин.

Многие исследуемые беременные предъявляли общепринятые жалобы, как общая слабость, снижение трудоспособности, иногда - субфебрильную температуру, учащенное сердцебиение, не всегда связанное с физической нагрузкой и тяжесть в ногах.

В анамнезе у 43,5% беременной из основной и у 33% из контрольной группы наблюдались частые ангины. У 1 исследуемой основной группы во время беременности фарингоскопически выявлены изменения, показания для хирургического лечения - тонзиллэктомии.

Необходимо отметить, что у 18 (26%) беременных основной группы наблюдалась анемия ( $p<0,001$ ), а среди дополнительных жалоб у 4 (5,6%) предъявлялись боли в поясничной области, рези при мочеиспускании, характерные обострению хронического пиелонефрита и подтвержденные лабораторными анализами мочи. Им было рекомендовано наблюдение у нефролога.

Вышеперечисленные жалобы на этапе диагностики в совокупности с клиническими данными требуют прежде всего исключить стрептококковую инфекцию, основополагаясь на бактериологических и иммунологических тестах, ввиду пагубного воздействия на плод.

### **3.2 Анализ лабораторных показателей на основе ОАК при тонзиллогенной интоксикации у беременных женщин с ХТФ**

Анализ показателей общего анализа крови показал, что в период обострения ХТФ у пациенток отмечались следующие изменения: лейкоцитоз – у 2,4% женщин, нейтрофилез – у 2,4%, незначительный сдвиг лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм – 2,9%, ускорение СОЭ – у 7,1%. Эти данные указывали на бактериальную этиологию инфекции и преимущественно легкую степень тяжести заболевания. Для подтверждения диагноза ХТФ и идентификации возбудителя дополнительно был применен бактериологический метод с посевом материала из ротоглотки и носоглоточных мазков. При средней степени тяжести воспалительный процесс сопровождался умеренно выраженным лейкоцитозом – у 3% случаев, относительной нейтропенией,

резким сдвигом лейкоформулы влево с появлением палочкоядерных элементов и значительным ускорением СОЭ – свыше 45 ммоль/л (таблица 7).

Таблица 7 – Средние значения ( $M \pm m$ ) показателей фагоцитарной активности белых кровяных телец у беременных с хроническим тонзиллофарингитом ( $M \pm m$ ) до лечения

Показатель	Референсные значения	Основная группа (n=70)	Контрольная группа (n=70)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1 триместр: 4,0-9,0 2 триместр: до 11,0 3 триместр: до 15,0	1 триместр: 9,07-13,7 $\pm 0,3$ *** 2 триместр: 11,0-14,1 $\pm 0,2$ *** 3 триместр: 13,3-15,2 $\pm 0,1$ **	1 триместр: 4,1-8,1 $\pm 0,1$ 2 триместр: 8,0-11,0 3 триместр: 10,0-15,0
Нейтрофилы, %	40-78	49-82 $\pm 0,4$ ***	40-74 $\pm 0,2$
Лимфоциты, %	18-44	18-56 $\pm 0,4$ ***	16-40 $\pm 0,2$
Моноциты, %	1-11	3-12 $\pm 0,4$ *	0-8 $\pm 0,1$
Эозинофилы, %	0-5	0-7 $\pm 0,3$ *	0-1 $\pm 0,3$

Примечание:

\*-  $p < 0,05$  по сравнению с беременными женщинами контрольной группы с ХТФ

\*\*- $p < 0,05$  по сравнению с нормальными величинами

Необходимо было отталкиваться от нормы показателей крови для беременной женщины, так как нормальные физиологические показатели крови разнится при разных сроках беременности. Тяжелая степень тяжести ХТФ в нашем исследовании не выявлена, так как лечение таких беременных должно быть в условиях стационара, при которых вышеуказанные показатели негативны в несколько раз.

Однако у трех пациенток наблюдалась резко выраженные острофазовые показатели в периферической крови, что свидетельствовало о патологии со стороны мочеполовой системы, так как до лечения в общем анализе мочи наблюдались следы белка, единичные эритроциты, эпителиальные и цилиндрические клетки, что может свидетельствовать о токсическом поражении почек.

Помимо выделительной функции, изменения могут происходить и в сердечно-сосудистой системе, особенно при стрептококковой атаке, а при синдроме гепатомегалии нарушения возможны и в печени, что требует немедленной дифференциальной диагностики и консультации узких специалистов.

По результатам клинического анализа крови статистически значимых различий между исследуемыми группами по таким показателям, как уровень лейкоцитов ( $8,6 \pm 2,3$  и  $8,7 \pm 0,3$  Г/л соответственно), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ( $16,5 \pm 0,7$  и  $15,1 \pm 0,6$  мм/ч), а также частота сдвига лейкоцитарной формулы влево, не было выявлено ( $p > 0,05$ ).

Угроза прерывания беременности зафиксировано у 9 женщин основной группы и у 2 пациенток из контрольной. Примечательно, что при наличии хронического тонзиллофарингита угроза прерывания беременности возникала на более ранних сроках гестации: в среднем на  $6,2 \pm 0,6$  недели у пациентов основной группы против  $8,9 \pm 1,8$  недели в контрольной ( $p > 0,05$ ). Также установлено, что невынашивание беременности в анамнезе встречалось у 2 женщин (2,8%) основной группы и у одной пациентки (1,4%) контрольной группы. Случаев внутриутробной гибели плода в ходе исследования зарегистрировано не было.

В биохимическом анализе крови оценку конъюгационной способности печени беременных с ХТФ проводили по содержанию в крови общего белка, креатинина и мочевины.

Известно, что белки являются строительным материалом для клеток, тканей и органов, поддерживают гормональный баланс в женском организме, осуществляют транспортировку питательных веществ, защищают организм от инфекций.

У беременных основной группы (3%) до лечения наблюдалось незначительное увеличение концентрации белка, что подтверждает наличие воспалительных процессах или системных патологий в организме пациенток.

Показателями нарушения обмена веществ является также мочевина и креатинин, которые свидетельствуют о дисфункции почек и накоплении токсинов в крови, что приводит к интоксикации всего организма. Повышение

мочевины и креатинина у 2 беременных с ХТФ (2,8%) из основной группы заставляет задуматься о возможной патологии плода.

В тоже время повышение значений мочевины и креатинина могут свидетельствовать у данных беременных о почечной недостаточности, диабетической нефропатии (у 1 женщины) либо воспаление мочевыводящих путей. В 4 случаях (5,7%) основной группы во втором триместре наблюдалось снижение этих показателей, что может свидетельствовать о патологии печени.

Подтверждение сахарного диабета в 2,8% случаях (в 1 случае – инсулинозависимый сахарный диабет, в другом - гестозный сахарный диабет (ГСД). ГСД в случае несвоевременного лечения может стать причиной выкидыша, негативно повлиять на здоровье будущего ребенка и самой женщины.

Следующий важный показатель – билирубин, образующийся при разрушении эритроцитов в печени, данный показатель у всех женщин основной и контрольной групп был в норме.

Уровень общего белка в крови у женщин основной группы был выше на 2,8%, по сравнению с группой контроля ( $p>0,05$ ). Содержание креатинина в плазме крови у беременных с ХТФ было выше также в 2 раза ( $p<0,001$ ).

Таблица 8 – Референсные значения показателей конъюгационной способности печени у беременных с ХТФ ( $M\pm t$ ) до и после лечения

Группа	Биохимические показатели крови до лечения			Биохимические показатели крови после лечения		
	Общий белок	Креатинин	Мочевина	Общий белок	Креатинин	Мочевина
Основная (п=70)	67,2- $87,3\pm2,2^*$	38,0- $47,0\pm2,7^*$	3,9- $7,4\pm3,0^*$	63,4- $82,5\pm1,2^*$	32,7- $44,8\pm^*$	1,8- $5,8\pm2,6^*$
Контрольная (п=230)	63,0- $83,0\pm0,5$	32,0- $46,0\pm0,6$	2,2- $6,2\pm0,2$	63,0- $83,0\pm0,5$	32,0- $46,0\pm0,6$	2,5- $6,2\pm0,2$
Примечание - * - $p<0,05$ , по сравнению с контрольной группой						

Из таблицы 8 видно, что значение общего белка в сыворотке крови у основной группы беременных - на 4,9%, уровень креатинина - на 2,1% и уровень мочевины - на 16,2% выше показателя здоровых беременных ( $p<0,05$ ), свидетельствующие об эндотоксикозе.

Острофазовые показатели в общеклинических и биохимических анализах свидетельствуют о снижении иммунитета и развитии эндотоксикоза, возможной дальнейшей персистенции в организме беременной.

Таким образом, эндогенная интоксикация предопределяет прогноз и характер течения заболевания, закладывая патогенез возможной экстрагенитальной патологии ХТФ у беременной женщины. Для уточнения патогенетических изменений у всех женщин проведены дополнительно другие диагностические тесты в нашей программе обследования.

После лечения предложенных нами препаратов по схеме у пациенток наблюдалась положительная динамика: в общем анализе крови отсутствовали признаки лейкоцитоза, сохранен умеренно выраженный нейтрофилез – до 1,6%, не наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, снижение СОЭ до нормальных значений 15-17 мм/час, что указывало на отсутствие воспалительных изменений в периферической крови у беременных основной группы, тогда как у женщин контрольной группы отмечалась стабильная динамика.

Дополнительно было проведено *бактериологическое исследование* с целью выделения микроорганизмов с поверхности и лакун НМ и слизистой ротоглотки после лечения, что также доказало эффективность применяемого лечения и нормализация патологически измененных параметров до нормальных значений.

### **3.3 Результаты исследования функционального состояния небных миндалин и слизистой ротоглотки до- и после лечения у беременных с хроническим тонзиллофарингитом до и после лечения**

Всем участницам исследования - беременным женщинам - проводилось стандартное оториноларингологическое обследование. Для оценки состояния полости носа использовалась балльная система, предусматривающая учет выраженности отека слизистой (1-3 балла), изменение ее окраски (1 балл при наличии бледности, цианоза, гиперемии), а также наличие эрозий (1 балл). Состояние гортаноглотки оценивалось по суммарной шкале, включающей следующие признаки: гиперемия, пастозность и выраженная складчатость межчертпаловидного пространства - каждый из этих параметров оценивался от 0 до 3 баллов. При наличии диффузной гиперемии гортаноглотки выставлялся 1 балл, при мацерации слизистой - 2 балла. Утолщение голосовых складок и их гиперемия оценивались отдельно - по 1 баллу за каждый симптом. Для задней стенки глотки применялась балльная оценка: наличие сосудистой инъекции и локальной гиперемии оценивалось в 1 балл, гиперемия с распространением на мягкое небо – в 2 балла, увеличение лимфоидных гранул – в 1 балл.

При оценке небных миндалин использовалась балльная система, включавшая: гиперемию и утолщение небных дужек (по 1 баллу), наличие спаек с миндалинами (1 балл), казеозные массы в лакунах (1 балл), жидкий гной (2 балла), папилломатозные разрастания (1 балл) и гнойные кисты (1 балл). Дополнительно степень затруднения носового дыхания оценивалась пациентками по шкале от 0 до 5 баллов, что позволяло объективизировать степени заложенность носа.

При этом патологические изменения, присущие заболеваниям уха и носа, исключены. Вместе с тем, учитывали возможное регулярное применение местных сосудосуживающих препаратов, в этом случае степень заложенности носа составляла 5 баллов. Различия в характере выделений из носа, а именно: слизь, гнойные корки, по сравнению с пациентами из контрольной группы,

были достоверными: соответственно –  $1,6 \pm 0,1$  и  $1,2 \pm 0,2$  балла ( $p < 0,05$ ), что соответствует литературным данным.

Контрольный осмотр проводился на 3-и и 10-е сутки. Согласно полученным данным, среди 300 беременных женщин признаки хронического тонзиллофарингита (балльная оценка  $\geq 2$ ) сохранялись у 70 пациенток (23,6%) на 3-и сутки и лишь у 14 (4,6%) – на 10-е сутки. Степень изменений небных миндалин составила в среднем  $2,5 \pm 0,01$  балла в основной группе и  $0,5 \pm 0,01$  – в контрольной.

Следует отметить, что у части пациенток заболевание имело затяжное течение. Так, у 8 беременных женщин (2,6%) выявлялись казеозные пробки либо жидкий гной в лакунах небных миндалин, что потребовало пролонгированного наблюдения на протяжении 1 месяца.

Данные фарингоскопического осмотра были сопоставимы с параметрами дополнительных исследований, и позволили сделать важные выводы о достоверности наших суждений в отношении ХТФ, как единого заболевания, так и эффективности комплексного лечения, направленных на предупреждение прогрессирования воспалительного процесса, предупреждения грозных осложнений в период гестации у женщин.

### **3.4 Микробный пейзаж слизистой ротоглотки до и после лечения у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом**

Принципиально важным в нашем исследовании является определение конкретного этиологического фактора ХТФ, который вызвал либо способствовал поддержанию патологического процесса в организме беременной женщины и оказал патологическое воздействие на течение и исход беременности.

Очень важным является ранняя диагностика с включением микробиологических (бактериологических, вирусологических), иммунологических и гистологических тестов для выявления этиологического фактора развития ХТФ у беременных женщин.

#### *Микробиологический пейзаж бактериологического посева из слизистой ротоглотки*

У всех участниц исследования был проведен бактериологический анализ, включающий забор клинического материала как из лакун небных миндалин, так и со слизистой оболочки задней стенки ротоглотки. Обследованию подверглись 300 беременных женщин с диагнозом хронический тонзиллофарингит (ХТФ) в возрасте от 18 до 40 лет. Исследование проводилось на базе научно-клинико-диагностической лаборатории КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Микробиологическая картина ХТФ оценивалась в динамике: первичный забор материала из ротоглотки осуществлялся до начал курса лечения – на десятые сутки после его завершения. Такой подход позволил объективно оценить эффективность проводимой терапии и динамику микробной колонизации слизистой оболочки. Следует отметить, что в ряде стран, включая

Казахстан (в особенности в постсоветский период), наблюдался выраженный рост распространенности стрептококковой инфекции, а также увеличение числа тяжелых клинических форм, что подтверждается данными исследований Брико Н.И. и соавторов (1999, 2000, 2003, 2004).

В последние годы (2022–2024) наблюдается заметное увеличение числа инвазивных форм стрептококковой инфекции во многих странах, включая Францию [153], Данию [154], Германию и Аргентину [155].

В Казахстане, согласно данным Комитета санитарно-эпидемиологического контроля, также отмечен рост гнойно-септических осложнений, ассоциированных со стрептококками группы А, особенно в условиях стационаров [156]. Снижение уровня коллективного иммунитета и ослабление санитарно-эпидемиологического надзора после пандемии COVID-19 способствовали резкому росту заболеваемости, особенно среди детей [2].

По данным Public Health Agency of Canada, *S. pyogenes* остаётся одной из наиболее патогенных бактерий с высоким риском летального исхода при развитии стрептококкового токсического шока или некротизирующего фасциита [157].

Важно было выявить конкретного возбудителя инфекции, чтобы назначить своевременно эффективное этиотропное лечение.

Исследования последних лет показывают, что хронический тонзиллофарингит имеют полиэтиологическую природу. На первом плане этиологических факторов находятся вирусы, включая адено-вирусы, вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус [158].

Однако в общем бактериологическом спектре при хроническом тонзиллите выделяется кокковая микрофлора, главным образом *Streptococcus pyogenes* (группа А β-гемолитических стрептококков), являющаяся основным бактериальным возбудителем этого заболевания [159]. Помимо стрептококков, значимы такие бактерии, как *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis*, а также анаэробные представители — *Bacteroides* spp. и *Peptostreptococcus* spp. [160-161].

Нами изучена качественно-количественная микробиота при разных формах хронического тонзиллофарингита: небных лакун, ротоглотки и носоглотки. Микробиологическим методом выявлена персистенция различных микроорганизмов в эпителиальных клетках ротоглотки у беременных с хроническим тонзиллофарингитом.

При изучении качественного состава микроорганизмов выявлено картина, описанная на рисунке 4.

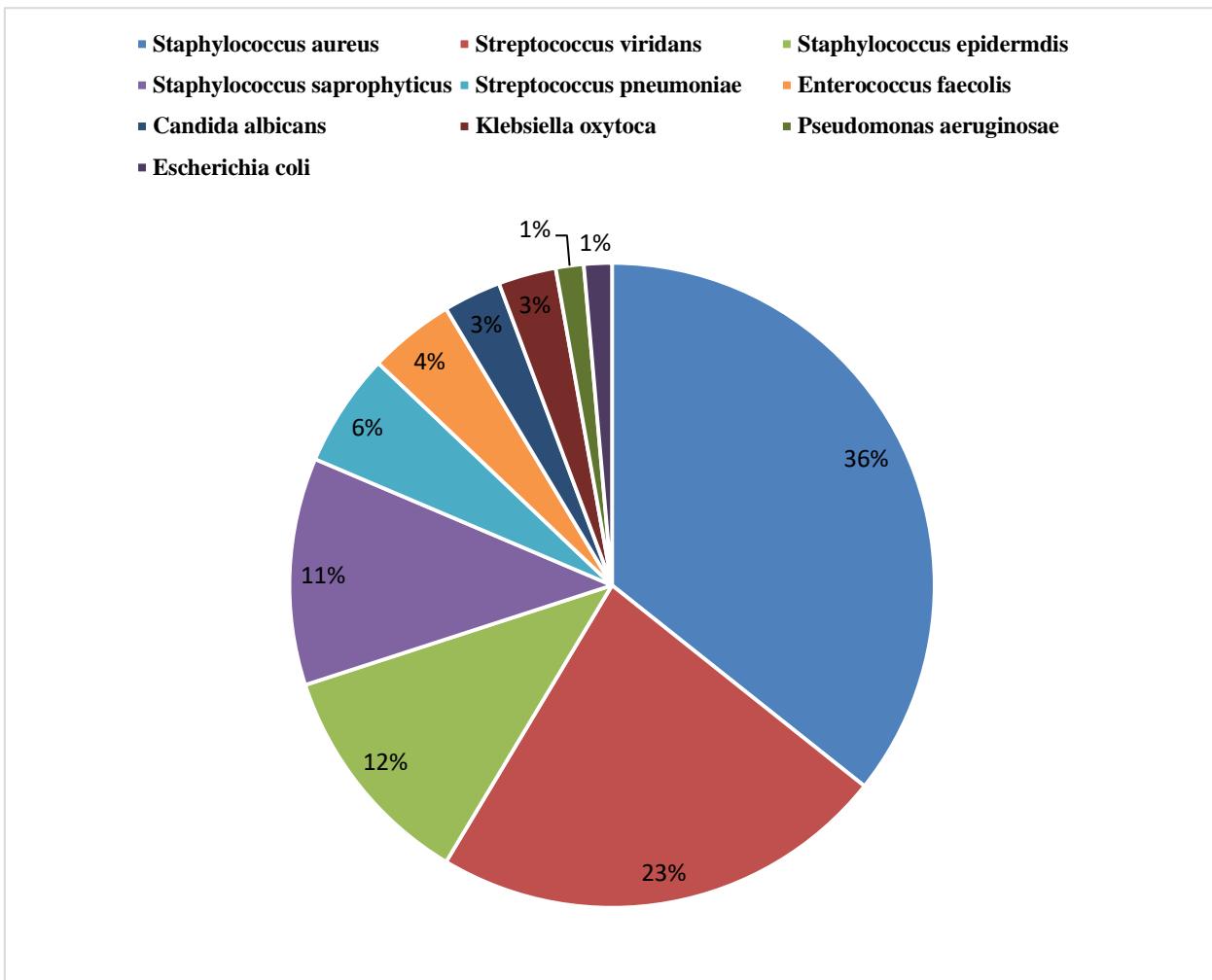


Рисунок 4 - Микробный пейзаж слизистой ротоглотки и миндалин до начала лечения беременных

Высокая концентрация бактерий была выявлена в ротоглотке беременных с ХТФ основной группы: у 25 пациенток был выделен *Staphylococcus aureus*, у 16 – *Streptococcus viridans*, в 8 случаях - *Staphylococcus epidermidis*, также в 8 - *Staphylococcus saprophyticus* и у 4 - *Streptococcus pneumoniae*, остальные микроорганизмы были выделены реже (рисунок 4).

Анализ бактериологического и иммунологического исследований до лечения выявил следующее: у большей части пациенток (89+-%) наблюдалась ассоциация различных возбудителей, бактерии в монокультуре были выделены лишь в 4,2% (таблица 9). Согласно современным литературным источникам, наиболее часто встречающиеся микроорганизмы в ротоглотке у условно здоровых лиц и при воспалительных процессах:

### 1. *Staphylococcus aureus*

- Обнаруживается у 15–30% здоровых носителей. Часто ассоциирован с тонзиллитами, фарингитами.

- Источник: Kosecka-Strojek M, et al. *Staphylococcus aureus nasal and throat carriage in healthy individuals*. PubMed, 2020

2. *Streptococcus viridans* (альфа-гемолитические стрептококки)

- Представители нормофлоры, обнаруживаются в 20–40% случаев. При иммуносупрессии могут вызывать инфекционные процессы.

- Источник: Daniels LM, et al. *Oral and pharyngeal streptococci in healthy individuals*. ASM Journals, 2024

3. *Neisseria spp.*

- Условно-патогенные представители (например, *Neisseria sicca*), составляют около 5–15% микрофлоры ротовой полости.

- Источник:

▪ Bennett JE, et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 10th ed., Elsevier, 2020.

▪ PubMed Reference

4. *Haemophilus spp.* (особенно *H. parainfluenzae*)

- Часто выявляется в 10–20% случаев, особенно у детей.

- Источник: Pangesti KNA, et al. *Nasopharyngeal microbiota and respiratory infections*. Theranostics, 2017

5. *Candida albicans*

- Является частью условно-патогенной микрофлоры у 15–25% здоровых лиц, повышается при дисбиозе, приеме антибиотиков, иммунодефицитах.

- Источник: *Oral candidiasis* – Wikipedia

6. *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*

- Атипичны для ротовой полости, встречаются менее чем в 5% случаев, как правило при нарушении микробиоценоза.

- Источник: Kosecka-Strojek M, et al. *Staphylococcus aureus colonization*, PubMed, 2020

Наши данные полностью коррелируют с зарубежными научными исследованиями.

Таблица 9 – Качественно-количественная характеристика микробиоты беременных женщин, выделенных из зева и ротовой полости основной группы по сравнению с контрольной группой

	Выделенные микроорганизмы	Оси группы (n=70)(Абс число, % больных) M <sub>±</sub> m	Частота, % (доверительные интервалы)	Контрольная группа (n=230) Абс число, % больных) M <sub>±</sub> m
1	2	3	4	5
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (35,7 ± 2,1%)	(28,4%-32,2%*) p < 0,05	не выделены
2	<i>Streptococcus viridans</i>	16 (22,9 ± 1,9%)	(20,7%-22,9%*) p < 0,05	8 (3,47± 1,2 %)
3	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8 (11,4 ± 1,6%)	(17,8%-22,8%*) p < 0,05	не выделено

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
4	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8 (11,4 ± 1,5%)	(10,17%-14,22%*) p < 0,05	не выделено
5	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (5,7 ± 1,1%)	(4,6%-6,2%) p < 0,05	не выделено
6	<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (4,3 ± 0,9%)	(3,8%-5,5%) p < 0,05	не выделено
7	<i>Candida albicans</i>	2 (2,9 ± 0,8%)	(2,2%-3,7%) p < 0,05	2 (0,86 ± 0,6%)
8	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (2,9 ± 0,7%)	(2,1%-3,1%) p < 0,05	1 (0,4 ± 0,4 %)
9	<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	1 (1,4 ± 0,5%)	(1,6%-3,1%) p < 0,05	не выделено
10	<i>Escherichia coli</i>	1 (1,4 ± 0,4%)	(0,8%-2,4%) p < 0,05	не выделено
<i>Примечание - где* - p&lt;0,05 по сравнению с беременными женщинами с контрольной группы</i>				

Из таблицы 9 видно, что при изучении качественно-количественной микробиоты у беременных женщин наиболее часто встречались *Staphylococcus aureus* – 35,7% случаев, *Streptococcus viridans* – 22,9%, *Staphylococcus epidermidis* – 11,4%, *Staphylococcus saprophyticus* – 11,4%, тогда как легкая степень воспалительных нарушений была вследствие выделения *Streptococcus pneumoniae* – 5,7%, *Enterococcus faecalis* – 4,3%, *Candida albicans* – 2,9%, *Klebsiella oxytoca* – 2,9%, *Pseudomonas aeruginosae* – 1,4%, *Escherichia coli* – 1,4%. В Контрольной группе выявлены *Streptococcus viridans* – 3,47%, *Candida albicans* – 0,86%, *Klebsiella oxytoca* – 0,4%.

Нормальная микрофлора полости рта имела место у 1,6% женщин основной группы, тогда как в контрольной группе имели нормальную микрофлору 94,3%.

Интерпретация результатов по данным бактериологического посева зева и ротоглотки до и после терапии в основной группе представлена в таблице 10. Анализ микробиологического состава зева и ротоглотки у пациенток основной группы до начала терапии выявил широкий спектр патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Наиболее часто до лечения определялся *Staphylococcus aureus* – у 35,7% пациенток (n=25), *Enterococcus faecalis* был обнаружен в 4,29% случаев (n=3), *Candida albicans* и *Klebsiella oxytoca* – по 2,86% (n=2), а *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosae* (БЛРС) – по 1,43% (n=1).

После проведения терапии у большинства пациенток произошло устранение выявленных ранее микроорганизмов. *Staphylococcus aureus* сохранился лишь у 1 пациентки (1,43%), что свидетельствует о резистентности

к применяемым антибиотикам, но обсемененность после лечения значительно снизился, *Pseudomonas aeruginosae* (БЛРС) также сохранялся в единичном случае (1.43%), что может указывает на наличие резистентных форм и необходимость последующего микробиологического контроля. В одном случае (1.43%) после лечения в посеве был обнаружен ассоциированный рост *Neisseria spp.* и *Corynebacterium spp.*, которые относятся к нормофлоре ротовой полости и, при отсутствии клинических проявлений, не требуют специфической терапии. В целом, полученные результаты демонстрируют положительную динамику микробиологических показателей после лечения, подтверждая эффективность проведенного этиотропного вмешательства.

Таблица 10 – Видовой состав микроорганизмов и количественная характеристика обсемененности из зева и ротовой полости основной группы до и после терапии

Наименование микроорганизмов	До терапии		После терапии	
	Количество (абс число)	%	Количество (абс число)	%
1	2	3	4	5
<i>Candida albicans</i>	2	2,86%		
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4,29%		
<i>Escherichia coli</i>	1	1,43%		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2,86%		
<i>Neisseria spp.</i> + <i>Corynebacterium spp.</i>			1	1,43%
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> (БЛРС)	1	1,43%	1	1,43%
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	30%	1	1.43%
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	1.43%		
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Neisseria spp.</i>	1	1.43%		
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus Viridans</i>	2	2.86%	1	1.43%
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>			2	2.86%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	11.43%	10	14.29%
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	8	11.43%		
<i>Streptococcus</i>	4	5.72%		

<i>pneumoniae</i>				
<i>Streptococcus Viridans</i>	16	22.86%	24	34.29%

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5
<i>Streptococcus viridans</i> + <i>Candida spp.</i>			1	1.43%
Микрофлора обнаружена	не	2	2.86%	29

Интерпретация результатов бактериологического исследования зева и ротоглотки в контрольной группе представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Бакпосев из зева и ротоглотки контрольной группы

Наименование микроорганизмов	Количество (абс.число)	Количество (%)
1	2	3
Микрофлора не обнаружена	45	19.70%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	3.50%
<i>Streptococcus viridans</i>	7	3.10%
<i>Streptococcus mitis</i>	5	2.20%
<i>Streptococcus salivarius</i>	4	1.80%
<i>Corynebacterium accolens</i>	4	1.80%
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3	1.30%
<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>	3	1.30%
<i>Lactobacillus gasseri</i>	3	1.30%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	1.30%
<i>Streptococcus oralis</i>	3	1.30%
<i>Veillonella parvula</i>	3	1.30%
<i>Gemella morbillorum</i>	3	1.30%
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	3	1.30%
<i>Bacillus subtilis</i>	3	1.30%
<i>Gemella sanguinis</i>	3	1.30%
<i>Actinomyces israelii</i>	3	1.30%
<i>Neisseria subflava</i>	2	0.90%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2	0.90%
<i>Candida albicans</i>	2	0.90%
<i>Staphylococcus hominis</i>	2	0.90%
<i>Corynebacterium propinquum</i>	2	0.90%
<i>Campylobacter concisus</i>	2	0.90%
<i>Citrobacter gillenii</i>	2	0.90%

<i>Bifidobacterium dentium</i>	2	0.90%
<i>Lactobacillus fermentum</i>	2	0.90%

Продолжение таблицы 11

1	2	3
<i>Candida krusei</i>	2	0.90%
<i>Neisseria subflava p</i>	2	0.90%
<i>Prevotella buccae</i>	2	0.90%
<i>Gemella haemolysans</i>	2	0.90%
<i>Eikenella corrodens</i>	2	0.90%
<i>Capnocytophaga ochracea</i>	2	0.90%
<i>Leptotrichia buccalis</i>	2	0.90%
<i>Kingella denitrificans</i>	2	0.90%
<i>Corynebacterium spp.</i>	2	0.90%
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0.90%
<i>Veillonella dispar</i>	2	0.90%
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	2	0.90%
<i>Lactobacillus reuteri</i>	2	0.90%
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>	2	0.90%
<i>Capnocytophaga sputigena</i>	2	0.90%
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	2	0.90%
<i>Neisseria sicca</i>	2	0.90%
<i>Klebsiella pneumoniae (biovar ozaenae)</i>	1	0.40%
<i>Streptococcus viridans spynn</i>	1	0.40%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1	0.40%
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	0.40%
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0.40%
<i>Micrococcus luteus</i>	1	0.40%
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	1	0.40%
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0.40%
<i>Lactococcus lactis</i>	1	0.40%
<i>Kytococcus sedentarius</i>	1	0.40%
<i>Comamonas testosteroni 10/3</i>	1	0.40%
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	0.40%
<i>Pasteurella haemolytica</i>	1	0.40%
<i>Aggregatibacter aphrophilus</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces israelii + Neisseria subflava</i>	1	0.40%
<i>Veillonella atypica</i>	1	0.40%
<i>Granulicatella adiacens</i>	1	0.40%

<i>Neisseria mucosa</i> 10*4 KOE/г	1	0.40%
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0.40%
<i>Micrococcus lylae</i>	1	0.40%

Продолжение таблицы 11

1	2	3
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1	0.40%
<i>Lactobacillus crispatus</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces viscosus</i>	1	0.40%
<i>Klebsiella aerogenes</i>	1	0.40%
<i>Haemophilus influenzae (nontypeable)</i>	1	0.40%
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i> 10/3	1	0.40%
<i>Neisseria</i> spp.	1	0.40%
<i>Streptococcus oralis</i> p	1	0.40%
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Neisseria</i> spp.	1	0.40%
<i>Streptococcus sanguinis</i>	1	0.40%
<i>Granulicatella elegans</i>	1	0.40%
<i>Corynebacterium</i> spp. + <i>Candida</i> spp. ≤	1	0.40%
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	0.40%
<i>Corynebacterium amycolatum</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces gerencseriae</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces graevenitzii</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces turicensis</i>	1	0.40%
<i>Capnocytophaga leadbetteri</i>	1	0.40%
<i>Veillonella rogosae</i>	1	0.40%
<i>Neisseria lactamica</i>	1	0.40%
<i>Neisseria mucosa</i>	1	0.40%
<i>Moraxella lincolnii</i>	1	0.40%
<i>Moraxella atlantae</i>	1	0.40%
<i>Enterococcus durans</i>	1	0.40%
<i>Enterococcus mundtii</i>	1	0.40%
<i>Candida tropicalis</i>	1	0.40%
<i>Candida kefyr</i>	1	0.40%
<i>Lactobacillus casei</i>	1	0.40%
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1	0.40%
<i>Bifidobacterium breve</i>	1	0.40%
<i>Prevotella histicola</i>	1	0.40%
<i>Haemophilus pittmaniae</i>	1	0.40%
<i>Haemophilus segnis</i>	1	0.40%
<i>Klebsiella michiganensis</i>	1	0.40%
<i>Micrococcus yunnanensis</i>	1	0.40%
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	1	0.40%

<i>Corynebacterium propinquum</i> 10/3	1	0.40%
<i>Actinomyces naeslundii</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces odontolyticus</i> + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0.40%

Продолжение таблицы 11

1	2	3
<i>Actinomyces spp. + Candida albicans</i>	1	0.40%
<i>Moraxella catarrhalis</i> 10*1 KOE/г	1	0.40%
<i>Corynebacterium matruchotii</i>	1	0.40%
<i>Granulicatella adiacens</i> 10/3	1	0.40%
<i>Neisseria flava</i>	1	0.40%
<i>Corynebacterium durum</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces naeslundii</i> + <i>Streptococcus mitis</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1	0.40%
<i>Actinomyces meyeri</i>	1	0.40%

Анализ микробиоты ротоглотки в контрольной группе (n = 230) показал, что у 45 участниц (19.7%) микрофлора не была обнаружена, что может свидетельствовать либо о стерильности мазков, либо о преобладании микроорганизмов в пределах допустимых нормальных значений. Наиболее часто встречающимся микроорганизмом был *Staphylococcus epidermidis* — 3.5%, что соответствует его статусу как типичного представителя условно-патогенной микрофлоры кожи и слизистых. Также относительно часто выявлялись представители нормофлоры ротоглотки, такие как *Streptococcus viridans* (3.1%), *Streptococcus mitis* (2.2%), *Streptococcus salivarius* (1.8%), *Corynebacterium accolens* (1.8%) и *Haemophilus parainfluenzae* (1.3%). Остальные микроорганизмы встречались в единичных случаях ( $\leq 1.3\%$ ) и, в большинстве своём, представляли собой комменсальную или транзиторную флору ротоглотки, допустимую в низком титре при отсутствии клинической симптоматики. Это включало, в том числе, различные штаммы *Lactobacillus*, *Actinomyces*, *Neisseria*, *Corynebacterium* и др. Таким образом, микробиологический профиль зева в контрольной группе в целом соответствует картине нормобиоценоза или допустимой условно-патогенной микрофлоры в низком титре, что подтверждает отсутствие активного инфекционного процесса у обследованных пациенток.

Согласно современным данным,  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) является наиболее частой бактериальной причиной как хронического тонзиллофарингита (ХТФ), так и ряда связанных с ним нозологических форм, включая острый ревматизм и гломерулонефрит. Значительно реже в этиологии заболевания участвуют другие микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* и вирусы.

