

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**



Н.А. ЮЛДАШЕВА

**МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО
СТОМАТИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

(распространенность, диагностика, лечение, профилактика)

МОНОГРАФИЯ

ТАШКЕНТ - 2026

УДК 616.31-002.157-055.26

ББК:

Авторы:

Юлдашева Н.А. – доктор медицинских (DSc) медицинских наук, доцент
кафедры Госпитальной терапевтической стоматологии
ТГСИ;

Рецензенты:

1. Заведующая кафедрой пропедевтики терапевтической стоматологии, DSc, профессор **Шукурова У.А.**
2. Профессор кафедры Ортопедической стоматологии и ортодонтии Бухарского государственного медицинского института DSc **Саидов А.А.**

В монографии авторами систематизированы результаты собственных исследований и представлены данные публикаций мировой литературы о состоянии полости рта, диагностики, лечения и профилактики герпетического стоматита у женщин во время беременности.

Высокая распространенность и рост интенсивности основных стоматологических заболеваний у женщин во время беременности представляют собой большую социальную проблему.

В монографии рассматриваются междисциплинарные аспекты герпетического стоматита у беременных женщин, включая особенности клинического течения, диагностики и терапии. Особое внимание уделено влиянию инфекции на здоровье матери и плода, вопросам профилактики и ведения пациентов с сопутствующими заболеваниями. Изложены современные рекомендации по комплексному лечению и динамическому наблюдению беременных женщин с герпетическим стоматитом, основанные на результатах последних научных исследований, доказательной медицине и актуальных клинических протоколах.

Монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, преподавателей стоматологических кафедр, а также студентов и магистров стоматологических факультетов высших учебных заведений.

Представлены современные рекомендации по комплексному лечению и наблюдению, основанные на последних исследованиях и клинических протоколах. Монография предназначена для научных сотрудников, докторантов, преподавателей кафедры стоматологического направления, студентов и магистров стоматологических факультетов высших учебных заведений.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ :	6
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
§1.1. Особенности частоты и распространенности герпетического стоматита у беременных женщин	10
§1.2. Основные аспекты этиопатогенеза и особенности клинического течения герпетического стоматита у беременных женщин.....	18
§1.3. Состояние различных систем гомеостаза организма при герпетическом стоматите.....	24
§1.4. Характер нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и полости рта при герпетическом стоматите	30
§1.5. Современные подходы терапии и профилактики герпетического стоматита	34
ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
§2.1. Характеристика обследованных беременных женщин герпетическим стоматитом в различные периоды гестации	45
§2.2. Методы клинических исследований.....	51
§2.3. Микробиологические методы исследования	55
§2.4. Специальные методы исследования. ИФА и ПЦР методы исследования	59
§2.5 Биохимические методы исследования	59

§2.6. Лечение беременных женщин с герпетическим стоматитом.....	60
§2.7. Методы статистической обработки результатов исследования.....	64
ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖАЕМОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ.....	65
§3.1. Поражаемость беременных герпетическим стоматитом	65
§3.2. Клиническая характеристика герпетического стоматита у беременных	69
ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЦР И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ.....	74
§4.1. Видовой состав микрофлоры полости рта в динамике развития беременности	74
ГЛАВА V. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ.....	85
§5.1. Иммунологические аспекты герпетического стоматита у женщин во время беременности	85
§5.2. Цитокины и антимикробный пептиды как показатель местного иммунного статуса беременных с герпетическим стоматитом	89
§5.3. Оценка функционального состояния эндотелиальных клеток у беременных женщин с герпетическим стоматитом	97
Выводы	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРА	115

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ГЦ	- гомоцистеин
ИЛ	-интерлейкин
ИЛ 1	- интерлейкин 1
ИЛ 10	- интерлейкин 10
ИЛ 6	- интерлейкин 6
ИЛ 8	- интерлейкин 8
HSV	- Герпес-вирусы
ХГС	– хронический герпетик стоматит
ЖКТ	– желудочно кишечный тракт
ВПГ	- Вирус простого герпеса
АТФ	– Аденозинтрифосфат
РФМК	- уровень растворимых фибринмономерных комплексов
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ЦМВ	- цитомегаловирус
ВЭБ	- вирусу Эпштейна - Барр
ДНК	- Дезоксирибонуклеиновая кислота
РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
КПУ	- показатель степени поражения зубов кариесом, зубы с пломбами отсутствующие зубы
СД	- сахарный диабет
ТАГ	- триацилглицериды
ТФР	- трансформирующий фактор роста
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФНО-а	- фактор некроза опухоли а
Эндотелин – 1	- ЭТ-1
NGAL	- липокалин, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов
РАI-1	- ингибитор активации плазминогена 1 типа

PDGF	- фактор роста тромбоцитов
ЦсС	- цистатин С
ЭД	- эндотелиальная дисфункция
IgA	- иммуноглобулин А
INF	- интерферон

ВВЕДЕНИЕ

Герпетический стоматит является одной из наиболее распространённых вирусных инфекций слизистой оболочки полости рта, вызываемой вирусом простого герпеса (ВПГ) — нейротропным ДНК-вирусом семейства Herpesviridae, проявляющимся как первичной, так и рецидивирующей формой заболевания с характерной клинической симптоматикой и возможностью локального и системного распространения инфекции. Хотя герпетическая инфекция встречается у пациентов всех возрастов, у беременных женщин она представляет собой особую клиническую и научно-практическую проблему из-за сочетания вирусной патологии с физиологическими изменениями организма женщины в период беременности

Беременность является сложным физиологическим состоянием, сопровождающимся глубокими гормональными, иммунологическими и метаболическими перестройками, направленными на поддержание гестации и плодного развития. Эти адаптационные механизмы, в свою очередь, изменяют реактивность иммунной системы, что делает организм матери более уязвимым к инфекционным агентам, включая вирусы герпеса, и способствует как первичным, так и рецидивирующим проявлениям герпетического стоматита [turn0search1]. Иммунологические перестройки включают изменения в составе гуморального и клеточного иммунитета, снижение продукции определённых интерферонов и нарушение баланса иммунорегуляторных механизмов, что приводит к ослаблению противовирусной защиты слизистой оболочки рта у беременных.

С клинической точки зрения герпетический стоматит у беременных может проявляться выраженной болевой симптоматикой, эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки полости рта, нарушением питания и снижением качества жизни пациенток. Более того, наличие герпетической инфекции в период беременности ассоциируется не только с оральной патологией, но и с рядом акушерско-гинекологических исходов, включая повышение риска акушерских осложнений, таких как угрозы преждевременных родов и нарушения

плацентарного кровообращения, что подчёркивает необходимость междисциплинарного подхода к диагностике и ведению таких пациенток.

Междисциплинарность проблемы герпетического стоматита у беременных обусловлена тем, что оптимальная диагностика и лечение требуют координации стоматологов, акушеров-гинекологов, иммунологов и инфекционистов для учёта как местных стоматологических проявлений, так и системных особенностей беременности. Кроме того, особенности фармакотерапии в период гестации обуславливают ограничения в применении многих противовирусных и иммуномодулирующих препаратов, что делает необходимым тщательный выбор терапевтических стратегий с учётом безопасности матери и плода .

Таким образом, рассмотрение герпетического стоматита у беременных в контексте междисциплинарных аспектов предполагает изучение клинических, иммунологических, вирусологических и акушерских компонентов заболевания, что является фундаментальной основой для разработки комплексных программ профилактики, диагностики и терапии, направленных на улучшение как стоматологического, так и репродуктивного здоровья женщин в период беременности.

ГЛАВА I. ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО СТОМАТИТА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

§1.1. Особенности частоты и распространенности герпетического стоматита у беременных женщин

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 20% мирового населения сталкиваются с герпес-вирусной инфекцией. Результаты исследований множества авторов также указывают на возможное возникновение афтозных высыпаний у 20% населения в течение жизни. При этом около 95% жителей планеты являются носителями герпес-вируса. Заболевание герпетическим герпесом (ХГС) чаще всего выявляется у людей в возрасте от 18 до 45 лет, при этом в данной группе пациентов преобладают женщины.

Герпетический стоматит провоцирует вирус герпеса, который передается воздушно-капельным путем. Зачастую вспышки этой инфекции случаются весной и осенью. Это заболевание также распространено у детей в возрасте до трех лет, иммунная система которых еще не способна эффективно бороться с вирусами. Точные причины герпетического стоматита еще не исследованы. Врачи выделяют ряд факторов, которые могут спровоцировать заболевание. Прежде всего к ним относят аденовирусные инфекции, стафилококки, стрептококки. В анамнезе больных хронического стоматита иногда обнаруживаются также аутоиммунные болезни (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, болезнь Бехчета), патологии эндокринной системы, расстройства ЖКТ (запоры, гастриты, дисбактериоз, диарея). При хроническом рецидивирующем герпетическом стоматите выявляются единичные или групповые элементы поражения, чаще всего в виде мелких пузырьков, которые потом изъязвляются, образуя эрозии. Слизистая отечна и гиперемирована. При тяжелой степени хронического рецидивирующего герпетического стоматита добавляется ухудшение общего

самочувствия пациента, головная боль, слабость, температура тела более 39 градусов [18, 89, 139, 165].

Герпес-вирус, также известный как вирус простого герпеса (ВПГ), представляет собой одну из наиболее распространенных инфекций среди человеческого населения, поражая 60-95% взрослого населения во всем мире. После попадания в хозяина вирус устанавливает стойкую и латентную инфекцию в нейронных ганглиях, из которой он может периодически реактивироваться, вызывая рецидивирующие инфекции. Большинство инфекций являются субклиническими; симптомы состоят в основном из язвенных поражений в месте инфекции и, хотя и редко, могут возникать такие осложнения, как слепота, энцефалит и асептический менингит, особенно у иммунокомпрометированных хозяев. Более того, приобретение ВПГ во время беременности связано с выкидышем, недоношенностью, врожденным и неонатальным герпесом. ВПГ может вызывать тяжелые инфекции у новорожденных путем вертикальной передачи внутриутробно или, в большинстве случаев, во время вагинальных родов через контакт с секретами HSVin инфицированных половых путей, с высокой смертностью и инвалидностью развития нервной системы [141].

Греческие ученые Deftereou TE, Trypidi A, (2022) утверждают, что ВПГ может передаваться плоду через трансплацентарный или восходящий путь приобретения из влагалища или шейки матки, даже если амниотические оболочки остаются нетронутыми. Несмотря на это, внутриродовая передача ВПГ через контакт с вирусоразделяющим поражением в половых путях, как правило, является наиболее часто обнаруживаемым путем передачи. Передача инфекции от матери к плоду может происходить в любом из трех триместров беременности. Тератогенное действие ВПГ на эмбрион может провоцировать различные клинические исходы, а именно: вентрикуломегалию, микроцефалию, внутримозговые кальцификации, дисплазию конечностей, дефекты глаз и потерю плода. Как сообщалось ранее, первичная инфекция на поздних сроках беременности повышает риск вертикальной передачи. Повышенные показатели

потери плода и нарушения нервного развития в отношении нейронов плода и предшественников нейронов после инфекции ВПГ связаны с плохим прогнозом [113].

Trombetta SM, Viviani S, Montomoli E (2021) большинство беременных женщин, особенно в возрасте ≥ 40 лет, имеют антитела против ВПГ-2 и ЦМВ, хотя они не дают полностью защитного иммунитета против инфекции различными штаммами и не могут предотвратить повторную активацию латентного. С другой стороны, большинство самых молодых женщин являются серонегативными и уязвимыми во время беременности. Признается, что образовательные и гигиенические мероприятия представляют собой важную стратегию первичной профилактики, способную эффективно снизить уровень первичной инфекции матерей во время беременности и инфекции [158].

Иванова Р.А. и др (2021) Инфекции, вызванные вирусами герпеса, включают в себя восемь типов вирусов, содержащих ДНК, и принадлежат к семейству *Herpesviridae*. Эти вирусы широко распространены среди человеческого населения и способны атаковать практически все органы и системы организма [28].

Эти микроорганизмы способны длительное время находиться в организме. В латентном состоянии эти инфекции могут взаимодействовать с иммунной системой, что придает им важность как маркерам иммунодефицита.

Эти вирусы проникают в плаценту и вызывают различные аномалии в развитии плода. По оценкам, новорожденные с врожденной инфекцией составляют от 1% до 4% всех живорождений, и некоторые исследователи оценивают это число как может достигать 10-15%. В случаях мертворождения и антенатальной гибели плода и преждевременного прерывания беременности, частота выявления инфекционной патологии может превышать 60% [28].

Существует два типа ВПГ, ВПГ-1 и ВПГ-2, которые передаются при прямом контакте с инфицированными выделениями. ВПГ-2 передается половым путем, что приводит к одному из наиболее распространенных генитальных заболеваний,

поражающих подростков и взрослых и способствующих передаче ВИЧ. Инфекция ВПГ-1 связана преимущественно с оролабиальным изъязвлением и возникает преимущественно при несексуальных контактах в детском возрасте после исчезновения материнских антител в первый год жизни [28].

Однако авторы Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. (2009) внесли изменения в эпидемиологию герпетической инфекции сообщили об увеличении генитального и неонатального герпеса из-за ВПГ-1 [137].

Распространенность инфекций, передаваемых половым путем (ВИЧ, герпес типа 2 и сифилис) среди беременных женщин в Эфиопии: тенденции в течение 10 лет (2005-2014 гг.) представлена в работе [135]. В общей сложности было включено 4887 беременных женщин. Результаты показали снижение распространенности этих ИППП на 40-60% за 10 лет (2005-2014): ВИЧ (от 10,5% до 5,5%), сифилис (от 2,5% до 1,1%), HBV (от 12,6% до 6,7%) и ВПГ-2 (от 47,5% до 28,5%). В 2014 году 109/4887 (2,2%) женщин имели тройные инфекции. В 2005, 2007 и 2009 годах распространенность ВПГ-2 в старшей возрастной группе (35-45 лет) (47,1%, 47,4% и 50,0% соответственно) была выше, чем в младшей возрастной группе (15-24 года) (40,9%, 19,5% и 20,2% соответственно). Возрастная категория (Хи-квадрат=22,4, стр<0,001), места исследования/место жительства (Хи-квадрат=135,2, р=0,001) и время/годы (Хи-квадрат=58,9, р=0,001) были связаны с положительным результатом теста на ВПГ-2. Снижение ВИЧ, HBV, ВПГ-2 и сифилиса >40% наблюдалось на протяжении многих лет в Эфиопии. Однако промежуточный уровень эндемичности HBV и более высокая распространенность ВИЧ и ВПГ-2 к 2014 году указывают на необходимость укрепления стратегии профилактики ИППП [135].

Генитальный герпес является распространенной инфекцией, передающейся половым путем в мире, и большинство инфицированных людей не знают о своей инфекции. Следовательно, они расширяются и передают инфекцию здоровым людям, даже тем, у кого нет клинических симптомов. Большинство пациентов с ВПГ-2-серопозитивными протекают бессимптомно и не знают о своей

генитальной герпетической инфекции и таким образом, высокий уровень лиц с инфекцией ВПГ-2 остается в качестве долгосрочных носителей. Распространенность ВПГ-2 среди женщин может варьироваться в зависимости от района, который варьируется от 17% в США до 80% Африки и Сахары. В целом, показатели инфицирования ВПГ-2 выше среди женщин, чем мужчин, и среди беременных, чем среди небеременных женщин [115].

Finger-Jardim F, Avila EC, (2018) Вирус простого герпеса типа 2 IgG антитела в сыворотках пуповины в качестве прокси для плацентарной инфекции у бессимптомных беременных женщин. Инфекция вируса простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) является одним из наиболее распространенных заболеваний во всем мире и в основном передается половым путем [120]. При заражении беременных женщин ВПГ-2 способен инфицировать плаценту, может достигать плода и может влиять на развитие плода. Авторы стремились определить распространенность инфекции ВПГ-2 и реактивации у бессимптомных беременных женщин, корреляцию между IgG в материнском кровообращении и пуповинной крови, а также корреляцию между циркулирующим IgG, плацентарной и новорожденной инфекцией (цепь крови). С этой целью были собраны образцы сыворотки и плацентарных тканей беременных женщин и образцы пуповинной крови у их новорожденных. Антитела против ВПГ-2 были идентифицированы с помощью ИФА, а ДНК ВПГ-2 была обнаружена с помощью вложенной ПЦР. Серопозитивность IgG у беременных женщин составила 29,7%, а IgM была обнаружена у 1 женщины (0,5%). В пуповине новорожденных 33,1% были IgG-положительными и IgM был обнаружен в 2 образцах (1,5%). Обнаружена положительная корреляция между титрами ВПГ-2 в сыворотке крови беременных женщин и образцами пуповинной крови ($r = 36,001$, $P = 004, <>$). Разница между положительной и отрицательной плацентарными группами (материнская сторона) была обнаружена в титрах IgG в сыворотках пуповины, которые были значительно выше в положительной плацентарной группе. Авторы отмечают, что новорожденные от матерей с плацентарной инфекцией ВПГ-2 имеют более

высокие титры IgG в сыворотках пуповины, предполагая, что антитела IgGs могут указывать на плацентарную вирусную инфекцию у бессимптомных женщин.

Вопросам оказания стоматологической помощи в Узбекистане учеными и практическими врачами уделяется особое внимание. Так в исследованиях ряда авторов представлены результаты этих работ и даны рекомендации по наблюдению и организации стоматологической помощи женщинам в период беременности [76, 92, 95, 96, 97].

Группа ученых Ташкентского стоматологического института Сувонов К. И др. (2021) представили итоги В ходе исследования стоматологических заболеваний у беременных женщин, проживающих в различных регионах Проведенный анализ воздействия беременности на состояние зубов и слизистой оболочки полости рта (СОПР) в республике выявил, что физиологические процессы беременности оказывают влияние, особенно на десны [76]. Исследование организации стоматологической помощи для беременных выявило несколько проблем. Например, на ранних этапах частично не проводится плановая санация полости рта беременных, отсутствует систематическое динамическое наблюдение за стоматологическим статусом беременных, и не принимаются во внимание факторы риска при включении в диспансерный учет, способствующие развитию стоматологических заболеваний.

Также отмечено, что у беременных женщин, как у тех, кто впервые сталкивается с беременностью, так и у тех, кто уже пережил несколько беременностей, среди жителей Ургенчского района отмечается более высокая частота патологий слизистой оболочки полости рта (СОПР) по сравнению с группой, проживающей в Кибрайском районе. Сюда включаются вирусный стоматит, кандидозные стоматиты, экзематозный хейлит и другие десквамативный глоссит, хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ГС), катаральный хейлит и катаральный стоматит чаще встречаются у обеих групп беременных. Важно отметить, что структура заболеваемости СОПР у беременных, проживающих в Кибрайском районе, достоверно отличается, и у части беременных из Ургенчского района

выявлены заболевания, отсутствующие у обследованных беременных из Кибрайского района, такие как вирусные и кандидозные стоматиты.

Юлдашева Н., Рахимова М. (2021) рассматривают особенности диагностики и проявления герпесвирусной инфекции полости рта у беременных. Авторы выделяют, что эффективность терапии герпеса непосредственно зависит от эффективности и окончательного иммунокорректирующего воздействия выбранных противовирусных препаратов. Акцентируется значимость анализа иммунологического статуса у пациентов, страдающих этой патологией, и разработки разнообразных стратегий комплексного лечения, которые включают использование различных специфических противовирусных препаратов и иммуномодуляторов, причем включение физиотерапевтических методов считается наиболее безопасным в данный период [96, 97].

В настоящее время для лабораторного выявления герпесвирусной инфекции применяют два основных метода: серологический и молекулярно-биологический. В рамках серологического метода определяют наличие антител к вирусу простого герпеса (ВПГ) с использованием иммуноферментного анализа, в то время как в молекулярно-биологическом методе выявляют геномную ДНК герпесвируса через полимеразную цепную реакцию. Максимальной эффективностью обладает комбинированное применение нескольких методов диагностики [27, 54, 56, 88, 97].

В журнале «Iranian Biomedical Journal» опубликована работа авторов Rostamzadeh Khameneh Z, Sepehrvand N. (2020), в которой показано, что серораспространенность вируса простого герпеса типа 2 (ВПГ-2) является потенциальным признаком инфекции у беременных женщин, и она может быть применена для проверки передачи ВПГ-2. В этом исследовании оценивалась распространенность IgG против ВПГ-2 у беременных женщин, которые были направлены в медицинские центры в Урмии, на северо-западе Ирана, в течение 2014-2015 годов. Образцы сыворотки были взяты у 86 беременных женщин и протестированы на анти-ВПГ-2-специфический IgG с использованием

коммерческого набора иммуноферментных анализов. Пять (5,8%) беременных женщин показали наличие анти-ВПГ-2-специфических антител IgG. Предыдущий аборт был зарегистрирован у 16 (19,7%) и 2 субъектов в серонегативной и серопозитивной группах соответственно. Данные настоящего исследования указывают на меньшее количество серопозитивных ВПГ-2 среди беременных женщин в Урмии. Это сокращение будет результатом небольшого числа изученных предметов, используемых в настоящем исследовании; поэтому рекомендуется оценивать большую выборку [150].

