

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

Актуальность темы исследования

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

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

Цель диссертационного исследования

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

Задачи исследования:

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

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

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

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

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

Методы диссертационного исследования

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

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

Объект диссертационного исследования

Соматическое и репродуктивное здоровье беременных женщин, страдающих хроническим тонзиллофарингитом.

Предмет диссертационного исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

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

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

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

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

Описание основных результатов исследования

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

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

2. Изучены микробиологические характеристики заболевания и идентифицирован спектр ведущих возбудителей. Патогенная микрофлора обнаружена у 20,6% беременных, при этом в 89% случаев определены полимикробные ассоциации. Основными патогенами являлись *Staphylococcus aureus* (35,7%), *Streptococcus viridans* (22,9%), *Staphylococcus epidermidis*, *S. saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae* и др.

Установлена связь между нерегулируемым применением антибиотиков до беременности и нарушением нормобиоты ротоглотки.

3. Выявлены ключевые иммунологические механизмы ХТФ у беременных.

Отмечено повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, α -ФНО, γ -интерферон), снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и дисбаланс Т-клеточного звена иммунитета, что определяет персистенцию инфекции и развитие эндотоксикоза. Иммунологическая декомпенсация зафиксирована как при лёгких, так и при выраженных клинических формах ХТФ.

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

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

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

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

8. Разработан персонализированный алгоритм ведения беременных с ХТФ.

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

Обоснование научной новизны

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

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

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

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

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

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

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

Практическое значение полученных результатов

Практическая значимость настоящего исследования обусловлена возможностью внедрения его результатов и разработанных практических рекомендаций в клиническую практику при оказании помощи беременным с хроническим тонзиллофарингитом (ХТФ) как в условиях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), так и в стационарных звеньях здравоохранения. На основании комплексного анализа клинко-иммунологических, бактериологических, цитологических, вирусологических и гистологических данных, а также с учётом 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 клинко-лабораторными особенностями заболевания и факторами, определяющими формирование групп риска по нарушению репродуктивного здоровья. Это способствует своевременному началу профилактических и лечебно-оздоровительных мероприятий.

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

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

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

Личный вклад докторанта

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

Станова С.К.:

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

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

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

Апробация результатов диссертации

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

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

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

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

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

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

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

материалах Международного конгресса “Global Health” (Алматы, 5–6 декабря 2024 года).

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

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

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

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

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

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

Публикации

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

Публикации по теме диссертации

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

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

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

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

5. Stanova S.K., Lokshin V.N., Zhaysakova D.E., Savicheva A.M., Medeulova A.R., Batyrbaeva D.Zh., Kulanchiyeva Zh.A. Ethioopathogenetic Orientation in the Diagnosis and Treatment of Chronic Tonsillopharyngitis in Pregnant Women // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 10(B). – P. 1571–1575.

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

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

Выступления и доклады

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

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

Патент:

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

Авторское право на охраняемый объект «Способ прогнозирования обострения хронического тонзиллофарингита у беременных».

Согласно официальному уведомлению РГП на ПХВ «Национальный научный центр развития здравоохранения имени Салидат Каирбековой» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, по результатам научной экспертизы, тема «Хронические тонзиллофарингиты у беременных» включена в перечень приоритетных тем клинических протоколов диагностики и лечения для разработки в 2025 году.

Акты внедрения

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

1. Совершенствование медицинской помощи беременным женщинам с хроническим тонзиллофарингитом.

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

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

Объём и структура диссертации

Диссертация состоит из нормативных ссылок, определений, перечня сокращений и обозначений, а также включает четыре главы: введение, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, заключение, завершается списком использованных источников и приложениями. Работа изложена на 185 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 35 таблицами, 14 рисунками, 2 приложениями. Указатель литературы состоит из 165 источников, из них 117 на русском и 48 на иностранных языках.