По данным нашего исследования, у ни одной из обследованных женщин не был выделен  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. Данный факт может свидетельствовать о благоприятной эпидемиологической ситуации и адекватной работе местных факторов иммунной защиты слизистой оболочки ротоглотки, препятствующих колонизации и персистенции данного возбудителя.

При бактериологическом исследовании помимо выделения микроорганизмов исследовали чувствительность выделенных культур к антибиотикам.

Необходимо отметить, что у 28 пациентов основной группы выявлена чувствительность бактерий ко всем антибиотикам, таким как амоксициллин, цефтриаксон, канамицин, эритромицин и др., в 6 случаях указана чувствительность лишь к одному антибиотику – цефтриаксону либо аналогу из относящейся лекарственной группы, в 12 случаях на амоксициллин и цефтриаксон, у 1 к цефтриаксону и канамицину, у 18 на цефалоспориновые антибиотики I, II, III ряда, в 2 случаях выявлены резистентность к антибиотикам, в 1 случае на амфотерицин.

Таблица 12 – Чувствительность выделенных микроорганизмов их основной группы к антибактериальным препаратам

Микроорганизм	Кол-во выделений (n)	Антибиотики чувствительностью	с	Резистентность
1	2	3	4	
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	Амоксициллин, Цефтриаксон, Канамицин, Эритромицин, Ванкомицин, Цефоперазон-Сульбактам		Амоксициллин, Цефтриаксон (MRSA)
<i>Streptococcus viridans</i>	15	Амоксициллин, Цефтриаксон, Эритромицин, Цефозолин, Цефепим, Ванкомицин, Канамицин, Цефоперазон-Сульбактам		-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	9	Амоксициллин, Цефтриаксон, Канамицин, Эритромицин, Цефозолин, Ванкомицин, Цефоперазон-Сульбактам, Цефепим		-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	Цефтриаксон, Канамицин, Амоксициллин		-

		Цефоперазон-Сульбактам, Цефозолин,	
--	--	---------------------------------------	--

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	Амоксикилав, Цефтриаксон, Эритромицин, Цефепим, Цефоперазон-Сульбактам, Канамицин, Ванкомицин	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	Цефтриаксон, Цефазолин, Цефуроксим, Амоксикилав, Канамицин	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (БЛРС)	1	—	Амоксициллин, Цефтриаксон (резистентность)
<i>Escherichia coli</i>	2	Имипенем, Меропенем, Эртопенем, Цефтриаксон, Хлорамфеникол, Цефепим, Амикацин	-
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	Имипенем, Меропенем, Эртопенем, Цефтриаксон, Хлорамфеникол, Цефепим, Амикацин	-
<i>Candida albicans</i>	2	Амфотерицин, Кетоконазол, Нистатин, Флуконазол, Клотrimазол, Интраконазол	-
<i>Neisseria spp.</i>	1 (в смешанной культуре)	Цефтриаксон, Эритромицин, Канамицин	-

В представленной таблице обобщены данные о выделенных условно-патогенных микроорганизмов из зева и ротоглотки, а также об их чувствительности к антибактериальным препаратам. Наибольшее количество изолятов составили представители рода *Staphylococcus*, *Streptococcus*, а также отдельные представители энтеробактерий и грибов рода *Candida*.

### 1. *Staphylococcus aureus* (n=18)

Этот микроорганизм продемонстрировал чувствительность к ряду β-лактамных антибиотиков (амоксикилав, цефазолин), макролидам (эритромицин), аминогликозидам (канамицин) и гликопептиду ванкомицину. Однако была выявлена резистентность к амоксициллину и частично к цефтриаксону, что

может указывать на наличие MRSA-штаммов (метициллин-резистентный *S. aureus*).

### 3. *Streptococcus viridans* (n=15)

Показал хорошую чувствительность ко всем протестированным антибиотикам, включая амоксициллин, цефалоспорины, ванкомицин и макролиды. Резистентные штаммы не выявлены.

3. *Staphylococcus saprophyticus* (n=9) и *Staphylococcus epidermidis* (n=7) Также оказались чувствительными ко многим β-лактамным и макролидным антибиотикам, что делает их потенциально контролируемыми при инфекции ротовоглотки.

### 4. *Streptococcus pneumoniae* (n=4)

Сохраняет чувствительность к амоксициллину, цефалоспоринам III-IV поколения и макролидам, что соответствует современным рекомендациям по лечению пневмококковых инфекций.

### 5. *Enterococcus faecalis* (n=3)

Остается чувствительным к цефалоспоринам и аминогликозидам. Проблема устойчивости в данном исследовании не отмечена.

### 6. *Pseudomonas aeruginosa* (n=1)

Показала устойчивость к амоксициллину и цефтриаксону, что соответствует известным данным о широкой природной и приобретённой резистентности *P. aeruginosa* к β-лактамным антибиотикам.

7. **Представители энтеробактерий: *Escherichia coli* и *Klebsiella oxytoca* (по 2 случая)**

Обе бактерии были чувствительны к карбапенемам, цефепиму и амикацину. Эти данные подтверждают сохраняющуюся эффективность препаратов резерва при инфицировании ротовоглотки энтеробактериями.

### 8. *Candida albicans* (n=2)

Выделенные дрожжевые грибы показали чувствительность к основным противогрибковым препаратам, включая флуконазол, нистатин и амфотерицин.

### 9. *Neisseria* spp. (n=1, в смешанной культуре)

Показали чувствительность к цефтриаксону, эритромицину и канамицину. Хотя их клиническое значение в контексте хронического тонзиллофарингита остаётся дискутабельным, наличие этих микроорганизмов требует внимания при комплексной оценке микрофлоры ротовоглотки.

Таблица 13 – Резистентность и прорезистентность выявленной микрофлоры к антибиотикам

Бактерии из зева на микрофлору до лечения	Чувствительность к АБ	Количество пациентов n (%)
<i>Pseudomonas aeruginosae</i> (БЛРС)	Резистентный	1 (1.43)
<i>Candida albicans</i>	Амфотерицин	1 (1.43)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Цефтриаксон	3 (4.29)
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Цефтриаксон	1 (1.43)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Цефтриаксон	2 (2.86)
<i>Streptococcus viridans</i>	Цефтриаксон	1 (1.43)

Прорезистентность и резистентность выявленной микрофлоры к антибиотикам представлена в таблице 13. В рамках микробиологического анализа основной группы установлено, что у 2 пациентов (2,85%) выделенные микроорганизмы демонстрировали резистентность к антибактериальному препарату, что свидетельствует о формировании явления *прорезистентности*. Наибольшее количество таких случаев было связано с *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы (MRSA), резистентные к амоксициллину и цефтриаксону (n = 1 (1,4%).

Также выявлен случай *Pseudomonas aeruginosa* (БЛРС-фенотип n = 1 (1,4%), полностью резистентной ко всем применённым антибиотикам, а также *Candida albicans*, чувствительной исключительно к амфотерицину. Это подчеркивает необходимость микробиологического контроля и рационального подбора терапии с учётом индивидуального профиля чувствительности возбудителя.

Наличие моночувствительных штаммов в исследуемой популяции беременных пациенток с хроническим тонзиллитом указывает на ограниченность терапевтических опций и актуальность персонифицированного подхода к выбору лечебной тактики в данной группе.

Учитывая, что беременным в первом и третьем триместре не назначаются антибактериальные средства, выбор антибактериальных препаратов крайне ограничен. Они назначаются в особых случаях, когда имеются показания и учтены все риски как для плода, так и для матери.

Необходимо отметить, что обследованные нами пациентки преимущественно находились во втором триместре беременности, и в протоколе лечения полностью исключен прием антибактериальных лекарственных средств.

Этим пациентам применяли 2-х кратную местную терапию, с применением аппарата Тонзилор, и если до лечения было  $10^6$  КОЕ/г, то после лечения стало  $10^3$  КОЕ/г, значительно улучшилось состояние зева и ротоглотки, так же клинически пациентка отмечала что прошли жжение и першение в горле.

Исходы микробиологического исследования после лечения представлены в таблице 14. Микробиологическая оценка состояния микрофлоры зева и ротоглотки после проведённой терапии показала, что у большинства пациенток — в 51 случае (75%) — произошло восстановление нормальной микрофлоры, что свидетельствует об эффективности выбранной схемы антибактериального лечения. В 17 случаях (25%) отмечена частичная элиминация возбудителя, при которой наблюдалось снижение бактериальной нагрузки, однако сохранялось присутствие патогенной микрофлоры в допустимых или субклинических титрах. Это может указывать как на начальную резистентность микроорганизмов, так и на необходимость более длительного или скорректированного курса терапии. Таким образом, полученные результаты демонстрируют высокий процент положительных исходов лечения, при этом подчёркивая важность последующего наблюдения за пациентами с частичной элиминацией с целью профилактики рецидивирующего течения инфекции.

### **3.5 Показатели цитологического исследования у беременных с хроническим тонзиллофарингитом до начала лечения**

Полученные данные об условно-патогенной микрофлоре согласуются с результатами *микроскопического исследования*, подтверждающими наличие хронической инфекции, что свидетельствует об их этиологической роли и указывает на воспалительный характер формирования ХТФ.

Воспалительные изменения в ротоглотке и небных миндалинах у беременных с ХТФ были обусловлены внутритканевой персистенцией кокковой микрофлоры, преимущественно представленной *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* и *Enterococcus faecalis*, выявленных при бактериологическом исследовании мазков, взятых из крипт миндалин (рисунок 5). Микроскопия показала наличие грамположительных кокков, располагающихся в виде цепочек, гроздьев и диплококков, что типично для указанных возбудителей. Такие изменения сопровождались признаками воспаления: умеренное и выраженное лейкоцитарное инфильтрирование, а также присутствие лимфоцитов в срезах.

Следует отметить, что в настоящее время нормативные значения количества лейкоцитов и лимфоцитов в тканях миндалин, особенно в криптах, не стандартизированы. Однако при гистологической оценке воспаления, наличие более 20–30 лейкоцитов в поле зрения при увеличении микроскопа  $\times 1000$  дать количество лейкоцитов считается признаком выраженного воспалительного процесса [162].

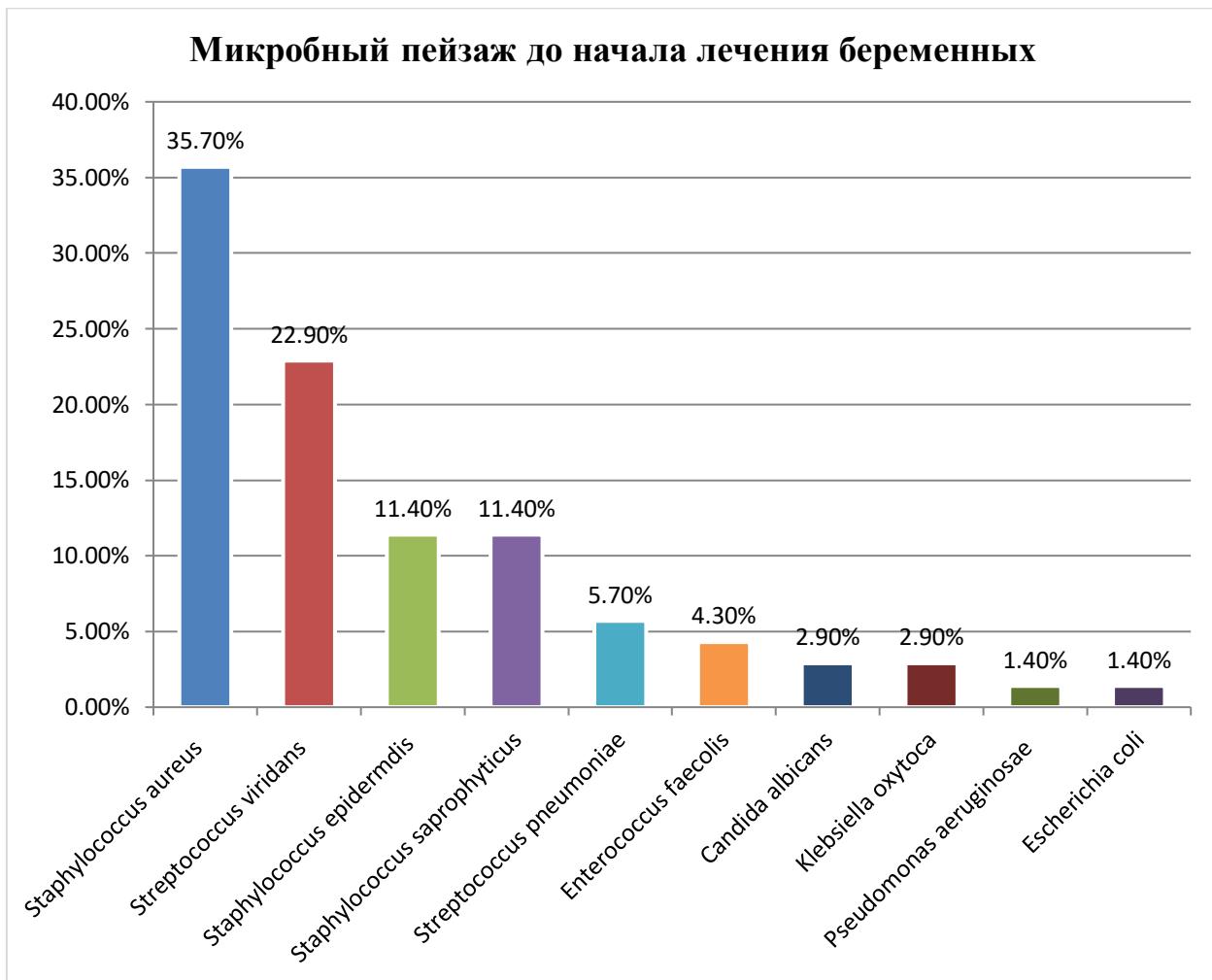


Рисунок 5 - Микробный пейзаж до начала лечения беременных

При микроскопическом исследовании материала с поверхности миндалин были обнаружены полиморфноядерные лейкоциты. У большинства беременных основной группы в тканях миндалин выявлялось умеренное (31,4%) и выраженное (1,4%) лейкоцитарное скопление, что подтверждает активное локальное воспаление.

Таблица 14 – Цитологическая характеристика содержимого криптов миндалин по группам

Показатель	Группа I (Здоровые, n=10)	Группа II (ХТ компенс., n=15)	Группа III (ХТдекомп., n=20)	Группа IV (ХТ декомп. + обострение, n=18)
1	2	3	4	5
Лимфоциты (в п/зрения)	5–20	21–30	29–60	50+
Нейтрофилы (в п/зрения)	0–5	6–25	26–40	26–50
Микрофлора	Скудная (0–200)	Небольшая (200–1500)	Умеренная (1500–5000)	Обильная (>5000)

## Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5
Эпителий	Единичные	Небольшие группы	Скопления >16 кл.	Пласти эпителия

Цитологический анализ содержимого крипт миндалин продемонстрировал чёткую взаимосвязь между выраженностью воспалительного процесса и клинической формой заболевания. Условно здоровые пациенты (группа I) характеризовались минимальными признаками воспаления: количество лимфоцитов и нейтрофилов было низким, микрофлора — скучной, а эпителий встречался единично, что отражает нормальное состояние миндалин и отсутствие воспалительной реакции.

В группе пациентов с компенсированной формой хронического тонзиллита (группа II) наблюдалось повышение количества воспалительных клеток: число лимфоцитов достигало 30, нейтрофилов — до 25 в поле зрения, а микрофлора и эпителиальные элементы проявлялись более выражено. Эти изменения свидетельствуют о наличии хронического воспаления без признаков декомпенсации.

У пациентов с декомпенсированной формой (группа III) и особенно с декомпенсацией в стадии обострения (группа IV) выявлялось значительное усиление воспалительно-клеточной инфильтрации. В этих группах лимфоциты достигали 50 и более, нейтрофилы — до 40 и выше. Микробное обсеменение также возрастало: у большинства пациентов микрофлора была умеренной или обильной. Эпителий формировал значительные скопления и даже пласти, что указывает на деструкцию слизистой оболочки крипт и активный воспалительный процесс.

Таким образом, по мере прогрессирования заболевания усиливаются как клеточные, так и микробные компоненты воспаления. Полученные данные подтверждают диагностическую значимость цитологического метода в оценке степени активности воспаления миндалин и позволяют объективно оценивать фазу заболевания.

При микроскопическом исследовании лакунарного содержимого небных миндалин у обследованных пациенток была установлена выраженная воспалительно-клеточная реакция различной степени выраженности, сопровождающаяся изменениями клеточного состава, признаками дистрофии и наличием разнообразной микрофлоры.

Основными клеточными элементами мазков являлись лейкоциты, количество которых варьировало от 2–4 до 35–40 в поле зрения. У ряда пациенток отмечалось преобладание нейтрофильных лейкоцитов с признаками деструкции, что свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса. В отдельных случаях отмечались лимфоциты с дистрофическими изменениями (до 20–28 в п/зрения), макрофаги, единичные эозинофилы и парабазальные клетки, указывающие на хроническое персистирующее воспаление с элементами тканевой реакции.

Эпителиальные клетки в мазках были представлены преимущественно клетками плоского эпителия промежуточного и поверхностного слоёв. Число эпителиоцитов варьировало от единичных (3–5 в п/зрения) до массивных скоплений (до 100 и более клеток в п/зрения), нередко с признаками дистрофии, кариорексиса или безъядерных форм. Обнаружение ключевых клеток в ряде мазков может свидетельствовать о наличии бактериального вагиноза подобной природы в условиях ротовой полости и потребует дополнительных микробиологических исследований.

Слизь и бесструктурная масса присутствовали практически во всех образцах, что типично для хронических воспалительных процессов ротовоглотки. У значительного числа пациенток отмечалась смешанная микрофлора (++), с преобладанием кокковых форм (+++), реже — палочковая флора. В ряде случаев визуализировались элементы грибковой флоры в виде мицелия и спор дрожжеподобных грибков рода *Candida*.

У отдельных пациенток отмечались участки скопления клеток плоского эпителия в виде пластов, большое количество слизи и выраженные признаки клеточного детрита, что может быть отражением стадии обострения хронического тонзиллита с нарушением оттока из лакун и активацией местной иммунной защиты.

Таким образом, микроскопическая картина содержимого лакун небных миндалин свидетельствует о наличии выраженного воспалительного процесса, сочетающегося с дегенеративно-дистрофическими изменениями клеточных структур и полиморфной микробной контаминацией. Полученные данные подтверждают хроническое течение воспалительного процесса и подчеркивают необходимость комплексной оценки клинико-лабораторных и микробиологических параметров для выбора рациональной терапии.

В контрольной группе (n=230) микроскопическое исследование содержимого крипты небных миндалин не проводилось, поскольку, по результатам микробиологического анализа, в подавляющем большинстве случаев была выявлена нормофлора, характерная для физиологического состояния ротовоглотки. Отсутствие признаков патогенной микробной контаминации и клинических проявлений воспаления не обосновывало необходимость дополнительного цитологического изучения. Эти данные подтверждают стабильность местного иммунобиоценоза у здоровых лиц и служат важным фоновым ориентиром для сопоставления с патологическими изменениями в исследуемых клинических группах.

### **3.6 Иммунодиагностика хронического тонзиллофарингита до лечения у беременных женщин**

В результате данного исследования планируется выявить состояние системного иммунитета у беременных с ХТФ и определить их диагностическую и прогностическую значимость. Нами были исследованы следующие цитокины: интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 1 бета, альфа-ФНО,

гамма-Интерферон как в сыворотке крови, так и из слюны исследуемых беременных.

Выявление указанных цитокинов, являющие маркерами воспаления не только на местном уровне, но и во всем организме пациенток. Так, ИЛ-6 относится к цитокинам воспаления, гликопротеид с молекулярной массой 19 - 24 кДа, продуцируемый не только клетками иммунной системы, но и фибробластами, кератиноцитами, хондроцитами, клетками стромы эндометрия, клетками Лейдига в яичках, фолликулярно-звездчатыми клетками гипофиза, эндотелиальными, синовиальными, гладкомышечными клетками кровеносных сосудов и даже опухолевыми клетками различной гистологической природы [163].

В литературе описаны его участие на регуляцию кровеносной, иммунной, обмена веществ (снижение синтеза альбуминов и преальбумина), выделительной и эндокринной систем (стимуляция секреции СТГ и подавление секреции ТТГ). Основной функцией ИЛ-6 является регуляция продукции иммуноглобулинов и созревание антител, продуцирующих В-лимфоцитами.

В ходе исследования полученные данные не позволяют однозначно рассматривать небные миндалины и слизистую оболочку ротовоглотки как специфический диагностический маркер хронического тонзиллофарингита. Тем не менее, они отражают наличие системного иммунного ответа у беременных пациенток, что стало важным основанием для разработки нового подхода к консервативной терапии данного заболевания. Ряд ученых указывают на повышенную иммунологическую активность небных миндалин при различных патологических состояниях. Так, при исследовании спонтанного синтеза ДНК лимфоцитами тонзиллярной ткани у пациентов с хроническим тонзиллитом и сопутствующими заболеваниями было выявлено усиление пролиферативной активности иммунокомпетентных клеток [91, С.78; 108, С.5].

В частности, B.Wang в своих работах отметил, что при хроническом воспалении миндалин происходит значительное накопление В-лимфоцитов, выполняющих функции клеток память. Эти клетки могут провоцировать аутоиммунные реакции подавить которые зачастую удается только после хирургического удаления миндалин (тонзиллэктомии). Наличие большого количества подобных клеток расценивается как признак декомпенсации воспалительного процесса у пациентки. Особую значимость приобретает исследование иммунологической активности небных миндалин у беременных женщин, страдающих хроническим тонзиллофарингитом, учитывая возможное влияние на общее состояние иммунной системы в этот период.

Согласно мнению ряда исследователей, использование терминов «декомпенсированный хронический тонзиллит» и «декомпенсация иммунологических функций небных миндалин» не может рассматриваться как тождественное. Их дифференциация обусловлена необходимостью выявления этиологического фактора и определения возможности его устранения, что приобретает особую значимость при хроническом тонзиллофарингите.

Из-за резкого сокращения тонзилэктомий в 2000 годах в нашем городе наблюдались случаи осложнений местного характера, как паратонзиллярные абцессы [109, С.236; 110, С.14].

Учитывая, что большая часть беременных женщин с ХТФ находилась в стадии компенсации иммунологических функций НМ и отсутствие в качестве этиологического агента – зеленящего стрептококка, вопрос хирургического вмешательства - тонзилэктомии, не был актуален.

Разработка консервативного, безопасного метода лечения ХТФ, позволяющего сохранить иммунные функции НМ, предупредить осложнения ХТФ у беременных женщин, позволило улучшить состояние пациенток в течение 10 дней, а после окончания срока лечения полностью восстановить иммунологические функции НМ.

В табл. 15 указано, что повышение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови у исследуемых женщин основной группы наблюдается в 12 случаях (17,1%), особую настороженность вызывают три случая, когда повышение составляет в 2,1 раза, в 9,9 раза и 3,8 раза. Значительное повышение свидетельствует о тяжелых инфекционно-воспалительных процессах или аутоиммунных заболеваниях, аллергических реакциях, следовательно, ИЛ-6 является маркером воспалительных изменений вследствие ХТФ [111, С.78;112, С.439].

Биологические свойства Интерлейкин 1 бета, провоспалительного цитокина с молекулярной массой 17,5 кДа, синтезируемый и выделяемый макрофагами, моноцитами, лимфоцитами и фибробластами, проявляются в широком спектре действия, в неспецифической защите и обеспечении специфического иммунитета [113, С.10]. В случае воздействия патогенных факторов он первым включается в ответную защитную реакцию организма [114, Р.251].

Известно, что клетками-мишениями этого цитокина являются иммунокомпетентные, эндотелиальные, эпителиальные клетки, фибробласти, стимулируя и регулируя воспалительные и иммунные процессы, активируя нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, синтез белков острой фазы, повышая фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулируя продукцию АКТГ.

Таблица 15 – Результаты иммунологического исследования в крови беременных с ХТФ, имеющих отклонения от референсных значений

№	Параметр	Число больных с отклонением значений параметра от нормы (n)	Патологические показатели параметра у беременных из основной группы до лечения ( $M \pm m$ )	Патологические показатели параметра у беременных из основной группы после лечения ( $M \pm m$ )	Патологические показатели параметра у беременных из контрольной группы до лечения ( $M \pm m$ )	Показатели параметра у беременных контрольной группы после лечения ( $M \pm m$ )
1	Интерлейкин-6	12	12,632- $99,852 \pm 0,1^*$	9,322- $12,342 \pm 0,3^{**}$	1,869- $8,236 \pm 0,2$	0,235- $6,255 \pm 0,3$
2	Интерлейкин-1 бета	12	14,246- $748,31 \pm 0,2^*$	0,626- $11,47 \pm 0,4^{**}$	0,626- $7,514 \pm 0,2$	0,313- $6,252 \pm 0,3$
3	Альфа-ФНО	8	6,620- $197,58 \pm 0,1^*$	0,364- $6,926 \pm 0,3^{**}$	0,372- $4,540 \pm 0,2$	0,363- $1,266 \pm 0,2$
4	гамма-Интерферон	10	24,623- $42,825 \pm 0,3^*$	8,412- $18,462 \pm 0,4^{**}$	8,642- $18,462 \pm 0,1$	6,930- $10,114 \pm 0,1$
Примечание:						
- * - $p < 0,05$ относительно показателей беременных с ХТФ контрольной группы						
- ** - $p < 0,05$ относительно показателей беременных с ХТФ основной группы до начала лечения.						

Вместе с тем, интерлейкин 1 участвует в регуляции температуры тела, в случае повышения его концентрации в организме наблюдается лихорадка [115, Р.49]. Негативное проявление в организме при значительном повышении уровня IL-1 $\beta$  проявляется в виде артериальной гипотензии, анорексии, разрушении хрящей в суставах [12, С.91].

В таких случаях применение глюкокортикоидов и простагландинов позволяет подавить эту биологическую активность IL-1 $\beta$  [13, С.70].

Его повышение является маркером нарушений иммунного статуса вследствие тяжелых воспалительных заболеваний и бактериальных инфекций, в нашем случае, ХТФ.

Следующий цитокин – Альфа-ФНО белковой природы, вырабатывающийся клетками иммунной системы для регуляции комплекса межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, разрушающий опухолевые клетки, продуцируемый моноцитами, макрофагами, гранулоцитами периферической крови, естественными киллерами и Т-лимфоцитами [116, Р.69].

Стимуляторами секреции ФНО являются вирусы, микроорганизмы и продукты их метаболизма. Биологическая роль ФНО: цитотоксическая активность (геморрагический некроз опухолевых клеток и гибель клеток, пораженных вирусами); иммуномодулирующее действие (активация гранулоцитов, макрофагов, гепатоцитов, стимуляция белков острой фазы); активация нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов [117, Б.56].

Важна его концентрация: в низких – местное влияние, в высоких концентрациях - гиперактивация цитокинов и потеря контроля организмом из-за воспаления в виде иммунной реакции [118, С.14]. Так, при начальных стадиях развития синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) и сепсиса наблюдается увеличение концентрации ФНО в крови, при прогрессировании - ФНО влияет на обмен жиров и углеводов, вызывая у пациентов с опухолями и длительными инфекционными заболеваниями истощение и кахексию.

Гамма-интерферон синтезируется Т-лимфоцитами и естественными киллерами, оказывая иммуномодулирующее, противовирусное и противоопухолевое действия. В литературе отмечено его противовирусное действие при попадании вирусной частицы в организм, происходит активная выработка интерферона, индуцируются механизмы апоптоза клеток.

При назначении иммуномодулирующих средств очень важно знать уровень интерферонового статуса и уровень биологически активного интерферона в крови с определением чувствительности к препаратам.

Оценка статуса поможет оценить врожденную систему интерферонов в организме, и при необходимости назначать соответствующую терапию. Изучение в наших исследованиях ИФН II типа (гамма) поможет оценить состояние иммунной системы, так как его снижение встречается при хроническом иммунноопосредованном заболевании.

Важно отметить, что результаты исследования необходимо оценивать в комплексе с данными клинической картины, анамнеза и других методов

лабораторной и инструментальной диагностики, а данные иммунотестов позволяют оценить НМ, как очаг инфекции, оказывающий патогенное воздействие на другие органы и системы.

Несмотря на наличие достаточных исследований, посвященных вирусам, внутриклеточным микроорганизмам (хламидиям и микоплазмам), грибам, важность роли кокковой инфекции в возникновении и течении хронического тонзиллофарингита предопределена.

Для определения оптимальной стратегии лечения хронического тонзиллофарингита необходимо учитывать сложную систему взаимосвязей между небными миндалинами и различными органами и системами организма. В связи с этим нами предложена программа комплексного анализа, направленного на всестороннюю оценку общего иммунного статуса и локальной иммунной активности миндалин, а также изучение влияния инфекционных агентов на течение беременности при наличии хронического воспалительного процесса. Исследование локального иммунного ответа небных миндалин при различных клинических формах хронического тонзиллофарингита позволило выявить значимые диагностические критерии. Разработанный нами подход к оценке местной иммунной активности миндалин с учетом общего уровня иммунной устойчивости беременных, клинической картины заболевания, микробиологического состава лакун и морфологических характеристик плаценты при родоразрешении, представляет собой целостную систему диагностики. Она ориентирована на персонализированный подход к выбору лечебной тактики.

Все вышеуказанное необходимо для внесения предложений в классификацию ХТФ на основе клинических признаков декомпенсации ХТ (по классификации И.Б. Солдатова) и данных диагностических тестов.

Степени обнаружения микроорганизмов показывает тесную связь с результатами иммунологических исследований, направленных на выявление признаков хронической инфекции, что свидетельствует об их этиологической роли в формировании хронического воспаления небных миндалин. Выявлено, что характер микробной обсемененности напрямую влияет на уровень иммунной активности миндалин. Наиболее выраженное снижение местного иммунного ответа наблюдается при выявлении *Streptococcus pneumoniae* в лакунах небных миндалин. Нарушение иммунных функций небных миндалин отмечается с одинаковой частотой как при компенсированной, так и при декомпенсированной форме хронического тонзиллофарингита (таблицу 16). Согласно приведенным данным, наибольшее значение в патогенезе заболевания имеют изменения, происходящие в системе фагоцитоза, что подтверждено как клиническими наблюдениями, так и результатами лабораторных исследований.

Среди исследуемых безангинная форма хронического тонзиллофарингита преобладает, которая также опасна осложнениями, как хронический тонзиллофарингит с ангинами. Считаем, что безангинная форма требует особого внимания со стороны врачей в силу полиморфизма клинической картины и аналогичных с ангинами формам ХТФ осложнений.

Таблица 16 – Результаты иммунологического исследования слюны беременных с ХТФ, имеющих отклонения от референсных значений

№	Параметр	Число больных с отклонением значений параметра от нормы (n)	Патологические показатели параметра у беременных из основной группы до лечения ( $M \pm m$ )	Патологические показатели параметра у беременных из основной группы <i>после</i> лечения ( $M \pm m$ )	Патологические показатели параметра у беременных из контрольной группы до лечения ( $M \pm m$ )	Показатели параметра у беременных из контрольной группы <i>после</i> лечения ( $M \pm m$ )
1	Интерлейкин-6	12	12,256-106,0 $\pm$ 0,1*	2,234-9,224 $\pm$ 0,3**	2,355-6,262 $\pm$ 0,1	2,212-4,242 $\pm$ 0,2
2	Интерлейкин-1 бета	14	21,565-919,57 $\pm$ 0,2*	0,824-8,422 $\pm$ 0,4**	2,913-8,681 $\pm$ 0,2	0,616-5,422 $\pm$ 0,2
3	Альфа-ФНО	8	7,656-10,940 $\pm$ 0,2*	0,926-5,134 $\pm$ 0,3**	0,420-5,919 $\pm$ 0,2	0,354-5,493 $\pm$ 0,3
4	гамма-Интерферон	10	28,602-54,964 $\pm$ 0,3*	6,992-14,462 $\pm$ 0,3**	8,941-15,340 $\pm$ 0,3	8,366-14,436 $\pm$ 0,3
<p>Примечание:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- * - <math>p &lt; 0,05</math> относительно показателей беременных с ХТФ контрольной группы</li> <li>- ** - <math>p &lt; 0,05</math> относительно показателей беременных с ХТФ основной группы до начала лечения.</li> </ul>						

Таким образом, у большинства беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом выявлены нарушения иммунологического статуса, преимущественно затрагивающие клеточное звено иммунитета. Отмечается снижение числа активных Т-лимфоцитов в периферической крови и уменьшение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Эти данные подтверждаются результатами общего анализа крови, где зафиксировано уменьшение количества нейтрофилов. Нарушения в работе системы фагоцитоза создают условия для беспрепятственного проникновения патогенных микроорганизмов в ткань небных миндалин. Незавершенный процесс фагоцитоза способствует внутриклеточному сохранению возбудителей, что приводит к формированию хронического инфекционного очага в миндалинах.

### **3.7 Результаты вирусологических и гистологических исследований у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом**

1. Современные клинические данные свидетельствуют о том, что основными возбудителями острого фарингита являются различные вирусные патогены. Наиболее часто встречаются респираторные вирусы, включая адено-вирусы, риновирусы и энтеровирусы, коронавирусы человека (в том числе SARS-CoV-2), вирусы гриппа, парагриппа и респираторно-синцитиальный вирус (PCB). Кроме того, при инфекционном мононуклеозе, клинически сопровождающемся фарингитом, увеличением печени и селезёнки, а также лимфоаденопатией, нередко выявляются вирус Эпштейна-Барр и цитомегаловирус человека.

В рамках проведённого молекулярно-биологического анализа основной группы, включавшей 70 пациентов, вирусы были обнаружены у 12 обследуемых, что составило 17,1% от общего числа. Из них у 3 человек (4,3%) обнаружен адено-вирус, у 2 (2,9%) — респираторно-синцитиальный вирус, а у 7 (10,0%) — риновирус. Распределение результатов представлено в таблице 17 и на рисунке 3. Таким образом, у большинства пациентов основной группы (82,9%) вирусы выявлены не были, что позволяет рассматривать этиологию заболевания у основной группы как преимущественно бактериальную.

Таблица 17 – Распределение выявленных вирусов среди исследуемых образцов

Вирус	Количество	% от общего количества
Адено-вирус	3	4.3%
Риновирус	7	10.0%
PCB	2	2.9%
Не выявлено	58	82.9%

Примечание - PCB - респираторно-синцитиальный вирус

Эти данные согласуются с международными исследованиями, указывающими на наличие бессимптомного носительства респираторных вирусов как среди детей, так и среди взрослых. Так, по данным метаанализов

[PubMed: 47, 62–64], SARS-CoV-2 обнаруживается бессимптомно у 40–45% детей и 34,9% взрослых; адено-вирусы — у 10% детей и 8% взрослых; риновирусы и энтеровирусы — у 16% и 5% соответственно. Также выявлены парагрипп (дети — 1%, взрослые — 2,6%), РСВ (2% и 6,5%), человеческий метапневмовирус (2% у детей, 0% у взрослых) и другие коронавирусы, не относящиеся к SARS-CoV-2 (2% у детей, 1% у взрослых).