Свою оценку распространенности вируса простого герпеса типов 1 и 2 среди беременных женщин и сексуально активных, небеременных женщин в Соединенных Штатах дают авторы исследования [147] оценили серораспространенность ВПГ-1 и ВПГ-2 среди беременных женщин в возрасте 20-39 лет в 1999-2014 годах, оценили изменения серораспространенности ВПГ в период с 1999-2006 по 2007-2014 годы и сравнили серораспространенность ВПГ между беременными женщинами и сексуально активными, небеременными женщинами в возрасте 20-39 лет в 2007-2014 годах с использованием данных Национального обследования здоровья и питания. Среди беременных женщин в 1999-2014 гг. серораспространенность ВПГ-1 составляла 59,3%, серораспространенность ВПГ-2 составляла 21,1%, серонегативность ВПГ составляла 30,6%. В период с 1999-2006 по 2007-2014 годы серораспространенность ВПГ-1 и ВПГ-2 среди беременных женщин оставалась стабильной. Однако среди беременных женщин с ≤ 3 половыми партнерами (примерно 40% всех беременных женщин) серонегативность как для ВПГ-1, так и для ВПГ-2 увеличилась с 35,6% до 51,4% ($P < ,05$). В 2007-2014 годах небеременные женщины, которые были (1) незамужними, (2) жили за чертой бедности или (3) имели ≥ 4 половых партнеров, чаще, чем беременные женщины, были серонегативными как для ВПГ-1, так и для ВПГ-2 ($P < ,05$). Серораспространенность ВПГ-1 и ВПГ-2 среди беременных женщин США оставалась стабильной в период с 1999 по 2014 год. Тем не менее, беременные

женщины с меньшим количеством половых партнеров были все более серонегативными как для ВПГ-1, так и для ВПГ-2, что указывает на увеличение доли беременных женщин, которые уязвимы к первичному приобретению ВПГ во время беременности, что дает повышенный риск передачи ВПГ своим новорожденным .

§1.2. Основные аспекты этиопатогенеза и особенности клинического течения герпетического стоматита у беременных женщин

В течение многих лет вирусные инфекции в период беременности считались относительно безопасными состояниями, за исключением некоторых выдающихся случаев, таких как герпес. Однако недавние вспышки, такие как случаи Эболы и другие вирусные эпидемии и пандемии, показывают, что беременные женщины подвержены более серьезным последствиям, таким как преждевременные роды и негативные исходы для плода, по сравнению с общим населением и женщинами, не находящимися в состоянии беременности. Новые знания о взаимодействии между иммунной системой матери, плода и плаценты могут объяснить эти результаты. Прежде считавшаяся "иммуносупрессивной", иммунная система беременной женщины фактически претерпевает иммунологические изменения, необходимые для поддержки беременности и развития плода. Однако, когда эта защита нарушается, например, при вирусной инфекции, это может привести к ослаблению этой защиты, что в свою очередь увеличивает риск других инфекций и может привести к неблагоприятным исходам, таким как преждевременные роды [154].

Особенностью данного заболевания, сопутствующего увеличению числа больных герпес-вирусной инфекцией может быть связано с распространением недиагностированные формы болезни или ее бессимптомное протекание. Герпес-вирусная инфекция имеет потенциал нарушения нормального функционирования различных органов человеческого организма. Эта патология проявляется в трех основных клинических формах: латентной, острой и хронической. Решение проблемы лечения и профилактики герпес-вирусной инфекции является сложной

задачей и требуют длительных усилий. Даже при применении комплексного лечения пациентов с хроническим герпетическим стоматитом не всегда удается предотвратить болезнь и оказать существенное воздействие на частоту проявлений данного явления. В последние десятилетия наблюдается увеличение распространенности разнообразных заболеваний, таких как ВИЧ, гепатит, туберкулез и прочие. Эпидемиологи ассоциируют этот тренд с общим снижением иммунитета организма и увеличением случаев аллергических и аутоиммунных заболеваний [29].

При попадании в организм человека, вирус активизируется, после чего его можно обнаружить в различных биологических жидкостях, таких как кровь, моча и др. Наибольшее количество вирусов выявляется в местах локализации поражения, таких как содержание везикул, выделения при эрозиях и язвах, носоглоточный слизистый материал, конъюнктивальный секрет. Во время латентной стадии вирус может обнаруживаться в различных биологических материалах, однако в ограниченных количествах [Bassetti M.I., Vena A., Giacobbe R.D. (2020)

Andrievskaya IA, Zhukovets IV (2022) авторы в исследовании дают оценку серопозитивности к ВПГ-1 среди беременных и его влияния на течение беременности, роды и состояние новорожденных. Проанализированы серологический статус, социально-демографические характеристики, соотношение беременности и родов и состояние новорожденных у серонегативных и серопозитивных к ВПГ-1 с рецидивирующей инфекцией и ее латентное течение во время беременности. Новорожденные от этих матерей составили соответствующие группы. Низкие титры антител IgG к ВПГ-1 у женщин в первом триместре беременности связаны с угрозой выкидыша, анемией при беременности и хронической плацентарной недостаточностью. Высокие титры антител IgG к ВПГ-1 у женщин во втором триместре беременности связаны с поздними выкидышами и преждевременными родами, анемией при беременности, хронической плацентарной недостаточностью, родовыми аномалиями, ранними неонатальными осложнениями (церебральная ишемия,

респираторный дистресс-синдром) и локализованными кожными высыпаниями. Низкие титры антител IgG к ВПГ-1 у женщин в третьем триместре беременности связаны с преждевременными родами, анемией при беременности, хронической плацентарной недостаточностью, эндометритом, осложнениями раннего неонатального периода и локализованными кожными высыпаниями. Данные результаты показали, что низкие или высокие титры антител IgG к ВПГ-1, определяемые сроками рецидива инфекции во время беременности могут быть связаны с различными рисками и осложнениями для как матери, так и ребенка, с высокой частотой соматической патологии и осложнений при беременности, родах и неонатальном периоде [102].

В последние периоды наблюдается увеличение разнообразных форм иммунодефицита, что приводит к увеличению числа пациентов, сталкивающихся с герпесвирусной инфекцией. Согласно научным исследованиям и мнению врачей, беременные женщины, пораженные герпес-вирусом, придают большое значение иммунологическим изменениям в организме как основному фактору, влияющему на возникновение осложнений. Наличие вируса простого герпеса (ВПГ) в крови беременной может стать причиной различных патологий, таких как выкидыши, недоношенность плода и мертворождение. Одной из возможных причин самопроизвольных выкидышей является наличие герпес-вирусной инфекции в организме матери, что применимо к 30% случаев на ранних сроках и 50% случаев на поздних сроках беременности. Эпидемиологическая статистика исследований отмечает, что ВПГ случаи находятся на втором месте после краснухи у беременных женщин [1].

Ученые Украины Назарян РС, Фоменко ЮВ, Щерблыкина Н.А. (2021) Герпес, присутствующий у беременных, может стать причиной выкидышей и преждевременного прерывания беременности. Если инфицирование вирусом герпеса происходит в первом триместре, то у плода может развиваться катаракта, глухота, микро- и гидроцефалия, а также пороки сердца, ЖКТ, мочеполовой системы и костей скелета. В случае инфицирования во втором и третьем

триместрах возможны проявления гепатоспленомегалии, желтухи, анемии, гипотрофии, пневмонии, менингоэнцефалита и сепсиса. Ввиду многообразия клинических симптомов герпетической инфекции, которые зависят от патогенных характеристик возбудителя и состояния иммунитета зараженного организма, важно ознакомиться с основными клиническими проявлениями заболеваний, вызванных различными типами герпесвирусов.

Для эффективного лечения герпесвирусных инфекций требуется научно обоснованная, пошаговая и комплексная терапия. Современные препараты не воздействуют на латентную форму вирусов, поэтому лечение герпетической инфекции включает не только специфические методы, направленные на уничтожение вируса и укрепление иммунитета, но также лечебные мероприятия для устранения сопутствующих симптомов и осложнений, вызванных вирусами герпеса.

Ризаев Э.А., Бекжанова О.Е. (2018) в своей работе делают акцент на индивидуализацию медицинской помощи и перспективе широкомасштабного скрининга детей больных герпетическим стоматитом. А в диагностике и назначении адекватной терапии герпетической инфекции большое значение отводят изучению данных перинатального и соматического анамнеза. После подробного клинического исследования и анализа медицинской истории детей, страдающих от герпетического стоматита, ученые выявили, что вирус герпеса воздействует на различные органы и ткани, что подтверждает его системный характер [69]. Также отмечено, что у детей, не имеющих герпетического стоматита, заметно снижается частота соматических заболеваний ($p < 0,05$). Изучение медицинской истории детей показало, что вероятность выявления герпетического стоматита у детей, происходящих от матерей с герпетической вирусной инфекцией (ГВИ), увеличивается в 8,979 раз по сравнению с детьми, рожденными от матерей без ГВИ. У детей с неблагоприятной медицинской историей в отношении генитального вирусного инфицирования (ГВИ) у матери и при наличии хронических соматических заболеваний эта вероятность

увеличивается в 21959 раз, а сочетание неблагоприятного перинатального периода и хронической соматической патологии увеличивает вероятность развития герпетического стоматита в 2664 раза. Патологии во время беременности, родов и их сочетание с детскими инфекциями также значительно увеличивают риск развития герпетического стоматита у детей [69].

Коллектив ученых, представляющих Университет в Санкт-Петербурге с именем академика И.П. Павлова. (Иванова Р. А. и коллеги, 2021), рассматривает вопросы врожденной герпетической инфекции современным образом, ориентируясь на актуальные методы профилактики, диагностики и лечения. Авторы анализируют текущие клинические рекомендации и международные консенсусы медицинских сообществ России, Соединенных Штатов и нескольких стран Европы, относящиеся к управлению состоянием беременных женщин [28]. Подвергнуты анализу данные пятерых случаев новорожденных, диагностированных с врожденной герпетической инфекцией в раннем неонатальном периоде. Несмотря на отсутствие обязательного скрининга беременных на вирус простого герпеса (ВПГ) в стандартных рекомендациях по нормальной беременности, рекомендуется проводить обследование при проявлении и лечение признаков генитального герпеса являются ключевыми мерами для предотвращения данного заболевания. Для предотвращения неонатального герпеса проводятся профилактические мероприятия активно используются противогерпетические препараты, а также выполняется кесарево сечение. Врожденный герпес, хотя и встречается редко, но при его развитии наблюдается тяжелое течение с выраженными резидуальными проявлениями у новорожденных.

Исследователи из Санкт-Петербурга провели подробное сравнительное исследование, анализировали проявление неонатального герпеса у новорожденных в раннем периоде после рождения и обнаружение генитального герпеса у матерей во время беременности. Из пятерых новорожденных, перенесших врожденную герпетическую инфекцию, у четырех женщин отмечались от 2 до 11 (2-5-6-11) рецидивов генитального герпеса. У одной из

женщин рецидивы генитального герпеса регистрировались до начала беременности, однако в период беременности клинических проявлений не отмечалось. Впрочем, в период беременности женщин не подвергали обследованию на предмет выделения вируса простого герпеса (ВПГ), и им предоставлялись лишь местные препараты, такие как мазь ацикловира и противовоспалительные средства. У всех детей роды осуществлялись естественным образом [28].

У одного из новорожденных в первые часы после рождения у одного ребенка проявилась распространенная герпетическая инфекция кожи. У другого младенца на второй день после рождения развилась герпетическая инфекция кожи с неврологическими признаками. У троих детей неврологические симптомы проявились на второй-третий день после рождения. Лабораторные исследования подтвердили обнаружение ДНК вируса простого герпеса (ВПГ) 1—2 у троих детей в крови, у двух — в ликворе и у одного младенца в мазках-отпечатках с элементов сыпи.

Ацикловир был начат в течение 24 часов с начала клинических проявлений, и у всех младенцев с неврологической симптоматикой выявились остаточные проявления поражения центральной нервной системы различной степени выраженности. Рецидивирующий характер герпетической инфекции у детей с поражением кожи. Авторы подчеркивают, что несмотря на рецидивирующий характер генитального герпеса у четырех из пяти женщин во время беременности, отсутствие лабораторного обследования на ВПГ, отсутствие системной этиотропной терапии и самостоятельные роды стали факторами, способствующими наступлению тяжелых форм неонатального герпеса в течение первых трех суток новорожденной жизни. Рекомендуется учесть анамнез при выборе тактики лечения новорожденных и начинать этиотропную терапию после лабораторной оценки степени заболевания [28].

§1.3. Состояние различных систем гомеостаза организма при герпетическом стоматите

Lutsenko M.T. (2013) изучая ферментативную активность эритроцитов периферической крови у беременных женщин при обострении герпесвирусной инфекции в течение третьего триместра. Было установлено, что герпетическая инфекция подавляла синтез АТФ и снижала активность глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах. Эти сдвиги сопровождалась меньшей интенсивностью реакции SOD, обычно подавляющей LPO-процессы в мембранах эритроцитов у беременных женщин [46].

В другом исследовании данного автора рассматриваются факторы, влияющие на эритроциты периферической крови беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции во время вынашивания плода. Цитомегаловирусная инфекция была связана со снижением содержания сниженного глутатиона в эритроцитах и глутатионпероксидазы, что приводит к накоплению H_2O_2 в крови. Обострение цитомегаловирусной инфекции было связано со снижением активности глутатионредуктазы и СОД. Антиоксидантная функция эритроцитов и количество дискоцитов периферической крови снизились. Накопление дегенеративных эритроцитов чревато риском развития анемии у беременных Lutsenko M.T. [46, 47].

Салов И.А. и др. (2011) Исследование гемостатического потенциала крови у женщин с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии представляет собой важные выводы. В ходе данного исследования, направленного на выявление тромбофилических нарушений у беременных с риском потери беременности и активной герпетической инфекцией, выявлены патологические изменения, способные негативно повлиять на реологические свойства крови, а также на процессы оксигенации и трофики тканей матери и плода [].

Исследование включало 120 пациенток с беременностью в сроках от 14 до 26 недель, у которых присутствовали признаки угрозы прерывания беременности герпетической этиологии. При использовании иммуноферментного анализа для

определения антител IgM и IgG против ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ выявлено наличие герпетической инфекции у пациенток.

Полученные данные свидетельствуют о сокращении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) у беременных с герпетической инфекцией, что указывает на увеличение активности плазменных факторов гемокоагуляции. Количество фибриногена в крови значительно увеличено у данной группы беременных. Также выявлены признаки активации внутрисосудистого свертывания крови, представленные высоким содержанием растворимых фибриномерных комплексов (РФМК) и Д-димера, превышающих показатели группы контроля. На фоне этого отмечено снижение фибрино-литической активности крови, а также повышение содержания в крови РФМК и Д-димера.

Обострение герпетической инфекции у беременных приводит к смещениям в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза. Например, агрегация тромбоцитов под воздействием АДФ существенно увеличивается, несмотря на отсутствие изменений в содержании тромбоцитов в крови. Такие тромбофилические нарушения, выявленные у беременных с угрозой прерывания беременности и активной герпетической инфекцией, могут иметь серьезные последствия, и поэтому рекомендуется своевременное лечение тромбофилических нарушений в подобных случаях.

После попадания вируса в организм начинается его активное размножение в клетках близлежащих тканей и соседних лимфатических узлах. Этот процесс соответствует особенностям клинического развития заболевания, где появление пораженных участков сопровождается лимфаденитом различной степени выраженности. Чаще всего регионарный лимфаденит наблюдается при тяжелом и среднетяжелом течении стоматита. Подчелюстные лимфатические узлы обычно вовлекаются в этот процесс, но иногда отмечается воспалительная реакция и у шейных лимфоузлов. Возникновение лимфаденита при остром герпетическом стоматите (ОГС) предшествует появлению пораженных участков в полости рта,

сопровождает ход всего заболевания и сохраняется еще на протяжении 7-10 дней после полного заживления пораженных участков (Луцкая И.К. 2016).

Озолия Л. А., Овсеян Н. Р.(2017) Исследуется возможность воздействия на изменения в системе гемостаза при последующих случаях прерывания беременности в контексте хронической вирусной инфекции. В нормальной беременности, которая развивается с постепенным усилением гиперкоагуляции, эффективно противостоит образованию сосудистых тромбозов, благодаря действию естественных антикоагулянтов и фибринолитической системы. Однако при наличии тромбофилии возникают нарушения в гемостазе и гемореологии, что увеличивает риск образования тромбов в сосудах и может привести к ишемии органов [64].

Лабораторная диагностика у беременных женщин с хронической вирусной инфекцией часто выявляет нарушения в системе физиологической гиперкоагуляции. Антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ 1, 2, 6 типов), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и другим вирусам могут вызывать увеличение гиперкоагуляции и гиперагрегации тромбоцитов даже на ранних этапах беременности, превосходя физиологические изменения в системе гемостаза.

В течение первого триместра беременности отмечается активация системы свертывания крови, которая обычно проявляется во втором-третьем триместрах. Этот процесс сопровождается ухудшением функций антикоагулянтной и фибринолитической систем, что может привести к тромбозу сосудов хориона и возможной отслойке плодного яйца. Это может стать причиной привычного невынашивания беременности у многих женщин с хронической вирусной инфекцией.

Научные данные указывают, функционирование системы свертывания крови может подвергаться воздействию инфекционных агентов, включая различные вирусы (ВПГ 1, 2, 6 типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и другие), хламидии, микоплазмы. Это воздействие может проявляться как в острой, так и в хронической фазе

инфекционного процесса. В острой фазе заболевания эти микроорганизмы могут непосредственно атаковать эндотелиоциты, инфекционные агенты, такие как разнообразные вирусы (ВПГ 1, 2, 6 типов; ЦМВ, ВЭБ, ВИЧ и прочие), хламидии, микоплазмы, могут инициировать развитие васкулитов и нарушение нормальной работы эндотелия, особенно в контексте системы свертывания крови. На ранних сроках беременности, при острой ВПГ-инфекции или обострении герпесной инфекции, иммунный ответ беременной часто проявляется Т-клеточным иммунитетом 1 стадии. Повышение уровня цитокинов ТИ1, в том числе интерферона-гамма (ИФН- γ), стимуляция выделения простагландинов в амнионе и децидуальной оболочке может провоцировать сокращение миометрия и, вероятно, вызвать прерывание беременности. Кроме того, цитокины пути Т1 активируют производство прокоагулянтов, что приводит к трансформации протромбина в тромбин и образованию тромбов в сосудах трофобласта. [Singh M, Chaudhry P 2011].

Поэтому по мнению Озолия Л. А. (2017) , При рекуррентных потерях беременности на фоне хронической инфекции, рекомендуется учитывать результаты исследований системы гемостаза при разработке комплексного лечения для беременных женщин. Система свертывания крови чувствительна к наличию инфекции и воспалительному процессу, часто проявляясь гиперкоагуляцией и активацией внутрисосудистого свертывания. Эти изменения, в свою очередь, могут привести к тромбозу сосудов хориона и отслойке плодного яйца, усугубляя проблему повторных потерь беременности [64].

Сохранение возможности адекватного кровоснабжения плодного яйца становится ключевым аспектом при адекватной коррекции гемостаза. Результаты клинических исследований оригинального эноксапарина и его биоаналогов выделяют различия в их характеристиках, таких как варьирующая активность гепариназы, воздействие на стимуляция ингибитора тканевого фактора и ингибитора фибринолиза, индуцированного тромбином. Биоаналоги

демонстрируют отклонения от исходного препарата в предотвращении образования сгустков фибрина, образовании тромбина и иммуногенности.

Вы также можете положиться на неспецифические противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства современных нестероидных противовоспалительных препаратов и антитромбоцитарных средств, что особенно важно для женщин, сталкивающихся с привычным невынашиванием в контексте хронических вирусных инфекций. Комплексная терапия, включающая гормональную поддержку, коррекцию гемостаза, витаминотерапию и магниевые препараты, предпочтительнее симптоматического лечения или выжидательной тактики в случаях угрожающего или начавшегося выкидыша, и должна быть более широко применяемой в лечении инфекций у беременных женщин.

Рекомендации от Орловой С.Н. и соавторов (2016) подчеркивают важность проведения прегравидарной подготовки у женщин с предыдущей активной герпетической инфекцией. Этот подход направлен на предотвращение рецидивов герпетической инфекции в период беременности, что способствует уменьшению частоты осложнений в период беременности. Во время беременности происходит снижение противогерпетического иммунитета из-за активации физиологических защитных механизмов, предназначенных для защиты плода, что в свою очередь приводит к ослаблению иммунитета у беременных женщин. Таким образом, сам процесс беременности является одним из факторов, предрасполагающих к реактивации латентной герпетической инфекции, что увеличивает вероятность частых рецидивов, диссеминации генитального вируса герпеса в организме с последующим поражением плаценты и инфицированием плода. Персистирующая инфекция оказывает негативное воздействие на неспецифическую резистентность организма, способствуя формированию аутоиммунного компонента воспалительного процесса. В условиях гестационного иммунитета это также способствует устойчивости антител, развитию нарушений гемостаза, фетоплацентарной недостаточности и инфекции плода [65].