Учитывая эти данные, становится очевидным, что точная дифференциальная диагностика между вирусными и бактериальными формами фарингита крайне важна. Это позволит избежать ненужного применения антибактериальных препаратов, сократить сроки постановки диагноза и повысить качество лечения.

2. Поскольку хронический тонзиллофарингит может быть дополнительным риском для беременных, Микроорганизмы подости рта могут инфицировать плаценту. Поэтому нами проведено гистологическое исследование плаценты после родоразрешения обследованных женщин.

Мы ориентировались на данные гистологического заключения. Гистологическое заключение по результатам исследования плаценты указывает на наличие у 8/70 (11,4%) рожениц признаков эндотоксикоза: хроническая плацентарная недостаточность, преимущественно, субкомпенсированная форма, наличие признаков очагового либо мелкоочагового серозного децидуита, мембранита и лишь в 3 случаях (4,3%) признаки серозно-гнойного мембранита, децидуита. Плаценты направлялись на гистологическое исследование, только когда имелись отягощенный анамнез, или макроскопические изменения. Все исследованные плаценты были из основной группы.

Хотелось отметить, что трое беременных, у которых наблюдалась данные изменения были связаны с другими соматическими заболеваниями, такими как сахарный диабет, инсулинозависимая форма, ст. декомпенсации, с явлениями нарушения обмена веществ, хронического пиелонефрита и очаговый флебит. Данные беременные длительно находились на стационарном лечении в отделениях патологии беременности под наблюдением профильных специалистов.

Выявлено, что гистологическое исследование плаценты свидетельствуют о возможности эндотоксикоза вследствие очаговых воспалительных нарушений в организме беременной, и ХТФ может быть источником инфекционного процесса, приводящего к снижению иммунитета женщины, нарушению репродуктивной функции и невынашивания беременности.

Следовательно, на основании нами выявленных признаков эндотоксикоза, ХТФ может считаться экстрагенитальным заболеванием и рассматриваться как причинный фактор отрицательного воздействия на течение, исход беременности, тем самым наблюдается прямая корреляционная связь между нарушением биоструктуры плаценты и микропейзажем ротовой полости у беременных с хроническим тонзиллофарингитом.

### **3.8 Особенности репродуктивной функции обследованных беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом**

На основе результатов исследования, мы убеждаемся, что выбранная нами тема достаточно актуальна, ведь при наличии постоянного очага инфекции наносится вред не только организму матери, но и плода. В ряде источников отмечено [117, Б.54], что хронический тонзиллит приводил к выкидышам на ранних сроках беременности, и к токсикозам - на поздних сроках.

Из отчетов ГКБ №5 за 2018г., являющейся профильной отоларингологической организацией в мегаполисе, в графах у 183 случаев (1,4%) в качестве сопутствующей патологии зарегистрирован Хронический тонзиллит (J35.0) из 12721 нозологий, преимущественно, профильных болезней, тогда как в 2019г. ХТ сопутствовал в 146 случаях (1,3%) из 11363 болезней и в 2020г. лишь 141 случай (1,3%) ХТ из 10769 нозологических форм.

Вместе с тем, в историях болезней пациентов указаны жалобы, присущие Хроническому фарингиту (J31.2), однако в клиническом диагнозе данный диагноз не был зафиксирован ни в одном из перечисленных отчетов.

В нашем случае сочетанная патология более агрессивна в своих осложнениях, при высоких титрах патогенности возможны случаи внутриутробной гибели плода, или же его заражения [119, Р.е27].

Авторами в своих исследованиях доказано, что локальный хронический тонзиллит подавлял иммунную систему беременной, приводил к преждевременным родам и слабости родовой деятельности.

Обострение хронического процесса при беременности снижает иммунитет беременной, т.е. сопротивляемость ее организма внешним возбудителям, ухудшая ее самочувствие и, способствуя размножению микроорганизмов, с током крови повышая способность проникать токсинов через плаценту к плоду.

Обострение хронического тонзиллофарингита при беременности увеличивает риск преждевременных родов и рождения ребенка с низким весом и ослабленным иммунитетом. В случае обострения или отсутствия эффекта от длительного лечения, врачи родоразрешали кесаревым сечением, а наличие очаговой невылеченной инфекции развивал у ребенка порок сердца, к примеру, при стрептококковой инфекции.

Учитывая, что хронический тонзиллит составляет часть воспалительного процесса при ХТФ, следовательно, при ХТФ все вышеуказанные осложнения и влияния на период гестации возможны. Установлено, что состояние репродуктивной системы женщины зависит от течения беременности, исхода родов и, в целом, соматического здоровья [119, Р.е28].

Средний возраст исследуемых нами беременных в основной группе составил  $30,2 \pm 2,5$  года, тогда как в контрольной группе сравнения –  $31,9 \pm 1,2$  года, что не является достоверным, т.е. нет прямой корреляционной связи заболеваемости ХТФ с возрастом женщины, а напрямую зависит от иммунитета и санитарно-эпидемиологических условий.

Анализ данных анамнеза беременных женщин с ХТФ показал, что санитарные условия проживания женщин были не совсем комфортными. Необходимо учитывать и тот факт, что матери исследуемых нами женщин длительное время проживали в регионе йодной недостаточности и наследственная отягощенность по неблагополучию с ситуацией ХТФ и различным соматическим патологиям отслеживалась в 11% случаев наследственно.

На момент нашего исследования беременные с ХТФ основной группы равнозначно находились в I триместре – 23 (32,8%), во II триместре – 24 (34,4%) и в III триместре беременности – 23 (32,8%), тогда как в контрольной группе – большинство во втором триместре (табл.18, Рис.6).

Таблица 18 – Сроки беременности у женщин при исследовании

Триместр беременности	Основная группа n=70	Контрольная группа n=230
<b>10-20 недель</b>	23	57
<b>20-25 недель</b>	24	138
<b>25-30 недель</b>	23	35

При изучении сроков беременности во всех группах выявлены значительные различия и, в контрольной группе, преимущественно, наблюдались женщины при сроке от 20 до 25 недель.

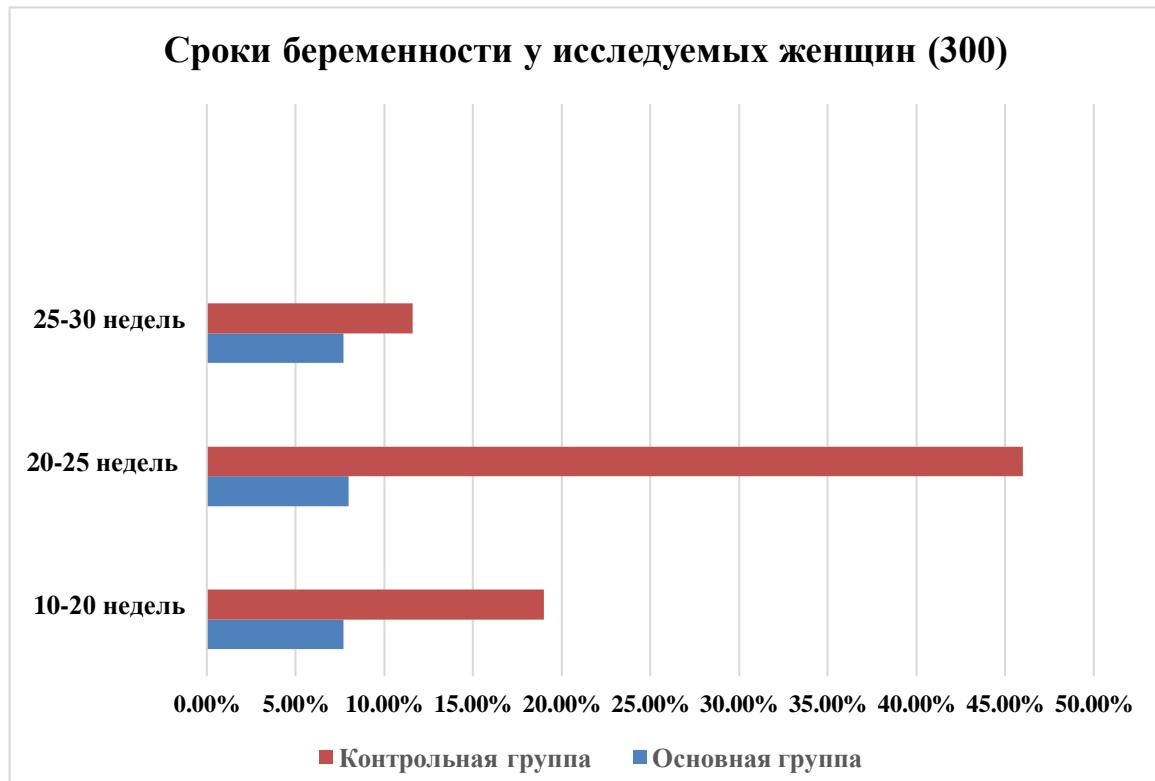


Рисунок 6 – Сроки беременности обследованных беременных с ХТФ

Следует отметить, что в 27% случаев пациентки основной группы поступили в клинику для родоразрешения с помощью бригад скорой медицинской помощи, тогда как 61% обратились самостоятельно, из них 9% - с различными осложнениями. Кроме того, 12% беременных находились в стационаре еще до начала родов.

В тоже время у беременных женщин основной группы достоверно чаще отмечалось наличие различных соматических заболеваний, а также осложнений течения беременности (табл.19).

Таблица 19 – Особенности состояния здоровья у обследованных беременных женщин

Особенности состояния здоровья беременных с ХТФ	Основная группа n=70	Контрольная группа n=230
<b>Особенности соматического здоровья исследуемых</b>		
<b>Средн. возраст матери, лет</b>	$30,2 \pm 2,5$	$31,9 \pm 1,2$
<b>Часто тонзиллиты</b>	$54,2 \pm 0,3^*$	$9,3 \pm 1,1$
<b>Частые ОРЗ</b>	$68,2 \pm 3,3^*$	$18,3 \pm 1,5$
<b>Заболевания дыхательной системы</b>	$34,2 \pm 0,4^*$	$11,0 \pm 1,1$
<b>Заболевания мочевыделительной системы</b>	$48,0 \pm 3,5^*$	$16,0 \pm 0,1$
<b>Заболевания эндокринной системы</b>	$23,6 \pm 2,4^*$	$10,1 \pm 0,2$
<b>Заболевания суставов</b>	$36,3 \pm 3,4^*$	$11,0 \pm 0,1$
<b>Заболевания сердечно-сосудистой системы</b>	$48,2 \pm 3,4^*$	$13,0 \pm 1,4$
<b>Анемический синдром</b>	$68,0 \pm 2,5^*$	$11,0 \pm 0,2$
<i>Примечание - где* - p&lt;0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.</i>		

Из таблицы 19 видно, что частота экстрагенитальной патологии в основной группе встречалась достоверно чаще, а у беременных контрольной группы – 97% случаях ( $p<0,05$ ).

В процессе анализа выявлено, что осложнения беременности у женщин основной группы также повлияли на ее исход.

Нами выделены 4 наиболее часто встречающиеся осложнения: преэклампсия, что по величине риска занимает 1-е место, на 2-м - угроза

прерывания беременности, 3-е место отведено досрочному родоразрешению или роды в сроке 35-37 недель с маловесным плодом и на 4-м месте - хроническая недостаточность плацентарного комплекса (табл.20).

Таблица 20 - Особенности состояния здоровья исследуемых женщин

Особенности состояния здоровья беременных с ХТФ	Основная группа n=70	Контрольная группа n=230
<b>Особенности течения беременности и родов у исследуемых</b>		
<b>Преэклампсия</b>	$6,2 \pm 4,0^*$	-
<b>Угроза прерывания беременности</b>	$24,2 \pm 3,9^*$	$16,0 \pm 0$
<b>Роды в сроке 35-37 нед</b>	$15,1 \pm 3,7^*$	$5,0 \pm 2,5$
<b>Роды в сроке 38-40 нед</b>	$40,4 \pm 3,7^*$	$8,0 \pm 2,5$
<b>Затяжные роды</b>	$7,0 \pm 1,3^*$	$2,0 \pm 1,0$
<b>Операция кесарева сечения</b>	$7,1 \pm 2,0^*$	$1,0 \pm 1,4$
<b>Акушерские щипцы</b>	-	-
<b>Осложнения послеродового периода</b>	$7,4 \pm 0,2^*$	$2,0 \pm 0$
<b>Плацентарная недостаточность</b>	$58,0 \pm 1,3^*$	$12,0 \pm 1,2$
<b>Аборт по медицинским показаниям</b>	$1,0 \pm 1,0^*$	-
<i>Примечание - где* - p&lt;0,05 по сравнению с показателями контрольной группы.</i>		

Из таблицы 20 видно, что преэклампсия у беременных основной группы наблюдалась в  $6,2 \pm 4,0$  случаях ( $p<0,05$ ); анемия – в  $68,0 \pm 2,5$  ( $p<0,05$ ); хроническая плацентарная недостаточность -  $58,0 \pm 0,1$  ( $p<0,05$ ), угроза прерывания беременности в ранние сроки  $24,2 \pm 3,9$  ( $p<0,05$ ).

Исследуя течения родового акта и послеродового периода у беременных с ХТФ основной группы выявили следующие особенности: 22% из них родоразрешены в сроке 35-37 недель, тогда как беременные контрольной группы - только 2% ( $p<0,05$ ), а также у беременных основной группы родоразрешение проводилось у 7 случаев (10%) путем операции кесарева сечения, тогда как в контрольной группе лишь один случай ( $1,0 \pm 1,4$ ,  $p<0,05$ ).

В среднем на каждую седьмую беременную основной группы приходилось осложненное течение антенатального периода ( $p<0,05$ ), тогда как в контрольной группе данный показатель был достоверно ниже и составил  $2,0 \pm 0$  ( $p<0,05$ ).

Изучая состояние новорожденных, родившихся у исследуемых нами беременных, обнаружено, что в основной группе средняя масса новорожденных не превышала  $2112,1 \pm 13,6$  г, тогда как в контрольной группе –  $3146,4 \pm 2,2$  г ( $p<0,05$ ) (табл.21).

Таблица 21 - Особенности состояния новорожденных и течение перинатального периода

Особенности состояния здоровья новорожденных, родившихся у исследуемых женщин	Основная группа n=70	Контрольная группа n=230
<b>Масса тела новорожденного при рождении</b>	$2112,1 \pm 13,6^*$	$3146,4 \pm 2,2$
<b>Хроническая плацентарная недостаточность, децидуит, мембранит</b>	$58,2 \pm 3,9^*$	$17,7 \pm 1,5$
<b>Внутриутробное инфицирование</b>	$56,5 \pm 3,1^*$	$12,2 \pm 1,1$
<b>Нарушения мозгового кровообращения</b>	$53,2 \pm 1,4^*$	$31,0 \pm 0,5$
<b>Родовые травмы</b>	$12,0 \pm 1,0^*$	$5,0 \pm 0,4$
<b>Средняя продолжительность естественного вскармливания (мес)</b>	$9,2 \pm 0,3$	$11,2 \pm 0,1$

*Примечание - где\* - p<0,05 по сравнению с контрольной группой.*

В тоже время, наблюдается достаточно высокий удельный вес патологии у новорожденных основной группы, по сравнению с практически здоровыми новорожденными контрольной группы.

Характерным признаком гипоксии плода является гистологическая картина биоструктуры их плацент, где отмечены структурные повреждения, истончения ткани, нарушенный сосудистый рисунок, характерные повреждения децидуиту, мембраниту, что, возможно, вследствие хронического эндотоксикоза  $58,2 \pm 3,9$  против  $17,7 \pm 1,5\%$ , либо инфицирования организма матери  $56,5 \pm 3,1$  против  $12,2 \pm 1,1\%$  в контрольной группе ( $p<0,05$ ).

У женщин основной группы, где выявлены патологические отклонения в их соматическом здоровье, выявлены случаи нарушения мозгового кровообращения и родовые травмы у новорожденных  $53,2 \pm 1,4$  и  $12,0 \pm 1,0$  против  $31,0 \pm 0,5$  и  $5,0 \pm 0,4$  соответственно ( $p<0,05$ ).

Таким образом, анализ полученных нами данных свидетельствует о возможном последующем риске для новорожденных, родившихся у матерей из основной группы с патологическими нарушениями, главной причиной которых считаем хронический тонзиллофарингит и развившийся вследствие его влияния эндотоксикоз.

В тоже время детей, рожденных с изменениями в биоструктуре плаценты, опираясь на гистологические исследования плацент, взять под динамическое наблюдение для проведения профилактических мер и укрепления их организма, что позволит предупредить в будущем нарушения специфических функций организма детей.

Очень важно, чтобы лечение ХТФ было комплексным, состоящее из антисептиков и иммунокорректоров, предупреждающих проникновение и персистенцию этиологического агента, следовательно, лечить надо не только во время обострения, но и в ремиссии.

Ценно: начинать с профилактических мер до планирования беременности. Не менее важными факторами риска формирования нормального репродуктивного здоровья у женщин являются: низкий экономический и санитарно-эпидемиологический уровень семьи, возраст женщины при рождении первого ребенка (старше 30 лет), перинатальное повреждение центральной нервной системы, низкая масса тела новорожденного и продолжительность естественного вскармливания [14, С.46].

В качестве важного заключения следует подчеркнуть необходимость уделять особое внимание тонзиллофарингеальному синдрому у молодых пар, планирующих беременность. Данный синдром следует рассматривать как один из экстрагенитальных факторов, снижающих уровень репродуктивного здоровья будущих матерей. Целесообразно рассмотреть вопрос о включении обязательного осмотра и допуска к деторождению в национальные скрининговые программы, что позволит предупредить возможные проблемы с репродуктивным здоровьем населения в перспективе ближайшего десятилетия.

На этапе планирования супружеская пара должна пройти обследования, выявив и, при наличии, заранее пролечить хронические заболевания и принять витаминные комплексы.

Данные мероприятия позволяют максимально оградить будущего ребенка от возможных осложнений во время беременности. К сожалению, женщины обращаются в женскую консультацию только для постановки на учет при наступлении беременности. Не понимая, что беременность для женщины может стать катализатором обострения хронических инфекций, и игнорировать профилактические меры неверно.

Таким образом, совокупность вышеприведенных показателей и заключений при отсутствие своевременного регулирования и снижения рисков, могут явиться проблемой для развития качественного репродуктивного здоровья будущих матерей. Следовательно, для формирования репродуктивного здоровья в процесс должны быть вовлечены не только специалисты участковой службы, но и многопрофильные специалисты, психологи, социальные работники и даже педагоги.

### **3.9 Ретроспективный анализ случаев паратонзиллярного абсцесса у беременных женщин с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ)**

На базе ГКБ №5 г. Алматы был проведён ретроспективный анализ медицинской документации беременных женщин, госпитализированных в период с 2012 по 2024 год с осложнением ХТФ в виде паратонзиллярного абсцесса. Всего за указанный период в стационарное оториноларингологическое отделение было госпитализировано 72 пациентки с данным диагнозом.

Паратонзиллярный абсцесс, как одно из гнойных осложнений ХТФ, требует неотложного хирургического вмешательства. Всем пациенткам была выполнена срочная операция по вскрытию абсцесса под местной анестезией. Во всех случаях при вскрытии регистрировалось обильное гнойное отделяемое. С

целью профилактики осложнений пациентки получали комплексное лечение, включавшее системную антибактериальную, дезинтоксикационную и обезболивающую терапию. Местное лечение включало ежедневное расширение краёв послеоперационной раны и полоскание зева раствором фурациллина. Все беременные женщины находились под совместным наблюдением врачей-гинекологов и терапевтов.

Хирургическое вмешательство проводилось под премедикацией анальгетиками и антигистаминными препаратами. Местная анестезия осуществлялась аппликационно, дополнительно в подслизистый слой в зоне предполагаемого разреза вводили до 1 мл 2% раствора лидокаина после предварительной пробы на чувствительность. Разрез производился скальпелем с учётом анатомии мышечных волокон на глубину 0,5–1 см. При правильно выполненной технике из вскрытого абсцесса происходило активное выделение гнойного содержимого, которое пациентке предлагалось удалить в лоток. После ревизии полости абсцесса края раны разводились с помощью зажима (зажим Бильрота) или щипцов и выполнялось промывание антисептиком. В послеоперационном периоде проводилось ежедневное расширение краёв раны до прекращения гнойного отделяемого. После этого пациентке назначалось полоскание глотки антисептическими растворами и системная антибактериальная терапия.

Все пациентки были выписаны с клиническим улучшением. С целью оценки отдалённых репродуктивных исходов дополнительно был проведён анализ медицинских карт и эпикризов из родильных домов, где происходило родоразрешение наблюдавшихся пациенток.

### Результаты

Полученные данные позволяют провести содержательную оценку клинической значимости осложнённого течения хронического тонзиллофарингита (ХТФ) у беременных женщин, а также эффективности своевременного лечебного вмешательства.

Проведённое сравнение исходов беременности в зависимости от триместра развития паратонзиллярного абсцесса показало, что при манифестации осложнения во втором и третьем триместрах доля самостоятельных родов была выше (69,4%) по сравнению с первым триместром (58,3%). Несмотря на отсутствие статистически значимой разницы ( $p = 0,765$ ), полученные тенденции могут указывать на потенциальное влияние срока беременности на адаптационные возможности организма и способность компенсировать острый воспалительный процесс.

Таблица 22 – Взаимосвязь между развитием абсцесса в первом, втором или третьем триместре беременности и исходами беременности

Исход	Триместр n (%)		Всего	Хи-квадрат (p-value)
	Первый	Второй и третий		
КС	8 (22.2)	5 (13.9)	13 (18.1)	1.15 (0.765)
СВ и ЗБ	5 (13.9)	4 (11.1)		
СР	21 (58.3)	25 (69.4)		
N/A	2 (5.6)	2 (5.6)		
Total	36 (100)	36 (100)		

Сокращения: КС – кесарево сечение; СВ и ЗБ - самопроизвольный выкидыш и замершая беременность; СР – самостоятельные роды; N/A - данные отсутствуют.

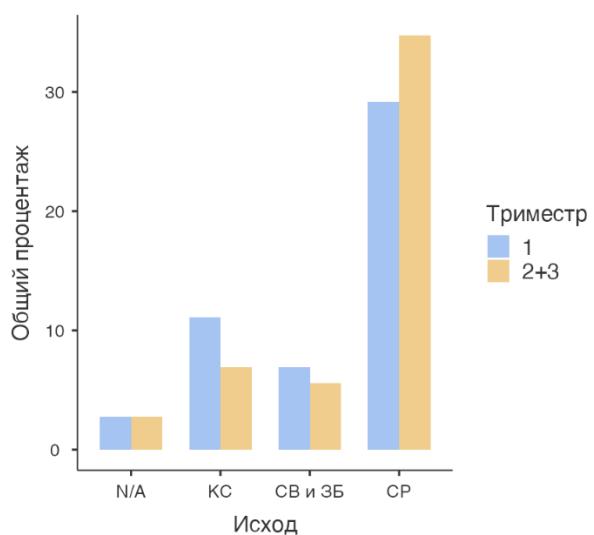


Рисунок 7 – Развитие абсцесса в первом, втором или третьем триместре беременности и исходы беременности

Сокращения: КС – кесарево сечение; СВ и ЗБ - самопроизвольный выкидыш и замершая беременность; СР – самостоятельные роды; N/A - данные отсутствуют.

Более значимые результаты выявлены при сравнении исходов беременности между пациентками, получившими своевременное лечение ХТФ (основная группа), и теми, кто не получал такого (контрольная группа). В основной группе полностью отсутствовали случаи абортов и преждевременных родов, а большинство пациенток родоразрешились самостоятельно. Напротив, в контрольной группе были зарегистрированы случаи как самопроизвольных абортов (4,8%), так и преждевременных родов (9,5%), что свидетельствует о

потенциальной угрозе неблагоприятных перинатальных исходов при отсутствии адекватной терапии.

Статистически значимые различия между группами ( $p = 0,027$ ) подтверждают клиническую целесообразность своевременного лечения ХТФ у беременных женщин с целью минимизации рисков гнойно-воспалительных осложнений и ухудшения репродуктивных показателей.

Таблица 23 – Сравнение подходов к ведению пациенток с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ) в основной и контрольной группах и их влияние на исходы беременности

Исх од	Группа n (%)		Всего	Хи-квадрат (p-value)
	контрольная	основная		
Аборт	1 (4.8)	0 (0)	1 (1.4)	9.17 (0.027)
КС	4 (19.0)	20 (40.8)	24 (34.3)	
ПР	2 (9.5)	0 (0)	2 (2.9)	
СР	14 (66.7)	29 (59.2)	43 (61.4)	
Тота	21 (100)	49 (100)	70 (100)	

Сокращения: КС – кесарево сечение; ПР – преждевременные роды; СР – самостоятельные роды.

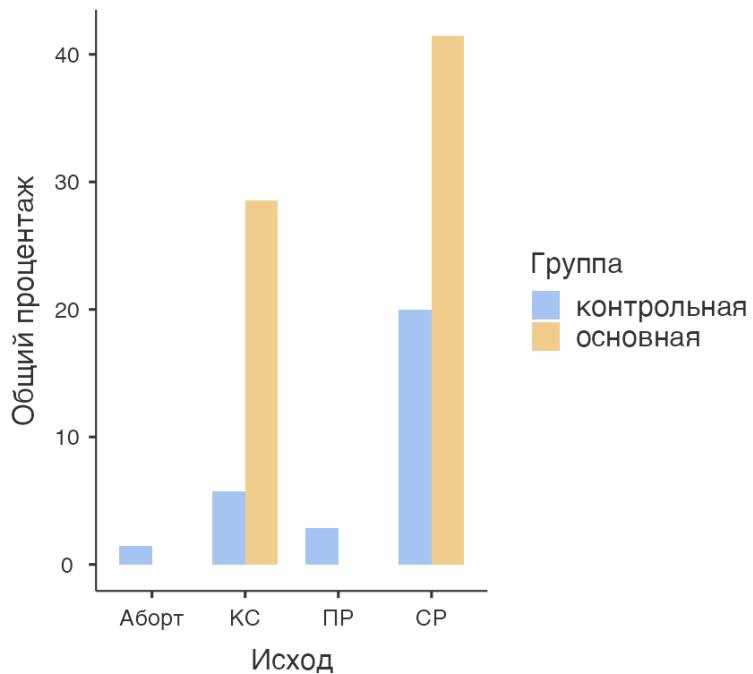


Рисунок 8 – Подходы к ведению пациентов с ХТФ в основной и контрольной группах и их влияние на исходы беременности

Сокращения: КС – кесарево сечение; ПР – преждевременные роды; СР – самостоятельные роды.

Таким образом, ретроспективный анализ клинических случаев показал прямую зависимость между характером лечебного подхода и исходами беременности. Он подчёркивает важность раннего выявления и активного ведения ХТФ у беременных с учётом потенциальных рисков для матери и плода.

## **4 ПАЦИЕНТ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

### **4.1 Выявление особенностей течения хронического тонзиллофарингитау беременных женщин с использованием персонализированного подхода к лечению**

В настоящее время пациент – ориентированный подход в диагностике и лечении рассматривается как приоритетный для достижения оптимальных клинических исходов. Тактика ведения пациентов с хроническим тонзиллитом и хроническим фарингитом регламентирована соответствующими клиническими протоколами, однако мероприятия, направленные на выявление и лечение хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, в настоящее время отсутствуют в связи с отсутствием специализированного клинического протокола.

Общеизвестно, что рациональная и своевременно назначенная антибактериальная терапия по лечению ХТ препятствует развитию осложнений, а в случае декомпенсации – тонзиллэктомия предотвратит осложнение на сердце и суставы, однако в нашем случае, при беременности в клиническом протоколе лечения ХТФ на ранних этапах исключаем введение антибиотиков, а включенный нами спектр препаратов состоит из безопасных и достаточно эффективных препаратов.

Беременным с ХТФ была назначена щадящая терапия. Антибактериальная терапия не назначалась, лишь 1 пациентка, подлежащая хирургической терапии – тонзиллэктомии, была направлена на госпитализацию и после вмешательства приняла курс антибактериальной терапии с учетом результатов антибиотикограммы.

Нами был разработан клинический протокол, где включены выполненные методы диагностики ХТФ у беременных, а также схема лечения беременных с ХТФ, которая включала местную антисептическую терапию и санацию ротовоглотки.

Следует подчеркнуть, что применяемые антисептические препараты не содержат спирт и других раздражающих компонентов, а их эффективность подтверждена сертификационным контролем на республиканском уровне.

В комплекс медикаментозного лечения включены препараты, обладающие этиотропным и патогенетическим действием, а также средства для симптоматической терапии и иммунокоррекции.

Основная цель – учесть все анамнестические данные пациентки, соматические и экстрагенитальные болезни, чтобы предотвратить негативный эффект, т.е. в соответствие с принципами персонификации, выявляя все причины и факторы риска, приводящие к частому рецидиву хронического тонзиллофарингита, а также по результатам анализов и мазков, подобрать соответствующее местное лечение в период реконвалесценции.

В рамках стандартной терапии у пациентов оториноларингологического профиля для санации очага инфекции и предотвращения дальнейшего распространения патологического процесса нами применялось щадящее промывание небных миндалин с захватом задней стенки глотки с использованием аппарата «Тонзиллор».

Основным показанием к применению метода является хроническое течение ХТФ. Терапевтический эффект достигается за счет воздействия ультразвуковой энергии, направленной непосредственно на пораженные участки миндалин, а также равномерного распределения лекарственных средств, что способствует более быстрому устраниению инфекционного очага и восстановлению поврежденных тканей [120, Р.23].

Применение аппарата «Тонзиллор» в терапии пациентов с хроническим тонзиллофарингитом способствует снижению частоты рецидивов заболевания. В клинической практике данный метод обеспечивает купирование обострений, уменьшение проявлений тонзиллогенной интоксикации и шейного лимфаденита, а также формирование стойкой длительной ремиссии.

Перед проведением терапии на аппарате «Тонзиллор» все пациентки предварительно проходили консультацию лечащего врача с обязательным исключением противопоказаний: онкологических заболеваний, нарушений вегетативной нервной системы, тяжелой патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем (в том числе туберкулеза и артериальной гипертензии), а также офтальмологических проблем (например, отслойка сетчатки). Процедуры выполнялись в условиях поликлиники. Пациентка занимала удобное положение с слегка запрокинутой головой и открытым ртом. Врач с помощью специальной канюли, закрепленной на шприце, осуществлял аспирации гнойного или серозного содержимого из лакун небных миндалин. После первичного промывания раствором хлоргексидина (10 мл 0,05% + 50 мл 0,9% NaCl), через 15 минут процедура повторялась с использованием антисептика хлорофиллита (1% - 5,0 мл + 50 мл 0,9% NaCl). Продолжительность курса лечения составляла 10 дней.

Использование препарата Хлорофиллита обосновано его выраженным противовоспалительными свойствами и натуральным происхождением. В качестве антисептического средства применялся препарат отечественного производства – Хлоргексидин, представляющий собой готовый 0,05% раствор, обладающий способностью эффективно очищать миндалины от гнойного содержимого.

Патогенетическое действие местного применения Гексаспрея и полоскания заключается в активации неспецифических факторов защиты организма, что проявляется усилением фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов, а также в повышении эффективности элиминации микроорганизмов.

Одновременное применение препарата Гексализ у беременных с хроническим тонзиллофарингитом сопровождалось уменьшением выраженности болевого синдрома и отека слизистой оболочки, а благодаря локальному обволакивающему действию наблюдалось снижение раздражения слизистой ротовой полости.

Перечисленные препараты относятся к группе иммуномодуляторов, регулирующих деятельность иммунной системы и способствующих усилиению ее защитных функций.

Допускается использование и аналогичных препаратов, однако из различия заключаются в показаниях и целях назначения. В связи с этим в клинический протокол диагностики и лечения беременных с ХТФ были включены исключительно препараты, примененные и апробированные в рамках нашего исследования.

Следует подчеркнуть, что снижение выраженности признаков эндотоксикоза имело прямую зависимость от длительности курса терапии.

Так, уже на 3-и сутки комплексной терапии при исчезновении клинических проявлений ХТФ (лихорадки, слабости) сохранялись фарингоскопические изменения: гиперемия небных миндалин и задней стенки глотки, наличие гнойного отделяемого, хотя их выраженность была значительно снижена.

Эффективность использованных нами лечебных препаратов подтверждена положительной динамикой показателей воспаления в периферической крови у беременных женщин до и после терапии, а также в сравнении с контрольной группой (табл. 24).

Таблица 24 – Динамика изменений фагоцитарной активности лейкоцитов у беременных с хроническим тонзиллофарингитом после проведенного лечения

	Число пациентов (n)	Параметры лейкограммы до лечения					Параметры лейкограммы после лечения				
		Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Лейкоциты	Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
	Основная группа (70)	9,0 7-13,7 $\pm 0,3$ $\times 10^9*$	49- $82 \pm 0,4\%$ $**$	18- $56 \pm 0,4\%$ $**$	3- $12 \pm 0,4$ %*	0- 5% $7\% \pm$ 0,3*	8,5 -10,1 $\times 10^9$	38- 62,4 $\pm 0,6\%$	18- $44 \pm 0,6\%$	1- $6 \pm 0,5\%$	1- $5 \pm 0,6\%$
	Контрольная группа (230)	4,1- $8,1 \times 10^9 \pm$ 0,1	40- $78 \pm 0,2\%$	14- $40 \pm 0,2\%$	1- $9 \pm 0,1\%$	0- 5% $0,2\%$	4,1 -7,2 $\times 10^9$	41,5 -66,8 $\pm 3,0$	13- $44 \pm 0,6\%$	2- $10 \pm 0,6$ %	1- $5 \pm 0,3\%$
<p><i>Примечание:</i> где* - <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с беременными женщинами с ХТФ контрольной группы где** - <math>p &lt; 0,05</math> по сравнению с данными беременных с ХТФ основной группы до лечения</p>											

Тогда как к 7-м суткам у большинства обследованных женщин отмечалось достоверное снижение количества лейкоцитов и других форменных элементов крови (анализ проводился по желанию и не являлся обязательным этапом алгоритма). На 10-е сутки практически все показатели, отражающие выраженную эндотоксикоз, продемонстрировали достоверное уменьшение: улучшилось общее самочувствие беременных, при фарингоскопии отсутствовали признаки локальных воспалительных изменений небных миндалин и слизистой ротоглотки, а лабораторные параметры нормализовались. Положительная динамика фагоцитарной активности лейкоцитов полностью коррелировала с клиническим улучшением.

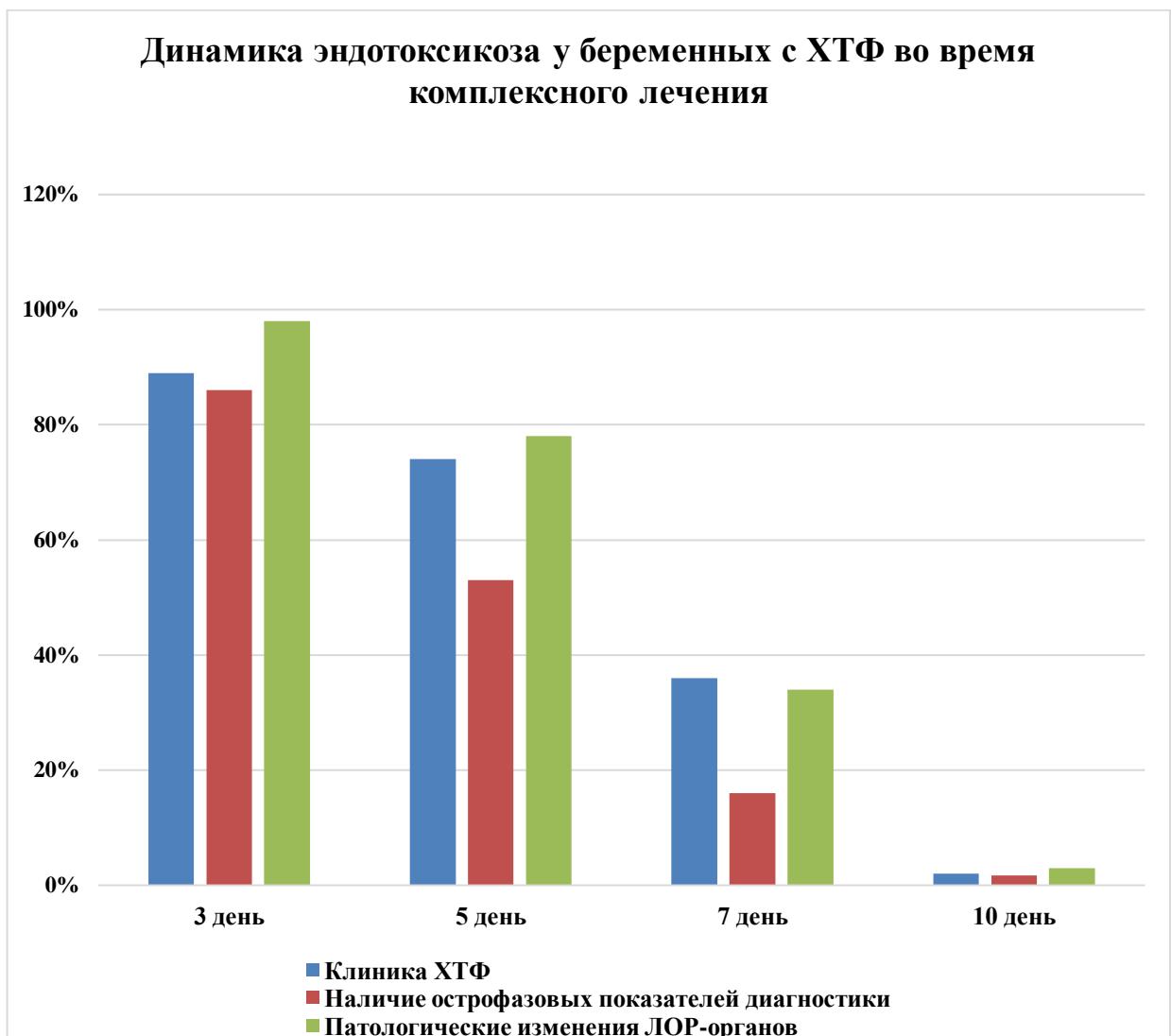


Рисунок 9 – Динамика показателей эндотоксикоза у беременных с хроническим тонзиллофарингитом в процессе лечения

Полученные данные подтверждают эффективность предложенной нами терапии у беременных с ХТФ вне зависимости от клинической формы заболевания.

Учитывая изложенные данные, следует отметить, что комплексная терапия беременных с ХТФ должна предусматривать использование антисептических

средств для ограничения распространения патогенов и реализации этиотропного эффекта, а также противовоспалительных и иммунокорригирующих препаратов, направленных на активацию местного и гуморального иммунитета.

Применение разработанной нами комплексной терапии в I и III триместрах гестации способствует усилению противовирусной защиты за счет стимуляции продукции  $\gamma$ -интерферона, оказывая при этом направленное воздействие на инфекционный агент, обусловивший развитие ХТФ. Учитывая данные свойства, использованные в исследовании препараты могут рассматриваться в качестве средств выбора для терапии беременных с ХТФ.

Учитывая ограничения к проведению аппаратной терапии у беременных, лечение на аппарате «Тонзиллор» не проводилось в I триместре и в заключительные недели III триместра, а также у пациенток с выраженной лихорадкой, которые были исключены из данного вида лечения. В то же время во II триместре и в первые два месяца II триместра беременные могли быть допущены к использованию данного метода.

В разработанный план терапии были включены рекомендации по соблюдению беременными гигиенических мероприятий в домашних условиях и поддержанию! санитарной чистоты помещений, а также обозначены реабилитационные меры в период реконвалесценции и этапы диспансерного наблюдения.

Комплексная программа реабилитации предусматривает не только регулярное динамическое наблюдение у врача-отоларинголога, но и консультации узких специалистов для исключения сопутствующих патологий, а также мероприятия, направленные на повышение резервных возможностей организма, включая послеродовой период.

Оценка эффективности проведённых лечебных мероприятий осуществлялась по степени восстановления функционального состояния органов и систем. В отличие от стандартного плана терапии, предусматривающего назначение витаминно-минеральных комплексов, в разработанный нами алгоритм лечения дополнительно включены аскорбиновая кислота per os и микроэлементный состав для орошения ротоглотки в течение 10 дней.

Хронический инфекционно-воспалительный процесс характеризуется вовлечением глубоких слоёв миндалин. Применяемые растворы, проникая через эпителиальный слой, достигают подслизистой ткани, при этом не оказывая системного воздействия на организм. У 4 (5,6%) пациенток был зафиксирован субфебрилитет, снижение температуры наблюдалось на фоне курсового промывания лакун небных миндалин, что подтверждено результатами повторных осмотров.

Обоснование сочетанной терапии хронического тонзиллофарингита у беременных основано на патофизиологических механизмах действия применяемых средств и подтверждается клинической оценкой эффективности комплекса: местного использования хлоргексидина и диоксидина с аппаратной обработкой миндалин, дополненной назначением гексализа, гексаспрея,

хлорофиллипта и аскорбиновой кислоты.

Необходимо подчеркнуть, что системные антибактериальные препараты, учитывая их потенциальное тератогенное действие, были полностью исключены из схемы лечения. Исключение составил лишь один клинический случай, когда пациентка получала антибактериальную терапию в условиях стационара; её дальнейшее участие в исследовании было прекращено.

У трёх беременных основной группы, которые не проходили регулярную санацию миндалин по предложенной нами схеме, сохранялись воспалительные изменения слизистой ротоглотки в течение определённого времени. Данный факт подтверждает необходимость динамического наблюдения оториноларинголога за данной категорией пациенток.

Разработанный нами план терапии учитывал индивидуальные особенности микробиоценоза и иммунного статуса каждой женщины. В схему лечения входили: Гексализ — по 1 таблетке для рассасывания каждые 4 часа курсом 10 дней; Гексаспрей — по 2 впрыскивания 3 раза в сутки курсом 10 дней; аскорбиновая кислота — per os 3 раза в день курсом 10 дней.

При наличии гнойного содержимого в лакунах небных миндалин дополнительно назначались местные антимикробные средства для полоскания ротоглотки, а также курсы промывания лакун растворами антимикробных препаратов с использованием аппарата Тонзиллор. При этом чередовались растворы хлоргексидина и хлорофиллипта (см. табл. 25).

Следует подчеркнуть, что местные антисептики оказывали действие преимущественно на поверхности слизистых оболочек, обеспечивая локальное противомикробное и противовоспалительное воздействие. Дополнительно в комплекс терапии было включено физиотерапевтическое воздействие ультрафиолетовое облучение области небных миндалин и задней стенки глотки.

Таблица 25 – План терапевтического ведения беременных с ХТФ в рамках исследования

№	Наименование медикаментов и средств медицинского назначения	Метод применения	Кратность применения	Курс лечения
1	Аскорбиновая кислота	Внутрь по 200мг	1 раз в день	10 дней
2	Гексализ	рассасывать	1 табл. каждые 4 часа	10 дней
3	Гексаспрей	впрыскивание	по 2 впрыскивания 3 раза в день	10 дней
4	Хлоргексидин/Хлорфиллипт	санация ротоглотки аппаратом	однократно в день	10 дней

		«Тонзилор»		
5	Физиолечение	УФО на горло	1 р в день	5-7 дней

Эффективность проводимой терапии в исследуемых группах оценивалась комплексно с использованием клинических, лабораторных, иммунологических и бактериологических показателей, а также с учётом длительности ремиссии патологического процесса.

На 10-е сутки после завершения терапии у пациенток основной группы наблюдалось полное исчезновение жалоб. Фарингоскопически отмечалось снижение отёка и разрыхленности миндалиновой ткани, отсутствие патологического содержимого в лакунах, а также уменьшение гиперемии и валикообразного утолщения краев небных дужек.

При повторном микробиологическом анализе мазков из лакун миндалин отмечалось значительное снижение количества колониеобразующих микроорганизмов, вплоть до их полного отсутствия. После проведённого лечения пациентки не предъявили жалоб, связанных с нежелательными побочными эффектами.

На основании полученных данных можно заключить, что патология верхних дыхательных путей у беременных с хроническим тонзиллофарингитом может служить источником инфицирования плаценты и фактором невынашивания беременности. Следовательно, профилактическая санация небных миндалин должна проводиться ещё на этапе планирования беременности для предотвращения возможных осложнений в период гестации.

В качестве критериев выздоровления в исследовании использовались общепринятые показатели: нормализация температуры в течение не менее трёх дней, отсутствие симптомов интоксикации и воспалительного процесса, регресс местного воспаления в небных миндалинах и ротоглотке, а также нормализация размеров региональных лимфоузлов [121, С.22].

Оценка эффективности санации небных миндалин и слизистой ротоглотки проводилась с использованием бактериологического метода, а также мониторинга динамики общеклинических и биохимических лабораторных показателей в течение полного 10-дневного курса лечения. Поскольку цитологические и вирусологические показатели оставались в пределах нормы, их повторный контроль не выполнялся.

В редких случаях (2,4%) наблюдалась персистенция инфекционного процесса, проявлявшаяся лейкоцитозом, нейтрофилезом с лево-сдвигом лейкоформулы и ускорением СОЭ, что свидетельствует о эндотоксикозе у беременных женщин при хроническом тонзиллофарингите и согласуется с опубликованными данными.

Хронический тонзиллофарингит (ХТФ) лёгкой степени рекомендуется лечить в амбулаторных условиях, тогда как средняя и тяжёлая степень тяжести требуют стационарного наблюдения. При этом выбор тактики лечения определяется индивидуальными особенностями организма и уровнем иммунной защиты беременной, а также зависит от срока гестации.

*В первом триместре*, особенно на 2-4-й неделе беременности, обострение ХТФ представляет значительный риск. На этом сроке заболевание чаще

развивается вследствие гормональной перестройки организма, стрессов, частых посещений женской консультации и контактов с большим числом людей, что особенно актуально в условиях пандемии COVID-19.

*Риск для матери* заключается в том, что на раннем сроке беременности она может не знать о своем положении и самостоятельно принимать антибиотики или противовирусные препараты, потенциально вредные для плода. Высокая концентрация возбудителя может привести к проникновению инфекции в системный кровоток, развитию сепсиса, а также внутриутробным отклонениям: порокам сердца, патологиям суставов и почек или гибели плода вследствие гипоксии. На сроке до 4 недель возможно отторжение оплодотворенной яйцеклетки, выкидыши или формирование врожденных аномалий.

Борьба с возбудителем требует значительных энергозатрат, в результате чего снижаются защитные механизмы организма, и при осложнениях женский организм становится более уязвимым к различным воздействиям [122, Р.423; 164].

В первые месяцы беременности происходит закладка жизненно важных органов плода, поэтому любые инфекционно-воспалительные процессы в организме женщины способны нарушить данный этап. Это приводит к осложненному течению беременности и создавая постоянную угрозу прерывания беременности.

В рамках лечебной тактики при беременности принципиальное значение имеет применение препаратов, обладающих доказанной безопасностью для матери и отсутствием тератогенного либо фетотоксического воздействия на плод, поскольку своевременно назначенная терапия способствует нормальному течению гестации и рождению здорового ребенка.

Существенным *риском для плода* является выраженная лихорадка с синдромом интоксикации у беременной, что обуславливает развитие гипоксии и дефицита минеральных веществ. Дополнительную угрозу представляет возможность прямого воздействия возбудителя или его токсинов вследствие проникновения инфекционного агента в системный кровоток с последующим формированием септического процесса у плода. Подобные осложнения наиболее критичны в период органогенеза (4-12 неделя), даже при условии применения терапевтических средств в соответствии с клиническими протоколами.

Гипертермия у беременной женщины выше 37,5°C в первом триместре способна спровоцировать самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 12 недель. В последующие гестационные периоды повышение температуры и сопутствующие инфекционно-воспалительные процессы могут привести к нарушениям формирования плаценты, развитию плацентарной недостаточности, осложненному течению родов, задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам либо повторному самопроизвольному аборту. Таким образом, сохраняется высокий риск как возникновения врожденных пороков развития, так и угрозы прерывания беременности [123, Р.1110].

*В первом триместре* беременности ключевое значение имеет сохранение здоровья женщины, что предусматривает рациональный режим труда и отдыха, сбалансированное питание и минимизацию стрессоров воздействий. Планирование беременности рекомендуется осуществлять на фоне полного соматического благополучия, поскольку самопроизвольные прерывания возможно как в период обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, так и спустя несколько недель после их клинического излечения [124, Р.46; 125, Р.2].

Во втором триместре органы плода уже сформированы и продолжают свое развитие. Обострение хронической тонзиллярной инфекции в данный период менее опасно, чем в первом триместре, что связано с меньшим риском тератогенного воздействия лекарственных препаратов. Однако именно на этом этапе сохраняется вероятность развития плацентарной недостаточности, гипоксии и задержки роста плода вследствие дефицита кислорода и питательных веществ, а также токсического влияния возбудителя, способного вызывать функциональные нарушения печени и увеличение селезенку у плода.

*Во втором триместре* гестации органы плода уже сформированы и продолжают функциональное становление. Следует отметить, что обострение хронического тонзиллофарингита (ХТФ) в данный период рассматривается как менее опасное по сравнению с первым триместром, что обусловлено снижением риска неблагоприятного влияния лекарственных препаратов на плод. В то же время именно во втором триместре возрастает вероятность формирования плацентарной недостаточности, задержки внутриутробного развития вследствие гипоксии и дефицита нутриентов. Кроме того, токсическое воздействие возбудителя может приводить к нарушению функции печени плода и развитию спленомегалии.

Особое клиническое значение имеет факт продолжающегося формирования органа зрения; при этом токсическое влияние может обусловить врожденные патологии вплоть до слепоты. У части беременных женщин развивается многоводие, которое существенно повышает риск самопроизвольного прерывания беременности. Вместе с тем терапия обострений ХТФ во втором триместре представляется более безопасной, так как органы плода уже сформированы, что позволяет применять антибактериальные средства. Следует подчеркнуть, что негативные последствия в данном случае возникают преимущественно у матери в форме миокардита, сердечной недостаточности либо пиелонефрита [126, С.12; 127; 128].

*В третьем триместре* на фоне физиологического истощения организма женщины обострения ХТФ, как правило, протекают тяжелее и сопровождаются осложнениями. К числу наиболее часто встречающихся относятся миокардиты, абсцессы, менингиты, лимфоадениты, полиартриты и другие патологические состояния, которые могут быть причиной слабости родовой деятельности.

Тактика лечения определяется степенью тяжести процесса: при неосложненном течении терапия проводится амбулаторно, при тяжелых формах или развитии осложнений — исключительно в условиях стационара

(обсервационного отделения родильного дома). Важно подчеркнуть, что в поздние сроки гестации риск преждевременных родов, невынашивания беременности, врожденных пороков сердца, пиелонефрита или гломерулонефрита с формированием почечной недостаточности, а также эндокринных нарушений у плода существенно возрастает [129, Р.148; 130, Р.183; 131].

Назначение антибактериальных препаратов должно проводиться строго с учетом титра патогенности и чувствительности возбудителя. Представляется целесообразным дополнить терапию соблюдением постельного режима и регулярным приемом назначенных препаратов, что позволяет минимизировать риск осложнений.

Учитывая возможность развития экстрагенитальной патологии, беременные с ХТФ должны находиться под диспансерным наблюдением специалистов. Обследование включает, как минимум, двукратное исследование мочи и электрокардиографию до родов с целью своевременного выявления последствий перенесенной инфекции. Отсутствие адекватного лечения сопряжено с высоким риском септической интоксикации, выраженного токсикоза, преждевременных родов, отслойки плаценты, а также с тяжелыми нарушениями у плода, включая врожденные аномалии и функциональные расстройства [132; 133; 165].

Несмотря на то, что в *третьем триместре* плод имеет полностью сформированные органы и обладает большей устойчивостью к воздействию токсинов по сравнению с ранними сроками, сохраняется высокая вероятность преждевременных родов вследствие преждевременной отслойки плаценты [134; 135, Р.243; 136, Р.291]. При повышении температуры тела матери выше 38,3 °С возрастает риск нарушений функционального состояния жизненно важных органов плода.

Следует подчеркнуть, что при ведении беременных с ХТФ ключевое значение имеет не столько выраженность клинических проявлений заболевания, сколько возможные осложнения, обусловленные инфекционным процессом. Поэтому алгоритм действий врача должен включать своевременное обследование пациентки, постановку диагноза на основе клинических данных, результатов бактериологического исследования ротоглотки и других диагностических тестов, а также рациональное назначение антибактериальной терапии в соответствии с клиническим протоколом.

Проведение комплексной терапии пациенток с обострением ХТФ по разработанной схеме в течение 10 дней показало ее эффективность в отношении эндотоксикоза. Так, на пятые сутки лечения изменения острофазовых показателей крови носили статистически недостоверный характер, однако к десятому дню наблюдалась отчетливая положительная динамика: нормализация клинического состояния, восстановление лабораторных показателей и отсутствие патологических изменений при исследовании ЛОР-органов. Полученные результаты имели статистическую достоверность по сравнению с исходными данными ( $p > 0,05$ ) (Рис. 10).

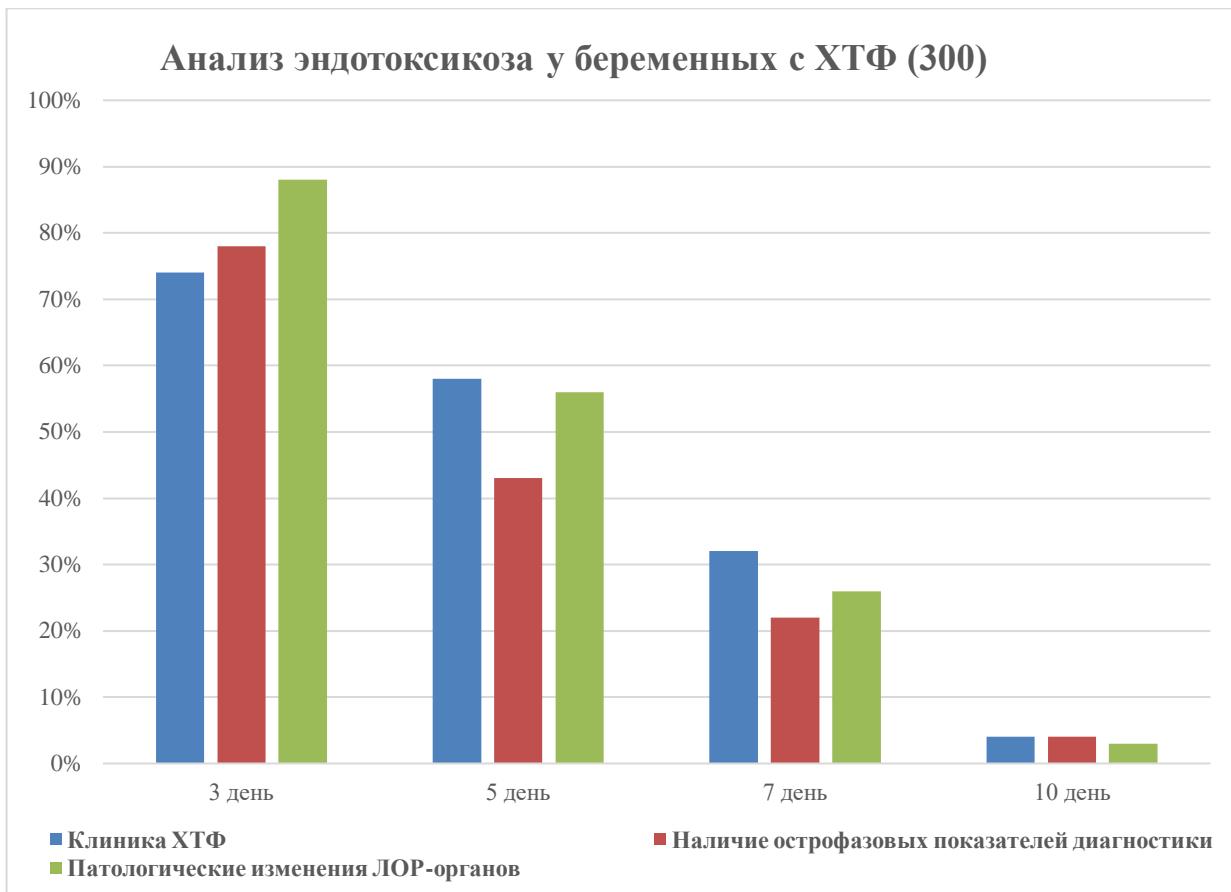


Рисунок 10 – Динамическая оценка эндотоксикоза у беременных женщин с ХТФ при проведении лечения

Установлено, что вследствие воспалительного процесса в организме беременной женщины возможно нарушение системного и локального кровообращения, включая плацентарное. Подобные изменения приводят к развитию гипоксии и интоксикации плода, что может проявляться задержкой его роста и развития, а также повышенным риском преждевременной отслойки плаценты [137; 138, Р.498].

Следует подчеркнуть, что значимую роль в профилактике ангинозных заболеваний во время беременности играет соблюдение комплекса профилактических мероприятий. Представляется целесообразным ограничение посещения мест массового скопления людей, особенно в условиях пандемической ситуации, исключение контактов с лицами, имеющими признаки инфекционного заболевания, а также неукоснительное соблюдение правил личной гигиены и санитарно-гигиенического режима (регулярное проветривание помещений, поддержание чистоты и оптимального микроклимата).

К числу факторов, предрасполагающих к развитию тонзиллофарингита у беременных женщин, относятся: переохлаждение организма, наличие очагов хронической аутоинфекции (синуситы, кариозные зубы и др.), несбалансированное или недостаточно витаминизированное питание, перегрев организма либо пребывание в помещениях с кондиционированным воздухом,

употребление чрезмерно холодных напитков, обострение аллергических реакций, а также сезонное снижение иммунологической реактивности.

Проведенный анализ бактериологического посева из небных миндалин и слизистой оболочки ротоглотки подтвердил полимикробный характер инфекции, что проявлялось выявлением различных микроорганизмов в неодинаковых концентрациях. Подобная микст-инфекция существенно утяжеляет течение заболевания и отягощает его исход.

Следует отметить, что в рамках проведенных исследований вирусная природа заболевания была полностью исключена. Соответственно, противовирусные препараты не включались в схему терапии. Учитывая клинические проявления и отсутствие выраженных катаральных симптомов в первые дни заболевания у наблюдавшихся пациенток, а также появление характерных признаков на 3-и и последующие сутки, установлено, что тонзиллофарингит имел преимущественно бактериальную этиологию.

Для дифференциальной диагностики тонзиллита/фарингита стрептококковой природы может применяться шкала оценки МакАйзека. К основным диагностическим критериям данной шкалы относятся: повышение температуры тела выше  $38^{\circ}\text{C}$ , переднешейная лимфоаденопатия, гипертрофия и отечность небных миндалин, наличие экссудата на их поверхности, а также отсутствие кашля, что имеет важное клиническое значение в верификации диагноза. В клинической практике одним из наиболее широко используемых инструментов для ориентировочной диагностики стрептококкового фарингита является шкала МакАйзека (модификация шкалы Центора), включающая совокупность признаков — возраст, наличие экссудата, лихорадки, шейной лимфаденопатии и кашля. При сумме баллов  $\geq 3$  нередко рассматривается возможность эмпирического назначения антибиотиков без подтверждающего тестирования. Однако данные крупного метаанализа показывают, что даже при высоких баллах шкалы сохраняется значительный риск гипердиагностики и, как следствие, нерационального использования антибиотиков. В связи с этим, наряду с клиническими шкалами, особую значимость приобретает лабораторная дифференциация бактериальной и вирусной природы заболевания.

У наблюдавшихся пациенток указанный симптомокомплекс не проявлялся, что позволило исключить в качестве этиологического агента зеленящий стрептококк. Данный вывод был впоследствии подтверждён результатами бактериологического исследования носоглотки и слизистой ротоглотки. В случаях выявления подобной патологии представляется необходимым назначение антибактериальной терапии, при этом следует учитывать способность антибиотика проникать через гематоэнцефалический барьер, а также потенциальные риски для плода и исхода беременности.

Лечение обострений хронического тонзиллофарингита должно носить комплексный характер и включать этиотропную, противовоспалительную, иммуномодулирующую и местную терапию. Следует подчеркнуть, что успех терапии в значительной степени определяется сочетанием этиотропного

лечения с локальной терапией, оказывающей противовоспалительное и анальгезирующее действие [139].

При выборе антибактериальных средств необходимо ориентироваться на данные о резистентности возбудителей, характерные для конкретного региона. Согласно отчетам ведущих оториноларингологов за 2019–2020 гг., резистентность штаммов *Staphylococcus aureus* к амоксициллину в среднем не превышала 30 %.

Учитывая сравнительно низкую устойчивость микроорганизмов и их высокую чувствительность к данному препарату, отсутствуют основания для его широкого применения в высоких дозировках у беременных с тонзиллофарингитом [140, С.125; 141, С.16].

Особое внимание в лечебной тактике должно уделяться стимуляции местного иммунитета. Однако при терапии ХТФ необходимо учитывать наличие тонзиллокардиального синдрома — влияния тонзиллярной интоксикации на сердечно-сосудистую систему, что особенно характерно при стрептококковой этиологии заболевания. В связи с этим обязательным этапом диагностики перед началом лечения является проведение бактериологического посева из небных миндалин и слизистой ротоглотки.

Не менее значимым осложнением тонзиллярной интоксикации является развитие нефрологической патологии, которая у беременных женщин на фоне экстрагенитальных заболеваний занимает второе место по распространенности.

Следует отметить, что у всех 300 беременных с ХТФ, включённых в исследование и находившихся под динамическим наблюдением, был выполнен гинекологический мазок на чистоту. По результатам обследования наличие патогенной флоры не выявлено, что исключает роль вагинальной инфекции как сопутствующего фактора в клинической картине.

Основополагаясь на классификации ХТ и ХФ необходимо помнить о возможных местных и системных осложнениях при ХТФ, важные из которых представлены ниже:

1. рецидивирующие ангины
2. паратонзиллярный абсцесс
3. тонзиллокардиальный синдром
4. миокардиодистрофия
5. неспецифические заболевания легких
6. эндокринопатии
7. церебральные нарушения
8. гастродуоденит
9. дисбиоз
10. аутоиммунные соматические заболевания
11. заболевания кожи (полиморфная экссудативная эритема)
12. заболевания глаз
13. заболевания почек
14. поражение мозговых оболочек

В литературе представлены исследования [94, С.56; 145, С.6], указывающие на наличие взаимосвязи между тонзиллярной интоксикацией и

развитием тяжелых эндокринопатий, возникающих на фоне сахарного диабета и патологии щитовидной железы.

В рамках проведённого исследования у 2,9 % обследованных беременных были выявлены тяжелые эндокринные нарушения, в частности: инсулинозависимый сахарный диабет, осложнённый диабетической ангио- и ретинопатией, приводящий к формированию хронической плацентарной недостаточности, мембранита и децидуита.

Следует отметить, что в последние годы частота острых ревматических лихорадок среди населения исследуемого региона существенно снизилась. Вместе с тем на смену данной патологии пришли различные формы аутоиммунных соматических заболеваний, развитие которых обусловлено комплексом факторов внешней и внутренней среды.

Все перечисленные осложнения, регистрируемые в практике специалистов различных профилей, могут являться следствием неконтролируемого самостоятельного приёма лекарственных препаратов беременными женщинами либо неадекватной терапии. Представляется принципиально важным, что выбор лечебной тактики должен основываться на данных доказательной медицины, а также результатах лабораторно-диагностических тестов, объективно отражающих патологические изменения.

Установлена достоверная корреляционная зависимость между проведением 10-дневного курса лечения без применения антибактериальных препаратов и снижением выраженности эндотоксикоза. Подобная динамика сопровождалась повышением показателей как местного, так и системного иммунитета у беременных с ХТФ. Приведённый в исследовании клинический случай подтверждает данные заключения (Приложение 1).

Таким образом, комплексная терапия ХТФ у беременных оказывает выраженное корригирующее действие на показатели эндотоксикоза. При выборе метода лечения мы руководствовались системным подходом, учитывая результаты комплексного обследования, что позволило объективно оценить не только состояние местной иммунологической активности носоглотки, но и уровень общей иммунологической реактивности организма.

#### **4.2 Разработка практических рекомендаций по диагностике и лечению ХТФ у беременных женщин**

Совершенствование системы оказания медицинской помощи беременным женщинам с хроническим тонзиллофарингитом: разработка клинического протокола диагностики и лечения.

Важным показателем негативного влияния ХТФ и эндотоксикоза является возможное заражение плода, выкидыши или последствия интоксикации, что в нашем исследовании выявлено при гистологическом исследовании плаценты родивших женщин в виде изменений в биоструктуре плаценты, свидетельствующие хронической интоксикации как организма матери, так и плода.

Данное обстоятельство обусловлено прежде всего ослаблением иммунитета женщины во время беременности на фоне хронического тонзиллофарингита, с характеристикой экстрагенитального заболевания, повлекшее нарушение гестации. В таких ситуациях беременным из-за снижения родовой деятельности предлагают в качестве метода родоразрешения кесарево сечение и в нашем исследовании, наблюдались у двух случаев (2,9%) беременных основной группы.

Отсутствие персистенции микроорганизмов в плаценте у достаточно большого количества (97,1%) женщин основной группы и 100% беременных контрольной группы говорит о достаточно стабильном иммунитете беременных.

Акцентируем внимание, что все беременные получили при обострении ХТФ лечение по нашей схеме, и на основании эффективного консервативного лечения мы наблюдаем указанный исход, тогда как двое беременных, имеющие патологические изменения биоструктуры в плацентах, а вместе с тем нарушения родовой деятельности нарушали план лечения.

Положительными сторонами применяемого нами лечения, можно отметить отказ от оперативного лечения в 4 случаях (5,7%) и предотвратить возможные системные осложнения у всех исследуемых.

Принципы лечения беременных с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ) основываются на комплексном подходе, предусматривающем одновременное решение нескольких задач. В первую очередь необходимо:

- своевременно проводить мероприятия, направленные на эрадикацию возбудителя;
  - эффективно осуществлять дезинтоксикационные мероприятия;
  - оказывать влияние на процессы десенсибилизации организма.
- Кроме того, терапевтическая тактика должна включать:
- устранение интоксикационного и местного симптомокомплексов;
  - предупреждение развития осложнений со стороны других органов и систем.

Следует подчеркнуть, что лечение беременных с ХТФ лёгкой и средней степени тяжести целесообразно проводить в амбулаторных условиях при условии строгого соблюдения постельного режима [146, С.101; 147, С.370].

План лечения должен включать мероприятия, укрепляющие организм женщины: включение в рацион питания достаточного количества фруктов и овощей, обильное питье в виде отваров из плодов шиповника, натуральные соки, теплую воду, исключать горячее, острое, кислое, соленое, жирные и сладкие блюда, чтобы не усиливать раздражение воспаленного горла; орошение горла щелочными или травяными растворами, соблюдение, преимущественно, постельного режима, недопущение повышения температуры тела выше 38°C. Жар в теле во время беременности из-за подъема температуры может быть причиной физических и умственных отклонений в развитии ребенка.

Во время подъема температуры кровь начинает сгущаться и медленнее циркулирует в организме, следовательно, доступ кислорода и питательных веществ к плоду через плаценту замедляется, и развивается гипоксия.

Поэтому рекомендовано снижать температуру тела приемом жаропонижающих средств («Нурофен», «Ибупрофен», «Парацетамол», «Панадол»).

Своевременная диагностика и этиопатогенетическая терапия основного заболевания, предупреждение осложнений и обострений сопутствующих заболеваний улучшают течение и исход беременности [148, С.28; 149, С.32].

Существующие схемы лечения направлены на ликвидацию клинических симптомов прежде всего осложнений, а не на коррекцию нарушенного гомеостаза беременной, зачастую приводящий нарушению биоструктуры и функциональной неполченности плаценты.

Для восстановления адаптационных и защитных механизмов, стимуляции ауторегуляции нарушенных метаболических процессов в организме беременной, чаще не учитывается опасность антенатального повреждения плода при применении различных лекарственных средств.

Проблема эндотоксикоза во время беременности и возможная связь с негативным воздействием на плод, отсутствие клинического протокола для лечения ХТФ у беременных говорит о необходимости поиска других этиопатогенетических методов лечения заболевания, учитывая отрицательное влияние на антенатальное развитие плода.

Применение нами в терапии ХТФ у беременных лекарственных средств в комплексе, оказывающих влияние на местный иммунитет, подтвержден отсутствием в динамике острофазовых показателей в периферической крови, снижением эндогенной интоксикации, а аскорбиновая кислота в комплексе повысила антиоксидантный эффект.

Установлено, что применение Хлоргексидина местно при акушерской патологии дало стойкий положительный клинический эффект, так и в нашем исследовании – местное орошение его с гексаспреем значительно снизило распространение инфекционного процесса и осложнений.