Ляличкина Н.А. и ее соавторы (2013) Проведено исследование влияния инфекций на характеристики гемодинамики в системе "мать – плацента – плод" у беременных, страдающих хронической плацентарной недостаточностью. В рамках этого исследования было вовлечено 80 женщин в периоде беременности с 36 до 40 недель, возрастом от 16 до 36 лет, у которых выявлена хроническая плацентарная недостаточность, а также присутствовали цитомегаловирусная и герпетическая инфекции, хламидиоз и сифилис. Пациентки находились на стационарном лечении в отделениях патологии беременности ГБУЗ РМ «Родильный дом» г. Саранска. В процессе исследования проводилась оценка состояния маточно-плодово-плацентарного кровообращения (МППК) с использованием доплерометрического метода анализа кровотока в маточных артериях, артерии пуповины и средней мозговой артерии плода в период с 36 по 40 недель гестации. В анализ входили качественные параметры кровотока, такие как систолодиастолическое отношение, индекс резистентности и пульсационный индекс, отражающие периферическое сосудистое сопротивление. Результаты исследования выявили, что при наличии инфекционных осложнений и развитии хронической плацентарной недостаточности (ХПН) значения индексов периферического сосудистого сопротивления увеличивались. Этот тренд был замечен как в маточных артериях, так и в артерии пуповины. Ученые отмечают, что повышение индексов систолодиастолического отношения и пульсационного индекса в маточных артериях было более выраженным, чем в артерии пуповины. Эти факты указывают на то, что инфекционные осложнения при ХПН могут вызывать нарушения в маточно-плацентарном кровообращении и, следовательно, приводить к развитию гипоксии у плода. В результате исследования подтверждено, что хроническая инфекция в период беременности предрасполагает к развитию ХПН. Полученные данные свидетельствуют о нарушении кровообращения в маточно-плацентарном звене системы с заметным увеличением систоло-диастолического отношения, индекса резистентности и пульсационного индекса. Вероятной причиной этих гемодинамических

нарушений, возможно, является спазм концевых артерий миометрия, вызванный эндогенной интоксикацией, возникающей в условиях хронической инфекции у беременных, представляет собой значительное сокращение этих артерий вследствие внутреннего отравления организма. Эти изменения, выявленные у беременных, сопровождаются патологическими изменениями в сердечной деятельности плода и, следовательно, нарушением его трофики и задержкой в развитии.

§1.4. Характер нарушений микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и полости рта при герпетическом стоматите

Среди ряда ученых существует мнение о связи заболеваний органов пищеварения, например заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, с возникновением стоматита.

Это подтверждается анализом случаев пациентов, люди страдающие заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени, впоследствии проявляют патологические изменения в полости рта. [Васильева Е.А. 2013].

Многочисленные исследователи, включая специалистов в области стоматологии и гастроэнтерологии, обращают внимание на проблему патологических изменений в полости рта, связанных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Полагают, что полость рта может быть резервуаром бактерии *Helicobacter pylori*, играющей роль в этиопатогенезе хронического гастрита, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Вирус простого герпеса I типа выявляется также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, и такая локализация вируса может способствовать хронизации язвенного процесса [57]. Некоторые ученые считают, что штаммы *Helicobacter pylori* присутствуют как в желудке, так и в полости рта. Ротовая полость служит местом обитания микроорганизмов, способствуя рецидивам заболеваний желудочно-кишечного тракта и, таким образом, уменьшая эффективность противовирусной терапии [37.

Вирусы герпеса человека часто обнаруживаются в желудочно-кишечном тракте и могут способствовать развитию рака желудка. В настоящем исследовании оценивалась частота обнаружения и вирусная нагрузка вируса Эпштейна Барра (EBV), HHV-6 и цитомегаловируса (ЦМВ) в желудочно-кишечном тракте пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и неинфицированных пациентов. Анализ показал значительно более высокий уровень выявления ВЭБ и HHV-6 у ВИЧ-инфицированных лиц, чем у неинфицированных субъектов (88,5 против 63 %; $p = 0,03$). Кроме того, нагрузка ДНК ВЭБ была значительно выше в желудке пациентов с ВИЧ, чем в контрольной группе. Эти данные свидетельствуют о том, что статус ВИЧ-инфекции может увеличить персистенцию этих вирусов в желудочно-кишечном тракте. Интересно, что ДНК ЦМВ не была обнаружена во всех проанализированных образцах биопсии [] (Falasca F, Maida P, Gaeta A. (2014).

Несмотря на уникальный состав каждого отдельного микробиома, в его составе происходят изменения, которые широко связаны с болезненными состояниями и которые могут предрасполагать людей к определенным заболеваниям. Микробиота представляет собой совокупность микробных таксонов, связанных с человеком. Он включает в себя триллионы микроорганизмов, включая бактерии, грибы, архей и вирусы, населяющие конкретного хозяина. Эти микроорганизмы могут оказывать благотворное или вредное воздействие на своего хозяина. Изучение микробиоты человека стало возможным благодаря разработке и совершенствованию методов секвенирования 16S рРНК с такими исследованиями, как Проект микробиома человека (HMP), обеспечивающий понимание состава типичного здорового микробиома. HMP также подчеркнул тот факт, что существует высокая межличностная изменчивость в отношении состава микробиома. Кроме того, состав микробиоты сильно отличается анатомическим расположением с определенными таксонами, преобладающими на определенных участках [155].

Микробиом полости рта демонстрирует второй по величине уровень альфа-разнообразия (т.е. разнообразия внутри людей) после кишечного. Он включает в себя более 700 видов бактерий, более 100 видов грибов и простейших, включая *Entamoeba gingivalis* и *Trichomonas tenax*. Ротовая полость может быть разделена на «микросреды обитания», каждая из которых имеет свой состав микробиоты [124]. Несмотря на высокое внутриличностное разнообразие, ротовая полость демонстрирует очень низкие уровни бета-разнообразия, когда образцы берутся у лиц, живущих в тех же районах. Дисбаланс в составе микробиоты полости рта (т.е. дисбактериоз) часто связан с воздействием определенных факторов окружающей среды, таких как курение табака, высокое потребление сахарозы и использование противомикробных препаратов. Дисбактериоз микробиоты полости рта связан с рядом внутриротовых и системных заболеваний. Связь между микроорганизмами и внутриротовыми заболеваниями, такими как кариес зубов, гингивит, пародонтит и кандидоз полости рта, хорошо установлена [134].

Группа американских авторов из Института здоровья полости рта Истмена, Медицинского центра Рочестерского университета, Jang H, Patoine A, Wu TT. (2021) показали, что микрофлора полости рта на сроках беременности остается относительно стабильной; однако отличительные закономерности присутствия и обилия микроорганизмов наблюдались между беременными и в послеродовом периоде, а также между беременными и небеременными женщинами [130]. Микрофлора полости рта во время беременности, по-видимому, подвержена влиянию орального и системного статуса заболевания. Учитывая, что пренатальная стоматологическая помощь уменьшает специфические оральные патогены, необходимы дополнительные исследования для определения величины результата. В будущем необходимы усилия для понимания беременности и ее связи с микробным сообществом полости рта и связи между микрофлорой полости рта матери и неблагоприятными исходами родов. Получение знаний по этой теме могло бы способствовать изменению стратегий и политики в области

здравоохранения как на общинном, так и на индивидуальном уровнях в целях улучшения показателей здоровья матери и ребенка [130].

Количество микроорганизмов, ежедневно попадающих в организм, по оценкам, составляет от 10 до 15 человек. Это свидетельствует о том, что микроорганизмы внутри полости рта имеют достаточно неограниченный доступ к желудочно-кишечному тракту, а значит и к ряду систем органов. Таким образом, неудивительно, что дисбактериоз микробиоты полости рта был связан с системными заболеваниями, такими как колоректальный рак, рак поджелудочной железы, болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, было обнаружено, что пероральные патогены, такие как *Carpocytophaga* и *Veillonella*, коинфекция легких, причем наиболее заметным недавним примером является коинфекция с SARS-CoV-2 (Bao L., Zhang C., Dong J. 2020)

Таким образом, изучение характера и закономерностей изменения микробиоценоза желудочно-кишечного тракта и сопр при ГС является актуальным вопросом. Более того, обнаруженные изменения создают предпосылки для включения в общую программу лечения острого герпетического стоматита медикаментов, направленных на нормализацию этих параметров. Рост микрофлоры с патогенными свойствами при герпетической инфекции и ее влияние на течение основного заболевания остро ставит вопрос детального изучения характера этой флоры и является основанием для поиска эффективных методов борьбы с сопутствующей микрофлорой для профилактики осложнений.

§1.5. Современные подходы терапии и профилактики герпетического стоматита

Стратегия лечения хронического герпетического стоматита зависит от фазы развития заболевания и его степени тяжести. Лечение герпетического стоматита должно быть комплексным: этиотропным и патогенетическим, т. е. включать противовирусную химиотерапию и иммунотерапию, осуществляться как системно, так и местно. Вопрос повышения эффективности лечения ГС остается

актуальным на протяжении длительного времени, поэтому отечественные и зарубежные авторы уделяют ему большое внимание [20, 46].

Общее лечение ОГС включает в себя назначение этиотропных и патогенетических препаратов. Среди этиотропных противовирусных химиопрепаратов врачи чаще всего выбирают ацикловир («Виролекс», «Зовиракс», «Ацигерпин», «Герпевир», «Гевиран») [29; Назарова Н.М., Павлович С.В., Некрасов М.Е.2018; Камилов Х.П. 2020]. Ацикловирсодержащие препараты обладают достаточной противовирусной активностью, относительно малой токсичностью, выпускаются в различных лекарственных формах. Все это позволяет ацикловиру и сегодня оставаться стандартом противогерпетической терапии, не смотря на растущую устойчивость к нему.

Также многие авторы считают, перспективными противогерпетическими химиопрепаратами: валацикловир, фамцикловир и ганцикловир. Эффективным, но довольно токсичным, является препарат фоскарнет [51].

В настоящее время активно разрабатываются алгоритмы системного и местного использования различных лекарственных препаратов и схем лечения. Схему эффективного комплексного лечения ХРАС у беременных разработали ученые Ташкентского стоматологического института [92]. Лечение ГС осуществлялось у 39 женщин, в 1, 2 и 3 триместрах беременности в возрасте от 18 до 32 лет. Вначале лечения назначалась щадящая диета с отказом от применения острой грубой пищи, запрещалось курение и приём спиртных напитков. Все пациентки принимали витамин С, В1, В2 и В6. Лечение соматической патологии проводилось специалистом соответствующего профиля, и только после консультации у гинеколога. Для максимальной безопасности лечения ГС у беременных женщин, применяемые медикаментозные препараты и методы согласовались с гинекологом. Терапия герпетического стоматита на местном уровне включала следующие процедуры: применение обезболивающего лидокаина гидрохлорида в виде аппликаций для уменьшения болевых ощущений на поверхности эрозий в концентрации 10%, проведение антисептической

обработки с использованием 1% раствора хлорофиллипта, а также энзиматическую очистку поверхности эрозий с применением хемотрипсина. Была выделена группа из 10 беременных которым в качестве лечения было назначено местное лечение с раствором ФарГАЛС одновременно с местным лечением ФарГАЛС принимала Vifilaxx Immuno по 1 капсуле 1 раз в день после еды в течении 10 дней. В этой группе заживление афт приводило к значительному сокращению площади поражения, отмечалось значительное снижение болевых ощущений, который также был минимален $0,40 \pm 0,11$; отмечено снижение воспаления и инфильтрации слизистой, состояния краёв и дна афт. Происходило очищение поверхности афт от гнойно-некротических масс, эпителизация поверхности афт, сглаживание гиперемированного и отёчного ободка вокруг афт. Авторы рекомендуют местное использования ФарГАЛС лечения ГС у беременных женщин.

Для профилактики врожденной герпетической инфекции рекомендуется всем женщинам проводить вирусологическое обследование в период беременности с подозрением на генитальный герпес и осуществить этиотропное лечение, а также провести супрессивную терапию в последние недели беременности с целью сокращения времени вирусного выделения. В свете частого бессимптомного течения герпетической инфекции рекомендуется проведение скринингового обследования беременных, включая оценку уровня иммуноглобулинов G к вирусу простого герпеса 2 типа (ВПГ2) - главного этиологического фактора генитального и врожденного герпеса. Важным критерием для диагностики неонатального герпеса служит антенатальный анамнез, учитывая, что клинические проявления врожденных инфекций не всегда специфичны, и возможно отсроченное проявление симптомов.

Если беременная женщина испытывает рецидивы генитального герпеса в период беременности, проявляются клинические признаки генитальной инфекции до родов, или у новорожденного возникают неврологические симптомы или изменения кожи, то необходимо начать лечение ацикловиром до получения

результатов лабораторных исследований. Для выявления бессимптомного заражения новорожденных и предотвращения поздних проявлений врожденного герпеса, особенно при наличии герпеса в анамнезе во время беременности, рассматривается возможность проведения вирусологического обследования новорожденных сразу после рождения [28].

Итальянское исследование Bardellini E, Amadori F. (2022) посвящено изучению методов лечения, назначаемых итальянским подросткам с первичным герпетическим гингивостоматитом. Авторами рассмотрены медицинские записи 74 подростков с гингивостоматитом. В анамнезе следующие данные: возраст, пол, день начала, тип лечения, тяжесть поражений, оценка боли, способность к еде и питью. Опрос проводился при первой оценке (T0) и через одну неделю (T1). Все пациенты появились при первом посещении не менее чем через 48 часов после появления симптомов. Ни одному пациенту не была назначена противовирусная терапия. Была назначена антибактериальная терапия с целью профилактики вторичных бактериальных инфекций. Пятнадцать пациентов получали полоскания хлоргексидином, 29 пациентов - хлоргексидиновыми полосканиями плюс гель гиалуроновой кислоты; 30 пациентов с полосканием хлоргексидина плюс мукозит. Отмечено значительное улучшение оценки боли и тяжести поражений отмечено в группе с полосканием хлоргексидина плюс мукозит®. Среди местных методов лечения итальянские авторы и ассоциация стоматологов рекомендуют вербаскозид и гиалуронхат натрия, которые способствует более быстрому заживлению [105].

Ассортимент лекарств, разрешенных к использованию для обработки СОПР у беременных и детей до 3 лет, весьма ограничен из-за их возможных токсических и побочных эффектов [89].

Авторы Vellappally S, Mahmoud MH, Alaqeel SM. (2022) дают оценку эффективности антимикробной фотодинамической терапии по сравнению с противовирусной терапией при лечении герпетического гингивостоматита у детей. Включены в исследование 45 детей в возрасте 12-18 лет с герпетическим

гингивостоматитом. Было организовано три группы в зависимости от назначенного лечения. Группа А: местная противовирусная терапия (ТАТ) (n=14, средний возраст = 17,0 лет) (b) Группа В: антимикробная фотодинамическая терапия (aPDT) (n = 15, средний возраст = 17,7 лет) и (c) Группа С: местная противовирусная терапия + дополнительный aPDT (n = 16, средний возраст = 18,0 лет) соответственно. Были оценены показатели боли [визуальная аналоговая шкала (VAS) и опросник боли Макгилла (MPQ)] для количественной оценки ВПГ-1. Иммуноферментный анализ (ИФА) использовался для расчета провоспалительного цитокина, включая интерлейкин 6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). Анализ средних значений и межгрупповые сравнения оценивались с помощью теста Манна-Уитни. Тест Фридмана был использован для установления сравнения изменений, наблюдаемых в количественной оценке ВПГ, показателях боли и провоспалительных цитокинах. Тесты ANOVA использовались для количественной оценки различий, наблюдаемых при последующих наблюдениях. Оценки для клинического исследования были сделаны на исходном уровне, сразу после операции, две и четыре недели, а также три и шесть месяцев соответственно. Получен результат: Согласно анализу данных, полученных после клинической оценки, три группы сообщили о снижении показателей боли, количественной оценки ВПГ-1 и уровней провоспалительных цитокинов. Однако группа С (ТАТ + aPDT) сообщила об улучшении наблюдаемых параметров, которое было статистически значимым по сравнению с группой А (ТАТ) и группой В (aPDT) соответственно. Авторы констатируют: антимикробная фотодинамическая терапия (aPDT) в сочетании с местной противовирусной терапией (ТАТ) помогла снизить показатели боли и провоспалительные уровни цитокинов при герпетическом гингивостоматите среди детей.

Kolenko YG, Timokhina TO (2021) считают эффективным методом лазерную терапию в комплексном лечении герпетического стоматита. Применение лазера в комплексном лечении герпетического стоматита положительно влияет на течение

и иммунологическое состояние больных герпетическим стоматитом. Проявления болезни заживали быстрее, а болевой синдром был менее выраженным. Продолжительность между илнессом и лечением уменьшилась на 19,7% и 26%. Целесообразно включать метод лечения с помощью лазера в комплексную терапию герпетического стоматита. Положительная динамика наблюдалась уже в течение 1-2 дней с момента начала использования лазера и была более выраженной при применении на ранних стадиях заболевания. Использование лазера способствовало более быстрой приостановке новых поражений, уменьшению болевого синдрома и более быстрой регрессии герпетических поражений. Ученые также обнаружили значительные улучшения в параметрах клеточного и гуморального иммунитета [136].

Учеными школы стоматологии, Сычуаньского университета, Чэнду, Китай Jiang YC, Feng H, Lin YC, (2016) Представляются инновационные подходы к преодолению устойчивости вируса простого герпеса к медикаментозной терапии. В настоящее время существует три группы препаратов, одобренных для лечения заболевания, обусловленного воздействием вируса простого герпеса, и все они направлены на подавление репликации вирусной ДНК: аналоги ациклического гуанозина, аналоги ациклических нуклеотидов, и аналоги пиррофосфатов. Препараты из трех вышеупомянутых категорий, такие как валацикловир (VCV), цидофовир и фоскарнет, представляют собой типичные средства лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса. Начиная с 1980-х годов, яблочный уксус (9-(2-гидроксиэтоксиметил гуанин) стал золотым стандартом в профилактике и терапии ВПГ-инфекций. В течение последних четырех десятилетий исследователи создали ряд анти-ВПГ нуклеозидных препаратов, включая VCV, фамцикловир и ганцикловир, которые остаются основными лекарственными средствами первой линии для борьбы с инфекциями ВПГ. Важно отметить, что мутации, вызывающие устойчивость к лекарствам у вируса простого герпеса, могут привести к более серьезным и хроническим инфекциям у людей с ослабленным иммунитетом. Учитывая увеличение числа пациентов,

проходящих трансплантацию или страдающих раком, появление лекарственно-устойчивых инфекций ВПГ становится все более распространенным явлением. Противовирусные препараты для борьбы с ВПГ-инфекциями продолжают развиваться на протяжении последних 40 лет. Тем не менее, большинство изолятов ВПГ с лекарственной устойчивостью были обнаружены в лабораториях и клиниках, что может способствовать использованию одной мишени (такой как вирусная ДНК-полимераза) во всех современных противовирусных препаратах. Обнаружение инновационных подходов к созданию новых антигерпетических соединений с разнообразными механизмами действия, обладающих высокой эффективностью и низкой токсичностью по отношению к устойчивым к лекарствам штаммам вируса простого герпеса (ВПГ), представляет собой сложную задачу. Авторы резюмируем некоторые из стратегий, которые в настоящее время находятся в разработке. Комплекс ДНК-геликазы/примазы (Н/Р) является мишенью для вирусной инфекции герпеса. Вирусный комплекс Н/Р представляет собой общий элемент для всех представителей семейства вирусов герпеса, что делает его перспективной целью для создания инновационных агентов против вируса простого герпеса (ВПГ). Комплекс HSV-1 Н/Р включает в себя три компонента (UL5, UL52 и UL8), которые проявляют 5'-3' геликазу, примазу и одноцепочечную ДНК-зависимую активность NTPase соответственно. Современные ингибиторы комплекса Н/Р обладают различными химическими структурами, включая тиазол, тиазолемура и тиазолифениловые производные. ВАУ 57-1293 демонстрирует почти в 200 раз большую эффективность против ВПГ, чем яблочный уксус *in vitro*. Было показано, что ASP2151 является безопасным и эффективным средством лечения генитального ВПГ в клинических испытаниях III фазы. Некоторые перспективные соединения были идентифицированы, и некоторые из этих соединений прошли клинические испытания. Однако некоторые проблемы все еще существуют. Например, клиническое исследование фазы I ASP2151 было прекращено из-за

нежелательных явлений. Поэтому разработка этого нового вида препаратов потребует существенной работы в будущем [131].

Семенов В.М. и др. (2018) с целью профилактики и для предупреждения инфицирования новорожденного все беременные должны опрашиваться на предмет наличия герпесвирусной инфекции любой локализации, при необходимости проводится обследование и лечение. Если у роженицы есть признаки генитального герпеса, то родоразрешение путем кесарева сечения поможет значительно снизить риск инфицирования новорожденного. Новорожденные от матерей с герпетической инфекцией изолируются на весь срок инкубации. Проводится их тщательное обследование для выявления признаков врожденной инфекции и ее лечение. При отсутствии клинических проявлений за такими детьми устанавливается диспансерное наблюдение в течение 1-2 месяцев [72].