Санация ротоглотки с помощью аппарата Тонзилор в комплексной терапии ХТФ у беременных, способствовало активации детоксикационных свойств и антиоксидантной активности крови, нормализация функциональных изменений органов выделительной системы у беременных.

Возраст исследуемых беременных женщин варьировался от 18 до 40 лет, средний возраст которых составил  $22,4 \pm 0,8$  лет в основных группах и  $23,1 \pm 1,4$  лет в группе с физиологической беременностью ( $p > 0,05$ ).

Результаты нашего исследования позволили выделить основные факторы риска по развитию ХТФ у беременных: перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, обострений ХТФ, анемии, заболевания мочевыделительной, привычное невынашивание, преэклампсии, медикаментозные аллергические реакции, нарушения обменных процессов, эндокринологические патологии, артериальные гипертензии, нарушения менструальной функции, раннее начало половой жизни или большое количество половых партнеров, перенесенные воспалительные заболевания женских органов и их хронизация, миома матки, медицинские аборты или выкидыши в анамнезе, осложненное течение послеродового и послеабортного

периодов в анамнезе.

Изучение особенностей течения данных беременностей у исследуемых женщин с ХТФ показал ряд отклонений во время беременности, как ранний токсикоз, ОПГ-гестоз, преэклампсия, маловодие, угроза выкидыша, предлежание плаценты, затылочное предлежание, хроническая плацентарная недостаточность, децидуит и мембрани.

Постановка на учет и первая явка по беременности в основной группе исследования была: при сроке 10-20 нед - 58 пациенток (82,9%), от 20 до 25 недель – 12 (17,1%), от 25 до 30 недель – нет, тогда как беременные контрольной группы практически все встали на учет при сроке до 12 недель.

Большинство беременных основной группы, вставших на учет при сроке от 20 до 25 недель, оказались приезжими с области либо без постоянной городской прописки. Необходимо отметить осознанность городского населения мегаполиса, по сравнению с сельской местностью.

Данная беременность была первой для каждой второй женщины основной группы (42 - 60%); повторнобеременных было 40 – 57,1%; беременных в третий раз было 10 пациенток - 17,1%; для 2,9% женщин беременность была четвертой.

В тоже время у 2 (2,9%) были многоплодные беременности.

Родами закончились предыдущие беременности в 58,6%, наблюдаемые осложнения в родах: преэклампсия, кровотечения. Кесарево сечение проведено по экстренным показаниям в 10 случаях.

АбORTы в анамнезе были у 7,1% женщин, из них в 1,4% случаев медицинские, в 2,9% случаев самопроизвольные и в 2,9% неуточненный анамнез.

Вместе с тем, на 70 женщин основной группы в анамнезе было 154 беременностей, это свидетельствует о качественно нереализованной репродуктивной функции: на одну женщину приходилось 2,2 беременностей, по 0,9 родов и 0,08 абортов.

Тогда как, из анамнеза предыдущих беременностей женщин основной группы - на одну женщину было выявлено по 2,1 осложнений. Аналогично, можно выделить такие осложнения, как преэклампсия (33,3%), мочевой синдром у 61,1%.

В истории болезни исходы предыдущих беременностей у 8,6% беременных основной группы не указаны. Родоразрешение в предшествующих беременностях закончилось в 21,4% случаях кесаревым сечением, в 11,4% – перинатальными потерями; в 18,5% случаях роды также осложнились кровотечением.

Как видим, статистика акушерских патологий, повторяющаяся у повторнородящих, не улучшила отношение беременных с ХТФ к беременности, солидарно не пересмотрены программы оздоровления женщин на всех уровнях оказания медицинской помощи.

Фоновая экстрагенитальная патология в анамнезе предыдущих беременностей была зарегистрирована у 97% женщин основной группы, что составило 68 наблюдений. Наиболее часто встречались следующие состояния:

железодефицитная анемия — в 45 случаях (64%), варикозное расширение вен нижних конечностей — в 23 случаях (32,8%), заболевания органов дыхания — в 13 случаях (18,6%), сердечно-сосудистая патология — в 7 случаях (10%), а также хронические инфекции мочевыделительной системы — у 12 пациенток (17,1%).

Таким образом, на одну женщину фоновых заболеваний приходится 1,4. Это также подтверждает об отсутствии программ оздоровления будущих матерей.

Одним из важных причин, оказывающих влияние на течение беременности является экстрагенитальная патология, при активации которой наблюдается срыв компенсаторных механизмов и снижение адаптационных процессов. Вследствие чего во время беременности и в процессе родов могут развиваться осложнения, важные в акушерской практике — околопотери.

О наличии хронических заболеваний до беременности знала лишь каждая седьмая женщина (10%), у остальных 90% женщин основной группы патологические отклонения были выявлены в процессе текущей беременности.

Данные о случаях околопотери, возможных акушерских причинах указаны в табл.26. Важно отметить, что случаев материнской смертности у исследуемых нами беременных с ХТФ нет.

Таблица 26 - Структура случаев околопотери

<b>Структура случаев околопотери</b>	<b>Околопотери n=68</b>	
	<b>абсол. число</b>	<b>%</b>
<b>Акушерские кровотечения</b>	20	29,4
<b>Артериальная гипертензия</b>	12	17,6
<b>Тромбоосложнения</b>	-	-
<b>Сепсис</b>	-	-
<b>Болезни органов дыхания</b>	3	4,4
<b>Болезни печени при беременности</b>	3	4,4
<b>Болезни органов кроветворения</b>	3	4,4
<b>Болезни сердечно-сосудистой системы</b>	2	2,9
<b>Болезни нервной системы</b>	1	1,4
<b>Болезни эндокринной системы</b>	2	2,9

<b>Разрыв матки</b>	1	1,4
---------------------	---	-----

Из табл. 26 видно, что причинами случаев тяжелого состояния рожениц явились: акушерские кровотечения в 29,4% случаях (20 женщин), артериальная гипертензия в 17,6% (12 женщин), болезни органов дыхания, печени и кроветворения - в равной мере по 4,4% (по 3 женщины), болезни сердечно-сосудистой и эндокринной систем – по 2,9% случаев; серьезное осложнение в виде разрыва матки 1,4% (в 1 случае).

К сожалению, были проведены в 2 (0,3%) случаях женщинам основной группы органоуносящие операции вследствие гипотонического кровотечения. Женщины, подвергшиеся кесаревым сечениям, преимущественно в возрасте 25-29 лет, т.е. находились в активном репродуктивном возрасте.

В ряде отечественной и зарубежной литературе описаны экстрагенитальные заболевания у беременных и их влияние развитие плода.

Изучение репродуктивного здоровья у женщин контрольной группы показало, что частота экстрагенитальной патологии значительно ниже показателей у беременных основной группы с вероятной долей достоверности ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 27).

Таблица 27 - Структура экстрагенитальной патологии (ЭГП) среди женщин сравниваемых групп

Структура ЭГП	Количество женщин с ЭГП n=70	Количество женщин с ЭГП n=230
<b>Болезни органов дыхания</b>	$34,2 \pm 0,4^*$	$11,0 \pm 1,1$
<b>Болезни сердечно-сосудистой системы</b>	$48,2 \pm 3,4^*$	$13,0 \pm 1,4$
<b>Болезни органов пищеварения</b>	$15,0 \pm 2,4$	$11,0 \pm 1,4$
<b>Болезни нервной системы</b>	$12,1 \pm 2,4$	$13,0 \pm 1,4$
<b>Болезни мочеполовой системы</b>	$48,0 \pm 3,5^*$	$16,0 \pm 0,1$
<b>Болезни эндокринной системы</b>	$23,6 \pm 2,4^*$	$10,1 \pm 0,2$
<b>Болезни крови и кроветворных органов</b>	$68,0 \pm 2,5^*$	$18,0 \pm 0,2$
<b>Новообразования</b>	$4,8 \pm 2,4^*$	$1,8 \pm 0,4$

Примечание: где \* -  $p \leq 0,05$  по сравнению с показателями женщин контрольной группы.

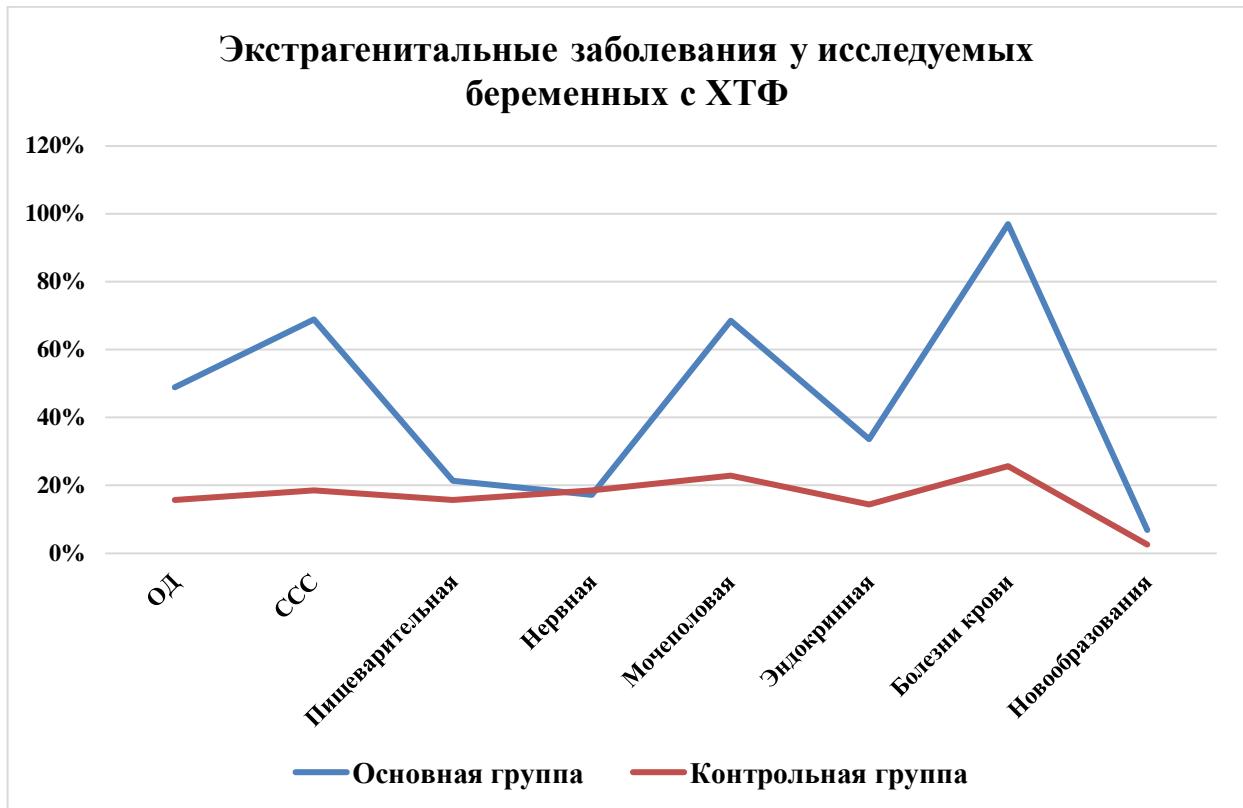


Рисунок 11 – Экстрагенитальные заболевания исследуемых женщин до лечения

При родоразрешении доношенный срок плода наблюдались у рожениц основной группы в 61,3%, недоношенный срок – в 38,7% случаях. Мертворождений и гибели новорожденного в раннем неонатальном периоде не наблюдалось.

Из данных нашего исследования наблюдается прямая корреляционная связь между акушерскими случаями околопотери и экстрагенитальной патологией, затяжное или тяжелое течение именно тех женщин, где в диагнозе несколько соматических болезней привело к случаям околопотери (Рис. 11, 12).

В тоже время их новорожденные родились недоношенными и с родовыми травмами, следствиями чего служит экстрагенитальная патология.

В тоже время, у беременных с ХТФ основной группы показанием для проведения объемной операции явились дисгормональные расстройства, кровотечения и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

По данным интервью, причиной развития миом матки у женщин основной группы явились частые прерывания предыдущих беременностей.

В тоже время, благодаря динамике профилактического наблюдения и активного ведения третьего периода родов врачам удалось снизить количество поздних послеродовых кровотечений, по сравнению с данными профильной базы.



Рисунок 12 – Частота выполненных органоуносящих операций в исследовании

На основании сделанных нами заключений следует, что при наличие критических ситуаций, в том числе возможных околопотерь, необходимо привлечение опытных специалистов и комиссионное решение проблем.

Разработкой программ оздоровления беременных должна заняться акушерско-гинекологическая служба с привлечением узких профильных специалистов, так как профилактика материнской заболеваемости служит профилактикой заболеваемости новорожденных и перинатальной смертности.

Введение в действие Приказа МЗ РК № 452 от 03.07.2012г и алгоритма обследования женщин фертильного возраста на уровне ПМСП, дало положительные сдвиги и улучшили ситуацию по выявлению и снижению количества женщин фертильного возраста с экстрагенитальными заболеваниями в отчетах региона.

Однако, на наш взгляд, в данный приказ необходимо ввести дополнение, в том числе в порядок мероприятий, а именно, включить обязательный осмотр в качестве скрининга консультацию отоларинголога женщинам, планирующим беременность.

На примере изучения структуры ЭГП у беременных контрольной группы нами выявлен спектр заболеваний, диагностированный у практически здоровых женщин фертильного возраста (табл. 28).

Среди них обращает на себя внимание частота болезней крови и кроветворных органов, которая значительно выше других нозологий [271, 272]. Анемический синдром – часто встречающаяся патология у беременных женщин, одним из причин является наследственная предрасположенность, снижение процесса образования эритропоэтина в почках, и вследствие промышленного прогресса появление экологических проблем, как выбросы автотранспорта, загазованность воздуха и потребление в недостаточном количестве витаминов и минералов с пищей.

Как в основной, так и в контрольной группах наблюдается некоторое повышение частоты заболеваний мочеполовой системы, исследователи в данном направлении выявили ряд причин, как вирусная нагрузка вследствие влияния ВПЧ, половых инфекций.

На интервью женщины не раскрывали полностью вопросы, касающиеся их интимных сторон, однако в вопросах контрацепции отмечали предпочтение (третья часть) женщин основной группы отдавали физиологическому методу.

Таблица 28 - Методы контрацепции у исследуемых пациенток

Показатель	Основная группа n=70		Контрольная группа n=230	
	абс.	%	абс.	%
<b>Не предохранялись</b>	12	17,1	19	8,3
<b>Физиологический метод</b>	24	34,3	39	16,9
<b>Барьерные методы</b>	17	24,3	153	66,5
<b>ВМК</b>	1	1,4	-	-
<b>Гормональные средства</b>	16	22,9*	19	8,3

Примечание: \* -  $p \leq 0,05$ , по сравнению с контрольной группой.

Из табл. 28 видно, что лишь третья часть женщин (24,3%) основной группы использовали барьерные методы контрацепции, и, к сожалению, большая часть (22,9%) отдавали предпочтение гормональным средствам контрацепции, нарушая физиологический гормональный фон и физиологическим методам контрацепции (чаще прерванный половой акт), повышали риск передачи половых инфекций, в том числе ВПЧ.

Считаем, что в данном вопросе также необходима информационная составляющая молодым парам для качественного планирования семьи, понимая, что вследствие медикаментозного лечения их во время беременности возможно токсическое поражение плода.

После комплексного лечения ХТФ и проведения разъяснительной работы с каждой беременной женщиной, в исследованиях, проведенных перед родами,

патологических отклонений практически не выявлено, за исключением некоторых случаев, описанных ранее у беременных основной группы.

Установлено снижение частоты болезней органов дыхания, как в контрольной, так и в основной группах, при этом исключена коронавирусная нагрузка на беременных, соответствующие показателям  $4,4\pm0,1$  и  $18,3\pm0,01$  соответственно ( $p\leq0,05$ ) (табл. 29).

Снижение частоты патологий органов пищеварения и эндокринной систем очевидно в обоих группах после лечебных и профилактических мероприятий (5,0 и 1,0 соответственно; 3,6 и 4,1 соответственно), однако последние показатели вошли в тройку патологических отклонений.

У наших исследуемых среди новообразований можно выделить миомы матки, злокачественных перерождений нет, а также эндокринная патология представлена ожирением и заболеваниями щитовидной железы, по последней необходимо уточнить, что Алматы является эндогенной зоной по йододефициту.

Таблица 29 - Структура ЭГП среди женщин сравниваемых групп в динамике (на момент перед родами)

Структура ЭГП	Количество женщин с ЭГП n=70	Количество женщин с ЭГП n=230
<b>Болезни органов дыхания</b>	$18,3\pm0,01^*$	$4,4\pm0,1$
<b>Болезни сердечно-сосудистой системы</b>	$16,2\pm3,3^*$	$8,0\pm1,4$
<b>Болезни органов пищеварения</b>	$5,0\pm2,4$	$1,0\pm1,0$
<b>Болезни нервной системы</b>	$6,1\pm2,4$	$6,0\pm1,4$
<b>Болезни мочеполовой системы</b>	$15,0\pm3,0^*$	$7,0\pm0,1$
<b>Болезни эндокринной системы</b>	$13,6\pm2,4^*$	$4,1\pm0,1$
<b>Болезни крови и кроветворных органов</b>	$44,0\pm2,5^*$	$9,0\pm0,2$
<b>Новообразования</b>	$3,0\pm2,0^*$	$1,0\pm0,1$

где \* -  $p\leq0,05$  по сравнению с показателями женщин контрольной группы.

Анализ наших исследований показал уровень состояния здоровья женщин fertильного возраста, диагностированный на уровне первичного звена и наличие ряда экстрагенитальных заболеваний у беременных, приводящих снижению функции иммунной системы.

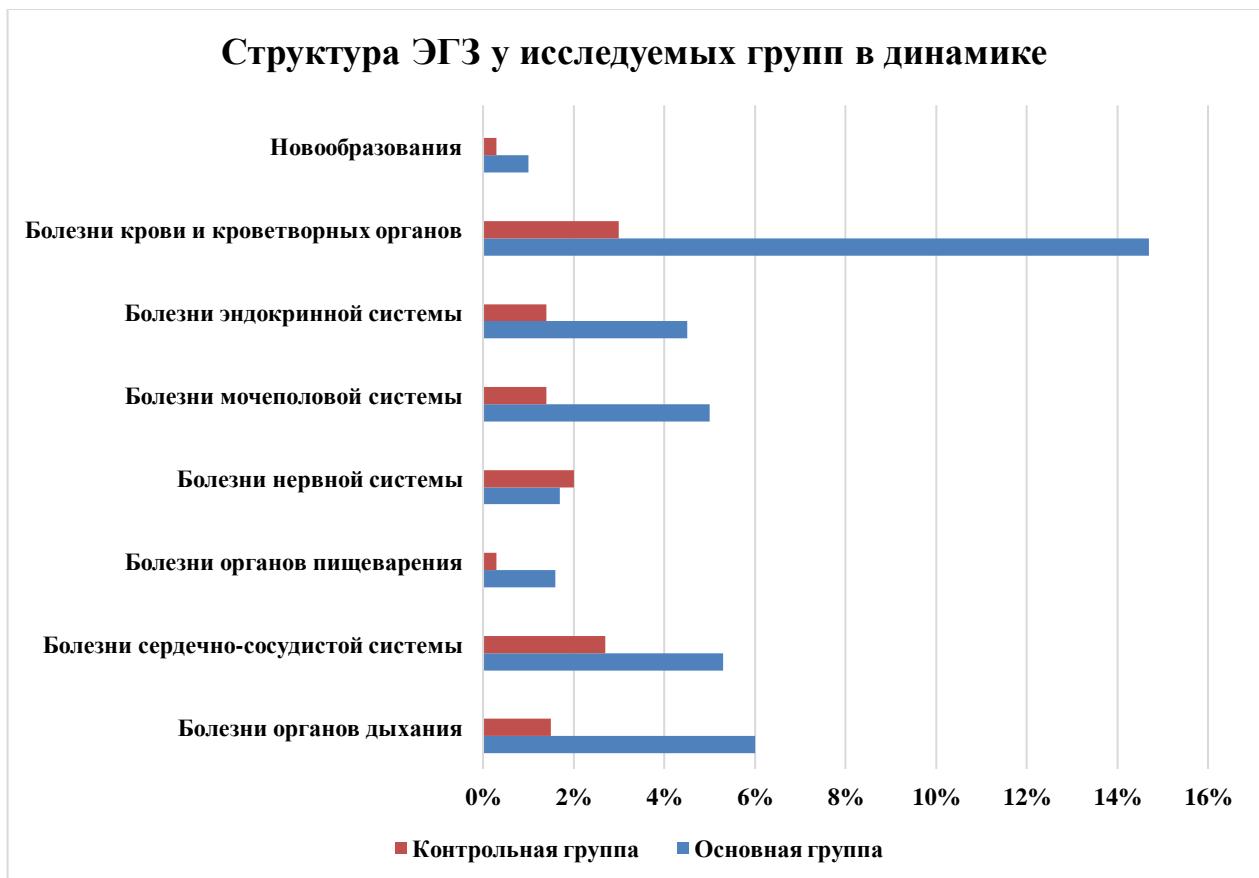


Рисунок 13 – Структура экстрагенитальных заболеваний у исследуемых женщин в динамике

Тенденция к увеличению количества ЭГЗ наблюдается среди болезней крови и кроветворных органов, а также мочеполовой системы не только у беременных основной группы, но и контрольной группы, по сравнению с первичным приемом ( $p \geq 0,05$ ) (Рис. 13).

Данные заболевания могут послужить фоном для развития осложнений в родовом и послеродовом периодах, составляя при этом до 38% в первичном осмотре. Следовательно, в вопросах прегравидарной подготовки беременных профилактика экстрагенитальных заболеваний и проспективная их диагностика остаются актуальными.

По истечении нашего исследования важным критерием явилось исследование репродуктивной функции беременных на предмет исхода беременности.

Ниже, в табл. 30 указано: беременность у пациенток с одинаковой частотой наблюдалась в обоих группах (100%). Двое родов в анамнезе встречались у женщин основной группы чаще, чем в контрольной группе ( $p \geq 0,05$ ), как и 3-4 родов, несмотря, что статистически результат недостоверный (17,1% против 10,4% контрольной группы).

Фактор, который является важным риском в анамнезе женщин основной группы, на наш взгляд - произведенные аборты, показатель которого достоверно выше, чем в контрольной группе (7,1% против 0,9% контрольной группы,  $p \geq 0,05$ ).

Таблица 30 - Особенности репродуктивной функции исследуемых женщин

Исходы беременности	Всего n=300			
	Основная группа n=70		Контрольная группа n=230	
	абс.	%	абс.	%
<b>Наличие беременности</b>	70	100	230	100
<b>Наличие родов (1 родов)</b>	42	60	140	60,9
<b>Наличие родов (2 родов)</b>	40	57,1*	58	25,2
<b>Наличие родов (3 родов)</b>	10	17,1	24	10,4
<b>Наличие родов (4 родов)</b>	2	2,9	8	3,5
<b>Многоплодная беременность</b>	2	2,9	3	0,2
<b>Наличие разрывов шейки матки в родах</b>	1	1,4	1	0,4
<b>Аборты</b>	5	7,1*	2	0,9
<b>Мертворождение</b>	-		-	

где \* - различия статистически значимы при  $p \leq 0,05$  по сравнению с показателями контрольной группы.

В рамках «Алгоритма прегравидарной подготовки женщин фертильного возраста с экстрагенитальной патологией, планирующих беременность» целесообразно расширить состав обязательного консилиума специалистов. Наряду с кардиологом, эндокринологом, гематологом и офтальмологом необходимо включить и оториноларинголога. При оценке соматического статуса женщин фертильного возраста и определении допустимости наступления беременности при наличии хронического тонзиллофарингита следует добиваться стойкой ремиссии заболевания. С этой целью рекомендуется проведение профилактического лечения и санации ротоглотки на этапе прегравидарной подготовки. Повторно посетив прегравидарный консилиум специалистов, необходимо получить положительное решение о возможной беременности и рекомендации специалистов.

Свои вкладом в совершенствование медицинской помощи беременным женщинам с хроническим тонзиллофарингитом видим в разработке клинического протокола диагностики и лечения хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, представленный в Приложении 2.

Включение в лечение дополнительных препаратов возможно, лишь после проведения клинического исследования.

Наши предложения по улучшению Классификатора болезней обоснован выводами наших результатов исследования и также представлен в указанном алгоритме мероприятий для медицинских работников как на уровне ПМСП, так и на уровне стационаров.

Известно, что одним из важными показателями развития страны являются материнская и младенческая смертность, умение предовратить их свидетельствует о состоятельности системы здравоохранения [146, С.93; 147, С.368].

Возможные причины, приводящие к летальности при беременности, должны быть решены на всех этапах организации медицинской помощи, поэтому этим вопросам отводится важное место в реализации государственной политики.

Зачастую причины лежат в репродуктивном здоровье самой женщины: наличие экстрагенитальных патологий, заболевания, недостигнутые состояний ремиссии, отсутствие экономических возможностей семей для проведения эффективных мер профилактики и неподдержания здорового образа жизни беременных.

На наш взгляд, помимо основных нарушений, встречающихся в соматической патологии, как анемии и нефропатии, заболевания ХТФ имеют важное значение, подавляющее не только специфический, но и неспецифический иммунитет будущей матери.

Драйвером экономического развития страны служит отсутствие или снижение материнской смертности, а последнее является маркером оказанной качественной медицинской помощи в стране.

Изучая ежегодные отчеты МЗ РК с 2019г., выявлено, что внедрена интегрированная модель оказания медицинской помощи с охватом 66,5% по РК, однако среди указанных дорожных карт не включены мероприятия по улучшению отоларингологической помощи беременным, не указан маршрут пациента и нет алгоритма оказания медицинской помощи беременным с ХТФ.

Доля беременных, взятых на учет до 12 недель, в 2019-2020 годах увеличилась с 85% до 87,2% и среди экстрагенитальных причин на первом месте отмечены болезни органов кровообращения, далее следуют органы дыхания, а остальные причины обобщены в пункте другие.

При анализе ситуации проблем оказания медицинской помощи выделены причины: *на уровне ПМСП* - низкое качество антенатального наблюдения, отсутствие индивидуального плана ведения беременности, неадекватная оценка акушерских осложнений, неполноценная диагностика и лечение беременных с ЭГЗ либо полипрограммия, отсутствие мультидисциплинарного подхода при ведении беременных с ЭГЗ и заблаговременной госпитализации, а также

позднее обращение пациентов ввиду неинформированности о тревожных признаках, госпитализация в тяжелом состоянии; *на уровне стационара*: отсутствие адекватного наблюдения за состоянием беременных, несвоевременная интерпретация результатов клинико-лабораторных исследований и рекомендации профильных специалистов, несоблюдение требований инфекционного контроля, дефекты в проведении оперативных родов.

Все вышеуказанные проблемы формируют претензии к системе здравоохранения, однако большая часть причин находится глубже – на наш взгляд в хронизации эндотоксикоза у беременных, отсутствие стрессоустойчивости у пациенток, снижение аддаптационных механизмов у беременных, неинформирование последними по вопросам планирования семьи, несоблюдение здорового образа жизни. Для решения вопросов материнской реабилитации нужен комплексный подход, и с участием медицинских психологов необходимо повысить осведомленность населения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование посвящено изучению клинико-иммунологических особенностей хронического тонзиллофарингита у беременных женщин, а также разработке персонализированного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

Актуальность темы обусловлена высокой распространенностью хронических воспалительных заболеваний ротовой полости среди беременных, их возможным влиянием на течение гестационного процесса, состояние плаценты и плода, а также рисками развития эндотоксикоза и экстрагенитальных осложнений.

В рамках диссертационной работы были изучены основные клинические формы ХТФ у беременных, определена их частота, проанализированы микробиологические, иммунологические и гистологические характеристики, выявлены особенности патогенеза, диагностированы состояния иммунной дисфункции и предложен эффективный комплекс лечебно-диагностических мероприятий. Полученные результаты позволяют рассматривать хронический тонзиллофарингит как значимое экстрагенитальное заболевание, способное оказывать системное воздействие на организм беременной и формировать неблагоприятный исход беременности, требующее четкой клинической классификации, своевременной диагностики и адекватной терапии.

Проведённое исследование посвящено комплексному анализу клинических, иммунологических и микробиологических характеристик хронического тонзиллофарингита (ХТФ) у беременных женщин. На основании эмпирических данных разработана структурированная клинико-лабораторная модель заболевания, уточнены патогенетические механизмы его развития, выделены ключевые диагностические маркеры и обоснованы дифференцированные подходы к терапии с учётом состояния системного и местного иммунитета, а также потенциального риска неблагоприятного влияния на течение гестационного процесса и развитие плода. Установлено, что с учётом клинико-эпидемиологических особенностей хронического тонзиллофарингита у беременных женщин целесообразным представляется дополнительное выделение клинико-анамнестических вариантов течения - с рецидивами ангин (условно ангинозной формы) и без них (безангинной формы), что позволяет более точно оценивать риск осложнений и характер иммунных нарушений. Несмотря на отсутствие официального закрепления в существующих классификациях, в рамках данного исследования обосновано практическое значение разграничения ХТФ на ангинозную и безангинную формы на основе клинико-анамнестических данных. Последняя характеризуется стёртой симптоматикой, наличием хронической интоксикации, дискомфортом в глотке, образованием лакунарных пробок с фетидным запахом и нарушениями функции различных систем организма. Данная форма диагностирована у 82% обследованных беременных, что подтверждается сопоставимыми результатами других отечественных исследований. Анализ данных фарингоскопии, клинико-лабораторных и микробиологических

исследований подтвердил высокую распространённость безангинной формы ХТФ среди пациенток основной группы (76%). Своевременно проведенная санация ротоглотки способствовала предотвращению осложнённого течения заболевания, включая паратонзиллярные абсцессы. Установлено, что вялотекущее течение безангинной формы препятствует раннему выявлению заболевания, способствуя отсроченному обращению за медицинской помощью, несмотря на наличие системных жалоб: субфебрилитет, кардалгии, артралгии и астенический синдром. Имеются доказательства значимости безангинной формы ХТФ как патологического состояния, требующего своевременной верификации и терапевтического вмешательства. В ряде наблюдений зафиксировано снижение уровня активных Т-лимфоцитов и фагоцитарной функции нейтрофилов, обусловливающее персистенцию патогенной микрофлоры, ослабление клеточного иммунного ответа и незавершённость фагоцитоза. Сравнительный анализ гематологических показателей в исследуемых группах продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий по уровням лейкоцитов ( $8,6 \pm 2,3$  и  $8,7 \pm 0,3$  г/л), СОЭ ( $16,5 \pm 0,7$  и  $15,1 \pm 0,6$  мм/ч), а также сдвигу лейкоцитарной формулы ( $p > 0,05$ ). Однако после курса терапии отмечено достоверное снижение количества лейкоцитов на 26,3% ( $p < 0,05$ ), при этом в I триместре беременности уровень лейкоцитоза превышал физиологическую норму на 10,9% ( $p < 0,01$ ). Микробиологическое исследование лакун небных миндалин и слизистой ротоглотки позволило выявить патогенную микрофлору у 62 (20,6%) беременных, преимущественно с безангинной формой ХТФ. В 89% случаев микробиота ротоглотки у беременных с ХТФ была представлена полимикробными ассоциациями микроорганизмов. У 42 пациенток контрольной группы, а также у одной беременной из основной группы с ХТФ, выявлена нормальная микрофлора. В остальных наблюдениях регистрировалась условно-патогенная микрофлора в незначительных концентрациях, не представляющих клинической угрозы. Наиболее часто идентифицируемыми патогенами являлись *Staphylococcus aureus* (35,7%), *Streptococcus viridans* (22,9%), *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus saprophyticus* (по 11,4%), *Streptococcus pneumoniae* (5,7%). Полученные данные указывают на значимую роль указанных микроорганизмов у 66% беременных с ХТФ. Установлено, что частое бесконтрольное применение антибактериальных препаратов до беременности способствовало подавлению нормобиоты и формированию устойчивых форм микрофлоры, обуславливающих хронизацию инфекционного процесса. В проведённом исследовании наиболее часто выявляемым патогеном являлся *Staphylococcus aureus*, обнаруженный у 25 (35,7%) беременных основной группы. При этом его частота была значительно выше у пациенток с безангинной формой ХТФ (35,7%) по сравнению с ангинозной формой (18,9%), что указывает на наличие повышенного инфекционного риска и потенциала осложнённого течения заболевания именно у беременных с безангинной формой ХТФ, несмотря на её малосимптомное клиническое проявление. Заслуживает внимания тот факт, что у 66% беременных с хроническим тонзиллофарингитом основной группы был выявлен полимикробный спектр возбудителей, представленный *Staphylococcus*

*aureus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Установлено, что указанные микроорганизмы обладают выраженным инфекционно-воспалительным потенциалом и играют ключевую этиопатогенетическую роль в формировании персистирующего воспалительного процесса ротоглотки, с последующим системным иммунологическим откликом. Полученные данные микробиологических и иммунологических исследований подтверждают их значимость в развитии ХТФ и обуславливают необходимость этиотропного подхода в лечебной тактике у данной категории пациенток. Иммунологические исследования выявили повышение уровня активированных Т-лимфоцитов при лёгком течении и снижение фагоцитарной активности при средней степени тяжести заболевания. Одновременно зафиксировано повышение концентрации провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6,  $\alpha$ -ФНО,  $\gamma$ -интерферон) в плазме крови и слюне. У отдельных пациенток отмечено угнетение цитокинового ответа, что свидетельствует о дисрегуляции иммунной системы в фазе обострения ХТФ и развитии эндотоксикоза. Декомпенсация иммунологической функции небных миндалин установлена как при компенсированной, так и при декомпенсированной форме заболевания, что обосновывает включение стадии компенсации в клиническую классификацию ХТФ. Установлена статистически значимая корреляция между уровнем микробной обсеменённости, иммунным статусом, возрастом пациенток и результатами оторинофарингоскопии, микроскопии, цитологии и лабораторного мониторинга. Клинически значимые ассоциации ХТФ с патологиями мочевыделительной системы подтверждены данными биохимического анализа, в частности повышением концентрации белка в крови у 3% пациенток основной группы, что расценивается как проявление системного воспалительного процесса. Угроза прерывания беременности диагностирована у 9 женщин основной группы и 2 - контрольной, при этом верифицировано более раннее наступление осложнений при наличии ХТФ ( $6,2 \pm 0,6$  нед против  $8,9 \pm 1,8$  нед;  $p < 0,05$ ). В анамнезе невынашивание беременности выявлено у 2 (2,8%) женщин основной группы и 1 (1,4%) - контрольной. Гистологическое исследование плацентарной ткани у родивших женщин, обследованных в рамках настоящего исследования и диагностированных с хроническим тонзиллофарингитом и признаками эндотоксикоза, выявило очаговые серозно-гнойные воспалительные повреждения плаценты, децидуита, мембраниита. Полученные данные указывают на прямое инфицирующее воздействие ротоглоточной микрофлоры на структуры фетоплацентарного комплекса.