Xiao et al. сообщили, что более 80% недостаточно обслуживаемых беременных женщин США имеют, по крайней мере, один нелеченный разрушенный зуб, а среднее число разрушенных зубов составляет 3,9.45. Аналогичные данные свидетельствуют о том, что более 70% недостаточно обслуживаемых беременных женщин во Флориде имеют неудовлетворенные потребности в гигиене полости рта. Обычная стоматологическая помощь во время беременности была рекомендована как важная и безопасная для выполнения несколькими медицинскими и стоматологическими профессиональными организациями. Пренатальное стоматологическое лечение включает в себя стоматологическую профилактику, зубные пломбы для восстановления разрушенных зубов, терапию корневых каналов и удаление сильно разрушенных и / или пародонтально поврежденных зубов¹. Поддержание хорошего пренатального здоровья полости рта имеет важное значение для матерей и их потомства.¹, поскольку материнское здоровье полости рта тесно связано со здоровьем полости рта у детей. Однако из-за различных барьеров, таких как недостаточная осведомленность, социальные

трудности, отсутствие доступа к дородовому уходу, дородовая стоматологическая помощь в значительной степени недоиспользуется [163].

Xiao et al. сообщили, что более 80% недостаточно обслуживаемых беременных женщин США имеют, по крайней мере, один нелеченный разрушенный зуб, а среднее число разрушенных зубов составляет 3,9.45. Аналогичные данные свидетельствуют о том, что более 70% недостаточно обслуживаемых беременных женщин во Флориде имеют неудовлетворенные потребности в гигиене полости рта [163].

Lee R, Nair M. (2017) рассматривают клинический случай. Женщина на 21 неделе беременности с 72-часовой историей сыпи на левой руке. Первоначально изолированный до предплечья, он быстро распространился, став множественными зудящими волдырями, заполненными жидкостью. Анализы крови показали легкую нейтрофилию и повышенный СРБ. Мазки кожи продемонстрировали наличие ДНК вируса простого герпеса типа 1 (HSV1). Не было истории предыдущего воздействия HSV1. Существует мало литературы о неосложненном кожном ВПГ1, поскольку большинство из них является оральным / генитальным. Частота передачи варьируется и зависит от места инфекции и иммунологического статуса. Типоспецифическое серологическое тестирование рекомендуется для выявления первичного первого эпизода инфекции из-за 30-60% вертикальной скорости передачи. Инфекция связана с заболеваемостью и смертностью как для матери, так и для плода, включая материнский энцефалит, острый некроз сетчатки, пневмонию и гепатит [138].

Неонатальные заболевания могут быть врожденными (кожные поражения, микроцефалия, гидранэнцефалия, внутричерепные кальцификации, хориоретинит, микрофтальмия и атрофия зрительного нерва) или приобретенными (заболевания кожи, глаз и рта или заболевания центральной нервной системы или диссеминированное заболевание). Профилактический ацикловир уменьшает количество женщин с активными поражениями половых органов во время родов. Если первичная инфекция происходит вне первого

триместра и присутствуют активные поражения половых органов, то следует избегать вагинальных родов. Если заражение произошло в первом триместре, вагинальные роды могут быть предприняты даже при наличии активных поражений. Не существует руководства по профилактическому лечению ВПГ1 во время беременности.

Е.В. Мелехина и др. (2021) Считается, что применение вакцин для профилактики инфекции является одним из наиболее эффективных методов борьбы с вирусом простого герпеса. Пациентов, страдающих рецидивирующей герпетической инфекцией, трудно лечить из-за особенностей патогенеза и способности вируса избегать иммунного ответа, что может привести к развитию резистентности при использовании этиотропной терапии. В свете этих сложностей важным аспектом в лечении и профилактике рецидивирующих герпетических инфекций становится использование специфических вакцин. Лечение нацелено на создание нормального иммунитета, уменьшение частоты и тяжести повторных проявлений, а также подавление реактивации вируса и снижение его размножения в период обострения заболевания. Разработка и применение противогерпетических вакцин представляют собой перспективное терапевтическое направление. Авторы отмечают, что в случае заболевания, обусловленного воздействием вируса простого герпеса, вакцина рассматривается не только как средство специфической профилактики у лиц, не имеющих антител к вирусу, но также как терапевтическое воздействие с целью снижения тяжести и частоты рецидивов у лиц, у которых обнаружены антитела [54].

Предложенные авторами исследований и рекомендованные на сегодняшний день средства и методы лечения герпетического стоматита содержат разнообразные, иногда противоречащие рекомендации. Таким образом, несмотря на обнаруженные различные причинные факторы, которые могут способствовать развитию хронического герпетического стоматита (ХГС), научные исследования, проведенные отечественными и зарубежными авторами, подчеркивают, что ХГС остается значительной медицинской и социальной проблемой. Факторы,

способствующие возникновению этого заболевания, остаются не вполне ясными. Несмотря на наличие многочисленных методов и средств лечения герпетического стоматита, отсутствует полный комплексный подход к лечению и поддерживающей терапии, особенно в отношении беременных женщин. Это связано с неполным пониманием этиологии данного заболевания, что делает проблему ХГС актуальной для дальнейших научных исследований.

ГЛАВА II. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

§2.1. Характеристика обследованных беременных женщин герпетическим стоматитом в различные периоды гестации

Научные исследования были проведены в двух основных направлениях:

1. Исследование распространенности и особенностей клинического течения герпетического стоматита (ГС) у беременных женщин.
2. Разработка метода эффективного лечения герпетического стоматита у беременных пациенток.

Для осуществления первого этапа исследования была разработана и реализована программа, включающая в себя медицинское обследование беременных женщин в возрасте от 21 до 35 лет на разных этапах беременности. Стоматологический осмотр проводился с использованием стандартных инструментов бригадой специально обученных стоматологов в женских консультациях города Ташкента. В ходе осмотров использовалась "Карта осмотра полости рта" от Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) №112, в которую вносились соответствующие дополнения. Анализировались срок беременности, общее состояние пациентки, наличие температуры, состояние лимфатических узлов, состояние слизистой оболочки, наличие и размеры афт, а также их количество. Особое внимание уделялось наличию герпетического стоматита в анамнезе, его связи с текущей или предыдущими беременностями во II и III триместрах.

В исследование не включались женщины, у которых беременность могла бы существенно влиять на ход патологического процесса герпетического стоматита. Для проведения анализа и выводов были использованы данные об обследовании 176 беременных женщин в возрасте от 21 до 35 лет на различных этапах беременности, а также результаты исследования 60 небеременных женщин с аналогичным возрастом.

Известно, что в полости рта наблюдаются патологические изменения, которые типичны для периода беременности и лактации, уже с начала беременности, и

становятся более явными во второй половине этого периода. Наиболее выраженные воспалительные процессы в тканях пародонта и слизистой оболочки рта наблюдаются во втором триместре беременности [90]

В связи с этим была изучена распространенность и особенности клинических проявлений гингивита и пародонтита как при первой, так и при повторной беременности во всех трех триместрах.

Таблица 2.1.

Женщины, подвергнутые осмотру, были разделены по возрастным группам и этапам беременности для более детального анализа
n = 236 (176+60)

Диагноз	Триместр беременности	Возрастная группа			
		21-25	26-30	31-35	Всего
Перво беременные	1	15 53,0	8 28,0	5 17,0	28 100,0
	2	20 54,0	11 29,0	6 16,0	37 100,0
	3	7 46,0	5 33,0	3 20,0	15 100,0
	Всего	38 47,0	20 25,0	22 27,0	80 100,0
Повторно беременные	1	13 43,0	10 33,0	7 23,0	30 100,0
	2	12 33,3	10 27,0	14 38,0	36 100,0
	3	13 43,0	9 30,0	8 26,0	30 100,0
	Всего	38 39,0	29 30,0	29 30,0	96 100,0
Небеременные		30 50,0	18 30,0	12 20,0	60 100,0

Наибольший процент первых и последующих беременностей зарегистрирован у женщин в возрастной категории 21-25 лет, составляя 53,0% и 43,0% соответственно; в группе 26-30 лет 25,0% женщин рожают впервые, а также 30,0% случаев повторной беременности; на возраст 31-35 лет приходится 27,0% первых и 30,0% повторных беременностей (см. табл 2.1).

Таблица 2.2.

Распределение беременных женщин по триместра беременности (n=176)

Триместр	Перво беременные	Повторно беременные	Всего беременных
I	28/48,0	30/51,0	58/30,0
II	37/50,0	36/49,0	73/41,0
III	15/33,0	30/66,6	45/25,0
Всего	80/45,0	96/55,0	176/100%

Согласно таблице 2.2, в каждом триместре беременности ГС был диагностирован у 28,0-51,0% женщин, как первобеременных, так и повторнобеременных.

Распределение по возрасту у беременных женщин с герпетическим стоматитом схоже с распределением у небеременных женщин. Это обстоятельство обеспечивает представительность данных о влиянии беременности на частоту проявлений и клинические характеристики герпетического стоматита (см. талица 2.1)

В ходе обследования 60 небеременных женщин ГС был диагностирован у 28. Из 176 беременных женщин ГС был диагностирован у 108. Из 108 беременных женщин с ГС 43 (39,84%) были первобеременными, а 65 (60,19%) - повторнобеременными.

В ходе исследования влияния газовых методов патогенетической терапии на клиническое течение ГС были сформированы две группы женщин с ГС: в первой группе находились первобеременные, а во второй — повторнобеременные. В обеих группах соотношение клинических форм течения ГС было одинаковым. Такое доминирование беременных женщин с ГС позволило провести сравнительный анализ эффективности множество различных методов лечения герпетического стоматита у беременных. (таблица 2.3.)

Согласно таблице 2.3, в каждой из групп беременных женщин 40% были первобеременными, а 60% — повторнобеременными. Среди них 40-60% проявили легкую форму герпетического стоматита (ГС), 30,0-53,3% — умеренную форму, а

6,66-10,0% — тяжелую. В качестве контрольной группы использовались данные о 20 беременных женщин, не имевших патологий слизистой оболочки полости рта (СОПР) и находившихся в тех же триместрах беременности, что и женщины с герпетическим стоматитом (ГС) (табл. 2.3).

По данным таблицы (2.4), в первом триместре 28,0% беременных, во втором триместре 36,0-40,0%, в третьем триместре 5,0-36,0%.

Таблица 2.3

Группировка беременных женщин, страдающих герпетическим стоматитом, в соответствии с различными параметрами.

Диагноз	Тяжесть течения	1-группа (беременные без ГС)	2-группа (беременные с ГС)
Перво-беременные	легкая	5/50,0	6/60,0
	средняя	4/40,0	3/30,0
	тяжелая	1/10,0	1/10,0
	Всего	10/100,0	10/100,0
Повторно беременные	легкая	6/40,0	6/40,0
	средняя	8/53,33	8/53,33
	тяжелая	1/6,66	1/6,66
	Всего	15/100,0	15/100,0
Все беременные	легкая	11/44,0	12/48,0
	средняя	12/48,0	11/44,0
	тяжелая	2/8,0	2/8,0
	Всего	60/100,0	176/100,0

Примечание: В числителе указано количество беременных женщин, а в знаменателе - их доля в процентах от общего числа женщин в группе.

Таблица 2.4

Распределение беременных женщин по группам в зависимости от триместра беременности

Триместр	Контроль n=20	1 группа	2 группа
I	5/25,0	16/26,0	49/27,0
II	8/40,0	24/40,0	63/35,0
III	7/35,0	20/33,0	64/36,0
Всего	20/100,0	60/100,0	176/100,0

Примечание: В процентах от общего числа женщин в группе.

Для более точной оценки вероятности развития герпетического стоматита (ГС) у беременных женщин, анализа его хода и эффективности лечения, мы провели исследование частоты встречаемости сопутствующих заболеваний и акушерского анамнеза (см. таблицы 2.5, 2.6).

В сравнении с контрольной группой, беременные женщины Беременные, сталкивающиеся с герпетическим стоматитом (ГС), чаще встречаются с соматическими и гинекологическими заболеваниями, а также отмечаются повышенным числом случаев как ранних, так и поздних выкидышей, а также неразвивающихся беременностей.

В группе беременных, страдающих герпетическим стоматитом, наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являются гастроэнтерологические, их частота составляет от 60,0% до 68,0%. В сравнении с женщинами, у которых отсутствуют поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР), частота гастроэнтерологических заболеваний в этой группе оказывается в два раза ниже, составляя 20%.

Также у беременных с герпетическим стоматитом частота сердечно-сосудистых заболеваний составила 20%, что в два раза меньше, чем в контрольной группе (10%). Частота заболеваний органов дыхания у женщин с герпетическим стоматитом колеблется в пределах от 24,0% до 29,17%, в то время как в

контрольной группе этот показатель составлял 15,0%. Частота заболеваний нервной системы у беременных с ГС и у тех, у кого нет заболеваний СОПР, составила 12,0-16,0% и 10,0% соответственно.

Таблица 2.5

Сопутствующие заболевания, выявленные у женщин, страдающих герпетическим стоматитом (ГС)

Анализ гинекологических заболеваний, проявившихся у женщин с герпетическим стоматитом в период беременности (см. таблицу 2.6), говорит о том, что частота формирования эрозий шейки матки у беременных существенно превышает аналогичные показатели в контрольной группе в пределах от 2,0 до 2,4 раза. Возникновение кольпитов у этих женщин также увеличено в 2,0-2,2 раза. Частота хронических аднекситов оказывается выше в 1,47-1,73 раза, а случаи ранних выкидышей увеличиваются в 2,8-3,6 раза. Поздние выкидыши также превышают аналогичные показатели в 2,4-2,8 раза, соответственно.

Характер сопутствующей патологии	Группы беременные с ГС.		
	Контроль, n=20	1 группа (n=60)	2 группа (n=176)
Гастроэнтерологические заболевания	4/20,0	40/68,0	105/59,0
Хронический гастрит	1/5,0	7/12,0	28/16,0
Хронический колит	1/5,0	10/16,0	35/20,0
Хронический холецистит	-	7/12,0	14/8,0
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	-	7/12,0	7/4,0
Панкреатит:	1/5,0	5/8,0	14/8,0
Дисбактериоз:	1/5,0	5/8,0	7/4,0
Аллергические заболевания (пищевая, лекарственная):	1/5,0	12/20,0	25/15,0
Эндокринные заболевания:	1/5,0	9/15,0	25/15,0
- сахарный диабет	-	3/5,0	-
- тиреотоксикоз	1/5,0	6/10,0	26/15,0
Сердечно-сосудистые заболевания:	2/10,0	12/20,0	35/20,0
-вегетососудистая дистония	2/10,0	10/16,0	28/16,0
-гипертоническая болезнь	-	-	-
Заболевания дыхательных путей (фарингит, тонзиллит, бронхит, гайморит)	3/15,0	14/24,0	51/29,2
Заболевания нервной системы (неврозы, фобии).	2/10,0	10/16,0	28/16,0

Примечание: Проценты рассчитаны относительно общего числа женщин в каждой группе.

Таблица 2.6

Гинекологические заболевания перенесенные женщинами
больными ГС

Заболевание	Беременные с ГС		
	Контроль, n=20	1 группа n=60	2 группа n=176
Эрозия шейки матки	2/10,0	12/20,0	42/24,0
Кольпит	4/20,0	24/40,0	77/44,0
Хронический аднексит	6/30,0	26/44,0	81/46,0
Хронический метрит	-	5/8,0	7/4,0
Кисты и кистомы яичников	2/10,0	7/12,0	21/12,0
Миома матки	-	2/3,0	7/4,0
ДМК	1/5,0	5/8,0	21/12,0
Ранний самопроизвольный выкидыш	2/10,0	17/28,0	56/32,0
Поздний самопроизвольный выкидыш	1/5,0	7/12,0	21/12,0
Неразвивающаяся беременность	1/5,0	10/16,0	21/20,0
Артифициальные аборты	3/15,0	12/20,0	49/28,0
Внематочная беременность	2/10,0	7/12,0	14/8,0

Примечание: % - относительно общего числа женщин в каждой группе.

Проведенное исследование позволяет сделать вывод о том, что своевременное выявление и эффективное лечение заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР), в частности герпетического стоматита (ГС), у беременных женщин, не только способствует снижению частоты данной патологии, но также уменьшает ее воздействие на общую структуру осложнений в период беременности и родов.

§2.2. Методы клинических исследований

Исследование пациентов начинали с обсуждения жалоб и сбора анамнестических данных: сколько времени болен, что могло вызвать заболевание, как лечат его, как часто бывают обострения. Оценивали состояние заболевания по наличию и

количеству поражений, их местонахождению, степени воспаления, состоянию краев язв и их размерам.

Исследование включало анамнез заболевания, жалобы, причину заболевания, его характер, частоту обострений, информацию о проводимом лечении и его результативности.

Для визуальной оценки обращали внимание на симметрию и форму лица, состояние кожи, оттенок лица, рельеф носогубных складок, красную кайму губ, цвет и влажность слизистой оболочки, а также выявление наличия патологических элементов. Оценка состояния полости рта осуществлялась в условиях естественного и искусственного освещения, включая различные области: щеки, ротоглотка, небные десны, язык, дно рта, десны нижней челюсти, а также преддверие полости рта.

При осмотре преддверия полости рта измеряли уровень прикрепления уздечек губ и оценивали глубину полости рта.

Согласно рекомендациям ВОЗ, проводили осмотр состояния полости рта: цвет, влажность, болезненность, изменения рельефа, наличие эрозий, афт, язв, трещин. Патологические элементы описывали с точки зрения их местонахождения, размеров, количества и глубины поражения.

Пальпацию дна рта и лимфатических узлов (поднижнечелюстные, подбородочные, околоушные) проводили для оценки их размеров, структуры, подвижности, связанности с другими тканями, наличия болезненности, а также для определения состояния пораженных участков. Для инструментального осмотра использовали стоматологические инструменты: зеркало, зонд, пинцет для оценки состояния зубов и пародонта.

Дентальный осмотр включал в себя оценку уровня гигиеничности полости рта, обнаружение зубных отложений, оценку кровоточивости десен, определение наличия кариозных зубов, протезов, коронок из различных металлов, пародонтальных карманов и отсутствие зубов. В процессе обследования учитывались данные о поле пациента, его возрасте, характере заболевания,

частоте ремиссий и рецидивов, а также проводилась оценка эффективности лечебных мероприятий.

Степень здоровья пародонтальных тканей оценивалась с применением индекса общей тяжести (ИОТ) Камиловой и Бекжановой (2008), который позволяет оценить состояние тканей пародонта на основе комплексного обследования.

При анализе эффективности лечения хронического герпетического стоматита (ХГКГ) учитывались следующие значения индекса оценки терапии (ИОТ):

- Значительное улучшение – в пределах от 0,7 до 1,2;
- Умеренное улучшение – в пределах от 1,3 до 1,8;
- Отсутствие положительной динамики – значение ИОТ превышающее 1,9.

1. Осуществлялась оценка гигиенического индекса по Грин-Вермильону, известного как ОНI-S (модификация метода Грин-Вермильона, 1964). Для определения налета и камня использовался окрашенный Раствор Люголя применялся на "зубы Рамфьерда" (16, 11, 24, 36, 31, 44 – на щечных поверхностях верхних зубов и на язычных поверхностях нижних зубов). Оценка налета проводилась в соответствии со следующей шкалой:

0 – нет налета;

1 – налет на 1/3 поверхности зубной коронки;

2 – налет на 2/3 поверхности зубной коронки;

3 – налет на более чем 2/3 поверхности зубной коронки.

Также оценивается наличие зубного камня по следующим критериям:

0 – отсутствие зубного камня;

1 – наличие наддесневого камня, который покрывает не более 1/3 наружной поверхности зуба.

2 – наддесневой камень, который покрывает от 1/3 до 2/3 внешней поверхности зуба, и/или отдельные небольшие зубные отложения поддесневой области вокруг верхушки зуба.

3 – наддесневой камень, покрывающий более 2/3 внешней поверхности зуба, и/или образующий кольцо зубных отложений вокруг поддесневой области зуба.

Индекс - это среднее значение всех показателей, делённое на количество зубов, оцененных в обследовании. Для каждого пациента рассчитывали среднее значение для каждого из компонентов и суммировали, чтобы получить общий индекс ОНI-S.

Значения индекса для зубного налета расшифровываются следующим образом: от 0 до 1,2 означает хорошую гигиену; от 1,3 до 3,0 – гигиена неудовлетворительная; от 3,1 до 6,0 – состояние гигиены полости рта плохое.

Интерпретация индекса ОНI-S для зубного камня: 0,0–0,6 означает хорошее состояние гигиены; 0,7–1,8 -удовлетворительное состояние; 1,9–3,0 – делает вывод о плохом состоянии гигиены полости рта.

2. При оценке кровоточивости десен, использовали метод Мюллемана (Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлла (Cowell, 1975). Этот метод включает в себя измерение кровоточивости в различных областях полости рта, чтобы оценить состояние здоровья десен.

При оценке кровоточивости десен использовался метод Мюллемана (Muhlemann, 1971) в модификации Коуэлл (Cowell, 1975). В ходе этого процесса использовался пуговчатый зонд, который проводился вдоль стенки десневой бороздки для оценки кровоточивости десен.

Интенсивность кровоточивости оценивалась с использованием шкалы, где 0 означало отсутствие кровоточивости после проведенной пробы, 1 - появление кровоточивости не ранее чем через 30 секунд, 2 - возникновение кровоточивости сразу или менее чем через 30 секунд, и 3 - кровоточивость при приеме пищи или чистке зубов (в зависимости от пациента).

3. Индекс СРITN (индекс нуждаемости в лечении болезней пародонта) предназначен для оценки распространенности и степени тяжести состояния пародонтальных тканей. Разделение зубного ряда на 6 частей (секстантов) включает передние верхние и нижние зубы, а также боковые верхние, нижние, правые и левые. Для каждого секстанта регистрируется состояние одного зуба, являющегося клинически более тяжелым. Зондирование пародонтальных тканей

позволяет выявить кровоточивость, наличие зубного налета и патологических карманов. Оценка состояния полости рта проводилась с использованием индекса CRITN, который включает следующие коды: 0 - отсутствие патологических признаков, 1 - наличие кровоточивости десен, 2 - присутствие зубного налета, 3 - наличие патологического кармана глубиной 4-5 мм, 4 - наличие патологического кармана глубиной 6 мм и более.

Для оценки степени тяжести гингивита использовался индекс РМА (папиллярно-маргинально-альвеолярный). Оценка данного индекса включала коды и критерии: 0 - отсутствие воспаления, 1 - воспаление десневого сосочка, 2 - воспаление маргинальной десны, 3 - воспаление альвеолярной десны. Расчет индекса РМА выполнялся в соответствии с специальной формулой.

Количество зубов, сохраняя целостность зубных рядов, изменяется в зависимости от возраста от 28 до 30 зубов в возрасте от 21 до 70 лет.

Проверка проводится даже при наличии отсутствующих зубов, в этом случае количество учитываемых зубов пропорционально количеству имеющихся в полости рта.

В норме индекс РМА оценивается как 0. Чем выше числовое значение индекса, тем более выражен гингивит.

Согласно оценочным критериям, гингивит классифицируется следующим образом: 30% и менее — мягкая степень тяжести гингивита составила менее 30%, умеренная степень гингивита охватила 31-60%, в то время как тяжелая степень гингивита затронула 61% и более.

§2.3. Микробиологические методы исследования

У всех исследованных беременных женщин производился для сбора ротовой жидкости применялся метод полоскания полости рта. Для проведения эксперимента были применены пробирки с 10 мл стерильного физиологического раствора, используя метод Филова (2008). Полученный исходный материал рассматривался как первичное разведение, из которого в лабораторных условиях

готовили последующие разведения. Затем на поверхность высокоселективных дифференциально-диагностических питательных сред наносили определенные объемные разведения, такие как агар для анаэробов, среда Эндо, молочно-солевой агар, среда Калина, кровяной агар, среда МРС-4, среда Сабуро, свежесрезанный МИА. и другие. После внесения в кровяной агар, среду Эндо, молочно-солевой агар и агар Сабуро для посева инкубировали в стандартных условиях при 37°C в течение 18-24 часов. Для выделения анаэробных культур проводили разведение в анаэроостате при температуре 37°C в течение 3-5 дней с добавлением сред MRS-4, Vlaurock и КАВ. Затем чашки с посевами извлекали из термостата, подсчитывали количество развившихся колоний и проводили анализ групповой и видовой принадлежности микроорганизмов. Этот процесс включал в себя микроскопическое исследование мазков, окрашенных по методу Грама, оценка типа развития на селективных и дифференциально диагностических средах. Определение рода *Staphylococcus* и *Micrococcus* проводилось, учитывая наличие пигмента, микроскопические особенности и способность к разложению глюкозы в анаэробных условиях. Для дифференциации видов стафилококков использовались свойства, такие как выработка гемолизина, наличие плазмокоагулазы, лецитиназы, а также ферментация маннита в анаэробных условиях. В случае проявления всех вышеуказанных характеристик, культуры классифицировались как золотистые стафилококки, в то время как эпидермальные стафилококки не обнаруживали подобных свойств.

Исследуемые стрептококковые изоляты группы D обнаружили с характеристиками, включающими ферментацию маннита, рост в 40% желчи, 6,5% хлорида натрия и способность к редукции синего окраса в молоке на 1%. Применяя модифицированный метод, количество микроорганизмов определялось по последнему разведению, где был отмечен рост бактерий. Оценку численности бактерий каждого вида проводили по следующей формуле: $K = A \times 200 \times P$ (КОЕ/мл), где K – количество бактерий определенного вида, A – количество обнаруженных колоний. . с учетом объема 1 мл посевного материала с

коэффициентом 200 на чашке при последнем разведении при росте микроорганизмов, а Р - степень разведения. Полученные результаты подсчета количества бактерий выражают в логарифмическом виде как lg КОЕ/мл.

Для выявления качественного состава микробиоценоза, для проведения антисептической обработки пародонтальных карманов применялись эндодонтические штифты из бумаги (размеры А-10-25), вводимые в десневую борозду или самый глубокий пародонтальный карман до дна, выдерживали 10 секунд и помещали в пробирки с физиологическим раствором. Образцы транспортировали в лабораторию в охлажденном состоянии.

Идентификацию выявленных микроорганизмов Метод ПЦР в реальном времени использовался для анализа образцов из пародонтальных карманов с применением детектирующего амплификсатора "ДТ-96" и комплекса реагентов от ООО "НПО ДНК-Технология", Россия.

Количество патогенов в образцах оценивали путем стандартизации количества патогенной ДНК каждого вида бактерий по отношению к общему количеству геномной ДНК человека.

Этот метод не только определяет различные виды микроорганизмов, ассоциированных с пародонтитом, и их взаимоотношения в десневых бороздах и пародонтальных карманах, но и дает информацию о предрасположенности к развитию заболеваний, комплексную диагностику и объективный контроль эффективности лечения.

§2.4. Специальные методы исследования. ИФА и ПЦР методы исследования

Для выявления различий между вирусными антигенами и индуцированными антителами широко применяются различные методы твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для выявления герпетической инфекции использовался метод иммуноферментного анализа с применением отечественных тест-систем. Серологическое обследование пациентов осуществлялось при

помощи иммуноферментных тест-систем "ВектоВПГ-стрип". Эти тесты предназначены для детекции антигенов ВПГ-1 и соответствующих им антител класса IgG и IgM.

Сыворотка крови служит основным биоматериалом для проведения иммуноферментного анализа (ИФА). Пробу крови брали у одних и тех же беременных женщин из вены, после чего удаляли форменные элементы, мешающие проведению анализа. Для исключения искажений в результатах рекомендовалось сдавать кровь натощак, а за две недели до проведения исследования следовало воздержаться от приема антибиотиков и противовирусных препаратов. Все беременные женщины проходили медицинское обследование с целью выявления наличия специфических антител класса IgG и IgM к антигенам вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1).

В настоящее время полимеразно-цепная реакция (ПЦР) считается наиболее точным методом диагностики вирусных инфекций, позволяющим выявить геном вирусов. Точными методами диагностики также являются иммунофлюоресцентный анализ моноклональных антител и молекулярная гибридизация, которые выявляют вирусные антигены.

Для анализа Для анализа клинического материала применяли соскоб эпителиальных клеток с слизистой оболочки рта и проводили кровенный анализ. Полученный исследуемый материал переносили в физиологический раствор, а затем использовали приготовленную пробу для извлечения ДНК либо хранили ее при температуре минус 20°C в течение двух недель.

Процесс Полимеразной цепной реакции (ПЦР) выполнялся в общем объеме 50 мкл. В пробирку объемом 1,5 мл вносили следующие компоненты: 16,5 мкл деионизированной воды, 5 мкл раствора дНТФ, 5 мкл праймера 1, 5 мкл праймера 2, 3 мкл праймера 3, 3 мкл праймера 4, 5 ед/мкл Таq-полимеразы и 10 мкл образца исследуемой ДНК. После тщательного перемешивания на вортексе проводилась центрифугация в течение нескольких секунд. Затем пробирка устанавливалась в амплификатор, и ПЦР проводилась в соответствии с следующей программой:

денатурация при 94°C в течение 0,8 мин, отжиг при 56°C в течение 0,6 мин, синтез новой цепи при 72°C в течение 1 мин. Количество циклов амплификации варьировалось от 30 до 40. Результаты ПЦР оценивались путем анализа продуктов амплификации с использованием электрофореза в агарозном геле с добавлением красителя (раствор бромистого этидия).

При выявлении ДНК ВПГ-1 в образце результаты ПЦР и электрофореза на геле отображаются красно-оранжевыми флуоресцирующими полосами, которые соответствуют амплифицированным фрагментам ДНК ВПГ-1. Полученные данные были зафиксированы с использованием изображений гелей, подсвеченных оранжевым светофильтром или интерферентными светофильтрами (с длиной волны 94 нм).

III. Обнаружение ВПГ-1 с применением метода Дот-гибридизации. Присутствие ВПГ-1 определялось с использованием техники Дот-гибридизации, где использовались биотином меченые ДНК-зонды. Для выявления ВПГ использовалась рекомбинантная плазида рсН2014, содержащая вставку с генетическими локусами для типоспецифических детерминант гликопротеинов D и G малой уникальной области генома ВПГ-1. У беременных с рецидивирующей герпетической инфекцией в анализе использовались соскобы эпителиальных клеток слизистой оболочки рта.

§2.5 Биохимические методы исследования

У всех беременных на протяжении трех триместров гестации (I - 8-12 недель, II - 16-24 недели, III - 27-38 недель) проводился сбор ротовой жидкости с применением методики, предложенной Н.А. Терёхиной, Ю.А. Петровичем и соавторами (2010). Процедура Сбор жидкости из полости рта и десен проводился между 8 и 9 часами утра натощак. Ротовую жидкость собирали путем сплевывания в стерильную стеклянную пробирку в течение 5 мин без предварительной стимуляции. Общий средний объём ротовой жидкости составил 20 мл. После этого содержимое колбы центрифугировали при 8000 об/мин в течение 15 минут

для выделения надосадочной жидкости. Полученный ротовой жидкости переносили в пластиковую пробирку и хранили при -30°C .

В анализе ротовой жидкости осуществляли измерение содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы "HUMAN". Для проведения иммуноферментного анализа использовался аппарат для промывания планшетов фирмы "HUMAN", а оценка результатов производилась на анализаторе "Mindray". Также методом ИФА определяли плазменные концентрации тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1, длительность протромбинового времени, а также АЧТВ, тромбинового времени, XIIa-зависимого фибринолиза, содержание фибриногена и РФМК с использованием реагентов НПО "РЕНАМ" (Россия). Спектрофотометрически измеряли содержание плазминогена с использованием реагентов НПО "РЕНАМ". Иммуноферментным методом изучали содержание церулоплазмينا и мочевой кислоты в крови с использованием наборов фирмы "HUMAN". Методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Hycult Biotech human LL-37 ELISA из Нидерландов проводилось определение количественных концентраций кателицидина LL-37 в ротовой и десневой жидкости. Для количественного измерения альфа-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости использовался иммуноферментный анализ с применением набора реагентов альфа-дефензина 1-3 от НВТ из Нидерландов, где в качестве контроля использовался HNP-1 (человеческий нейтрофильный пептид-1).

§2.6. Лечение беременных женщин с герпетическим стоматитом

При разработке рецепта лечения придерживались принципа максимальной комплексности и индивидуализации, учитывая особенности клинических проявлений в период беременности. Особое внимание уделялось выявлению противопоказаний к использованию определенных методов лечения некоторых лекарственных препаратов в этот период.

Лечение ГС осуществлялось в период с 13-й по 16-ю неделю беременности, соответствующий II триместру. Выбор данного временного интервала обусловлен завершением органогенеза плода, сформированностью плаценты, активацией ферроплацентарного кровоснабжения и устойчивостью гемодинамических параметров. Также это время характеризуется улучшением показателей иммунологического статуса.

Для каждой беременной разрабатывался индивидуальный план лечения, учитывая результаты клинического обследования, а также уникальные особенности и продолжительность заболевания. Одним из важных этапов было обучение индивидуальным навыкам гигиенического ухода, проведение четырех сеансов с интервалом в 3-4 дня. Оценка состояния гигиенической обстановки в полости рта проводилась на 2-й, 7-й и 14-й день. Для проверки эффективности зубной чистки использовался раствор фуксина или эритрозина для проведения полосканий. Особое внимание уделялось гигиеническим привычкам беременных, таким как частота чистки зубов, используемые пасты и их периодическая замена.

Рекомендации по гигиеническому уходу включали выбор средств гигиены (мягкая зубная щетка при воспалительном процессе, средней жесткости или жесткая при тенденции к образованию зубных отложений), а также использование лечебно-профилактических зубных паст.

Для поддержания Для поддержания достигнутого результат эффективного лечения рекомендовалось воспользоваться дополнительные средства гигиеничного ухода, такие как ополаскиватели, ирригаторы, зубочистки, флоссы, ёршики и жевательные резинки, используются для поддержания оральной гигиеничности. Профессиональная гигиеническая обработка включала в себя удаление как мягких, так и твердых зубных отложений, кюретаж пародонтальных карманов, шлифовывание зубов, а также обработку фторсодержащими лаками, десенситайзерами и флюокалом..

После санации полости рта беременные с гингивально-пародонтальным синдромом были разделены на 4 группы для дальнейшего наблюдения.

- Группа контроля (n=30): В рамках исследования участвовали женщины среднего возраста $26,48 \pm 1,15$ лет, беременные, которым было предоставлено обучение правилам индивидуальной гигиены, проведена профессиональная гигиена, кюретаж пародонтальных карманов, а также рекомендовано использование лечебных полосканий.

- Основная группа (n=76): Состояла из беременных, которым для достижения ремиссии хронического гингивально-пародонтального синдрома (ХРГС) предоставлялось дополнительное медикаментозное лечение.

Пациентов основной группы подразделяли на три подгруппы:

1. Группа А (n=29): Женщины среднего возраста $26,55 \pm 1,31$ лет, которым, помимо обучения методам индивидуальной гигиены и профессиональной гигиены, назначали Фаргалс, применяемый в виде полоскания полости рта.

2. Группа Б (n=28): Женщины со средним возрастом $27,00 \pm 1,31$ лет, которым, дополнительно к основному лечению, назначали корень солодки для достижения ремиссии.

3. Группа В (n=30) с средним возрастом $26,76 \pm 1,23$ лет включала женщин, которым после полоскания ФарГАЛС в комплексе применяли корня солодки с пребиотиками. Использование пробиотиков в общем комплексе лечения герпетического стоматита у беременных, в том числе при местном воздействии ФарГАЛС на эрозивно-язвенные поражения с помощью корня солодки (3-я группа), показывает максимальный клинический эффект.

Стандартные программы лечения продолжались 10 дней, ремиссию оценивали по таким критериям, как отсутствие боли, кровотечения, экссудации, покраснения, зуда и гиперемии.

§2.7. Методы статистической обработки результатов исследования

Статистический анализ данных, учет и регистрация информации, а также форматирование работы были выполнены на операционной системе «Windows» с использованием персонального компьютера IBM, оборудованного процессором

Pentium Dual-Core Inside, с применением стандартных программ для расчета статистических показателей (Excel 98 и SPSS Statistica 17.0) При проведении статистического анализа были вычислены следующие параметры: Среднее отклонение $M \pm m$, параметрический критерий Стьюдента (t), Колмогорова-Смирнова (λ^2) и критерий согласия Пирсона (χ^2) использовались для измерения статистических характеристик данных. Оценка статистической значимости различий проводилась при значениях $P \leq 0,05$.

ГЛАВА III. ПОКАЗАТЕЛИ ПОРАЖАЕМОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

§3.1. Поражаемость беременных герпетическим стоматитом

Эти результаты указывают на значительное увеличение частоты возникновения ГС у беременных женщин по сравнению с небеременными. В результате проведенного исследования установлено, что частота проявления гингивита составила $12,65 \pm 4,16\%$ среди беременных женщин всех возрастных групп. Этот показатель превышает частоту выявления ГС у небеременных женщин в 2,62 раза, где он составил $4,89 \pm 0,4\%$. Это является статистически значимым различием ($P < 0,01$), что подтверждает влияние беременности на уровень ГС (таблица 3.1).

Эти результаты свидетельствуют о том, что уровень встречаемости возникновения ГС у беременных женщин изменяется в зависимости от срока беременности. Наивысшая частота выявления ГС отмечена во втором триместре беременности ($18,02 \pm 2,28\%$), в то время как в первом триместре этот показатель минимален ($8,21 \pm 1,68\%$). В третьем триместре наблюдается небольшое снижение частоты гингивита до $12,11 \pm 1,92\%$ (рис. 3.1). Как видно из графика, влияние беременности на частоту гингивита демонстрирует динамические изменения в разные периоды беременности. 3.1., Эти результаты показывают, что беременность оказывает влияние на частоту возникновения ГС причём наибольшее увеличение наблюдается во II триместре.

Да, результаты нашего исследования соответствуют данным Рабиновича С.А. и соавт. [90], которые также отметили максимальное усиление воспалительных процессов в тканях пародонта в ходе второго триместра беременности наблюдаются воспалительные процессы. Эти результаты подтверждают, что второй триместр играет ключевую роль в развитии воспалительных явлений на слизистой оболочке полости рта, так и в тканях пародонта. В целом, эти данные подчеркивают важность регулярного мониторинга уровня ГС у беременных женщин и необходимость принятия соответствующих мер для поддержания здоровья полости рта во время беременности.

С целью оценки воздействия количества беременностей на частоту герпетического стоматита был проведен анализ частоты встречаемости данного заболевания у женщин, переживших первую и повторные беременности. Полученные данные показывают, что у первородивших частота герпетического стоматита выше на 2,04 раза по сравнению с небеременными женщинами, в то время как у женщин с повторными беременностями эта частота увеличивается в 3,24 раза. (таблица 3.1).

Таблица 3.1

Распространенность герпетического стоматита среди беременных

Диагноз	Триместр	Возрастная группа			
		21-25 % от числа	26-30 % от числа	31-35 % от числа	Всего. % от числа
Не беременные		4,28 ± 1,71	5,88 ± 1,90	3,36 ± 1,47	4,89 ± 0,90
Беременные	I	7,41 ± 2,52	10,96 ± 3,67	3,13 ± 3,08	8,21 ± 1,68
	II	18,03 ± 3,48	20,0 ± 4,47	18,52 ± 7,48	18,02 ± 2,28*
	III	12,5 ± 3,12	11,49 ± 3,42	7,41 ± 5,04	12,11 ± 1,92*
	Всего.	12,87 ± 1,81	14,17 ± 2,25	9,30 ± 3,13	12,62 ± 1,16

С учетом предоставленных данных, можно сделать заключение о том, что частота заболеваемости таблицы 3.2 (ГС) у повторнобеременных женщин значительно выше, чем у первобеременных. Это различие достоверно и имеет статистическую значимость ($P < 0,05$). Более того, анализ показал, что распространенность герпетического стоматита (ГС) у повторнобеременных в первом триместре выше на 2,27 раза по сравнению с первобеременными; во втором триместре - на 1,43 раза; а в третьем триместре - на 1,51 раза.

Таблица 3.2.

Зависимость поражаемости ГС от количества беременностей

Диагноз	Триместр			Всего
	I	II	III	
Не беременные				4,89±0,90
Перво беременные	5,07±1,87	14,96±2,94	9,66±2,45	10,0±1,45
Повторно беременные	11,54±2,80	21,32±3,51	14,58±2,94	15,83±1,80
Все беременные	8,21±1,68	18,02±2,28	12,11±1,92	12,62±1,16

Воздействие возраста на частоту герпетического стоматита (ГС) у беременных остается неопределенным. Наблюдается, что частота ГС у первородящих в различные возрастные интервалы превышает уровень у небеременных на 65,02-88,42%. У повторнородящих это превышение увеличивается до 147,96-243,73%. Результаты обследования также показывают, что беременность влияет не только на частоту заболевания, но и на рецидивы ГС. (см. Таблицу 3.3).

Влияние беременности на частоту возникновения и рецидивы ГС

Замечание: В числителе указано абсолютное количество пациенток. В знаменателе представлен процент заболевших герпетическим стоматитом.

Из представленных в таблице 3.3 данных видно, что всего 2,57% женщин, не имеющих беременности, впервые заболели герпетическим стоматитом (ГС). Среди первобеременных данный процент составил 55,81%, а среди повторнобеременных, связывающих появление ГС с беременностью, - 62%, включая 61,53% с первой беременностью. В то время как первые, подвергшиеся ГС в период второй беременности процент женщин, подвергшихся повторному воздействию, составил 23,08%.