Проведённая оценка эффективности комплексной терапии, включающей аппаратное промывание лакун небных миндалин в сочетании с иммунокорригирующим воздействием, показала достоверное снижение показателей эндотоксикоза и восстановление параметров иммунного гомеостаза. Наибольшая терапевтическая эффективность зафиксирована у беременных с лёгкой степенью эндотоксикоза, что проявлялось в виде быстрой нормализации клинико-лабораторных показателей и положительной динамики

субъективных жалоб. У пациенток со средней степенью тяжести патологического процесса сохранялись отклонения в показателях лабораторно-диагностического мониторинга до 7 суток, что может рассматриваться как признак замедленного восстановления и менее благоприятного прогностического потенциала. Одновременно подтверждена высокая клиническая эффективность традиционного патогенетически обоснованного метода - аппаратного промывания лакун небных миндалин с применением щадящих антисептических растворов и длительностью курса до 10 суток, обеспечивающего стойкий противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект.

С учётом отсутствия в Международной классификации болезней (МКБ-10) отдельной нозологической единицы «хронический тонзиллофарингит», результаты настоящего исследования позволяют обоснованно предложить её включение. Диагностические и клинические характеристики ХТФ у беременных женщин соответствуют критериям самостоятельной экстрагенитальной патологии. У 68 (22,6%) обследованных пациенток диагностирован ХТФ с признаками декомпенсации иммунной функции небных миндалин и сопутствующими органическими нарушениями (преимущественно безангинной формы). У 232 (77,3%) заболевание протекало в компенсированной форме (в том числе ангинозной и безангинной), без выраженной системной реакции. Верификацией декомпенсации служили гистологические данные срезов плаценты, демонстрирующие наличие децидуита, мембранита и других воспалительных изменений.

Отдалённые результаты терапии были проанализированы на основе частоты рецидивов заболевания в предродовом периоде. У всех пациенток основной группы ( $n = 70$ ; 100%) и у 32 (14%) женщин из группы условно здоровых беременных отмечались клинические проявления рецидива ХТФ, что подтверждено записями в акушерской документации.

В то же время применение комплексной терапии в период обострения позволило достичь значительного снижения частоты рецидивов: повторное обострение ХТФ зафиксировано лишь у 4 пациенток (3,9%) основной группы ( $p < 0,01$ ). Следует отметить, что в указанных случаях в анамнезе имелись другие экстрагенитальные заболевания, что требует отдельного патогенетического анализа.  
В рамках настоящего исследования был разработан и апробирован алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, направленных на идентификацию возбудителя ХТФ, оценку степени активации местного и системного иммунного ответа, а также подтверждение роли эндотоксикоза в патогенезе заболевания у беременных. Особое внимание уделено оценке потенциальных рисков для плода и матери, что позволяет применять персонализированный подход к ведению данной группы пациенток.

Таким образом, результаты проведённого исследования свидетельствуют о системном характере ХТФ у беременных женщин и его значимом влиянии на течение беременности. Полученные данные обосновывают необходимость разработки стандартов ранней диагностики, комплексного подхода к терапии и

ведения данной категории пациенток в условиях междисциплинарного взаимодействия.

### **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 выраженную эндогенную интоксикацию. 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 серозногнойных 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+ и CD4+ клеток, повышение провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6,  $\alpha$ -ФНО, IFN- $\gamma$ ), устойчивая персистенция патогенной микрофлоры ротовоглотки 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 ротовоглотки, применение иммунотропных 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 аprobирован 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.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрение клинического протокола «Хронический тонзиллофарингит у беременных» на уровне ПМСП и Женских консультаций, ЛОР и гинекологических стационаров.
2. Беременным женщинам с хроническим тонзиллофарингитом (в особенности безангинного варианта) в период гестации необходимо проводить углублённое клиническое наблюдение, учитывая низкую специфичность симптомов и высокий риск латентного течения воспалительного процесса с потенциальным неблагоприятным воздействием на фетоплацентарный комплекс.
3. В алгоритм комплексной диагностики ХТФ у беременных следует включать расширенные микробиологические исследования содержимого ротоглотки, включая забор материала из лакун небных миндалин и задней стенки глотки. Это позволяет объективизировать спектр патогенной микробиоты, ассоциированной с развитием акушерских и перинатальных осложнений.
4. В связи с установленной корреляцией между ХТФ и фетоплацентарной недостаточностью, гистоморфологическое исследование плаценты должно быть обязательным этапом диагностического алгоритма при ведении беременных с хроническим воспалением ротоглотки.
5. Иммунотерапевтические вмешательства, направленные на стимуляцию фагоцитарной активности и нормализацию цитокинового профиля, должны стать составной частью комплексного лечения беременных с ХТФ, при условии их безопасности для матери и плода.
6. Оптимизация лечебной стратегии должна основываться на результатах интегративной диагностики, включающей клинико-лабораторные, иммунологические и микробиологические показатели. Такой подход позволяет минимизировать необходимость системной антибиотикотерапии и снижает медикаментозную нагрузку на беременную.
7. На этапе прегравидарной подготовки рекомендуется проведение санации ротоглотки как у женщин, так и у их партнёров, с целью предупреждения рецидивов ХТФ и снижения вероятности осложнённого течения беременности.
8. При клиническом наблюдении за беременными с подозрением на ХТФ необходимо включать регулярный мониторинг маркеров эндотоксикоза (включая биохимические и иммунологические параметры), обладающих высокой прогностической значимостью.
9. Оценка эффективности проводимой терапии ХТФ должна осуществляться на основании динамики лабораторно-инструментальных показателей, включая микробиологический посев, цитологический и гистологический анализ, что обеспечивает обоснованную коррекцию лечебной тактики.

При формулировке диагноза хронического тонзиллофарингита у беременных следует опираться на комплекс следующих диагностических критериев:

- эпидемиологические данные (наличие контакта с пациентами, страдающими ХТФ);
- анамнестические указания на рецидивирующие ангины;
- клинические проявления (интоксикационный синдром, поражение ротоглотки, гиперплазия лимфоидной ткани);
- изменения в показателях общего анализа крови, характеризующиеся лейкоцитозом, нейтрофилезом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево и ускорением СОЭ;
- результаты микробиологического исследования мазков из лакун небных миндалин и слизистой ротоглотки;
- данные обследования на наличие инфекций вирусной этиологии;
- показатели цитокинового профиля и нарушения цитокинового баланса в биологических жидкостях;
- биохимические маркеры, свидетельствующие о системной воспалительной реакции;
- гистоморфологические изменения в плаценте, свидетельствующие о декомпенсации иммунной функции.

Полученные данные подтверждают обоснованность применения предложенного диагностико-лечебного алгоритма при различных формах ХТФ у беременных женщин. Его внедрение в клиническую практику способствует снижению частоты осложненного течения беременности и улучшению перинатальных исходов. Эффективность реализуемой консервативной терапии подлежит объективной оценке с применением расширенного спектра лабораторно-диагностических методов, что обеспечивает персонализацию лечебного подхода и повышение качества специализированной медицинской помощи беременным с ХТФ.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Мустафина М. Д. Оценка репродуктивного здоровья женщин в Казахстане // Вестник КазНМУ. — 2013. — № 4(1). — С. 272.
- 2 Концепция развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.zakon.kz/obshestvo/6377511-v-kazakhstane-utverdili-kontsepsiya-razvitiya-zdravookhraneniya-do-2026-goda.html> (дата обращения: 30.03.2025).
- 3 Показатель материнской смертности в РК [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://ortcom.kz/ru/novosti/1740487057> (дата обращения: 30.03.2025).
- 4 Рябова М., Шумилова Н., Пестакова Л. Беременность и хронический тонзиллит // Врач. — 2017. — № 11. — С. 47–49. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-hronicheskiy-tonzillit> (дата обращения: 30.03.2025).
- 5 Плужников М.С., Лавренов Г.В., Никитин К.А. *Ангина и хронический тонзиллит*. — СПб.: Диалог, 2002. — 154с.
- 6 Плужников М.С., Левин М.Я., Атнашева Р.Р. *Гуморальное аутоиммунные реакции при хроническом декомпенсированном тонзиллите в сочетании с разными формами фарингитов*. — СПб., 2003. — 354 с.
- 7 Bussi M., Carlevato M.T., Panizzut B., et al. Are recurrent and chronic tonsillitis different entities? An immunological study with specific markers of inflammatory stages // Acta Otolaryngol. Suppl. — 1996. — Vol. 523. — P. 112–114.
- 8 McNabb P., Tomasi T. Infectious and inflammatory disorders of tonsils: Principles and Practical Pathways. — New York: Thieme, 2000. — P. 969–991.
- 9 Антипина Н.Н., Кузнецова М.Н., Тарабенкова Н.С. Роль хронического тонзиллита в формировании патологии репродуктивной системы в период полового созревания // Акушерство и гинекология. — 1983. — № 7. — С. 40–42.
- 10 Арифов С.С., Иногамов А.А. Состояние вегетативной нервной системы у больных хроническим тонзиллитом // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. — 2002. — № 5. — С. 55–59.
- 11 Плужников М.С., Лавренова Г.В., Левин М.Я., Назаров П.Г., Никитин К.А. Хронический тонзиллит. Клиника и иммунологические аспекты. — СПб.: Диалог, 2005. — 222 с. — ISBN 5-8469-0028-3.
- 12 Тулеутаева С.А., Ногаева М.Г., Амирова Л.Б. Хронический тонзиллит и беременность // Медицинский журнал. — 2015. — №10(160). — С.89–92.
- 13 Долина И.В. Определение тактики ведения беременных с хроническим тонзиллитом в зависимости от микробной флоры // Медицинский журнал. — 2016. — №2. — С.69–72.
- 14 Станова С.К. Хронический тонзиллит при беременности // *Репродуктивная медицина*. — 2019. — № 1(38). — С.44-47
- 15 Брико Н.И. Болезни, вызываемые стрептококками группы А в начале XXI века: проблемы и перспективы профилактики // Вестник РАМН. — 2001. — № 2. — С.3-6. — ISSN 0869-6047.

- 16 Боровкова Т.С., Гребенщикова Л.А., Линьков В.И. Реабилитация больных хроническим тонзиллитом // Российская оториноларингология. – 2003. – № 2. – С. 162-164. – ISSN 1810-6047.
- 17 Говорун М.И., Горохов А.А., Паневин П.А. К механизму распространения инфекционного агента из миндалин при хроническом тонзиллите // Российская оториноларингология. – 2006. – № 4. – С. 22–23. – ISSN 1810-4800.
- 18 Назаров П.Г. Воспаление: локальные и системные механизмы защиты слизистых оболочек // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – № 2 (26). – С. 39–41.
- 19 Пальчун В.Т., Сагалович Б.М. Роль и место учения об очаговой инфекции в патогенезе и современных подходах к лечебной тактике при хроническом тонзиллите // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 5. – С.5-12.
- 20 Гаджимирзаев Г.А. О некоторых дискуссионных вопросах по проблеме хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6. – С. 140–144. – ISSN 1810-4800.
- 21 Морозова С.В. Иммуномодулирующая терапия при хроническом тонзиллите // Лечащий врач. – 2002. – № 11. – С. 52–53.
- 22 Деменков В.Р., Напрасников С.Н. К вопросу о классификации хронического тонзиллита // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2003. – № 5. – С. 43. – ISSN 0044-4650.
- 23 Дмитриева И.А. Клинико-иммуноморфологическая оценка эффективности лечения хронического тонзиллита антисептическими препаратами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 20 с.
- 24 Дергачев В.С. Классификация хронического тонзиллита. Дифференциированная терапия // Российская оториноларингология. – Приложение. – 2008. – С. 21–26. – ISSN 1810-4800.
- 25 Извин А.И. Генетические аспекты хронического тонзиллита // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. – № 2. – С. 90–92.
- 26 Кищук В.В., Шматко В.И., Купчик О.Л. Локальный клинико-морфологический статус при воспалительных заболеваниях носовой и ротовой частей глотки // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2000. – № 2. – С. 5–8. – ISSN 0044-4650.
- 27 Отвагин И.В., Соколов Н.С. Современные аспекты диагностики инфекций, вызванных стрептококками группы А // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т.13, № 3. – С.223-230
- 28 Abe K., et al. Clinical and immunohistochemical study of immunoglobulin A nephropathy (IgAN) before and after tonsillectomy // Acta Otolaryngol Suppl. – 2004. – № 555. – Р. 20–24. – ISSN 0365-5237.
- 29 Kuki K., et al. Immunity of tonsil and IgA nephropathy: relationship between IgA nephropathy and tonsillitis // Acta Otolaryngol Suppl. – 2004. – Vol. 555. – Р. 6–9. – ISSN 0365-5237.

- 30 Y.Hiki et al. IgA nephropathy and tonsils-an approach from the structure of IgA 1 produced by tonsillar lymphocytes // Acta Otolaryngol Suppl.- 2004.- N.555.- P.28-31.- ISSN 0365-5237.
- 31 Ткаченко В.Н. Преимущество классификации хронического тонзиллита Л.А. Луковского в сравнении с классификацией И.Б. Солдатова // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2003. – № 5. – С. 61–65. – ISSN 0044-4650.
- 32 Сквирская А.А. К вопросу о классификации хронического тонзиллита / А.А.Сквирская, В.В.Березшок, В.С.Зайцев // Журн.ушн.нос. и горл.бол.- 2003.- №3.- С.44-46.- ISSN 0044-4650.
- 33 Лучихин Л.А., Полякова Т.С. Возможности снижения антибиотического прессинга в ЛОР-практике с использованием иммуномодуляторов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 5. – С. 49–51. – ISSN 0042-4668.
- 34 Лукань Н.В., Самбулов В.И., Фетисова Е.В. Консервативное лечение различных форм хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. Приложение. – СПб., 2010. – № 1. – С. 288–291. – ISSN 1810-4800.
- 35 Монаенков А.М. Патогенетические основы тонзилогенных поражений сердца. – М.: Медицина, 1979. – 231 с.
- 36 Мышенцева С.Е., Барышевская Л.А., Тарасова Н.В. Хронический тонзиллит как причина невынашивания беременности // Российская оториноларингология. – 2006. – № 2 (21). – С. 57–60.
- 37 Пешев С.Л. Регионарная гемодинамика и эндотоксикоз при хроническом тонзиллите у беременных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саранск, 2010. – 20 с.
- 38 Кулапина О.И. Реологические свойства крови и проницаемость мембран у больных ангинами и паратонзиллитами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2002. – 25 с.
- 39 Хмельницкая Н.М., Ланцов А.А. Клинико-морфологическая оценка функционального состояния небных миндалин при клинических проявлениях хронического тонзиллита // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 35–39. – ISSN 0042-4668.
- 40 Морозова С.В. Оценка эффективности местной иммунотерапии в лечении хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. – 2010. – № 6. – С. 113–115.
- 41 Овчинников А.Ю., Славский А.Н., Фетисов И.С. Хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 7. – С. 31–36.
- 42 Пальчун В.Т., Лучихин Л.А., Крюков А.И. Воспалительные заболевания глотки // В: Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 288 с. – ISBN 978-5-9704-0493-5.
- 43 Портенко Е.Г., Портенко Г.М., Шматов Г.П. Способ дифференциальной диагностики компенсированной и декомпенсированной форм хронического тонзиллита // Российская оториноларингология. – 2005. – №

6. – С. 12–15. – ISSN 1810-4800.

44 Гофман В.Р., Смирнов В.С. Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов // Иммунодефицитные состояния / под ред. В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлина. – СПб.: Фолиант, 2000. – 568 с.

45 Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей / В.П.Быкова // Рос.ринол.- 1999.- С.5-9.- ISSN 0869-5474.

46 Гогурчунов М-Р.И. Микрофлора содержимого лакун миндалин и ее антибиотикочувствительность у больных хроническим компенсированным тонзиллитом с атопией / М-Р.И.Гогурчунов, Г.А.Гаджимирзаев, Э.Г.Гамзатова // Вестн.оторинолар. Приложение.- 2006.- №5.- С.293-294.- ISSN 0042-4668.

47 Бобров В.М. Экстренная помощь при паратонзиллитах // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2000. – № 4. – С. 75–79.

48 Таукелева С.А.Паратонзиллит / С.А.Таукелева.- Алматы, 1997.-98с.- ISBN 5-7667-4183-9.

49 Преображенский Б.С. Клиническая классификация хронического тонзилита и сопряженные с ним другие заболевания // Вестник оториноларингологии. – 1964. – № 5. – С. 7–18.

50 Пигаревский В.Е. Лизосомально-катионный тест: Метод. рекомендации / В.Е.Пигаревский. - М., 1979.- 29с.

51 Рязанцев С.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов / С.В.Рязанцев, Н.М.Хмельницкая, Е.В.Тырнова // Вестн.оторинолар.-2000.- №3.- С.60-63.- ISSN 0042-4668.

52 Извин А.И. Клинико-эпидемологические и иммуноморфологические параллели хронического тонзиллита и паратонзиллярного абсцесса / А.И.Извин // Рос.оторинолар. - 2003. -№2.- С. 164-167.- ISSN 1810-4800.

53 Пальчун В.Т. Господарь М.А., Колокольчикова Е.Г., Пальцын А.А., Полякова Т.С., Червонская Н.В., Константинова Н.Б. Морфологическое радиоавтографическое исследование небных миндалин при хроническом тонзиллите и у здорового человека // Вестн.оторинолар.- 2006.- №2 С.4-7.- ISSN 0042-4668.

54 Гофман В.Р., Черныш А.В., Шевченко Ю.Л. Клиническая иммунология хронического тонзиллита. – СПб.: Наука, 1998.- 133с.-ISBN 5-02-026066-5.

55 Таукелева С.А. Иммуномодулирующее влияние лазерного излучения разных спектров на кровь больных хроническим тонзиллитом / С.А.Таукелева, А.Т.Нукутов, Р.Н.Есенгалиева // Новости оторинолар. и логопатол.- 1997.- №2.- С.72.

56 Мельников О.Ф., Лакиза С.А. Иммуноактивные пептиды в нёбных миндалинах у больных хроническим тонзиллитом и их роль в защитных реакциях/ О.Ф.Мельников// Журн.ушн.нос. и горл.бол.- 1996.-№2.- С.88-92.- ISSN 0044-4650.

57 Оториноларингология: учебник / под ред. И.Б.Солдатова и В.Р.Гофмана.- СПб.: Элби; ВМедА, 2000.- 472с.- ISBN 5-7733-0033-8.

58 Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В.Меньшиков, Л.Н.Делекторская, Р.П.Золотницкая и др. // Под ред. В.В.Меньшикова.- М.: Медицина.- 1987.- 368с.

59 Плужников М.С., Панова Н.В., Левин М.Я., Лавренова Г.В., Афанасьева И.А. Фарингит (клинико-морфологические аспекты и криохирургия) / под ред. М.С. Плужникова – СПб.: Диалог, 2006. – 120 с.

60 Горышнина Е.Н., Чага О.Ю., Сравнительная гистология тканей внутренней среды с основами иммунологии. - Л. издат ЛГУ. - 1990. - с.318

61 Brandzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know / P.Brandzaeg // Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol. 2003.- Vol.67, suppl. 1.- P.69-76.- ISSN 0165-5876.

62 Андамова О.В. Применение озоно-ультразвукового метода в лечении хронического тонзиллита / О.В.Андамова, М.А Рымшина, В.В.Педдер // Новости оторинолар. и логопатол.- 2001.- №2.- С. 108-109.

63 Антушева И.А., Науменко Н.Н., Рязанцев С.В. Опыт применения левофлоксацина в оториноларингологии // Российская оториноларингология. – 2003. - № 3. – С. 207-210

64 Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Хафизова Ф.А. Иммунокорректоры в комплексном лечении паратонзиллита // Вестник оториноларингологии. – 1999. - № 2. – С. 42-45

65 Быкова В.П., Сатдыкова Г.П. Морффункциональная организация лимфоэпителиальных органов глотки человека // Известия НАН РК. Серия биологическая. – 2002. – № 4. – С. 463–471.

66 Хафизова Ф.А. Микробный пейзаж небных миндалин при остром и хроническом воспалении // Материалы XVIII съезда оториноларингологов России. – 2011. – Т. 2. – С. 496-499

67 Черныш А.В., Гофман В.Р. Морффункциональная характеристика небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1997. - № 4. – С. 58

68 Шадыев Х.Д., Экимова Г.М. Консервативное лечение хронического тонзиллита у детей // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1996. - № 3. – С. 13-14

69 Ebenfelt A., Ivarsson M. Neutrophil migration in tonsils // J.Anat. – 2001. - № 198. – Р. 497-500

70 Графская Н.А. Коррекция микробного дисбаланса глотки при хронических фарингитах // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2002. - № 1. – С. 6-8

71 Пигаревский В.Е. Новое в клинико-морфологической оценке функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов // Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов. – Л., 1988. – С. 3-11

72 Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врачей / Под ред. В.А. Яковлева. – СПб.: Гиппократ, 1995. – С.137-139. – ISBN 5-8232-0129-X.

- 73 Малахова М.Л. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. – 1995. – № 2. – С. 61–64.
- 74 Филатов В.Ф., Дикий И.Л., Яковенко В.Д. Некоторые закономерности соотношения дефицита барьерной функции миндалин и системного иммунитета при хроническом тонзиллите // Вестник оториноларингологии. – 1987. – № 3. – С. 61–63. – ISSN 0042-4668.
- 75 Цветков Э.А., Науменко Н.Н. Лимфоэпителиальное глоточное кольцо в иммунной системе организма // Российская оториноларингология. – 2003. – № 3. – С. 7–14. – ISSN 1810-4800.
- 76 Пальчун В.Т., Кунельская Н.Л., Артемьев М.Е., Карабак В.И., Огородников Д.С. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 5. – С. 4–8. – ISSN 0042-4668.
- 77 Кищук В.В. Исследование связи между состоянием лимфоглоточного кольца и развитием патологии в организме / В.В.Кищук // Журн.ушн.нос. и горл.бол.- 2001.- №1.- С.47-49.- ISSN 0044-4650.
- 78 Клинико-иммунологический симптомокомплекс после тонзиллэктомии / Д.И.Заболотный, О.Ф.Мельшков, В.Н.Верес, В.В.Кищук // Журн.ушн.нос. и горл.бол.- 2000.- №1.- С.39-42.- ISSN 0044-4650.
- 79 Коркмазов М.Ю. Хронические тонзиллиты и анализ физических методов воздействия / М.Ю.Коркмазов // Вестн.оторинолар.- 2006.- №5.-С.299-230.- ISSN 0042-4668.
- 80 Косенко В.А. Материалы к изучению «признаков состояния» у стрептококков и стафилококков, выделенных при некоторых ЛОР-заболеваниях / В.А.Косенко // Автореф.дис.канд.биол.наук.- Л., 1973.-20с.
- 81 Ланцов А.А. Особенности клиники хронического тонзиллита у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.А.Ланцов, Н.М.Хмельницкая, В.В.Власов // Новости оторинолар. и логопатол.-1997.-№4.-С. 16-21.
- 82 Нефрология: Руководство для врачей / под ред. И.Е.Тареевой.-М.: Медицина, 2000.- 20-е изд., перераб. и доп.- 688с.- ISBN 5-22504195-7.
- 83 Бала М.А, Корабельников С.В., Таранцева Е.А., И.С. Особенности ангины стрептококковой этиологии в условиях промышленного центра // Врачебное дело.- 1991.- №3.- С.90-91.-ISSN 0049-6804.
- 84 Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Колокольчикова Е.Г., Господарь М.А., Константинова Н.Б. Оценка функциональной и пролиферативной активности клеток микрососудов небных миндалин в норме и при различных вариантах патологии // Вестн.оторинолар.- 2006.- №5.-С.304-305.- ISSN 0042-4668.
- 85 Пальчун В.Т. Наблюдения и опыт по диагностике и лечению некоторых оториноларингологических больных // Вестн.оторинолар.- 2006.- №5.- С. 18-22.- ISSN 0042-4668.
- 86 Покровский В.И. Стрептококки и стрептококкозы / В.И.Покровский, Н.И.Брико, Л.А.Ряпис.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.-544с.- ISBN 5-9704-0183-8.

- 87 Попов Е.Л. Новые возможности в диагностике состояния иммунологической активности небных миндалин / Е.Л.Попов, В.А.Косенко // 6 съезд оторинолар. РСФСР: Тез. докл.- Оренбург, 1990.- С. 187-189.
- 88 Преображенский Б.С., Попова Г.Н. Ангина, хронический тонзиллит и сопряженные с ним заболевания. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.
- 89 Солдатов И.Б. Хронический тонзиллит и другие очаги инфекции верхних дыхательных путей / И.Б. Солдатов // Тр.VII съезда оториноларингологов СССР.- М., 1975.- С.60-65.
- 90 Соловьянова Е.Н., Филина Л.В., Боровков Н.Н. Хронический гломерулонефрит: учебное пособие.- Н.Новгород: издат. Нижегородской гос.мед.акад, 2003.- 88с.- ISBN 5-7032-0482-8.
- 91 Костюкова С.Б. Секреторные иммуноглобулины верхних дыхательных путей // Современные проблемы оториноларингологии и логопатологии: материалы конф.молодых ученых. – СПб., 1995. – С. 77-78.
- 92 Пухлин Б.М. и др. Иммунологические методы диагностики в клинической практике // Сов.мед. – 1990. - № 9. – С. 115-118
- 93 Stevenson D.K., Wong R.J., Aghaeepour N. и др. Towards personalized medicine in maternal and child health: integrating biologic and social determinants // Pediatric Research. – 2021. – Vol. 89, №2. – P.252-255
- 94 Абрамченко В.В. Беременность и роды высокого риска /В.В.Абрамченко. М.: МИА, 2004. - 400 с.
- 95 Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность /М.А. Репина. СПб.: Издательский дом СПб МАЛО, 2005. - 208 с.
- 96 Bertorelli G., Bocchino V., Zhou X. Dendritic cell number is related to IL-4 expression in the airways of atopic asthmatic subjects // Allergy. – 2000. – Vol. 25, No. 5. – P. 449–454. – ISSN 0105-4538.
- 97 Wolfensberger M Evidence based indications for tonsillectomy / M.Wolfensberger, M.T.Mund // Ther Umsch.- 2004.- Vol.61.- N.5.- P.325-333.- ISSN 0040-5930.
- 98 Zuercher A. W. Distinct mechanisms for crossprotection of the upper versus lower respiratory tract through intestinal priming/ A.W.Zuercher, H.Q.Jiang, M.C.Thurnheer // J.Immunol.- 2002.- Vol.169.- N.7.- P.3920-3925.- ISSN 0022-1767.
- 99 Антипенко В.В. Консервативное и хирургическое лечение хронического неспецифического тонзиллита: автореф. дис. канд. мед. наук/ В.В. Антипенко. СПб., 2009. - с. 18.
- 100 Арефьева Н.А. Адаптационные реакции небных миндалин в норме и при патологии / Н.А. Арефьева, Л.Ф. Азнабаева // Материалы IX Российской конференции оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии.» М.: Медиасфера.- 2010. - с. 233 - 234.
- 101 Дергачев В.С. Иммунно-эндокринные взаимоотношения в патогенезе хронического тонзиллита и сопряженных заболеваний /В.С. Дергачев // Автореферат дисс.док.мед. наук. – Новосибирск - 2000. - с. 46.
- 102 Дюков Л.А. Оценка состояния микробиоценоза кишечника, как способ диагностики хронического тонзиллита. / Л.А. Дюков, И.А. Шульга, М.В. Скачков // Рос. оториноларингология. № 6.- 2009. - с. 40 46. ISSN 1810-4800.

- 103 Еремин М.И. Хронический тонзиллит у больных с дисплазией соединительной ткани: аспекты диагностики и лечения: дисс.канд.мед.наук, Ставрополь, - 2006. - с. 120.
- 104 Materia E. Epidemiology of tonsillectomy and/or adenoidectomy in Italy / E.Materia et al. // Pediatr Med Chir. - 2004.- Vol. 26.- N.3.- P.179- 186.-ISSN 0391-5387.
- 105 Roumen RMH, Redl HR, Schlag G et al. Scoring systems and blood lactate concentration in relation to the development of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure in severely traumatized patients // J Trauma. – 1993. – Vol.35. – P.349-55.
- 106 Takahara M., et al. T-cell repertoire in the tonsils of patients with IgA nephropathy // Acta Otolaryngol Suppl.- 2004. – Vol.555.- P.25-27.- ISSN 0365-5237.
- 107 Дмитриев Б.А. Проблемы и перспективы создания синтетических вакцин // Иммунология. 1986. - №1. - С. 24 - 29.
- 108 Ковальчук Л.Р., Чередев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе // Иммунология. - 1990. - 5. -С.4-7.
- 109 Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбриков Н.И. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. М.: Медицина, 1989. - 319 с.
- 110 Кульберг А.Е. Регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1986. - 23 с.
- 111 Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. М.: Медицина, 1989. -320с.
- 112 Струков А.И., Серов В.П. Патологическая анатомия.-М: Медицина, 1985.- 649 с.
- 113 Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Интерпретация лабораторных показателей при оценке иммунологического статуса человека // Лаб.дело.- 1991.-№2.-С.6-14.
- 114 Brook J. Aerobic and anaerobic bacteriology of cholesteatoms // Laryngoscope. – 1981. – Vol.91(2). – P.250-253.
- 115 Kryukov A.I., Izotova G.N., Zakharova A.F., Chumakov P.L. Current options in analgesic therapy in patients after bilateral tonsillectomy. Meditsinskiy sovet = Medical Council. – 2014. – Vol.(3). – P.48-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-3-48-50>
- 116 Ryazantsev S.V., Eremina N.V., Scherban K.Y. Modern Methods to treat Chronic Tonsillitis // Meditsinskiy sovet = Medical Council. – 2017. – Vol.19. – P.68-72. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-68-72>
- 117 Жайсакова Д.Е., Кулимбетов А.С. Жуткыншак аурулары. – Алматы: Эверов, 2009. – 816.
- 118 Локшин К.Л., Ширшов В.Н., Попко А.С., Демидко Ю.Л., Лученкова Н.Д. Современное состояние антибиотикорезистентности и состав возбудителей инфекций мочевых путей у беременных // Вестник урологии. – 2018. – №6(2). – С.13-20. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2018-6-2-13-20>.
- 119 American Society of Reproductive Medicine. Current clinical

irrelevance of lutheal phase deficiency: A committee opinion // Fertil. Steril. – 2015. – Vol.103. – P.e27-e32. [PMID: 25681857]

120 Lokshin V.N., Zhaysakova D.E., Stanova S.K. Specific Features of Chronic Tonsillitis During Pregnancy / The Bulletin the National Academy of Sciences of The Republic of Kazakhstan. – 2019. – Vol.4. – P.22-26.

121 Кажигаликызы Р., Исина Г.М., Артықбаева У.Б., Исенова С.Ш., Смольков И.Н. Пути улучшения деятельности родильного дома // Наука о жизни и здоровье. – 2012. – №17(1). – С.21-23.

<https://cyberleninka.ru/article/n/puti-uluchsheniya-deyatelnosti-rodilnogo-doma>

122 Sherrard J., Donders G. et all. European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge // International Journal of STD & AIDS. – 2011. – Vol. 22(8). – P. 421-429.

123 Verstraeten H, Verhelst R. Bacterial Vaginosis: An Update on Diagnosis and Treatment // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2009. – Vol. 7(9). – P. 1109-1124.

124 Shipitsyna E, Annika R, Raluca D et all. Composition of the Vaginal Microbiota in Women of Reproductive Age – Sensitive and Specific Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis Is Possible? // PLoS One. – 2013. - Vol. 8 (4). – P. 45-48.

125 Schuyler J. A, Mordechai E, Adelson M.E, Sobel J. D, Gygax S. E, Hilbert D. W. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of Gardnerella vaginalis // Diagnostic of Microbiology & Infectious Disease. - 2016. – Vol. 84 (1). – P. 1-3.

126 Муравьева В.В. Микробиологическая диагностика бактериального вагиноза у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 21 с.

127 Всемирная организация здравоохранения. «Что кроется за цифрами: Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности» Всемирная организация здравоохранения, Женева 2014. по ссылке <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241591838.pdf?ua=1> (accessed Jul 13, 2015).

128 Evaluating the quality of care for severe pregnancy complications. The WHO near-miss approach for maternal health. Geneva, World Health Organization, 2011, <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/en/> accessed Jul 13, 2015).

129 Bacci A, Lewis G, Baltag V, Betrán AP. The introduction of confidential enquiries into maternal deaths and near-miss case reviews in the WHO European Region // Reprod Health Matters. – 2007. – Vol.15(30). – P.145-52.

130 Baltag V, Filippi V, Bacci A. Putting theory into practice: the introduction of obstetric near-miss case reviews in the Republic of Moldova // Int J Qual Health Care. 2012. – Vol.24(2). – P.182-8. doi: 10.1093/intqhc/mzr079. Epub 2012 Jan 2.

131 Multi-Country review meeting on maternal mortality and morbidity audit “Beyond the Numbers”, Report of a WHO meeting, Charvak, Uzbekistan 14–17 June 2010. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2010.

<http://www.euro.who.int/en/health-topics/Life-stages/maternal-and-newborn-health/publications/2010/multi-country-review-meeting-on-maternal-mortality-and-morbidity-audit-beyond-the-numbers,-report-of-a-who-meeting,-charvak,-uzbekistan-1417-june-2010> (accessed June 30).

132 The impact of implementation of ‘Beyond the numbers’ approach in improving maternal and perinatal health. 29-30 April 2014, Bishkek, Kyrgyzstan. Copenhagen, World Health Organization Regional Office for Europe, 2014. <http://www.euro.who.int/en/media-centre/events/events/2014/04/the-impact-of-implementation-of-beyond-the-numbers-approach-in-improving-maternal-and-perinatal-health> (accessed June 30).

133 Bacci A. Implementing “Beyond the Numbers” across the WHO European Region: steps adopted, challenges, successes and current status. Entre Nous 2010: 70; 6-7. Available at [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0013/123016/en70.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/123016/en70.pdf) (accessed July 9, 2015).

134 Hodorogea S. Piloting near miss case reviews in Kazakhstan: improving quality of maternal care. Entre Nous 2010: 70; 28-29. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0013/123016/en70.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/123016/en70.pdf) (accessed July 9, 2015).