Таблица 3.3

Диагноз.	Триме-стр	Кол-во опрошен-ных.	Заболела впервые.	В первые заболела во время беременности.		Рецидивы ГС.	
				1 ая беремен-ность.	2 ая беремен-ность.	Болела в I-ом тримес-тре.	Болела во II-ом тримес-тре.
Неберемен-ные		28	8				
		100,0	28,54				
Первоберемен-ные	1	7		3			
		100,0		42,84			
	2	22		13		11	
		100,0		59,91		54,51	
	3	14		8			10
		100,0		57,14			71,42
Всего.	43		24		11	10	
	100,0		55,81		54,51	71,42	
Повторноберемен-ные.	1	15		6	4		
		100,0		40,00	26,67		
	2	29		19	7	20	
		100,0		65,52	24,14	68,97	
	3	21		15	4		18
		100,0		71,43	19,05		85,71
Всего.	65		40	15	20	18	
	100,0		61,54	23,08	68,97	85,71	

Таким образом, наличие герпетического стоматита (ГС) во время первой беременности значительно увеличивает вероятность его возникновения в последующих беременностях. Риск развития ГС у первобеременных превышает риск у женщин, находящихся в состоянии беременности, в 1,96 раза, а у повторнобеременных - в 2,96 раза. Частота проявления ГС у женщин с первой беременностью достигает пика во втором триместре - 59,91%, после чего немного снижается до 42,84% в первом триместре и 57,14% в третьем триместре соответственно. Зарегистрированы случаи повторного заболевания в течение одной беременности, например, у первобеременных, столкнувшихся с ГС во втором триместре, в 54,51% случаев ГС выявлялась в первом триместре, а у тех, кто заболел в третьем триместре, в 71,42% случаев отмечалось проявление ГС и в первом, и во втором триместре. Частота возврата симптомов у

повторнобеременных женщин оказалась следующей: для тех, кто заболел во втором триместре, составила 68,97%, а для тех, кто заболел в третьем триместре, - 85,71%.

Полученные результаты указывают на высокое распространение герпетического стоматита (ГС) среди беременных, и по мере увеличения срока и числа беременностей частота возникновения ГС также увеличивается. Все это делает проблему диагностики и лечения ГС у беременных актуальной. Исследование особенностей клинических проявлений ГС при беременности становится важным направлением для дальнейших исследований. ГС у беременных представляется не менее важной в этом контексте.

§3.2. Клиническая характеристика герпетического стоматита у беременных

После тщательного анализа жалоб и объективных данных, мы выявили характерные клинические признаки герпетического стоматита (ГС) в зависимости от степени его тяжести.

Легкая форма ГС характеризуется отсутствием внешних проявлений предшествующий клинический период не проявляются симптомами. Общая работоспособность остается на том же уровне или незначительно снижается. Температура тела может находиться в пределах нормы или подниматься до 37,3 °С. Регионарные лимфатические узлы подвижны, и при надавливании наблюдается легкая болезненность. Пациенты выражают жалобы на боли при употреблении острой пищи. Обнаруживается 1-2 афты на слизистой полости рта с общей площадью до 0,3 см². В период выраженной активности болезни афты покрываются налетом из фибрина, слегка выпячиваются над поверхностью слизистой и окружены тонким гиперемизированным краем.

Характер тяжести герпетического стоматита в среднем степени выражается значительными проявлениями токсикоза, уже на ранних стадиях предшествующего периода наблюдается общее недомогание ощущение покалывания, онемения или жжения на слизистой оболочке. По мере развития

заболевания пациенты отмечают ухудшение общего состояния, хотя они сохраняют способность к выполнению легких физических работ. Усиливаются жалобы на дискомфорт и боли при употреблении острой или грубой пищи. Температура тела поднимается до 37,4 - 37,7°C. Во время обследования обнаруживается увеличение и болезненность подчелюстных лимфатических узлов. Число язв на слизистой оболочке рта колеблется от 3 до 5, а общая площадь их составляет от 0,3 до 0,5 квадратных сантиметра. Афты вызывают болезненные ощущения при давлении, поднимаются над поверхностью слизистой и покрыты плотным фибринозным налетом, имеющим серовато-белый оттенок. Окружены тонким красноватым краем. Индекс общей тяжести (ИОТ) варьирует от 1,1 до 2,0 балла.

Герпетический стоматит (ГС) в Тяжелая форма герпетического стоматита проявляется признаками острой инфекционной патологии. С самого начального этапа пациентки испытывают общее слабость, озноб, снижение работоспособности, ощущение жжения и боли в слизистой оболочке полости рта, сопровождающееся повышением температуры тела до 37,7°C и выше. В пике заболевания пациентки ощущают себя серьезно больными, работоспособность значительно снижена, возникает отторжение от пищи из-за интенсивных болей в полости рта. Подчелюстные узлы увеличиваются, становятся болезненными и подвижными. В локальном контексте обнаруживается 6-7 афт на слизистой полости рта. Эти афты становятся чрезвычайно болезненными под давлением, имеют инфильтрацию в основании, вследствие чего выступают над окружающими тканями. Они покрыты фибринозной пленкой с сероватым оттенком и окружены гиперемизированным краем. Индекс общей тяжести (ИОТ) находится в пределах от 2,1 до 3,0 балла.

Изучение характеристик клинического проявления герпетического стоматита у беременных позволило определить, что частота заболеваемости средней и тяжелой формами этого состояния заболевания выше среди беременных, в то время как легкой формы - у небеременных женщин (см. таблицу 3.4).

Таблица 3.4

Клиническое течение ГС у беременных женщин (% от числа осмотренных в группе)

Диагноз	Степень тяжести		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Небеременные	71,43±8,54	25,00±8,18	3,57±3,50
Беременные в том числе:	41,67±4,75*	50,93±4,81*	7,40±2,51*
Первобеременные	53,49±7,60	41,86±7,52	4,64±3,20
Повторнобеременные	33,85±5,87**	56,22±6,61	9,23±3,59**

В знаменателе учтен процент от числа осмотренных в каждой группе: "*" указывает на статистическую достоверность относительно небеременных, а "***" - относительно первобеременных.

Например, у 50,93±4,81% беременных и 25,0±8,18% небеременных отмечается средняя степень тяжести герпетического стоматита (ГС) ($P < 0,05$). Тяжелая форма проявляется у 7,40±2,51% и 3,57±3,50%, соответственно. Легкая форма ГС выявлена у 71,43±8,54% небеременных и 41,67±7,37% беременных ($P < 0,05$).

Анализ показал, что с увеличением количества родов наблюдается увеличение тяжести герпетического стоматита. Например, у первородящих частота тяжелой формы этого заболевания составляет 4,64±3,2%, в то время как у повторнородящих - 9,23±3,59% ($P < 0,05$). Доля средней степени герпетического стоматита составляет 41,86±7,52% и 59,92±6,61% соответственно ($P > 0,05$), в то время как для легкой степени эти значения составляют 53,49±7,6% и 33,85±5,87% ($P < 0,05$).

В результате этого, независимо от числа беременностей, беременные женщины имеют более высокую вероятность развития средней и тяжелой форм герпетического стоматита в сравнении с теми, кто не находится в состоянии

беременности. Кроме того, у повторнобеременных чаще наблюдается данное заболевание по сравнению с первобеременными. (см. рисунок 3.5).

Таблица 3.5

Клиническое течение ГС у беременных женщин в различных триместрах беременности

Диагноз	Триместры	Степень тяжести ГС		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
Перво беременные	I	21,74±8,60	11,11±7,40	—
	II	26,09±9,16	77,77±9,80	100,0
	III	52,17±10,42	1,11±7,40	—
Повторно беременные	I	63,64±10,26	2,70±2,66	—
	II	9,09±6,13	67,57±7,70	66,67±19,24
	III	27,27±9,50	29,73±7,51	33,33±19,24
Все беременные	I	42,22±7,36	5,45±3,06	—
	II	7,18±5,62	70,91±6,12	75,00±15,31
	III	40,00±7,30	23,64±5,73	25,00±15,31

Примечание: в числителе указано количество беременных, в знаменателе - процент от общего числа беременных с разной степенью тяжести герпетического стоматита (ГС).

Исследование клинических проявлений герпетического стоматита (ГС) в различные триместры беременности (см. таблицу 3.5) проведенный анализ свидетельствует о том, что наивысшая частота проявлений герпетического стоматита, включая умеренные и тяжелые формы, регистрируется во втором триместре – 0,91±6,12% и 75,0±15,31% соответственно.

Эта тенденция к наивысшей частоте симптомов средней и тяжелой степени ГС во втором триместре наблюдается как у женщин рожавших впервые, так и у повторнобеременных.

Наблюдается общая тенденция к увеличению частоты проявлений ГС средней и тяжелой степени во втором триместре как у первородящих, так и у повторно беременных.

Влияние беременности существенно проявляется в увеличении вероятности заболевания, усилении выраженности клинических симптомов и частоты повторных случаев герпетического стоматита. Эти изменения становятся более выраженными с увеличением числа родов. Второй триместр беременности характеризуется максимальным проявлением клинических симптомов герпетического стоматита.

Новые исследования, проведенные в последние годы, утверждают, что хронические заболевания полости рта, включая герпетический стоматит (ГС) и герпес, сопровождаются значительными изменениями в микрофлоре, которые характерны для состояния дисбактериоза [36, 89].

Отметим, что хронические заболевания желудочно-кишечного тракта у беременных являются значимым фактором, способствующим развитию состояния вторичного иммунодефицита. Это выражается в уменьшении клеточных и гуморальных компонентов иммунитета, а также в формировании повреждений слизистых оболочек, таких как кольпит, и акушерских гнойно-септических осложнений [100, 130]. Накопленные доказательства также подтверждают, что нарушения микробиоты в пищеварительном тракте играют важную роль в развитии хронических деструктивных поражений слизистых оболочек. [4, 5]. Однако на данный момент отсутствуют исследования, изучающие взаимосвязь между ГС и дисбиотическими нарушениями в кишечнике и ротовой полости у беременных.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЦР И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ИССЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

§4.1. Видовой состав микрофлоры полости рта в динамике развития беременности

Очевидно, что анализ микробиоценоза полости рта для врача-стоматолога имеет большое практическое и теоретическое значение.

Состав микрофлоры в организме человека остается устойчивым и разнообразным за счет действия различных факторов, обеспечивающих постоянство его состава [3, 4].

При этом ведущее место в системе антимикробной защиты принадлежит нормальной аутофлоре слизистой оболочки полости рта. Сохранение постоянства состава микроорганизмов в ротовой полости в значительной степени обусловлено способностью нормальной микрофлоры сопротивляться воздействию патогенных и условно-патогенных микроорганизмов [2, 4, 8].

Возможности компенсации со стороны симбионтной микрофлоры имеют свои пределы, и сбалансированное взаимодействие между здоровой и патогенной микрофлорой в ротовой полости может подвергаться изменениям под воздействием различных общих и местных факторов [31, 59].

Вследствие угнетения жизнедеятельности представителей нормальной микрофлоры с нарушением равновесия (эубиоза) между ней и макроорганизмом развивается дисбактериоз (дисбиоз).

В настоящее время дисбактериоз рассматривается как синдром, который проявляется в изменении количественного и качественного состава микрофлоры, а также в транслокации различных микроорганизмов в ненормативные биотопы. Этот клинико-лабораторный синдром связан с метаболическими и иммунными нарушениями, при этом у части пациентов проявляются клинические симптомы [67, 73].

Считается, что по своей природе дисбактериоз - явление вторичное, отражающее функциональное состояние открытой системы организма человека в связи с нарушением функционирования других систем человеческого организма.

Поэтому он не может рассматриваться как самостоятельное заболевание. Однако дисбактериоз может способствовать развитию инфекционно-воспалительных процессов в органах полости рта и поддерживать или усиливать ход уже существующего патологического состояния.

Увеличенное выделение гормонов в период беременности значительно повышает вероятность возникновения воспалительных заболеваний пародонта.

Однако существует недостаточно исследований, посвященных анализу микробиоценоза полости рта у однородной группы беременных с различным состоянием здоровья пародонта в процессе беременности и в первые недели послеродового периода. Безусловно, что также проспективные исследования помогут повысить результативность контроля за стоматологическим статусом беременной, а также существенно расширить спектр оказания специализированной стоматологической помощи этому контингенту больных.

В связи с чем, к числу актуальных проблем, требующих дальнейшего изучения, относится изучение микробиоценоза полости рта в динамике развития беременности и раннем послеродовом периоде при различном клиническом состоянии пародонта.

При помощи бактериологического метода исследования в ротовой жидкости контрольной группы определялись микроорганизмы, относящиеся к резидентной флоре здоровой полости рта. Стрептококки (*Str.salivarius*, *Str.sanguis*) и лактобактерии, которые фенотипически являются доминирующими, составляют ценотип первого порядка согласно определению D. Danco считается наиболее физиологичным и включается в нормоценоз первого порядка. Возникновение *Str.mitis* в микробиоценозе и изменение пропорций между генотипическими характеристиками свидетельствуют о присутствии нормоценоза второго порядка. Наличие условно-патогенных и патогенных видов, таких как *Str.mutans*,

стафилококков и грибов *Candida*, в генотипе здоровых индивидов относится к нормоценозу третьего порядка, который рассматривается как дисбиотическая реакция.

Анализируя видовое разнообразие микрофлоры контрольной группы, можно оценить экологическую ситуацию в полости рта как нормальную, соответствующую 1-му, 2-му и 3-му режимам нормоценоза. (см. таблицы 4.1 и 4.2).

Необходимо подчеркнуть, что в первом триместре беременности у женщин с поддерживаемым здоровьем пародонта происходят изменения в микробиоценозе полости рта. Эти изменения отражаются в уменьшении количества лактобактерий, *Str.salivarius* и *Str. Mitis*, а также в повышении содержания *Str.mutans*, *Str.mitis*, а также условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Необходимо подчеркнуть, что с приходом беременности обнаруженные неравновесия становятся более заметными. Уровень изменений в лактобактериальной динамике в различные периоды беременности подвергался анализу. Так, отмечено, что количество стрептококка мутанс увеличивается на 6,78% ($P>0,05$) в начале беременности, на 11,02% ($P>0,05$) в середине, и на 15,25% ($P<0,05$) к концу беременности, а после родов снижается на 10,17% ($P>0,05$). Также наблюдается подобная динамика для стрептококка саливариус и стрептококка сангус: увеличение на 5,96% ($P>0,05$) и 1,02% ($P>0,05$) в начале, на 10,10% ($P>0,05$) и 7,65% ($P>0,05$) в середине, на 14,0% ($P>0,05$) и 12,21% ($P<0,05$) к концу беременности, а после родов уменьшение на 11,01% ($P>0,05$) и 5,36% ($P<0,05$).

Также отмечается увеличение концентрация *Str. mitis*, представляющего собой элемент нормоценоза второго уровня, а также видов с условной патогенностью (*Str.mutans*, грибы рода *Candida*, стафилококки), подвергается изменениям. в течение беременности в ротовой жидкости беременных женщин, что интерпретируется как дисбактериоз.

Таким образом, у беременных женщин из исследуемой группы наблюдается прогрессивное увеличение концентраций уровень *Str.mitis* увеличивается на 3,0% ($P>0,05$), 7,3% ($P>0,05$) и 12,02% ($P>0,05$) в течение беременности, оставаясь на 3,4% ($P>0,05$) выше значений контроля в раннем послеродовом периоде. Аналогичная динамика наблюдается для стрептококка мутанс: 4,98% ($P>0,05$); 15,38% ($P<0,05$); 32,13% ($P<0,05$) и 16,30% ($P<0,05$). Увеличение концентрации условно-патогенных видов, таких как стафилококк эпидермальный и грибы рода *Candida*, представлено следующим образом: эпидермального стафилококка - на 2,21% ($P>0,05$); 7,18% ($P>0,05$); 11,87% ($P>0,05$) и 4,98% ($P>0,05$); грибов рода *Candida*: 6,62% ($P>0,05$); 7,22% ($P>0,05$). В ротовой жидкости беременных женщин наблюдается появление видов микроорганизмов, *Staphylococcus aureus* не специфичен для данного биотопа. В начальный период беременности концентрация этого вида составляла $0,12\pm 0,004$ КОЕ/мл, отсутствующая в контрольной группе. Во втором триместре ее уровень возрос до $0,22\pm 0,01$ КОЕ/мл, а в третьем достиг $0,41\pm 0,02$ КОЕ/мл. После родов уровень снизился до $0,26\pm 0,01$ КОЕ/мл. Значения для эшерихий и протеев составили $0,4\pm 0,005$; $0,25\pm 0,01$; $0,32\pm 0,01$; $0,20\pm 0,005$ КОЕ/мл и $0,22\pm 0,01$; $0,32\pm 0,008$; $0,40\pm 0,01$; $0,30\pm 0,01$ КОЕ/мл соответственно (см. таблицу 4.1).

Сравнительный анализ микробиоценоза ротовой жидкости у женщин с герпетическим стоматитом указывает на нарушение состава микрофлоры в полости рта, причем степень этих нарушений зависит от срока беременности. Таким образом, у женщин в состоянии беременности с герпетическим стоматитом отмечается уменьшение количества лактобактерий по сравнению с их количеством у небеременных на 8,47% ($P<0,05$). В первом триместре отмечается сокращение на 14,41% ($P>0,05$), во втором – на 18,64% ($P<0,05$), в третьем – на 25,0% ($P<0,05$), а в раннем послеродовом периоде – на 13,14% ($P>0,05$). В тех же самых периодах исследований уровень лактобактерий у женщин, не находящихся в беременном состоянии, с герпетическим стоматитом сокращается

соответственно на 6,80% ($P>0,05$), 11,11% ($P>0,05$), 18,06% ($P<0,05$) и 5,09% ($P>0,05$). (см. таблицу 4.1).

Таблица 4.1

Микрофлора ротовой жидкости в различные периоды беременности у женщин с интактным пародонтом и гингивитом

Группа микроорганизмов	Небеременные	Беременность, триместр			После родов
		I	II	III	
<i>Беременные без ГС</i>					
Лактобактерии	2,36±0,11	2,20±0,06	2,10±0,10	2,00±0,07*	2,12±0,09
Стрепт.саливариус	4,36±0,15	4,10±0,12	3,92±0,14	3,78±0,16*	3,88±0,13
Стрепт.сангиус	3,92±0,17	3,88±0,17	3,62±0,12	3,44±0,15*	3,71±0,15
Стеспт.мутанс	2,21±0,08	2,32±0,10	2,55±0,11	2,92±0,13*	2,57±0,12
Стрепт.митис	2,33±0,11	2,40±0,11	2,50±0,08	2,61±0,12	2,41±0,10
Стаф.эпидермалис	3,62±0,13	3,70±0,14	3,88±0,15	4,05±0,15	3,80±0,17
Стаф.золотистый	0,0	0,12±0,04	0,22±0,01	0,41±0,02*	0,26±0,01
Эшерихии	0,0	0,11±0,05	0,25±0,01	0,32±0,01*	0,20±0,005
Протей	0,0	0,22±0,01	0,32±0,008	0,40±0,01*	0,30±0,01
Грибы рода Кандида	1,62±0,07	1,77±0,08	1,80±0,06	2,01±0,06*	1,82±0,07
<i>Беременные с ГС</i>					
Лактобактерии	2,16±0,09	2,02±0,07*	1,92±0,06* ^z	1,77±0,07* ^{z^}	2,05±0,06*
Стрепт.саливариус	4,22±0,20	3,00±0,13*	3,81±0,14* ^z	3,62±0,12* ^z	3,83±0,12*
Стрепт.сангиус	3,81±0,16	3,68±0,11*	3,54±0,16* ^z	3,21±0,11* ^z	3,59±0,13*
Стеспт.мутанс	2,42±0,09	2,50±0,08*	2,62±0,11* ^z	0,81±0,07* ^z	2,54±0,08*
Стрепт.митис	2,83±0,13	2,99±0,14*	3,11±0,14*	3,30±0,13* ^z	3,12±0,14*
Стаф.эпидермалис	3,88±0,18	3,90±0,16*	4,11±0,18*	4,16±0,17* ^z	3,96±0,17*
Стаф.золотистый	0,25±0,11	0,62±0,02*	0,81±0,02* ^z	1,12±0,05* ^{z^}	0,68±0,03*
Эшерихии	0,62±0,02	0,17±0,005	0,44±0,01* ^z	0,58±0,01* ^{z^}	0,39±0,01* ^z
Протей	0,33±0,01	0,48±0,02*	0,51±0,02* ^z	0,68±0,02* ^z	0,52±0,02* ^z
Грибы рода Кандида	2,13±0,08	2,33±0,10*	2,42±0,11*	2,68±0,11* ^{z^}	2,44±0,11*

Примечание: • - статистически значимое отклонение ($P<0,05$) относительно контроля;

χ - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно небеременных;

° - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно I триместра;

^ - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно II триместра;

* - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно III триместра.

Такая же тенденция наблюдается и при анализе активности резидентов нормальной микрофлоры, таких как *Streptococcus salivarius* и *sanguis*. Уже в начале беременности наблюдается снижение уровня стрептококка саливариус по сравнению с обычным состоянием на 8,26% ($P > 0,05$) и на 521% по сравнению с женщинами, не находящимися в беременности с гингивитом. Титры стрептококка сангуис соответственно уменьшаются на 6,12% ($P > 0,05$) и 3,41% ($P > 0,05$). На протяжении всего исследования и после родов титры этих микроорганизмов остаются ниже уровня контроля и группы небеременных с гингивитом. В зубном налете стрептококки сангуис представляют вторую по численности группу, при этом стрептококки митис преобладают. *Streptococcus mutans* представляет особый интерес из-за его явных кариесогенных свойств.

С развитием герпетического стоматита у беременных наблюдается постепенное увеличение концентрации стрептококков мутанс и митис в ротовой жидкости. К концу второго триместра показатели стрептококковой инфекции и мита были статистически значимо выше значений в контрольной группе на 27,15% ($P < 0,05$) и 49,32% ($P < 0,01$) соответственно. Также наблюдалось увеличение заболеваемости гингивитом на 16,12% ($P < 0,05$) и 16,61% ($P < 0,05$) по сравнению с небеременными женщинами. Эти изменения повышают неэффективность практики гигиены полости рта и риск кариеса.

Снижение уровня *Streptococcus salivarius* и *sanguis* во многом было связано с увеличением плотности бактерий, включая виды, способствующие образованию бляшек.

У женщин с герпетическим стоматитом (ГС) отмечается увеличение количества условно-патогенных и патогенных стрептококков, а также протей и кишечной палочки в условиях дисбаланса основных видов стрептококков. Эти изменения

более выражены у беременных, к концу второго-третьего триместров заметные различия между небеременными и беременными становятся статистически значимыми ($P < 0,05$) (см. таблицу 4.2).

Таблица 4.2

Микрофлора ротовой жидкости в различные периоды беременности у женщин с ГС в КОЕ/мл ($M \pm m$)

Группа микроорганизмов	Небеременные	Беременные, триместр		
		I	II	III
Лактобактерии	1,82±0,07*	1,40±0,07* ^χ	1,37±0,06* ^{χ,°}	1,26±0,05* ^{χ,°}
Стрепт.саливариус	3,66±0,12*	3,01±0,13* ^χ	2,80±0,14* ^χ	2,41±0,12* ^{χ,°}
Стрепт.сангиус	3,00±0,13*	2,68±0,12* ^χ	2,51±0,12* ^χ	2,45±0,10* ^{χ,°}
Стеспт.мутанс	3,30±0,16*	3,81±0,17* ^χ	4,11±0,17* ^χ	4,65±0,22* ^{χ,°}
Стрепт.митис	3,62±0,17*	4,01±0,18* ^χ	4,44±0,21* ^χ	4,83±0,23* ^{χ,°}
Стаф.эпидермалис	4,68±0,21*	5,12±0,23* ^χ	5,52±0,26* ^χ	6,03±0,24* ^{χ,°}
Стаф.золотистый	1,68±0,07*	2,10±0,06* ^χ	2,36±0,11* ^χ	2,58±0,11* ^{χ,°}
Эшерихии	1,61±0,07*	2,01±0,08* ^χ	2,32±0,09* ^χ	2,83±0,13* ^{χ,°}
Протеи	0,51±0,02*	0,71±0,02* ^χ	1,05±0,03* ^χ	1,62±0,07* ^{χ,°}
Грибы рода Кандида	3,01±0,13*	3,62±0,13* ^χ	4,11±0,19* ^χ	4,26±0,17* ^{χ,°}

Примечание: • - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно контроля;

χ - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно небеременных;

° - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно I триместра;

^ - статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно II триместра;

*- статистически значимое отклонение ($P < 0,05$) относительно III триместра.

В настоящее время понимание "дисбиоза" наилучшим образом описывает патофизиологическую сущность нарушения экологии полости рта. Данные клинических обследований больных с различной степенью дисбаланса свидетельствуют о том, что интенсивность заболеваний пародонта существенно возрастает по мере усиления дисбиоза.

В связи с чем нами осуществлен сравнительный анализ тяжести дисбиотических нарушений полости рта у беременных и небеременных женщин с ГС в динамике развития беременности. Такой анализ позволил оценить не только количественные, но и качественные нарушения микроэкологии полости рта во взаимосвязи с тяжестью поражения пародонта и периодом беременности (таблица 4.3).

У всех женщин с ГС зарегистрированы дисбиотические изменения микрофлоры полости рта, прогрессирующие с увеличением тяжести клинического поражения пародонта. Необходимо подчеркнуть, что выявленная частота возникновения серьезных форм дисбиоза оказалась выше у женщин в период беременности, зарегистрированные нарушения продолжали прогрессировать. В группе контроля, представленной беременными женщинами без ГС, нормоценоз был обнаружен в $90,0 \pm 6,81\%$ случаев поддерживался нормальный состав микрофлоры, в то время как дисбиотические изменения встречались лишь в $10,0 \pm 1,08\%$ случаев. В отличие от этого у беременных в первом триместре лишь в $73,33 \pm 0,07\%$ случаев сохранялся нормальный состав микрофлоры, при этом дисбиотические изменения выявлялись в $20,0 \pm 7,3\%$, а дисбактериоз 1-2 и 3 степеней - в соответствии с $11,11 \pm 6,65\%$ и $7,4 \pm 5,04\%$.

У женщин с ГС и наблюдались более выраженные дисбиотические изменения. У небеременных женщин $60,0 \pm 10,95\%$ случаев характеризовались нормоценозом, дисбиотический сдвиг наблюдался в $30,0 \pm 10,25\%$, а дисбактериоз I-II и III степеней составлял $5,0 \pm 4,87\%$. У беременных женщин с герпетическим

стоматитом (ГС), уже в первом триместре, доля тех, у кого сохранялся нормоценоз, уменьшилась до $51,61 \pm 8,97\%$, дисбиотического сдвига достигло $19,35 \pm 7,10\%$, а дисбактериоз I-II, III и IV степеней составил $12,90 \pm 6,09\%$, $9,68 \pm 5,31\%$ и $6,45 \pm 4,41\%$ соответственно

Таблица 4.3

Дисбактериоз полости рта в различные периоды беременности у женщин с ГС ($M \pm m$)

Группа,	триместр	Степень дисбактериоза				
		N	Дисбиотический сдвиг	I-II	III	IV
<i>Беременные без ГС</i>						
Небеременные		90,0%	10,0%	-	-	-
Беременные	I	73,3	20,0	6,67	-	-
	II	55,5	25,9	11,1	7,41	
	III	40,0	24,0	24,0	12,0	4,0
<i>Беременные с ГС</i>						
Небеременные		-	15,0	35,0	25,0	25,0
Беременные	I	-	3,12	28,1	31,2	37,5
	II	-	-	7,14	39,2	53,5
	III	-	-	-	30,7	69,2

Примечание: в числителе указано количество заболевших, а в знаменателе — процент от общего числа больных в группе; • - значимо при $P < 0,05$ по сравнению с контролем; ° - значимо при $P < 0,05$ по сравнению с небеременными; ^ - значимо при $P < 0,05$ по сравнению с I триместром.. Такие тенденции сохранялись в II и III триместрах беременности. После родов восстановление микробиоценоза полости рта не достигало уровня, характерного для небеременных женщин или состояния

в I триместре беременности. Соотношения этих состояний составили $24,0 \pm 5,84\%$, $46,0 \pm 9,97\%$, $24,0 \pm 8,54\%$, $20,0 \pm 8,0\%$ и $16,0 \pm 7,24\%$ соответственно (таблица 4.3).

Выявлены значительные дисбиотические нарушения в микрoэкологическом балансе полости рта у женщин с ГС, где нормоценоз отсутствовал. У небеременных женщин частота дисбиотического сдвига составила $15,0 \pm 8,0\%$, в то время как у беременных в первом триместре она была лишь $3,15 \pm 3,08\%$ (в 4,8 раза ниже). Следует отметить, что по мере продвижения по сроку беременности наблюдается значительный рост доли женщин с дисбактериозом IV степени тяжести. Например, в первом триместре у небеременных частота дисбактериоза IV степени составила $25,0 \pm 14,5\%$, в то время как у беременных это значение увеличилось в 1,5 раза, достигнув $25,0 \pm 1,50$ раз (превышение в 1,5 раза). Наблюдается более чем 2,15-кратное увеличение во втором триместре, 2,7-кратное увеличение в третьем триместре (со статистически значимой разницей при $P < 0,05$) и 1,67-кратное увеличение в послеродовом периоде. Увеличение частоты дисбактериоза IV степени у беременных сочетается с отсутствием нормоценоза и изменением баланса микроорганизмов, что характеризуется дисбактериальным сдвигом и дисбактериозом I-II степеней.

Явно видно, что ГС у беременных развивается и усугубляется из-за нарушения баланса резидентных видов под воздействием беременных факторов, нарушающих гомеостаз ротовой экосистемы.

Можно предположить, что восстановление нормальной микрофлоры полости рта, регулирующей гомеостаз ротовой экосистемы, в определенной степени будет способствовать нормализации местно иммунитета полости рта, купированию патологий пародонта.

На основе анализа состава микрофлоры в ротовой полости можно сделать следующие выводы:

- У женщин, находящихся в состоянии беременности без патологий, наблюдаются существенные изменения в микробиоценозе рта, проявляющиеся уменьшением

численности естественной микрофлоры и увеличением деятельности патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

- Гингивит у беременных женщин сопровождается ухудшением микробного баланса в ротовой полости, нарушением соотношения микроорганизмов. Эти изменения, как по качественному, так и количественному составу, изменения у беременных являются статистически значимыми ($P < 0,05$) по сравнению с аналогичными изменениями у небеременных женщин.

Многоаспектное происхождение нарушения баланса микрофлоры в ротовой полости беременных, что приводит к размножению патогенных микроорганизмов и усилению патологии синдрома обструктивного апноэ во сне, подчеркивает необходимость комплексного подхода к профилактике и лечению этих заболеваний у данной группы пациенток.

Нарушения микробиоценоза беременных усугубляются с развитием беременности и не разрешаются в раннем послеродовом периоде.

Степень развития дисбаланса в состав микрофлоры в ротовой полости тесно коррелирует с тяжестью поражения пародонта у беременных женщин не сталкивающихся ГС, дисбаланс отмечается в пределах 10,0 - 77,37%, в то время как у тех, у кого присутствует ГС он наблюдается в 100% случаев.

ГЛАВА V. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СИСТЕМ ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ

§5.1. Иммунологические аспекты герпетического стоматита у женщин во время беременности

В соответствии с утверждениями Сухих Г.Т. и Ванько Л.В. (2005) и Проходной В.А. и соавторов (2017), Благоприятное протекание беременности связано с отсутствием явно выраженного клеточно-опосредованного иммунитета со стороны организма матери в отношении чужеродных (отцовских) антигенов плода, что считается ключевым фактором успешного ведения беременности. Следует отметить, что в литературных источниках выделяются три основных иммунологических механизма отторжения плода: действие антител с цитотоксической активностью, иммунный ответ посредством Th1-зависимого пути, реакции клеточного характера, и эффект эмбриодеструкции, вызванный активностью естественных киллеров. (NK) (Сидельникова В.М., 2007). По мнению большинства авторов [Газиева И.А. и соав., 2010; Calleja-Agius J., Muttukrishna S., Jauniaux E., 2012], Системы иммунной защиты во время беременности направлены на создание асимметричных антител, которые не обладают высоким аффинитетом к антигенам эмбриона и не способствуют активации цитотоксических реакций. Тем не менее, согласно данным исследований Посисева Л.В. и Сотникова Н.Ю. [2007], выявление повышенной концентрации цитокинов Th1 не всегда связано с неблагоприятным прогнозом и исходом беременности. В контексте акушерской патологии, напротив, наблюдается высокий уровень цитокинов Th2-профиля. На наш взгляд, указанные иммунологические изменения также тесно связаны с гормональным статусом, где эндогенный прогестерон, обладает иммуносупрессивными свойствами, подавляя продукцию Th1-цитокинов и, следовательно, смещая баланс Th1/Th2 в сторону преобладания Th2 [Ширшев С.В., 2005]. В исследованиях, проведенных Gomez-Lopez N (2013), отмечается, что в период беременности фетоплацентарные ткани

естественным образом генерируют цитокины, активно секретируемые молекулы, иммунорегулирующие клетки, вроде интерлейкина-10 (IL-10) и трансформирующего фактора роста бета, выполняют функцию подавления иммунного ответа и активации гуморального ответа. Кроме того, на каждом этапе беременности трофобластические клетки активно производят IL-10, чья функциональность направлена на ингибирование клеточно-специфического иммунного отклика. [Сухих Г.Т. и соав., 2005]. Однако малоизученным аспектом патогенеза герпетического стоматита у беременных женщин является состояние специфического иммунитета, который определяется активацией генов, ответственных за иммунный ответ [Попова А.Ф., 2011]. В текущий момент отсутствует информация в научной литературе о взаимосвязи между специфическим иммунным ответом и развитием характера ГС при беременности. Тщательное исследование этих специфических механизмов, по нашему мнению, способствует разрешению вопросов, связанных с точной диагностикой герпетической инфекции и эффективным лечением, включая применение противовирусных и химиотерапевтических средств.

Из литературных источников известно, что ключевым условием успешного вынашивания плода является отсутствие явно выраженного материнского клеточно-опосредованного иммунитета против отцовских антигенов плода характеризует нормальное протекание беременности. Несмотря на постоянство гуморального иммунного ответа на инфекционные антигены у беременных, ткани фетоплацентарного комплекса непроизвольно вырабатывают цитокины, которые подавляют клеточный иммунный ответ и стимулируют гуморальный ответ, включая интерлейкин (ИЛ)-10. Важно отметить, что клетки трофобласта активно синтезируют IL-10 на всех этапах беременности, и его биологическая активность заключается в подавлении клеточно-специфического иммунного ответа. Следовательно, в процессе беременности отмечается уменьшение функциональной активности естественных клеток-киллеров в организме матери, что способствует сохранению плода. Ограничение деятельности естественных

клеток-киллеров и снижение продукции γ -интерферона приводят к преобладанию дифференцировки Т-хелперных клеток типа Th2. Эти клетки вырабатывают интерлейкины 4, 6, 10, 13 и другие, которые подавляют клеточно-опосредованный иммунный ответ. Зачастую вирусные инфекции, например, простой герпес, сопровождаются существенными изменениями в регуляции иммунного ответа через систему интерлейкинов (ИЛ). Такие дисбалансы могут быть вызваны как снижением производства интерлейкинов, так и изменением реакции целевых клеток на синтезируемые ИЛ. Проведенные нами клинико-лабораторные исследования беременных женщин в различные сроки гестационного периода показало на наличие простого герпеса на губах и слизистой оболочки ротовой полости. Одной из целей нашего исследования заключалась в оценке гигиенического состояния полости рта и выявлении влияния воспалительных заболеваний пародонта на характеристики герпетического стоматита у беременных женщин. Результаты исследований главной группы показали высокие значения гигиенического индекса ОНI-S, В пределах от 3.3 ± 0.12 до 2.9 ± 0.11 отмечалась изменчивость индексов кровоточивости, достигающая 3 и 4 степени, при индексе РМА, превышающем 68%. Показатели кровотечения достигали 3 и 4 степени, а индекс ПМА превышал 68%. Значения индекса КПИ колебались от 3 до 3,6 баллов, при этом индекс КПИ характеризовался доминированием константы «К». Проведенная индексная оценка состояния стоматологического здоровья пациенток, страдающих герпетическим стоматитом, указывала на прогрессирование данной патологии в течение беременности. Этот процесс сопровождался усилением тяжести заболевания, ухудшением гигиенического состояния полости рта и увеличением показателей, отражающих состояние десен и твердых тканей пародонта. Необходимо отметить, по частоте встречаемости герпетического стоматита у беременных в различные сроки гестации показало на более высокую частоты встречаемости во II-триместре беременности. Изучение данных, представленных в таблице 1, выявило следующие результаты исследования: своеобразную динамику уровня ИЛ-10 в

ротовой жидкости и сыворотки крови у беременных с ХГП легкой степени, которая было отмечено у 72% обследованных нами женщин. Так достоверные изменения относительно содержания ИЛ-10 отмечено у здоровых беременных женщин (см. табл 5.1)

Таблица 5.1

Содержание интерлейкина -10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости и в сыворотки крови у беременных с женщин с ГС легкой степени

Показатель	Здоровые лица n=14	Здоровые беременные n=18	Беременные с ХГП n=36		
			I триместр n=12	II триместр n=12	III триместр n=12
Ротовая жидкость пг/мл	10,45±0,86	11,36±0,94	12,14±1,17	10,05±2,13	10,87±2,79
Сыворотка крови пг/мл	6,21±0,53	9,93±0,78*	8.03±0,66*	7,14±0,61	7.81±0,59*

Примечание: * - Статистическая значимость различий ($P < 0,05$) по сравнению с показателями группы для анализа.

А также у беременных женщин с ХГП в различные сроки гестационного периода. На наш взгляд, высокие показатели ИЛ-10 в сыворотке крови направлены на сохранения беременности и повышения не только гуморального иммунитета, но и гормонального статуса, которая связано фетоплацентарной комплексом.

Иная динамика относительно содержания в сыворотке крови и ротовой жидкости отмечено у беременных женщин с герпетическим стоматитом. Из представленных в таблице 2 результатов исследований видно, в сыворотке крови отмечено достоверный сдвиг только у здоровых беременных женщин, относительно здоровых лиц.

Динамика содержания ИЛ-10 в ротовой жидкости имело свои характерные черты. В частности, отмечено снижение уровня ИЛ-10 в 1 триместре беременности в раза,

во 2 триместре – в 2,74 раза и в 3 триместре на 54% относительно показателей здоровых лиц. При сопоставлении полученных результатов с показателями здоровых беременных, наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 в среднем: в 1 триместре на-54%, во 2 триместре – в 3,4 раза и в 3 триместре- на 58% (см. Табл 5.2).

Таблица 5.2

Содержание интерлейкина -10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости и в сыворотки крови у беременных герпетическим стоматитом

Показатель	Здоровые лица n=14	Здоровые беременные n=18	Беременные с герпетическим стоматитом n=40		
			I триместр n=12	II триместр n=16	III триместр n=12
Ротовая жидкость пг/мл	10,45±0,86	11,36±1,14	5,24±0,57*	3,82±0,31*	4,78±0,42*
Сыворотка крови пг/мл	6.21±0,53	9.93±0,78*	7,14±0,45	6,98±0,25	7,07±0,35

Примечание: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно показателей групп сравнения

При беременности,отягощенный с герпетическим стоматитом, изменения цитокинового профиля, как показывают полученные нами данные, носит более выраженный характер. В результате проведенного исследования мы выявили крайне низкое содержание ИЛ-10 в ротовой жидкости у беременных с герпетическим стоматитом во 2 триместре гестационного периода. Одной из основных функций ИЛ-10 является ингибирование клеточного иммунитета и стимуляция стероидогенеза (прогестерон, ХГ), а также выработка блокирующих

антител. Кроме того, большое значение приобретает IL-10 в регуляции дифференциации клеток Th-0 в Th-2 фенотип, оказывая ингибирующее воздействие на синтез простагландинов и цитокинов макрофагами. Экспрессия IL-10 также способствует усилению процесса выражения молекул HLA-G на клетках трофобласта, что является необходимым условием для успешной имплантации эмбриона и поддержания активности Th-2-клеток. Исследования Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. (1993)⁴ и Сидельниковой В.М. (2005) подтверждают, что ингибирование избыточное образование IL-10 в ранние периоды беременности может сопровождаться прерыванием беременности. Дополнительно, TGF- β и IL-10 содействуют развитию регуляторных Т-клеток, обладающих супрессорной активностью. [Arinola O.G., Louis J., Tacchini-Cottier F., 2004; Matsumura T., Hayashi H., Takii T., 2004]. Необходимо отметить, что ИЛ-10 участвует в гуморальном компоненте иммунного ответа, отвечая за аллергизацию организма и антипаразитарную защиту. Этот цитокин (ИЛ-10) стимулирует также синтез IgE, что указывает на продолжение в этом направлении исследований. Таким образом, беременность осложненная герпетическим стоматитом сопровождается снижением уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости, более выраженной во II-триместре гестационного периода.

§5.2. Цитокины и антимикробный пептиды как показатель местного иммунного статуса беременных с герпетическим стоматитом

Анализ воспалительных реакций может быть осуществлен путем измерения уровня цитокинов, предоставляя потенциальную возможность для проведения анализа. Цитокины, выполняющие важную функцию в иммунном ответе, информация о состоянии иммунной системы, этапах болезни и прогнозе ее прогрессирования предоставляет основные сведения.