135 Belizán M, Bergh AM, Cilliers C, Pattinson RC, Voce A; Synergy Group. Stages of change: A qualitative study on the implementation of a perinatal audit programme in South Africa // BMC Health Serv Res. – 2011. – Vol.11. – P.243.

136 Taylor MJ, McNicholas C, Nicolay C, Darzi A, Bell D, Reed JE. Systematic review of the application of the plan-do-study-act method to improve quality in healthcare // BMJ QualSaf. – 2014. – Vol.23(4). – P.290-8. doi: 10.1136/bmjqqs-2013-001862.

137 Sukhanberdiyev K, Ayazbekov A, Issina A, Abuova G, Hodorogea S, Bacci A. Initial experience of Near Miss Case Review: improving the management of haemorrhage // Entre Nous. – 2011. – Vol.74. – P.18-19. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/146978/313914\\_Entre\\_Nous\\_74\\_low.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/146978/313914_Entre_Nous_74_low.pdf) (accessed July 9, 2015).

138 Béhague DP, Kanhonou LG, Filippi V, Lègonou S, Ronsmans C. Pierre Bourdieu and transformative agency: a study of how patients in Benin negotiate blame and accountability in the context of severe obstetric events // Sociol Health Illn. – 2008. – Vol.30(4). – P.489-510.

139 Sexual and reproductive health. Clinical guidelines. Geneva, World Health Organization. <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/clinical/en/> (accessed July 15, 2015).

140 Что кроется за цифрами: Исследование случаев материнской смертности и осложнений в целях обеспечения безопасной беременности / ВОЗ. – 2003. – №1(7). – С.125-126.

141 Айламазян Э.К., Атласов В.О., Ярославский К.В., Ярославский В.К. Аудит качества медицинской помощи при критических состояниях в акушерстве (NEAR MISS) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №LXV(4). – С.15-23.

- 142 Vazquez J.C., Kovacs G., Heath P. Prevalence of reflux symptoms during pregnancy: a longitudinal cohort study // *BMC Gastroenterology*. – 2012. – Vol.12. – P.131. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-131>
- 143 Kılıçaslan, S., Mansor, M.B., Salman, N. Laryngopharyngeal Reflux During Pregnancy and Lactation. In *ENT Diseases: Diagnosis and Treatment during Pregnancy and Lactation* Springer / Cingi, C., Özel, H.E., Bayar Muluk, N. (eds). – Laryngopharyngeal Reflux, 2022. – P.635–653 [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-05303-0\\_49](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-05303-0_49)
- 144 Katz P.O., Gerson L.B., Vela M.F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease // *Am J Gastroenterol*. – 2022. – Vol.117(1). – P.27–56. <https://doi.org/10.14309/ajg.00000000000001538>
- 145 Сурина М.Н., Зеленина Е.М., Артымук Н.В. «NEAR MISS» и материнская смертность в Кемерской области / Резервы снижения материнской смертности в аудите случаев «NEAR MISS» / Кукарская И.И. // Журнал - Мать и дитя в Кузбассе. – 2013ю – №1(52). – С.3-7
- 146 Бурдули Г.М. Репродуктивные потери (клинические и медико-социальные потери) / Г.М. Бурдули, О.Г. Фролова. – М., 1997. – С.91-101.
- 147 Гайсин И.Р., Лещинский Л.А. Качество жизни беременных с артериальной гипертонией // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т.86. – №4. – С.368-371.
- 148 Кича Д.И. Научное обоснование комплексной программы медико-социальной оценки здоровья и потребностей семьи как пациента службы первичной медико-социальной помощи: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – М., 1995. – 37 с.
- 149 Мингалева Н.В. Комплексное медико-социальное исследование и научное обоснование оптимизации гинекологической помощи на региональном уровне: автореф. дис. д-ра мед. наук. - М., 2008. - 41 с.
- 150 Попов Е.Л., Пущина П.Н. Способ получения содержимого из полости крипты небной миндалины и устройство для его осуществления: Авторское свидетельство № 1222278. – 1985.
- 151 Брико Н.И. Состояние и перспективы лабораторной диагностики стрептококковой инфекции в России // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 8. – С. 12–15. – ISSN 0869-2084.
- 152 Серов В.Н. Пути снижения акушерской патологии // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5. – С.8-12.
- 153 Lassoued Y., Moalic E., et al. Unexpected Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children After Respiratory Viruses Outbreak in France: A 15-Year Time-Series Analysis // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2023. – Vol.10(5). – P. ofad188 DOI: 10.1093/ofid/ofad188
- 154 Johannessen T.B., Dunne E.M., Hallas L., et al. Increase in invasive group A streptococcal infections and emergence of novel, rapidly expanding sub-lineage of the virulent *Streptococcus pyogenes* M1 clone, Denmark, 2023// *Eurosurveillance*. – 2023. – Vol.28(26). – P. 2300291 DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.2300291
- 155 Brouwer S., Barnett T.C., Rivera-Hernandez T., et al. Pathogenesis,

epidemiology and control of Group A Streptococcus infection // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol.21(7). – P. 431–447. – DOI: 10.1038/s41579-023-00865-7

156 Комитет санитарно-эпидемиологического контроля МЗ РК. Причины роста гноино-септических осложнений в родовспомогательных учреждениях. – 2024. – URL: <https://hls.kz/ru/archives/46361> (дата обращения: 19.05.2025)

157 Public Health Agency of Canada. Pathogen Safety Data Sheet – *Streptococcus pyogenes*. – URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Streptococcus\\_pyogenes](https://en.wikipedia.org/wiki/Streptococcus_pyogenes) (дата обращения: 19.05.2025)

158 Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol.55(10). – P.1279-1282. doi:10.1093/cid/cis84

159 Brook I.N. Microbiology and management of tonsillitis // *Journal of Infectious Diseases and Therapy*. – 2017. – Vol.5(5). – P. 65-67. DOI: 10.4172/2332-0877.1000384.

160 Brook I.N. The role of bacteria in chronic tonsillitis and tonsillar hypertrophy // *American Journal of Otolaryngology*. – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 157–161. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.04.002

161 Kania R., Mertaniasih N.M., Budiyanto, et al. Polymicrobial nature and biofilm formation in chronic tonsillitis // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2020. – Vol. 277, № 2. – P. 391–399. DOI: 10.1007/s00405-019-05638-8

162 Пономарев, Л.Е. Оценка функционального состояния небных миндалин методом цитологического исследования содержимого их крипт при хроническом тонзиллите // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №28(4). – С.44-46.

163 Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизик Г.М. Иммунотропные препараты. К.: Здоровья, 1994. - 286с.

164 Schaaf V.M, Perez-Stable E.J, Borchardt K. The limited value of symptoms and signs in the diagnosis of vaginal infections//*Archives of Internal Medicine*. - 1990. –Vol. 150(9). – P. 1929-1933.

165 Bakker W, van den Akker T, Mwagomba B, Khukulu R, van Elteren M, van Roosmalen J. Health workers' perceptions of obstetric critical incident audit in Thyolo District, Malawi // *Trop Med Int Health*. – 2011. – Vol.16(10). – P.1243-50.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Пример клинического случая

#### КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СЛУЧАЯ (из медицинской карты пациентки, журналов)

Пациентка Т.Ж.Н. 30 лет, 14 недель гестации, обратилась с жалобами на боли в горле, першение в течение 3-4 дней, связывает с переохлаждением, при отоларингологическом осмотре - гиперемия небных миндалин и задней стенки слизистой ротоглотки, в анамнезе – частые обострения хронического тонзиллита (до 2-3 раз в году). АД 115/70 мм рт.ст., пульс 16 ударов в минуту.

**Диагноз:** Первая беременность, первые роды, 14 недель гестации, хронический тонзиллофарингит, декомпенсированная форма.

План ведения пациентки включал мероприятия по выявлению диагноза ХТФ, проведение обследования до- и после лечения, исследование состояния слизистой ротоглотки в динамике, объективный статус.

Обследования:

1. Бакпосев из зева и ротоглотки: в мазке – слизь (+), смешанная флора (++) , 0-1-3 лимфоцита в п/зрения, 16-20 клеток плоского эпителия промежуточного слоя в п/з, отдельные с дистрофией, имеются ключевые клетки. Антибиотикограмма: *Staphylococcus aureus* в  $10^3$ , повышена чувствительность на Амоксикилав, Цефтриаксон

2. Биохимические исследования: АСЛ – 20,18, АСТ – 25,67, билирубин – 2,5, глюкоза – 3,87, железо – 4,2, креатинин – 33,7, мочевина – 1,8, холестерин – 5,25.

3. Вирусологические исследования по выявлению ниже указанных вирусов с результатом - *отрицательно*:

1) hRSv – hMpV (респираторно-синцитиальный вирус -метапневмовирус)

2) hAdv – hBov (аденовирусов групп В, С и Е - бокавирус)

3) hRv (риновирус)

4) hPiv 1/3 (вирус парагриппа 1/3)

5) hPiv 2/4 (вирус парагриппа 2/4)

6) hCov (коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1)

4. Результаты иммунограммы следующие:

- в крови - IL-1- 99,852 пг/мл, IL-6 - 22,664 пг/мл, альфа-ФНО - 748,31 пг/мл, гамма-интерферон - 42,825 пг/мл.

- в слюне - IL-1- 102,68 пг/мл, IL-6 - 53,540 пг/мл, альфа-ФНО - 10,940 пг/мл, гамма-интерферон - 54,964 пг/мл.

Лечение было таким же, как у всех исследуемых в проекте беременных женщин: промывание Хлорфиллитом 3 раза в день, прием аскорбиновой кислоты 3 раза в день в течение 10 дней, санация ротоглотки аппаратом Тонзилор, использование Гексаспрея в течение 10 дней и Гексализ рассасывала в течение 10 дней 3 раза в день.

В динамике, по окончании лечения, пересданы анализы с патологическими изменениями - патологических отклонений не выявлено.

## Интервью

В ходе интервью Ж.Н. отметила, что до лечения самочувствие страдало, жалобы описаны выше, выполняя все рекомендации врача-исследователя, уже на 5 сутки боли в горле при глотании не беспокоили, и лишь после полного курса лечения жалобы прошли.

Беременная продолжала наблюдение у акушер-гинеколога до родов. При поступлении в стационар клинический диагноз: **(О99.8) Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период. (Н52.1) Миопия. (О99.5) Болезни органов дыхания, осложняющие беременность, деторождение или послеродовой период. (О80.0) Самопроизвольные роды в затылочном предлежании. (Z37.0) Один живорожденный**

**Анамнез заболевания:** Беременность –2. Роды – 1

1.2012г- самопроизвольный выкидыш в сроке 12-13 недель, с ВПМ, б\о  
2.2021г- данная беременность

**Срок беременности:** по менструации - 02.06.2020г- 40 недель 6 дней

По УЗИ плода от 08.09.2020 г-13 недель - 39 недель 6 дней.

УЗИ плода от 22.10.2020 г.-19 недель 3 дня -40 недель

УЗИ плода от 04.02.2021г 33 недель 1 день –38 недель 5 дней

**Предполагаемая масса плода:** 3200,0±200,0

На учете по беременности состоит с 12 недель беременности

**По УЗИ от 04.02.2021г-** Маловодие. ЗВРП?

УЗИ плода в сроке 35 недель в ГЦРЧ - Беременность 35 недель 1 день.  
Данных за ЗВРП и маловодие нет.

**Консультация окулиста от 24.02.2021г-** Миопия средней степени.

Рекомендовано: родоразрешение через естественные родовые пути.

**Кровь на RW от 23.12.20г-** отрицательный.

**ИФА на ВИЧ от 22.12.20г-** отрицательный.

**Кровь на маркеры вирусных гепатитов от 08.09.2020г-**  
отрицательный.

**РНК на Covid-19 от 04.03.21г-**отрицательный

**Анамнез жизни**

Вирусные гепатиты, туберкулез, кожно-венерические заболевания отрицает. Травмы отрицает. Операции отрицает. Гемотрансфузии отрицает. Наследственность не отягощена. Соматические заболевания: Миопия средней степени. Хронический тонзиллит. Хронический бронхит.

**Эпидемиологический анамнез: контакта с инфекционными больными за последние 6 месяцев не было. Эпидемиологическое окружение чистое.**

**Гинекологические заболевания:** отрицает. Менархе с 13 лет, регулярные, по 3-4 дня, умеренные, безболезненные

**Аллергологический анамнез -не отягощен.**

**Объективные данные:** Рост 168 см Вес 65 кг. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной

окраски, чистые. Язык чистый, влажный. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. АД – 110/70 мм. рт. ст. Пульс – 80 уд. в минуту, ритмичный. ЧДД - 16 в минуту. Температура тела -36,4. Живот увеличен за счет беременной матки. Печень, селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены. Видимых отеков нет.

**Акушерский статус:** ОЖ- 96 ВДМ -35 Матка соответствует доношенному сроку беременности. Матка невозбудима. Положение плода продольное, предлежит головка, над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное ритмичное до 140 уд. в мин. Патологических выделений из половых путей нет.

**Гинекологический статус:** оволосение по женскому типу, наружные половые органы развиты правильно.

**На зеркалах:** шейка матки чистая, выделения бели.

**Влагалищное исследование:** Влагалище не рожавшей. Шейка матки расположена центрально, укорочена до 2,0 см, размягчена на периферии. Цервикальный канал пропускает 1 п\п до внутреннего зева. Предлежит головка, над входом в малый таз. Кости таза без деформации. Мыс не достижим.

**Диагноз:** Беременность 39 недель 6 дней. ОАА. Миопия средней степени. Хронический тонзиллит, ремиссия.

**Лабораторно-диагностические исследования: на 14 нед беременности:**  
**ОАК:** гемоглобин – 122г/л, лейкоциты – 6,08, гранулоциты – 4,2, СОЭ – 14 моноциты – 0,4, тромбоциты – 295, Гемоглобин – 101, эрит – 3,76, Гематокрит – 30,9 тромб – 295, лейк – 8,8, лимф – 1,6, лимф – 18,1%, базоф – 0, базоф – 0,10%, мон – 0,6, мон – 7,2%, нейтр – 6,5, нейтр – 74,1%, ср объем тром – 7,6, тромбокрит – 0,26, ср объем эритр – 83,7, ср конц гемоглоб в эритр – 27,4, шир распред эритр по объему – 15,3%

**16.03.2021 07:37 ОАМ на анализаторе** относительная плотность (удельный вес) мочи - 1015 ; рН мочи - 7 ; нитриты в моче - 2 клет./мкл ; лейкоциты моче (анализатор) - 3 лейкоцитов в мкл ; почечный эпителий в моче (анализатор) - 1 мл ; эпителиальные клетки в моче (ОАМ) - 7 в мл ; прозрачность мочи - прозрачная ; цвет мочи - насыщенный желтый ; слизь в моче - + ;

**16.03.2021 10:50 ПВ-ПТИ-МНО на анализаторе** международное нормализованное отношение (МНО) - 1,13 ; протромбиновое отношение (ПО) - 0 ; ПТИ анализатор - 89,2 % ; ПВ анализатор - 14,6 сек ; **Фибриноген на анализаторе QFA** (расчетный) - 0 г/л ; фибриноген (анализатор) - 3,13 г/л ; **АЧТВ на анализаторе АЧТВ** (анализатор) - 30,9 сек ;

**16.03.2021 11:10 ОАК (5 диф.) на анализаторе** процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови - 22,3 % ; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови - 71,2 % ; гематокрит (HCT) в крови - 34,4 % ; лейкоциты в крови - 10 /л ; тромбоциты (PLT) в крови - 273 /л ; эритроциты (RBC) в крови - 4,53 /л ; гемоглобин (HGB) в крови - 109 г/л ;

**16.03.2021 11:27 АСаТ на анализаторе АСаТ - 15,4 МЕ/л ; Мочевина на анализаторе мочевина в сыворотке крови - 2,02 ммоль/л ; Общий Ві на анализаторе общий билирубин в сыворотке крови - 3,3 мкмоль/л ; Креатинин на анализаторе креатинин в крови - 47 мкмоль/л ; АЛаТ на анализаторе АЛаТ - 9,4 МЕ/л ; Общий белок на анализаторе общий белок в сыворотке крови - 60,4 г/л ; Глюкоза в сыворотке крови на анализаторе глюкоза в сыворотке крови - 4,93 ммоль/л ;**

**16.03.2021 12:24 Определение группы крови стандартными сыворотками группа крови - В(III)-третья ; Определение резус-фактора резус-фактор - Rh+ (положительный) ;**

**17.03.2021 11:28 Анализ мочи по Нечипоренко ручным методом**  
Лейкоциты в моче (по Нечипоренко) - 900 в 1 мл ; Цилинды в моче (по Нечипоренко) - 0 в 1 мл ; Эритроциты в моче (по Нечипоренко) - 100 в 1 мл ;

**22.03.2021 15:29 ОАК (5 диф.) на анализаторе** процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови - 9,20000 % (9,2) ; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови - 85,50000 % (85,5) ; гематокрит (HCT) в крови - 31,50000 % (31,5) ; лейкоциты в крови - 16,80000 /л (16,8) ; тромбоциты (PLT) в крови - 262,00000 /л (262) ; эритроциты (RBC) в крови - 4,20000 /л (4,2) ; гемоглобин (HGB) в крови - 101,00000 г/л (101) ;

**СОЭ на анализаторе СОЭ (анализатор) - 0,00000 мм/ч (0) ;**

**23.03.2021 11:46 ОАМ** относительная плотность (удельный вес) мочи - 1 020,00000 (1020) ; реакция мочи - 5,00000 (5) ; лейкоциты в моче - 6,00000 в п/зр (6) ; эпителий плоский в моче - 3,00000 в п/зр (3) ; эритроциты в моче (ОАМ) - 8,00000 в п/зр (8) ; прозрачность мочи - прозрачная ; цвет мочи - соломенно - желтый ; слизь в моче - ++ ; бактерии в моче - 1+ ; оксалаты - 1+ ; **Белок в моче (количественно) на анализаторе** белок в моче - 0 г/л ; **24.03.2021 09:54 ОАК (5 диф.) на анализаторе** процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови - 13,50000 % (13,5) ; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови - 82,40000 % (82,4) ; гематокрит (HCT) в крови - 28,80000 % (28,8) ; лейкоциты в крови - 13,40000 /л (13,4) ; тромбоциты (PLT) в крови - 324,00000 /л (324) ; эритроциты (RBC) в крови - 3,83000 /л (3,83) ; гемоглобин (HGB) в крови - 92,00000 г/л (92) ; **СОЭ на анализаторе СОЭ (анализатор) - 48,00000 мм/ч (48) ;**

**26.03.2021 11:03 ОАК (5 диф.) на анализаторе** процентное (%) количество лимфоцитов (LYM%) в крови - 19,60000 % (19,6) ; процентное (%) количество нейтрофилов (NEUT%) в крови - 0,00000 % (0) ; гематокрит (HCT) в крови - 31,40000 % (31,4) ; лейкоциты в крови - 12,40000 /л (12,4) ; тромбоциты (PLT) в крови - 312,00000 /л (312) ; эритроциты (RBC) в крови - 4,14000 /л (4,14) ; гемоглобин (HGB) в крови - 103,00000 г/л (103) ; **СОЭ на анализаторе СОЭ (анализатор) - 35,00000 мм/ч (35) ;**

**Инструментальные исследования:**

**Электрокардиографическое исследование (в 12 отведениях) (15.03.2021 15:45)**

Заключение: Ритм синусовый, ЧСС 60 ударов в минуту, ЭОС нормальная. Метаболические изменения задней стенки ЛЖ,

**Кардиотокография плода (15.03.2021 15:45)**

Заключение: ПСП=1,0 в пределах нормы

**УЗИ акушерское во 2 - 3 триместре беременности (16.03.2021 11:40)**

Заключение: Беременность 38 недель 5 дней по фетометрии. УЗДГ сосудов плода (16.03.2021 11:50) Заключение: Нарушение 1 А степени.

**Кардиотокография плода (17.03.2021 11:00)**

Заключение: ПСП=1,0 в пределах нормы

**Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (22.03.2021 08:45)**

Заключение: Нельзя исключить правостороннюю нижнедолевую пневмонию. Рентгенография обзорная органов грудной клетки (1 проекция) (26.03.2021 08:45)

Заключение: Нельзя исключить пневмонию 9,10 сегментов нижней доли правого легкого.

**Консультации специалистов**

**Консультация: Пульмонолог (22.03.2021 14:17)**

Заключение: Жалоб на момент осмотра нет. Кашель не беспокоит. Температура тела в норме. В легких везикулярное дыхание, хрипы при форсированном дыхании не выслушиваются. При рентгенографии ОГК - инфильтративно-очаговых теней нет, картина бронхита, более выраженная справа в нижней доле. Антибактериальную терапию продолжать до 6 дней.

**Консультация: Терапевт (29.03.2021 09:52)**

Заключение: Хронический бронхит, преимущественно справа. Антибактериальная терапия проведена с улучшением. На момент осмотра данных за обострение хронического бронхита нет. Диагноз: хронический бронхит вне обострения. Хронический тонзиллит, ремиссия. Анемия беременных легкой степени тяжести.

**Самопроизвольные одноплодные роды в затылочном предлежании в сроке 40 недель 5 дней. Кровопотеря в родах (мл): 150**

Трехкратное тугое обвитие пуповины вокруг шеи плода. Дата родов: 21.03.2021 11:10

Пол: Мужской

Вес: 3000 г. Рост: 49 см.

6/7/ Оценка по шкале Апгар

**Доношенный**

Вакцинация: **Вакцина против вирусного гепатита В (ВГВ) (21.03.2021); БЦЖ - медотвод.**

**Состояние при выписке:** АД 110/70 мм. рт. ст. Пульс 80 уд в мин. Температура тела 36,5С.

Жалоб нет. Головной боли нет. Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный.

**Физиологические отправления в норме.**

**Акушерский статус:** Молочные железы мягкие, соски чистые. Матка плотная, дно на 4 п/п ниже пупка. Лохии сукровичные, умеренные.

**Течение послеродового периода** на фоне обострения хронического бронхита, проводилась антибактериальная терапия, с эффектом.

Учитывая отсутствие жалоб, стабильную гемодинамику, нормальные показатели клинико-лабораторных данных, в удовлетворительном состоянии выписана домой с ребенком под наблюдение врача женской консультации.

**Заключительный диагноз: Самопроизвольные одноплодные роды в затылочном предлежании в сроке 40 недель 5 дней. ОАА.**

**Миопия средней степени. Хронический тонзиллит, ремиссия. Хронический бронхит вне обострения. Умеренная анемия.**

Гистологическое заключение: №885(6316-6321) биоптаты тканей плаценты от 25.03.2021г. Диагноз: Беременность 40 недель 5 дней. ОАА. Первый период родов. Миопия средней степени. Хронический тонзиллит, ремиссия.

Макроскопическое описание. Послед: вес – 550 гр, овальной формы, размер 16x14,5x2 см. Длина пуповины 54x1,5 см, извита перекручена, прикрепление – промежуточное, с неравномерным полнокровием сосудов. Плодовая поверхность серо-голубого цвета, по краю валик желтого цвета 2,5 см. Тип ветвления сосудов – магистральный. Плодовая оболочка тонкая, полупрозрачная, серо-розового цвета. Материнская поверхность бордового цвета, крупно дольчатая с кальцификатами.

Патологистологическое заключение: хроническая плацентарная недостаточность субкомпенсированная форма, очаговый серозно-гнойный плацентит, очаговый флебит пуповины, мембранит.

**Исход лечения:** улучшение

**Лечебные и трудовые рекомендации**

1. Наблюдение участкового акушера-гинеколога на 10-30 дни послеродового периода
2. Режим питания, труда и отдыха.
3. Физический половой покой 6-8 недель.
4. Грудное вскармливание.
5. Контрацепция через 3-6 месяцев.
6. Эластичная компрессия нижних конечностей.
7. Ферниксил по 1 таблетке 2 раза в день, контроль ОАК через месяц.
8. Тромбо Асс 100 мг вечером в течение месяца, под контролем тромбоцитов
9. УЗИ ОМТ через 10-14 дней по месту жительства
10. Наблюдение терапевта, пульмонолога, офтальмолога по месту жительства

Дата рождения: 10.03.2021 09:31 Роды: Патологические

Пол: Мужской

Вес: 3138 г. Рост: 53 см.

7/8/ Оценка по шкале Апгар

**Доношенный Кровопотеря в родах (мл): 600**

**Выполненные медикаменты ОАРИТ:**

Кетотоп® Капсулы 50 мг (100мг, внутривенно) (1 р/д. 1 д.) Аспирин® С таблетки (500мг, орально) (1 р/д. 1 д.)

Фраксипарин Раствор 3800 МЕ анти-Ха/0.4мл (2мл, внутривенно) (1 р/д. 1 д.) Окситоцин Раствор 5 МЕ/мл (5МЕ, внутривенно) (1 р/д. 1 д.)

**В послеродовом отделении:** Проведена беседа о преимуществе грудного вскармливания, гигиене, режиме в послеродовом периоде и о его осложнениях. Динамическое наблюдение. Контроль уровня стояния дна матки. Наблюдение за выделениями из половых путей. Обработка послеоперационного шва. Проводилась профилактика тромбоэмбологических осложнений и пареза кишечника.

**Получала лечение в послеродовое отделение :** кетотоп по 2,0х 2 р в день в/м №2, церуллин по 2,0х 2 р в день в/м №2, лактулоза 30 мл\*3р per os №2, ферровит по 1 таб х2 раз внутрь №4, асстромбин по 100 мг х 1 р в день №4, 3-х часовая термометрия, контроль АД.

**Операции**

74.00 КЛАССИЧЕСКОЕ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

**Состояние при выписке – удовлетворительное.**

**Выписана домой с ребенком на 5-е сутки послеродового периода:**

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розовой окраски. Региональные лимфатические узлы не увеличены. АД 110/70- 110/70 мм рт.ст., ЧСС 72 ударов в минуту. Температура 36,4°C. В легких - дыхание везикулярное, хрипов нет. Сор - тоны сердца ясные, ритмичные. Молочные железы мягкие, соски чистые, отток молока хороший с обеих молочных желез. Живот мягкий, безболезненный. Матка на 2 п/п выше лона. Швы сухие чистые. Края раны сопоставлены. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания (-) отриц с обеих сторон. Лохий серозно- кровянистые умеренные. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный.

**St. localis:** на передней брюшной стенке имеется надлобковый послеоперационные швы, в удовлетворительном состоянии – отека, гиперемии и инфильтрации нет.

**Исход лечения:** Выздоровление

**Лечебные и трудовые рекомендации:**

1. Наблюдение в ЖК по месту жительства.
2. Посещение врача ЖК на 10-е и 30-е сутки после родов согласно приказу МЗ РК № 173
3. Физический, половой покой в течение 42 дней после родов.
4. Исключительно грудное вскармливание.
5. Контрацепция, планирование семьи
6. Наблюдение у терапевта, по месту жительства.

7. Антианемическая терапия под контролем гемоглобина.
8. Профилактика тромбоэмболических осложнений ацетилсалициловой кислота по 0,5 х1 раз вдень в течении 10 дней.
9. Санация влагалища с последующим контролем в ГКВД для исключения ИППП.
10. Ношение компрессионного белья.
11. При выписке проведена беседа о течение послеродового периода под роспись выдана на руки памятка.

### Анализ случая

Анализируя состояние пациентки Т.Ж.Н., 30 лет, в процессе нашего исследования полагаем, что при наличии признаков, характерных не только ХТ, но и ХФ, экстрагенитальным заболеванием является Хронический тонзиллофарингит, безангинная форма, стадия декомпенсация.

При проведении общеклинических, биохимических, бактериологических, вирусологических, иммунологических методов исследования и гистологического исследования плаценты после родов, а также фарингологического осмотра в динамике выявлены критерии Хронического тонзиллофарингита.

Важным критерием эффективности лечения и динамического наблюдения являются: значительное уменьшение острофазовых показателей крови, а именно не выявлен лейкоцитоз, нейтрофилез и лимфоцитоз, понизилось СОЭ, наблюдаемые при первичном исследовании, на 14 недели беременности (рисунок А.1).



Рисунок А.1 – Динамика острофазовых показателей у исследуемой пациентки

Вместе с тем, параметры цитокинов в иммунотесте достигли нормальных значений, и бакпосев не высеял патологическую микрофлору ( $p>0,05$ ). Самочувствие пациентки значительно улучшилось, о чем свидетельствует нормализация показателей в проведенных анализах, однако свидетельством о развитие волнообразного хронического эндотоксикоза у беременной является наличие осложнений, выявленных при гистологическом исследовании плаценты при родах, а именно *Патологогистологическое заключение: хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсированная форма, очаговый серозно-гнойный плацентит, очаговый флебит пуповины, мембранит.*

**В рекомендациях акушера-гинеколога не указано - наблюдение в динамике у отоларинголога роженицы с санацией ротоглотки, полагаем, что хронический тонзиллофарингит, как эстрогенитальное заболевание проигнорировано специалистами, тогда как именно ХТФ является причиной хронического эндотоксикоза у беременной и, возможно, причиной нарушения развития у плода в последующем.**

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

ПРОЕКТ

Объединенной комиссией по  
качеству медицинских услуг

Министерства здравоохранения и  
социального развития Республики  
Казахстан от «\_» июля 2025 года

Протокол №

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИЙ ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

#### 1. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-11:

МКБ-10		МКБ-11	
Код	Название	Код	Название
J35.0	Хронический тонзиллит	28.19	Др.диагностические манипуляции на миндалинах и аденоидах
J35.1	Гипертрофия миндалин	28.99	Прочие манипуляции на миндалинах и аденоидах
J35.3	Гипертрофия миндалин с гипертрофией аденоидов	29.19	Др.диагностические манипуляции на глотке
35.8	Другие хронические болезни миндалин и аденоидов	28.20	тонзиллэктомия *без* удаления аденоидов.
J31.2	Хронический фарингит	29.19	Др.диагностические манипуляции на глотке
		28.70	остановка кровотечения после тонзиллэктомии / аденоотомии
		28.99	прочие операции на миндалинах и аденоидах

2. Дата разработки протокола: 2025 год.

3. Сокращения, используемые в протоколе:

BL	—	бацилла Леффлера
RW	—	реакция Вассермана
ХТ	—	хронический тонзиллит
ХТФ	—	хронический тонзиллофарингит
ОАК	—	общий анализ крови
ОАМ	—	общий анализ мочи
ОТ	—	острый тонзиллит
ППН	—	придаточные пазухи носа

СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
ССС	—	сердечно-сосудистая система
ЭКГ	—	электрокардиограмма

**4.Пользователи протокола:** врачи общей практики, оториноларингологи, инфекционисты, гематологи, акушер-гинекологи.

**5. Категория пациентов:** беременные женщины.

## 6. Шкала уровня доказательности

Уровень доказательности	Пояснение
A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор рандомизированное контролируемое испытание (РКИ) или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественных (++) когортных или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
Примечание - При составлении практических рекомендаций протокол использовал методологию GRADE + SIGN: «High» сопоставлено уровню A, «Moderate» — уровню B, «Low/Very-low» — уровню C, а данные без количественной оценки отнесены к уровню D.	

## **7. Определение: (по Солдатову И.Б.)**

**Хронический тонзиллит** – стойкое хроническое воспаление небных миндалин с общей инфекционно-аллергической реакцией;

**Хронический фарингит** — длительное ( $\geq 3$  мес) воспаление слизистой оболочки и лимфоидной ткани глотки с персистирующей инфекционно-аллергической реакцией, нередко сочетающееся с хроническим тонзиллитом и описываемое как хронический тонзиллофарингит (ХТФ) .

## **8. Классификация: (по Солдатову И.Б.)**

### **I. Хронический тонзиллит:**

**Неспецифический:** компенсированная форма (редкие обострения, функция миндалин сохранена); декомпенсированная форма (частые ангины  $> 3$  раз в год, интоксикация, паратонзиллярные осложнения) ;

**Специфический:** при туберкулёзе, сифилисе, склероме и др.

**Хронический фарингит:** катаральная форма (диффузная гиперемия, умеренный отёк, жалобы на першение); гипертрофическая форма, включающая гранулёзный и боковой варианты (утолщение слизистой, гиперплазия лимфоидных гранул или боковых валиков, вязкий секрет); атрофическая или субатрофическая форма (истончённая сухая слизистая, корки, чувство «инородного тела», выраженная сухость).

## **9. Диагностика и лечение хронического тонзиллита и хронического фарингита на амбулаторном уровне\***

Диагностические критерии — Хронический тонзиллит: жалобы на частые ангины, субфебрилитет, утомляемость, артриты, неприятный запах; при фарингоскопии — жидкий гной или казеозные пробки в лакунах, застойная гиперемия и валикообразное утолщение краёв дужек (признаки Гизе, Зака, Преображенского), сращения миндалин; обязательны фарингоскопия, экспресс-тест на  $\beta$ -гемолитический стрептококк, общий анализ крови и СРБ, при необходимости — бакпосев мазка, титр АСЛ-О, УЗИ почек, протеинурия, ЭКГ  $\pm$  Эхо-КГ . Хронический фарингит: жалобы на сухость, першение, ощущение «комка», утомляемый кашель; при фарингоскопии — катаральная форма даёт диффузную гиперемию, гипертрофическая — утолщение и «зернистость» задней стенки, атрофическая — бледная сухая слизистая с корками; диагностический минимум как при ХТ, дополнительно исключают ГЭРБ, хронический риносинусит и эндокринные расстройства.

### **1) Диагностические критерии:**

**Хронический тонзиллит:**

**Жалобы на:** частые ангины, субфебрильная температура, боль в мышцах, суставах, слабость, вялость, быстрая утомляемость, нарушение сна.

**Анамнез:** перенесенные ангины, особенно без лечения антибиотиками, нарушение носового дыхания.

**Физикальное обследование:**

**Хронический тонзиллит:**

при фарингоскопии:

- жидкий гной или казеозно-гнойные пробки в лакунах (могут быть с запахом);
- признак Гизе – застойная гиперемия краев небных дужек;
- признак Зака – отечность верхних краев передних небных дужек;
- признак Преображенского – валикообразное утолщение краев передних небных дужек;
- сращения и спайки миндалин с дужками и треугольной складкой;
- миндалины небольшие с гладкой или разрыхленной поверхностью;
- увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов, иногда болезненных.

**При пальпации:** при отсутствии других очагов инфекции в этом регионе.

**Лабораторные исследования:**

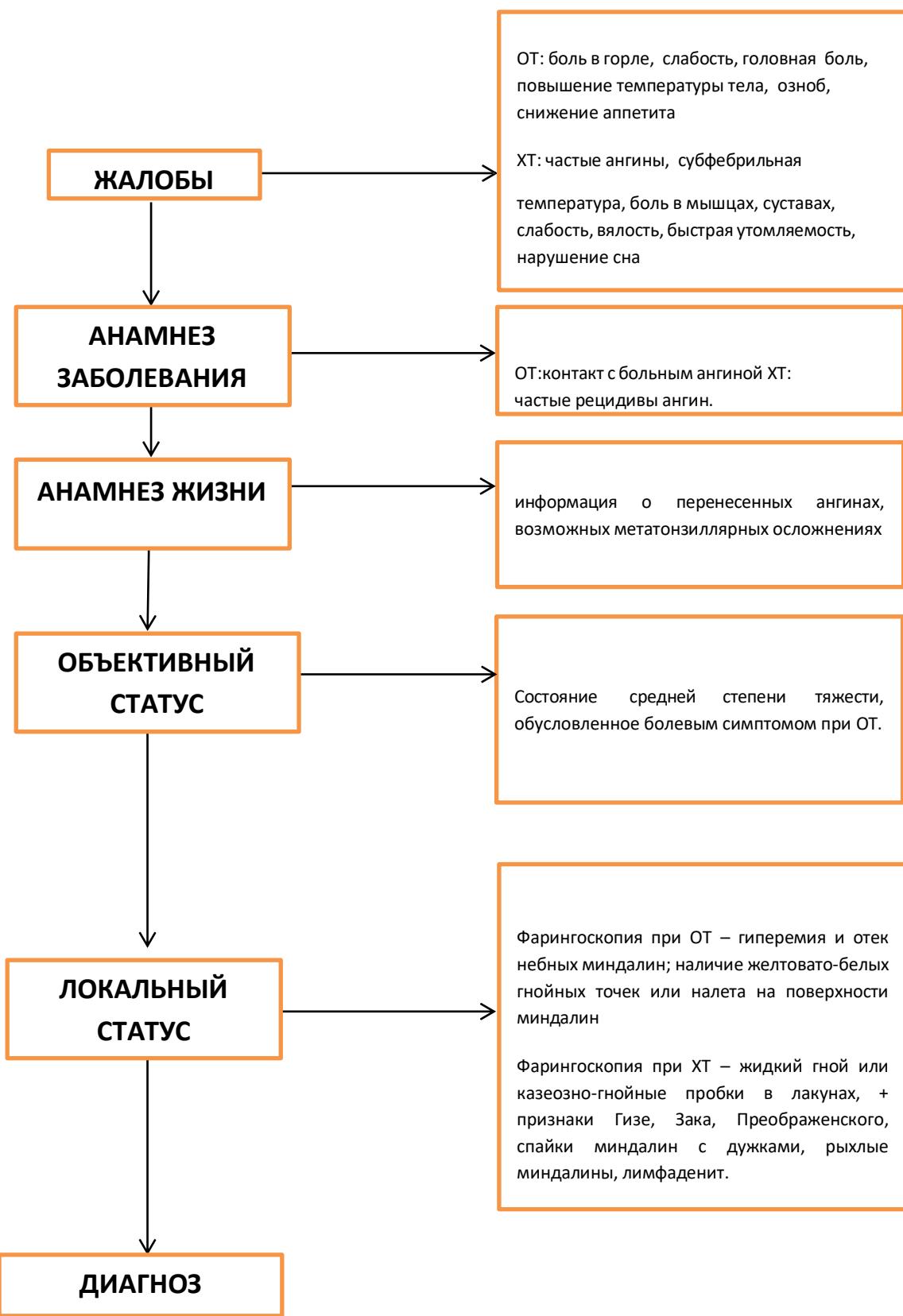
- ОАК;
- экспресс-тест на  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (StrepTest)
- ОАМ;
- мазок из зева ВЛ.

**Инструментальные исследования:**

- фарингоскопия;
- ЭКГ.

**2) Показания для консультации специалистов при хроническом тонзиллите/фарингите у беременных:**

ревматолог при подозрении на ревматические осложнения (артралгии, повышенный АСЛ-О); кардиолог при жалобах на тахикардию, кардиалгию или изменениях ЭКГ; нефролог при признаках протеинурии или рецидивирующем пиелонефrite; невролог при хронической усталости или периферической невралгии; акушер-гинеколог координирует тактику у беременных; при нетипичных налётах или гипертрофии — онколог и гистологическое исследование для исключения новообразований; ЛОР-хирург при декомпенсированном состоянии для решения вопроса о тонзилэктомии .



### 3) Диагностический алгоритм: (схема)

#### 4) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований\*

При остром тонзиллите:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Острый фарингит	Схожая клиническая картина - боль в горле	Фарингоскопия	Миндалины интактны
Дифтерия глотки	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, мазок из зева на ВЛ, консультация инфекциониста	Наличие эпид. анамнеза Высевание дифтерийной палочки
Скарлатина	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация инфекциониста	Наличие эпид. анамнеза Наличие мелкоточечной сыпи в нижней части живота, на ягодицах, в паху и внутренней поверхности конечностей
Корь	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация инфекциониста	Наличие пятен Филатова и коревой сыпи
Инфекционный мононуклеоз	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация инфекциониста	Наличие увеличенных лимфатических узлов, в ОАК- моноцитоз до 70-90%
Лейкоз	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация гематолога	В ОАК- наличие бластных клеток
Агранулоцитоз	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация гематолога	В ОАК – уменьшение количества лейкоцитов с исчезновением гранулоцитов
<b>ВИЧ - инфекция. Клиническая стадия</b>	Схожая клиническая картина: рецидивирующие инфекции дыхательных путей (синусит, ангина, средний отит, фарингит);	Фарингоскопия, консультация инфекциониста	Серологический анализ на ВИЧ (ИФА/ИХЛА/ИХА/ЭХЛА); Иммуноблоттинг или хроматографический

			тест с профилем белков для подтверждения диагноза ВИЧ; ПЦР: количественное определение РНК ВИЧ в плазме крови (определение вирусной нагрузки);
<b>Дифтерия</b>	Схожая клиническая картина - боль в горле, налеты на миндалинах, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация инфекциониста	<p>ОАК: умеренный лейкоцитоз, нейтрофилез, палочкоядерный сдвиг.</p> <p>2) ОАМ: альбуминурия, цилиндртурия, повышение удельного веса.</p> <p>3) Бактериологическое исследование мазков с миндалин является обязательным для подтверждения диагноза с выделением токсигенной <i>C. diphtheriae</i>.</p> <p>4) Молекулярно-генетический метод (ПЦР): обнаружение гена токсигенности <i>tox<sup>+</sup></i> в ДНК выделенной культуры при клинически подозрительных поражениях.</p> <p>5) Серологические методы (РНГА, РПГА, ИФА, РЛА):</p>

### При хроническом тонзиллите:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Гипертрофия небных миндалин	Схожая клиническая картина –увеличение небных миндалин	Фарингоскопия	Отсутствие местных признаков хронического тонзиллита

Новообразование небных миндалин	Схожая клиническая картина - увеличение небных миндалин, симптомы интоксикации	Фарингоскопия, консультация онколога, гистологическое исследование	Отсутствие местных признаков хронического тонзиллита, верификация диагноза
Фарингомикоз	Схожая клиническая картина - налеты на миндалинах	Фарингоскопия, микологическое исследование	Высевание грибка

### 3) Тактика лечения\*\*:

**Немедикаментозные меры:** гигиена ротовоглотки, поддержание влажности воздуха 45–60 %, отказ от курения, курс промывания лакун тёплым антисептиком (5–10 процедур, уровень доказательности А) и физиотерапия (ирригатор, ультразвуковая санация, УФ-облучение миндалин) во II триместре беременности (уровень В).

**Фармакотерапия:** парацетамол 500 мг 1–3 раза/сут до 5 дней (уровень А); амоксициллин 875 мг 2 раза/сут 7 дней при стрептококковой или гнойной инфекции (А); цефаксим 400 мг 1 раз/сут 7–10 дней при непереносимости β-лактамов (В); местные антисептики на основе бензидамина или хлоргексидина 3–4 раза/сут 7–10 дней (А).

**Хирургия:** двусторонняя тонзилэктомия показана при декомпенсированном ХТ, рецидивирующих паратонзиллярных абсцессах и тяжёлом токсико-аллергическом синдроме, оптимально до беременности.

**Мониторинг:** уровень I (ПМСП) — скрининг и симптоматическая терапия; уровень II — купирование тяжёлых обострений ( $T \geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , выраженная боль); уровень III — стационар, хирургическое лечение и ведение осложнений. Красные флаги для немедленного очного осмотра: температура  $\geq 38^{\circ}\text{C} > 48$  ч, боль при глотании  $\geq 6/10$ , тризм, «гуттавость», слюнотечение.

### Перечень основных лекарственных средств:

#### Острый тонзиллит:

№	Препарат	Дозирование	Длительность применения	Уровень доказательности
Нестероидные противовоспалительные средства				
1	Парацетамол или	0,5г x 1-3 раза в сутки, внутрь	При повышении температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$	A
3	Ацетилсалициловая кислота или	0,5 x 1-3 раза в сутки, внутрь	При повышении температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$	A
Антибактериальные препараты				

1	Бензилпенициллин или	1 000 000 ЕДх 6 раз в сутки в/м, в/в	7 – 10 суток	A
2	Ампициллин или	500мг- 1000 x 4 раза в сутки внутрь, в/м	5-7 суток	A
3	Амоксициллин или	25-60 мг/кг по амоксициллин ух 3 раза в сутки внутрь, в/м	5-7 суток	A
4	Цефаксим	по 400 мг 1 раз в сутки, внутрь	в течение 7-10 дней	B
<i>при аллергии на β-лактамные антибиотики:</i>				
	Клиндамицин	300 мг 3 раза в день	5-7 дней	B (FDA) <b>относительно безопасен,</b> предпочтительно использовать во 2–3 триместре
	Азитромицин	500 мг 1 раз в сутки × 3 дня (или: 500 мг 1-й день, затем 250 мг/сутки × 4 дня)	3-4 дня	B (FDA) <b>относительно безопасен,</b> предпочтительно использовать во 2–3 триместре
<b>Антисептики и дезинфицирующие средства</b>				
1	Нитрофурал раствор 0,02%, 0,67%, 20мг или	100-200 мл для для полоскания слизистой	5-7 суток	C
2	Хлоргекседин 0,05% раствор или	100-200 мл для для полоскания слизистой	5-7 суток	C

3	Гексэтидин 0,1 % спрей	для орошения слизистой оболочки зева, рта, глотки по 2 распыления 3-4 раз в сутки	7-10 дней	C
<b>Вспомогательная лекарственная терапия</b>				
1	Хлоропирамин (Супрастин) 25 мг.	1-2 раза/сут	10 дней	B (FDA) можно применять при необходимости, при тяжелых аллергических реакциях в 1 триместре если польза превышает риск
2	Лоратадин 10 мг	1 р/сут	10 дн при аллергическом компоненте	B (FDA) можно применять при необходимости, особенно во 2–3 триместре. В 1-м с осторожностью
3	Аскорбиновая кислота 200	мг × 1 р/сут	10 дн	D
<b>Вспомогательная (дополнительная) местная терапия</b>				
4	Дефлю защита для слизистой полости носа 10г гель	Только для местного (назального) использования.	7-10 дней	C
5	Ультразвуковая санация миндалин на «Тонзилор»	1 р/сут	5–10 процедур	B
6	УФО слизистой зева дозой ½-¾ БиД	1 р/сут	5-7 дней	C

**4. Дефлю гель для слизистой полости носа Доказательная база:**

- Ohnivenko O, Popov M. Efficiency of using Deflu Silver Nose in patients with acute rhinosinusitis. Actual problems of modern medicine. 2023;11: 48-55
  - Salleh A, Naomi R, Utami ND, Mohammad AW, Mahmoudi E, Mustafa N, Fauzi MB. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action. *Nanomaterials* (Basel). 2020 Aug 9;10(8):1566. doi: 10.3390/nano10081566. PMID: 32784939; PMCID: PMC7466543 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784939/>)
  - Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ, Vreugde S. Colloidal silver: a novel treatment for *Staphylococcus aureus* biofilms? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Mar;4(3):171-5. doi: 10.1002/alr.21259. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24431107 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431107/>)
  - Ooi ML, Richter K, Bennett C, Macias-Valle L, Vreugde S, Psaltis AJ, Wormald PJ. Topical Colloidal Silver for the Treatment of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Front Microbiol.* 2018 Apr 11;9:720. doi: 10.3389/fmicb.2018.00720. PMID: 29696011; PMCID: PMC5905234 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696011/>)
  - Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ, Vreugde S. Colloidal silver: a novel treatment for *Staphylococcus aureus* biofilms? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Mar;4(3):171-5. doi: 10.1002/alr.21259. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24431107 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24431107/>).
- Goggin R et al\_Colloidal silver: a novel treatment for *Staphylococcus aureus* biofilms?\_2014 <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/alr.21259>
- Ratan ZA, Mashrur FR, Chhoan AP, Shahriar SM, Haidere MF, Runa NJ, Kim S, Kweon D-H, Hosseinzadeh H, Cho JY. Silver Nanoparticles as Potential Antiviral Agents. *Pharmaceutics.* 2021; 13(12):2034. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122034> (<https://www.mdpi.com/1999-4923/13/12/2034>)
  - Luceri A, Francese R, Lembo D, Ferraris M, Balagna C. Silver Nanoparticles: Review of Antiviral Properties, Mechanism of Action and Applications. *Microorganisms.* 2023; 11(3):629. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030629>
  - Galdiero S, Falanga A, Vitiello M, Cantisani M, Marra V, Galdiero M. Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules.* 2011 Oct 24;16(10):8894-918. doi: 10.3390/molecules16108894. PMID: 22024958; PMCID: PMC6264685 (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6264685/>)

## **5. Ультразвуковая санация лакун небных миндалин (УЗ-санирование) при хроническом тонзиллите**

Местная консервативная процедура, сочетающая механическую эвакуацию содержимого лакун с воздействием низкочастотного ультразвука ( $\approx 26,5$  кГц) и ирригацией антисептическими растворами (методики УЗОЛ/«Тонзиллор») ([https://www.medrk.ru/uploads/file/539/tonz-mm\\_ps-man.pdf](https://www.medrk.ru/uploads/file/539/tonz-mm_ps-man.pdf) ).

## **Уровень доказательности и обоснование:**

1. Малые контролируемые исследования и серии наблюдений показывают, что добавление низкочастотного УЗ к местной терапии/антибиотикам ускоряет купирование симптомов и улучшает санацию лакун по сравнению с одной лишь ирригацией/лекарствами. Данные получены преимущественно в 1980–2000-х, выборки небольшие, рандомизация — не всегда; крупных современных РКИ нет.
2. Биологическая правдоподобность поддерживается эффектами кавитации/микроструй и повышением проникновения ЛС, а также известной ролью биоплёнок при ХТ.
3. Sukharev A.P. et al., 1984 — низкочастотный УЗ при ХТ: клинический эффект vs. контроль (малые выборки)  
[https://europepmc.org/article/MED/3750616?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/3750616?utm_source)
4. Low-frequency ultrasound in chronic tonsillitis, 1990-е — улучшение локальных показателей при добавлении УЗ  
[https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm_source)
5. Kiseleva E.A. et al., 2005 — сравнение УЗ vs. лазер при ХТ.  
[https://eurekamag.com/research/006/659/006659796.php?utm\\_source](https://eurekamag.com/research/006/659/006659796.php?utm_source)
6. Lozovikov V. et al., 2013 — конференц-данные об УЗ-орошении (УЗОЛ).  
[https://europepmc.org/article/MED/1014875?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/1014875?utm_source)
7. Механизмы УЗ (кавитация, усиление доставки ЛС).  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301562919300067?utm\\_source](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301562919300067?utm_source)
8. КР РФ «Хронический тонзиллит», упоминание биоплёнок в патогенезе.  
<https://diseases.medelement.com/disease/хронический-тонзиллит-кр-рф-2024/18329>
9. NICE NG84 (острый тонзиллит; схемы антибиотиков, в т.ч. при беременности). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations>
10. ААО-HNS (2019) — показания к тонзиллэктомии у детей; УЗ-санирование не входит в стандарт. <https://www.entnet.org/quality-practice/quality-products/clinical-practice-guidelines/tonsillectomy-in-children-update/>
6. **УФО** применяется как локальное ультрафиолетовое облучение ротоглотки (доза ½–¾ биодозы) традиционно применяется в отечественной физиотерапии как вспомогательная процедура при хроническом тонзиллите. Описано в учебниках и методических указаниях по светолечению: предполагается местное бактерицидное, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Доказательная база ограничена (уровень С), метод применяется как

дополнительное лечение и должен назначаться врачом-физиотерапевтом с учётом показаний и противопоказаний.

- Клинические рекомендации «Хронический тонзиллит». – М.: Минздрав РФ, 2024. – Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 03.09.2025).
- Клинические рекомендации «Хронический тонзиллит». – М.: Минздрав РФ, 2021. – Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru> (дата обращения: 03.09.2025).
- Биодоза ультрафиолетового излучения. – В кн.: Основы светолечения. Учебные материалы. – М., 2020. – Режим доступа: <https://www.medelement.com> (дата обращения: 03.09.2025).
- Методика УФ-облучения ротоглотки. – В кн.: Физиотерапия в оториноларингологии: учебное пособие. – М., 2019. – Режим доступа: <https://studfile.net> (дата обращения: 03.09.2025).
- Инструкция по эксплуатации аппарата «ОУФк-01 Солнышко». – М.: Завод «Солнышко», 2022. – Режим доступа: <https://solnyshko.ru> (дата обращения: 03.09.2025).
- Светолечение и физиотерапия: методические указания. – М.: Минздрав РФ, 2018. – Режим доступа: <https://studfile.net> (дата обращения: 03.09.2025).
- Местная терапия ротоглотки при хроническом тонзиллите: обзор литературы // Российская оториноларингология. – 2017. – № 2. – С. 54–60.
- Kowalski W. Ultraviolet germicidal irradiation handbook. – New York: Springer, 2010. – 501 p.
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). Guidelines on limits of exposure to ultraviolet radiation. – Health Phys. – 2004. – Vol. 87, No. 2. – P. 171–186.

## **2. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:**

а. Показания для плановой госпитализации:

### **Хронический тонзиллит:**

- плановая госпитализация оперативное лечение - 2-х сторонняя тонзилэктомия в периоде планирования беременности.
- ≥ 3 обострения/год несмотря на адекватную терапию, паратонзиллярный абсцесс в анамнезе,
- подозрение на IgA-нефропатию,
- необходимость гистологической верификации новообразования или гранулёзно-гипертрофической формы хронического фарингита

б. Показания для экстренной госпитализации:

- i. экстренная госпитализация в инфекционное отделение при выраженной интоксикации;
- ii. при болевом синдроме и гипертермии
- iii. паратонзиллит/парафарингеальный абсцесс
- iv. тонзиллогенный сепсис
- v. кровотечение из миндалины
- vi. выраженная интоксикация с  $T \geq 38,5$  °C, тризм, слюнотечение, угроза обтурации дыхательных путей, либо кровотечение после тонзилэктомии

### **3. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ\*\*:**

#### **1) Диагностические мероприятия:**

Сбор жалоб, анамнез.

#### **2) Медикаментозное лечение:**

- анальгетики.

Скорая неотложная помощь – сбор жалоб и анамнеза; оценка дыхательных путей и болевого синдрома; обезболивание (парацетамол 1 г per os; при выраженной боли – кеторолак 30 мг в/м); инфузия 0,9 % NaCl 200–400 мл при гипертермии; при подозрении на абсцесс – транспортировка с антибактериальным актом

### **4. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ\*\*:**

#### **1) Диагностические критерии на стационарном уровне\*\*:** смотрите пункт 9.1

#### **2) Диагностический алгоритм:** смотрите пункт 9.2

#### **3) Перечень основных диагностических мероприятий: при остром тонзиллите:**

- ОАК;
- ОАМ;
- кал на яйца глист;
- кровь на RW;
- мазок на BL.
- стрептотест

#### **при хроническом тонзиллите:**

- бак посев с определением КОЕ из ротоглотки с определением чувствительности к антибиотикам
- ОАК
- ОАМ
- гистологическое исследование операционного материала (небных миндалин).

#### **4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:**

- АСЛО

- С-реактивный белок
- Ревмопробы

**5) Тактика лечения\*\*:** смотрите пункт 4

**Хирургическое вмешательство:**

**Двух сторонняя тонзиллэктомия (на этапе планирования беременности):**

Показания для 2-сторонней тонзиллэктомии:

- неэффективность консервативного лечения ХТ;
- декомпенсированная форма ХТ;
- ХТ, осложненный паратонзиллитом или паратонзиллярным абсцессом;
- тонзилогенный сепсис.

Аnestезиологическое пособие: Чаще всего применяется общая анестезия с интубацией трахеи. Это связано с риском массивного кровотечения и необходимостью надёжной защиты дыхательных путей.

Ингаляционная анестезия (севофлуран, десфлуран) или тотальная внутривенная анестезия (TIVA). Интраоперационный контроль: поддержание гемодинамической стабильности, контроль кровопотери; применение гипотензивной анестезии (например, у детей и подростков) для уменьшения кровотечения; готовность к массивному кровотечению и трудностям при визуализации дыхательных путей.

**Другие виды лечения:**

- ультразвуковая терапия; (-Было проведено исследование на детях (3–15 лет) с хроническим тонзиллитом. Ультразвуковое воздействие значительно снижало частоту ангин (83,7 % в группе УЗ-терапии против 16,3 % в контрольной), уменьшало размер миндалин и лимфоидных фолликулов. Доказательность отдельных методов

[https://medicaljournals.stmjournals.in/index.php/RRJoMST/article/view/2278/0?utm\\_source](https://medicaljournals.stmjournals.in/index.php/RRJoMST/article/view/2278/0?utm_source)

- Также в других данных описаны улучшения в 61 % случаев (без рецидивов) и облегчение симптомов

[https://eurekamag.com/research/026/063/026063982.php?utm\\_source](https://eurekamag.com/research/026/063/026063982.php?utm_source)

- Патент на лечение хронического тонзиллита включает ультразвуковое воздействие и параллельную санацию раствором Octenisept, с постепенным нарастанием мощности и объема раствора

<https://patents.google.com/patent/RU2523143C1/en>

- УВЧ на регионарные лимфоузлы (УВЧ-терапия и УФ-облучение
- Краткая обзорная статья упоминает УВЧ и кварцевое (ультрафиолетовое) облучение как способы уменьшения отёка и влияния на лимфоузлы, однако

конкретных научных данных (RCT, мета-анализов) не представлено ([https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-017-1070-0?utm\\_source](https://link.springer.com/article/10.1007/s12070-017-1070-0?utm_source));

- лазеротерапия (эффективность лечения HF-ультразвуком, LF-ультразвуком и лазером, но подробности результатов не указаны, и качество данных может быть ограниченным [https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm_source))
- промывание миндалин по Н.В. Белоголововому. (упоминание подобных методов (например, Roeder), где проводят отсос детрита из крип с последующей обработкой растворами — эффект связывается с лимфодренажем [https://medicalsciences.stackexchange.com/questions/15339/is-there-evidence-of-benefit-from-the-syringe-or-vacuum-based-tonsil-washing-pr?utm\\_source](https://medicalsciences.stackexchange.com/questions/15339/is-there-evidence-of-benefit-from-the-syringe-or-vacuum-based-tonsil-washing-pr?utm_source))

#### **6) Показания для консультации специалистов:**

- При наличии белка в моче консультация нефролога
- Ревматолога по показаниям
- консультация узких специалистов при наличии сопутствующей патологии.
- Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации: наличие осложнений после тонзиллэктомии (кровотечение).

#### **7) Индикаторы эффективности лечения:**

- отсутствие жалоб на рецидивы ангин
- отсутствие жалоб на боли и дискомфорт в горле
- отсутствия осложнений в виде паратонзиллита и паратонзиллярных абсцессов
- снижение риска неблагоприятных перинатальных исходов путем своевременной санации хронических очагов инфекции ротовоглотки

#### **Профилактические мероприятия:**

регулярная санация носоглотки и полости рта (лечение кариеса, хронического риносинусита, искривления перегородки); поддержание локального и общего иммунитета адекватным питанием ( $\geq 70$  г белка, витамин С и Fe), физической активностью и влажностью воздуха 45–60 %; исключение курения; закаливание полосканиями тёплой солёной водой; своевременное и полноценное лечение каждого эпизода острого тонзиллита рекомендованной дозой  $\beta$ -лактамного антибиотика.

1. Мониторинг состояния пациента: плановых инструментальных и лабораторных контрольных точек на период планирования беременности, 1,2,3 триместр беременности, осмотр ЛОР-врача проводится при каждом обострении.

2. Индикаторы эффективности лечения хронического тонзиллита и хронического фарингита: отсутствие рецидивов ангин и обострений фарингита в течение  $\geq 12$  месяцев; исчезновение или значительное снижение жалоб на боль, першение, сухость и неприятный запах; отсутствие казеозно-гнойных пробок и застойной гиперемии при фарингоскопии; отрицательный экспресс-тест на  $\beta$ -гемолитический стрептококк; нормализация титра АСЛ-О и С-

реактивного белка; отсутствие признаков токсико-аллергических осложнений со стороны сердца, почек и суставов .

## 5. Список разработчиков протокола

№	Ф.И.О. (полностью)	Место работы	Должность
1	Станова Саяжан Кенесовна	КГП на ПХВ «ГКБ №5»	врач оториноларинголог, докторант PhD
2	Буркутбаева Татьяна Нуриденовна	ТОО «Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»»	Главный внештатный оториноларинголог, д.м.н., зав.курсом оториноларингологии ВШОЗ
3	Локшин Вячеслав Нотанович	Международный клинический центр репродуктологии PERSONA	д.м.н., профессор, Академик НАН РК, врач акушер-гинеколог, репродуктолог
4	Нургожин Талгат Сейтжанович	КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова	д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, врач клин.фармаколог
5	Жайсакова Дамила Едгееевна	КазНУ имени Аль-Фараби	д.м.н., профессор факультета медицины и здравоохранения КазНУ
6	Дуйсенова Амангуль Куандыковна	КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней
7	Алланьярова Бахит Жалауовна	КМУ «ВШОЗ»	Главный внештатный специалист детской оториноларингологии УЗ, к.м.н.
8	Батырбаева Динара Жармухановна	КазНМУ им.С.Д.А сфендиярова	к.м.н., врач высшей категории, заведующая научной клинико- диагностической лабораторией КазНМУ, Председатель Технического комитета Национального центра аккредитации, оценщик и технический эксперт НЦА, фасilitатор ВОЗ
9	Кайбуллаева Джамиля	КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова	к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, заместитель председателя правления АО НИИ

	Ахтановна		кардиологии и внутренних болезней
10	Абирова Акмарал Адильхановна	КМУ «ВШОЗ»	Директор резидентуры департамента

**6. Конфликта интересов:** отсутствует.

**7. Список рецензентов:**

- Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Республики Казахстан по оториноларингологии, д.м.н., профессор кафедры НАО «Медицинский университет Астана» Мухамадиева Гульмира Амантаевна
- Д.м.н., профессор, врач оториноларинголог Таукелева Сауле Айдаратовна
- К.м.н., врач акушер-гинеколог высшей категории Сармулдаева Шолпан Куанышбековна

**8. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**9. Список использованной литературы:**

- Концепция развития здравоохранения Республики Казахстан до 2026 года: постановление Правительства Республики Казахстан от 25 ноября 2022 г. № 945. – Офиц. текст: Әділет. URL: [<https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2200000945>] (<https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2200000945>)
- Кодекс Республики Казахстан от 7 июля 2020 г. № 360-VI ЗРК «О здоровье народа и системе здравоохранения» (действующая редакция на май 2025 г.). – Офиц. текст: Әділет. URL: [<https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>] (<https://adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360>)
- Второй периодический доклад Республики Казахстан о выполнении Международного пакта об экономических, социальных и культурных правах — Е/С.12/КАЗ/2. – Экономический и Социальный Совет ООН. – 13 сентября 2017 г. – 48 с. – Утвержден постановлением Правительства РК от 20 июля 2017 г. № 435.
- Министерство здравоохранения Республики Казахстан. Охрана репродуктивного здоровья женщин Республики Казахстан и пути её оптимизации: аналитический доклад. – Нур-Султан, июнь 2020 г. – 52 с.
- Показатель материнской смертности в РК // Официальный сайт СЦК. URL: [<https://ortcom.kz/ru/novosti/1740487057>] (<https://ortcom.kz/ru/novosti/1740487057>)
- Рябова М., Шумилова Н., Пестакова Л. Беременность и хронический тонзиллит // Врач. – 2017. – № 11. – С. 48.
- Плужников М.С., Лавренова Г.В., и др. Хронический тонзиллит. - СПб.-20Ю.- 224с.
- Национальный научный центр экспертизы лекарственных средств и изделий медицинского назначения. [http://www.dari.kz/category/search\\_prep](http://www.dari.kz/category/search_prep)

9. Казахстанский национальный формуляр. [www.knf.kz](http://www.knf.kz)
10. Британский национальный формуляр. [www.bnf.com](http://www.bnf.com)
11. Список основных лекарственных средств  
ВОЗ. [http://www.who.int/features/2015/essential\\_medicines\\_list/com](http://www.who.int/features/2015/essential_medicines_list/com)
12. Ohnivenko O, Popov M. Efficiency of using Deflu Silver Nose in patients with acute rhinosinusitis. Actual problems of modern medicine. 2023;11:48–55.
13. Salleh A, Naomi R, Utami ND, Mohammad AW, Mahmoudi E, Mustafa N, Fauzi MB. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action. *Nanomaterials* (Basel). 2020;10(8):1566. doi:10.3390/nano10081566. PMID: 32784939; PMCID: PMC7466543.  
Доступно: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32784939/>
14. Ooi ML, Richter K, Bennett C, Macias-Valle L, Vreugde S, Psaltis AJ, Wormald PJ. Topical Colloidal Silver for the Treatment of Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. *Front Microbiol.* 2018;9:720. doi:10.3389/fmicb.2018.00720. PMID: 29696011; PMCID: PMC5905234.  
Доступно: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696011/>
15. Ratan ZA, Mashrur FR, Chhoan AP, Shahriar SM, Haidere MF, Runa NJ, et al. Silver Nanoparticles as Potential Antiviral Agents. *Pharmaceutics.* 2021;13(12):2034. doi:10.3390/pharmaceutics13122034.  
Доступно: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/12/2034>
16. Luceri A, Francese R, Lembo D, Ferraris M, Balagna C. Silver Nanoparticles: Review of Antiviral Properties, Mechanism of Action and Applications. *Microorganisms.* 2023;11(3):629. doi:10.3390/microorganisms11030629.  
Доступно: <https://www.mdpi.com/2076-2607/11/3/629>
17. Стanova С.К., Локшин В.Н., Жайсакова Д.Е., Савичева А.М. 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 // Research Journal of Pharmacy and Technology (India). – 2024. – Т. 17, № 9. – С. 4519–4527. – DOI: 10.52711/0974-360X.2024.00699.
18. Стanova С.К., Локшин В.Н., Жайсакова Д.Е., Савичева А.М., Медеулова А.Р., Батырбаева Д.Ж., Куланшиева Ж.А. Этиопатогенетическая направленность в диагностике и лечении хронического тонзиллофарингита у беременных женщин // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. – 2022. – Т. 10, № В. – С. 1571–1575. – DOI: 10.3889/oamjms.2022.7787.
19. Локшин В.Н., Жайсакова Д.Е., Стanova С.К. Особенности хронического тонзиллита при беременности // Вестник Национальной академии наук Республики Казахстан. – 2019. – № 4 (380). – С. 22–26. – DOI: 10.32014/2019.2518-1467.88.
20. Стanova С.К., Локшин В.Н., Жайсакова Д.Е., Савичева А.М., Батырбаева Д.Ж. Особенности персонифицированного подхода в лечении хронического тонзиллофарингита у беременных женщин // Фармация Казахстана. – 2022. – № 3. – С. 26. – DOI: 10.53511/PHARMKAZ.2022.89.29.005.
21. Стanova С.К., Локшин В.Н., Жайсакова Д.Е., Савичева А.М., Батырбаева Д.Ж. Пациентоориентированный подход к профилактике, диагностике и лечению хронического тонзиллофарингита у беременных женщин // Фармация

22. Станова С.К. Хронический тонзиллит при беременности // Репродуктивная медицина. – 2019. – № 1 (38). – С. 44. – ISSN 2303-9949.
23. Symptomatic treatment of acute pharyngitis in adults, Author: Wendy Stead, MD [https://www.uptodate.com/contents/symptomatic-treatment-of-acute-pharyngitis-in-adults?search=tonsillopharyngitis&source=search\\_result&selectedTitle=8~63&usage\\_type=default&display\\_rank=8#H4123091315](https://www.uptodate.com/contents/symptomatic-treatment-of-acute-pharyngitis-in-adults?search=tonsillopharyngitis&source=search_result&selectedTitle=8~63&usage_type=default&display_rank=8#H4123091315)
24. Peritonsillar cellulitis and abscess [https://www.uptodate.com/contents/peritonsillar-cellulitis-and-abscess?search=tonsillitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~63&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2493133999](https://www.uptodate.com/contents/peritonsillar-cellulitis-and-abscess?search=tonsillitis&source=search_result&selectedTitle=1~63&usage_type=default&display_rank=1#H2493133999)
25. Aldridge, T. D., Hartmann, K. E., Michels, K. A., & Velez Edwards, D. R. (2014). First trimester antihistamine exposure and risk of spontaneous abortion or preterm birth. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 23(10), 1043–1050. <https://doi.org/10.1002/pds.3637>
26. Sukharev A.P. et al., 1984 — низкочастотный УЗ при ХТ: клинический эффект vs. контроль (малые выборки) [https://europepmc.org/article/MED/3750616?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/3750616?utm_source)
27. Low-frequency ultrasound in chronic tonsillitis, 1990-е — улучшение локальных показателей при добавлении УЗ
28. [https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/16025934?utm_source)
29. Kiseleva E.A. et al., 2005 — сравнение УЗ vs. лазер при ХТ. [https://eurekamag.com/research/006/659/006659796.php?utm\\_source](https://eurekamag.com/research/006/659/006659796.php?utm_source)
30. Lozovikov V. et al., 2013 — конференц-данные об УЗ-орошении (УЗОЛ). [https://europepmc.org/article/MED/1014875?utm\\_source](https://europepmc.org/article/MED/1014875?utm_source)
31. Механизмы УЗ (кавитация, усиление доставки ЛС). [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301562919300067?utm\\_source](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301562919300067?utm_source)
32. КР РФ «Хронический тонзиллит», упоминание биоплёнок в патогенезе. <https://diseases.medelement.com/disease/хронический-тонзиллит-кр-рф-2024/18329>
33. NICE NG84 (острый тонзиллит; схемы антибиотиков, в т.ч. при беременности). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng84/chapter/Recommendations>