Цитокины, создаваемые лимфоцитами и макрофагами, встроенными в эпителий слизистой оболочки полости рта, формируются из сывороточного транссудата,

слюнных желез и эпителиальных клеток слизистой оболочки в реакции на воздействие вирусов и микроорганизмов. Как известно антимикробные пептиды (АМП), представляют собой разнообразный класс защитных молекул хозяина, которые действуют на раннем этапе для борьбы с инвазией и инфекцией бактерий и других микроорганизмов, на сегодняшний день идентифицировано более 45. Эта группа белков и пептидов вызвала значительный интерес в последнее десятилетие как биологическая парадигма врожденного иммунитета и как потенциальный источник новых антибиотиков. Предположительно, эти АМП защищают ткани полости рта от инфекции в виде небольших порезов и ссадин или даже удаления зубов, которые создают большие поражения в эпителии полости рта, обычно проходят без серьезной инфекции или воспаления. С другой стороны, нормальная флора полости рта находится в равновесии между патогенами и комменсалами, что требует регулярной очистки. Снижение гигиены полости рта быстро сопровождается накоплением биопленок полости рта на поверхности зубов, и, если его не лечить, прогрессирует до воспаления десен и, возможно, пародонтита, потери альвеолярной кости и зубов. Таким образом, оказывается, что АМП в полости рта не только контролируют рост бактерий и предотвращают образование биопленки. Зубной налет - это смешанная микробная биопленка, которая может состоять из сотен видов. Биопленочные бактерии и их токсины нарушают работу эпителиальных клеток десен как первую стадию в каскаде воспалительных и иммунных процессов, которые приводят к разрушению тканей десны и, в конечном итоге, у восприимчивых пациентов к потере альвеолярной кости и потере зубов в результате заболеваний пародонта. Экспрессия антимикробных белков по-разному регулируется разными пародонтальными патогенами, предполагая, что определенный противомикробный «коктейль» представляет собой физиологический ответ на отдельные патогены. Это разнообразие, по-видимому, защищает ткани ротовой полости от вторжения или инфицирования большим разнообразием микроорганизмов, попадающих в ротовую полость и дыхательные пути. Функциональное семейство катионных

пептидов состоит из пептидов, которые обычно являются бактерицидными и / или бактериостатическими, и включает α -дефензины (HNP), кателицидин LL-37 и др. Антимикробные пептиды представляют собой относительно новый класс соединений, которые показали себя как эффективные антибиотики для многих видов бактерий и грибов *in vitro*. Есть надежда, что этот класс антибиотиков будет включать клинически полезные пептиды, которые могут проявлять как высокую эффективность *in vivo*, так и низкую токсичность для хозяина. Уровни АМП активируются 1,25-дигидроксивитамином D3 в нескольких типах клеток человека, а экспрессия повышается с помощью 17- β эстрадиола в эпителиальных клетках десен человека. Исходя из вышеизложенного, мы решили изучить уровень АМП в ротовой жидкости у беременных с ГС. В представленной таблице отражено содержание цитокинов и антимикробных пептидов (АМП) в ротовой жидкости у беременных с герпетическим стоматитом и у здоровых доноров.

У беременных женщин, находящихся в естественном состоянии беременности, уровень цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости оставался стабильным по сравнению с здоровыми донорами, не находящимися в беременном состоянии ($p > 0,05$). В то время отмечалось увеличение концентрации провоспалительного медиатора ИЛ-8 в слюне в 2,3 раза в течение беременности ($p < 0,05$) (см. Табл. 5.3).

Таблица 5.3

Содержание интерлейкина -1 (ИЛ-1) и α -дефензина в ротовой жидкости и в сыворотки крови у беременных герпетическим стоматитом

Показатель	Здоровые лица n=14	Группа сравнения n=18	Основная группа n=40
ИЛ-1 β пг/мл	23,6 \pm 1,83	25,2 \pm 1,57	182,9 \pm 11,4*
ИЛ-8 пг/мл	3,72 \pm 0,27	8,49 \pm 0,51*	10,38 \pm 0,59*
α -дефензинов 1-3 нг/мл	446,13 \pm 19,58	451,24 \pm 16,23	598,3 \pm 20,78
Кателицидин LL37 пг/мл	25,18 \pm 1,97	38,57 \pm 2,31*	64,52 \pm 5,45*

Примечание: Значимые различия отмечены по сравнению со здоровыми донорами при уровне значимости $p < 0,05$.

Концентрация интерлейкина-1 β (IL-1 β) в слюне заметно повышается у беременных с герпетическим стоматитом. Уровень этого показателя у данных беременных увеличивается в 7,8 раза по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,001$) и в 7,3 раза по сравнению с беременными женщинами ($p < 0,001$). Этот повышенный уровень ИЛ-1 β в слюне свидетельствует о развитии воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочке ротовой полости. Взаимодействуя с специфическими рецепторами на поверхности местных тканей, этот воспалительный медиатор активирует эндотелиальные клетки, которые *ihrerseits* производят адгезивные молекулы. Эти молекулы привлекают полиморфно-ядерные гранулоциты и моноциты в область воспаления. Интерлейкин-1 β , взаимодействуя с рецепторами на фибробластах, индуцирует синтез коллагеназы, что задерживает образование коллагена и костной ткани, а также подавляет остеосинтез. Более того, IL-1 β активизирует процессы резорбции кости. Клинические признаки хронического воспалительного процесса слизистой оболочки полости рта отражают особенности его патогенеза, включая преобладание деструктивных изменений и дисфункций над процессами, направленными на восстановление местного и системного гомеостаза. Основные признаки герпетического стоматита, такие как краснение, отек и кровоточивость десен, могут быть связаны с нарушением функционирования сосудистой системы и воздействием цитокинов. Интерлейкин-8 (IL-8), который относится к семейству хемокинов, представляет собой мощный хемоаттрактант для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов. Этот белок с массой 8 кДа активно производится активированными лейкоцитами, фибробластами, кератиноцитами, эндотелиальными и другими клетками в ответ на разнообразные стимулы, такие как провоспалительные цитокины (например, IL-1, TNF- α), бактерии, вирусы и их метаболиты. Основными рецепторами IL-8 являются нейтрофилы, под воздействием которых происходит высвобождение лактоферрина и лейкотриена

В4. В дополнение к этому, IL-8 активно участвует в процессах воспаления и стимулирует выделение гистамина базофилами.

Как следует из представленных результатов исследования (см. таблицу), у беременных женщин с нормальным протеканием беременности в сравнении с состоянием здоровья у доноров отмечается повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8 в ротовой жидкости. В период беременности также отмечается увеличение концентрации ИЛ-8 в слюне в 2,3 раза ($p < 0,05$). У женщин в период беременности, страдающих от герпетического стоматита, отмечается существенное повышение уровня интерлейкина-8 (ИЛ-8) в слюне по сравнению с состоянием здоровья у доноров в 2,8 раза ($p < 0,001$) и в 1,2 раза по сравнению с беременными женщинами ($p < 0,001$).

Таким образом, иммунологические ответы на антигены вируса герпеса играют ключевую роль в превращении воспалительного процесса в пародонтит в хроническую форму. Экспозиция токсинов вируса активирует клеточные и гуморальные медиаторы воспаления, что существенно повышает проницаемость сосудистой стенки, вызывая застой и проявляясь выраженной гиперемией. Эти процессы также сопровождаются изменениями в обмене веществ, включая тканевое дыхание, что ведет к развитию гипоксии при распаде и деполимеризации белков межклеточного вещества, в конечном итоге, приводя к окислительному стрессу в тканевой среде. В период воспаления усиление хемоаттракции макрофагов и лейкоцитов, а также выпадение белков плазмы в перивазальную область, вызывают инфильтрацию клеточного экссудата, включая макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки. Макрофаги играют важную роль в этом клеточном ансамбле, выступая в качестве источников цитокинов и биоаминов. Бактерии активируют фагоциты, агрегируют гранулы с протеазами и производят активные формы кислорода, такие как перекись водорода и гипохлорит, а также оксид азота. В это время макрофаги также способствуют высвобождению в тканевую среду мощных медиаторов воспаления, включая интерлейкин-8 (ИЛ-8), который является биологически активным пептидом, дополняющим действие брадикинина

и комплементарных производных (C3a и C5a). Следовательно, оценка уровня цитокинов в ротовой жидкости может быть ключевым методом изучения данного процесса при герпетическом стоматите у беременных женщин представляет собой потенциальный метод неинвазивной оценки воспалительно-деструктивных процессов в слизистой ротовой полости.

Анализ представленных в таблице результатов исследования, показало на незначительный рост уровня α -дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у беременных женщин с герпетическим стоматитом относительно показателями исследуемых групп женщин. Интересная динамика отмечено при исследовании уровня кателицидин LL37 в ротовой жидкости обследуемых беременных женщин. У беременных женщин, страдающих герпетическим стоматитом, отмечается значительное увеличение уровня кателицидина LL37, содержание ИЛ-1 β в ротовой жидкости у беременных женщин с герпетическим стоматитом превышает уровень у здоровых доноров в 2,6 раза ($p < 0,05$) и у других беременных женщин в 1,7 раза ($p < 0,05$). Повышенные уровни ИЛ-1 β в слюне у беременных женщин с герпетическим стоматитом могут быть связаны с увеличением концентрации эстрадиола в крови, что часто сопровождается угрозой и преждевременными родами. Существующие и вновь идентифицированные AMP у беременных с герпетическим стоматитом могут быть использованы для диагностики степени тяжести сопутствующей патологии у беременных женщин, а также могут служить в качестве матриц пептидных миметиков для улучшения терапевтических показателей.

§5.3. Оценка функционального состояния эндотелиальных клеток у беременных женщин с герпетическим стоматитом

В современной практике медицинских исследований активно обсуждается вопрос о герпес-вирусной инфекции у женщин и ее воздействии на ход беременности и процесс родов. Эта тема привлекает внимание множества ученых, поскольку вирусы семейства Herpesviridae, вызывающие разнообразные заболевания, широко распространены в различных регионах мира и затрагивают от 60% до 90%

населения как в развитых, так и в развивающихся странах [Попова А.Ф., 2011]. Женщины репродуктивного возраста чаще всего подвергаются инфицированию вирусом простого герпеса, что придает актуальность вопросу внутриутробной вертикальной передачи вируса и инфицирования новорожденных, что является значимым аспектом для врачей-акушеров-гинекологов.

Процесс заражения клеток проходит через несколько этапов, начиная с прилипания к клетке хозяина и заканчивая выходом новых вирионов. Возникновение инфекции происходит через проникновение вируса через слизистую оболочку или поврежденные участки кожи, после чего он перемещается по нервной системе, оставаясь в состоянии латентности. HSV-1 активируется в ганглиях n. trigeminus, что может привести к развитию поражений в области лица и рта. Вирус взаимодействует с нейронами, проникает внутрь клетки и транспортируется вдоль аксона к ядру нейрона, где может находиться в латентной форме. Периодически может происходить реактивация инфекции, сопровождающаяся возвращением вируса в периферические области и репликацией в эпителиальных клетках с их последующей деструкцией. Этот процесс может проявляться как клинически, так и бессимптомно. Человек является единственным источником инфекции и при заражении HSV остается пожизненным носителем вируса, передавая его преимущественно в период обострения. Сохранение в организме инфицированного хозяина вируса (локализация в латентной форме) становится основой для периодических вспышек патологического процесса. Ограничение воспроизводства вируса внутри клеток обеспечивается за счет активации системы интерферона (в частности, β - и γ -интерферона) на ранних этапах заболевания с участием моноцитов.

Одним из мало изученных аспектов патогенеза герпетической инфекции является состояние сосудистой системы, а именно, эндотелиальных клеток у беременных женщин. Клиническая картина ГВИ у беременных соответствует клиническим проявлениям у небеременных женщин. Наиболее опасным в период беременности является первичная герпетическая инфекция, которая сопровождается более

серьезными осложнениями по сравнению с теми у небеременных женщин. Хотя распространенная форма герпетического стоматита редко встречается во время беременности, ее летальность достигает приблизительно 50%. У беременных женщин в третьем триместре с первичным заражением слизистых оболочек повышается риск передачи герпес-инфекции ребенку, а также развития обширных форм герпетической инфекции. Обнаружение герпес-вирусной инфекции у беременных представляет определенные трудности из-за возможности наличия только системных проявлений, недостаточно выраженных локальных симптомов или полного отсутствия клинических проявлений. Более того, между периодами обострения могут возникать периоды, когда симптомы отсутствуют сопровождающиеся продолжительным вирусовыделением. В научной литературе, доступной нам, не найдено информации о функциональном состоянии эндотелиальных клеток и цитокинов в контексте развития и течения герпетической инфекции у беременных женщин.

По мнению Шевченко Ю.Л. и соавторов (2022), а также исследователей Fosse JH., Haraldsen G, Edelmann R. (2021), Эндотелиальные клетки формируют внутреннюю поверхность всех кровеносных и лимфатических сосудов, создавая полупроницаемый барьер между кровью, лимфой и окружающими тканями. Это свойство обеспечивает близкий контакт эндотелиальных клеток с возможными точками входа вирусной инфекции. Эндотелиальная клетка представляет собой важный объект воздействия для большинства вирусов человека, включая бета- и гамма-герпесвирусы. Регуляция микроциркуляторного русла играет ключевую роль в предотвращении отека и геморрагий при вирусных заболеваниях. [Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER.,2007]. Эндотелиальные клетки венул тщательно регулируют перемещение лейкоцитов из крови в ткани, а также участвуют в организации местных воспалительных процессов. [Шевченко Ю.Л., Гороховатский Ю.И., Азизова О.А., Замятин М.Н.,2009]. Вирусная инфекция сама по себе не причина повреждения тканей; это происходит вследствие острого гипериммунного воспаления, сопровождающегося интенсивным

высвобождением цитокинов [Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich, 2020]. Освобождение указанных цитокинов способствует стимуляции эндотелия, провоцируя выражение селективных (Е-селективина и Р-селективина) и интегринов (ICAM и VCAM), а также приводит к мобилизации нейтрофилов и моноцитов, вызывая повреждение эндотелия через выделение активных форм кислорода. Это повреждение эндотелия активирует каскад свертывания и тромбоцитов, инициируя гиперкоагуляцию и тромбоз [Laforge M, Elbim C, Frere C, et al.2020].

В последние годы экспериментальные исследования показали, что процесс прикрепления плаценты осуществляется с преимущественным освобождением кислорода эндометриальными железами, а не с его поступлением из материнского кровотока. [Олемпиева, Е.В., 2013]. Этап формирования эмбриона происходит в условиях относительного дефицита кислорода, представляя собой защитный адаптивный механизм против тератогенных воздействий. С завершением формирования маточно-плацентарного кровообращения концентрация кислорода размер плаценты увеличивается более чем в три раза, в то время как уровень естественных антиоксидантов в ткани плаценты остается относительно низким. [Колесникова, Л.И., 2012].

Как известно, гликокаликс сосудов представляет собой поверхностный люминальный слой, содержащий отрицательно заряженные гликопротеины и гликозаминогликаны, связанные с мембранными белками эндотелия. Этот слой играет ключевую роль в регуляции проницаемости кровеносных сосудов. Действующим началом поражения гликокаликса выступали активные формы кислорода. Происходит истончение гликокаликса вплоть до его полного исчезновения. Это указывает, что дисфункция эндотелия сосудов, тесно связаны с повышенным продуцированием АФК или оксидативным стрессом [Холод В.М.,1988]. Более того, современные научные исследования указывают на то, что различные факторы, способные вызвать воспалительные процессы, такие как окисленные липопротеины низкой плотности или инфекционные агенты,

воздействуют на эндотелиальный слой сосудов, придают ему "липкость". Этот эффект достигается путем активации экспрессии молекул адгезии и высвобождения хемокинов. В данной ситуации, необходимо отметить, что рецепторы к церулоплазмину обнаружены на купферовских клетках [Yu, B.P.,1994], фибробластах [Узбеков, М.Г.,2015], астроцитах [Gutteridge, J. M. C., 2005], эритроцитах, лейкоцитах и моноцитах [Попова, Ю.А.,2003]. Установлено, что церулоплазмин влияет на фагоцитарную активность моноцитов, причем модуляция процесса зависит от высоты исходного уровня определяемых иммунологических параметров [Храмова, И.А.,2014]. В то же время, церулоплазмин рассматривается как элемент антиоксидантной биологической системы, выполняющий роль универсального экстрацеллюлярного "очистителя" свободных радикалов. В плазме крови особое значение имеют церулоплазмин и мочевая кислота. Когда речь идет о возможных функциях церулоплазмينا во время воспалительных реакций, важно отметить его роль в поддержании выживаемости нейронов при воспалении. Например, у мышей, у которых выключен ген церулоплазмينا, в ответ на введение бактериального липополисахарида (ЛПС) наблюдается накопление окисленного железа, значительная демиелинизация и гибель нейронов. Это свидетельствует о вовлечении церулоплазмينا в регуляцию проницаемости барьера между кровеносной и нервной системами. Вероятно, церулоплазмин обеспечивает защиту нервной системы от токсических воздействий микробных инфекций. [Вавилова Т.П.,2005; Ермолаева, Е.Н.,2014; Крайнова, Т.А.2005;]. Поскольку ЦП синтезируется клетками головного мозга, то вполне вероятно, что он, контролируя время распада медиаторов, способен влиять на функционирование элементов нервной системы. Это позволяет предположить, что ЦП влияет на распад адренергических медиаторов. Данное предположение согласуется с тем фактом, что при болезни Паркинсона, связанной с нарушением обмена нейромедиаторов (в первую очередь, дофамина), наблюдается низкий уровень ЦГ1 в спинномозговой жидкости и сыворотке крови [Ващенко, В.И.,2006]. Таким

образом, значение активных форм кислорода в дисфункции эндотелия, вовлечение в этот процесс моноцитов и антиоксиданта-церулоплазмينا указывает на высокую значимость исследования их при развитии у беременных женщин герпетического стоматита.

Одним из ключевых заданий нашего исследования было оценить гигиеническое состояние ротовой полости и выявить масштаб и интенсивность воспалительных проявлений в пародонте, а также их воздействие на степень развития и тяжесть герпетического стоматита. Исследования в основной группе беременных женщин выявили повышенные значения гигиенического индекса ОНI-S в пределах от $3,3 \pm 0,12$ до $2,9 \pm 0,11$. Индексы кровоточивости достигали 3 и 4 степени, индекс РМА превышал 68%, а индекс КПИ колебался от 3 до 3,6 баллов. При этом для индекса КПУ характерно доминирование константы «К». Проведенная индексная оценка состояния здоровья у женщин с герпетическим стоматитом выявила, что данная патология прогрессирует во время беременности, сопровождающейся усилением степени тяжести, ухудшением гигиенического состояния полости рта и повышением показателей, отражающих здоровье десен и твердых тканей пародонта, наблюдается увеличение степени тяжести заболевания. Известно, что фетоплацентарные ткани у беременных естественным образом вырабатывают цитокины, способствующие подавлению клеточного иммунного ответа и стимулированию гуморального ответа, включая такие интерлейкины, как ИЛ-10. Параллельно с этим, клетки трофобласта активно синтезируют ИЛ-10 на всех этапах беременности, и биологическая активность этого цитокина проявляется в подавлении клеточно-специфического иммунного ответа. Инфицирование вирусом простого герпеса часто сопровождается значительным нарушением регуляции иммунного ответа, в том числе интерлейкиновой системы. Отклонения в функционировании могут произойти в результате уменьшения производства интерлейкинов и изменения реакции целевых клеток на синтезированные интерлейкины. Обзор результатов проведенного исследования, представленных в таблице 1, позволяет проанализировать полученные данные своеобразную

динамику уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости у беременных с герпетическим стоматитом. По данным, представленным в результате проведенного исследования, можно отметить, что снижение уровня ИЛ-10 во 2 триместре – в 2,74 раза отмечается значимое различие в показателях по сравнению с нормальными значениями у здоровых лиц. При сопоставлении полученных результатов с показателями здоровых беременных, наблюдалось снижение уровня ИЛ-10 в среднем во 2 триместре – в 3,4 раза. Как известно, одной из основных функций ИЛ-10 является ингибирование клеточного иммунитета и стимуляция стероидогенеза (прогестерон, ХГ), а также выработка блокирующих антител. Бесспорную значимость также приобретает ИЛ-10 в регуляции дифференциации клеток Th-0, направляя их к Th-2 фенотипу и оказывая ингибирующее воздействие на синтез простагландинов. В дополнение к этому, ИЛ-10 активизирует процесс экспрессии молекул HLA-G на поверхности клеток трофобласта, что представляет собой важный аспект для успешной имплантации эмбриона и поддержания активности Th-2-клеток (см. Табл. 5.4).

Таблица 5.4

Содержание интерлейкина -10 (ИЛ-10) в ротовой жидкости и в сыворотки крови у беременных герпетическим стоматитом

Показатель	Здоровые лица n=14	Группа сравнения n=18	Основная группа n=40
Содержание ИЛ-10 в ротовой жидкости пг/мл	10,45±0.86	11,36±1,14	3,82±0,31*
Содержание церулоплазмينا в крови мг/дл	24,13±1,74	29,01±2,11	46,09±3,81*
Содержание мочевой кислоты в крови мкмоль/л	314,53±16,3	398,57±19,3	483,43±26,1*

Замечается статистически значимое отклонение с уровнем значимости менее 0,05 относительно характер

В исследованиях Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L. (1993) Сидельникова В.М.,(2005), доказано, что подавление выработки ИЛ-10 в начальные периоды беременности приводит к прерыванию беременности. Кроме того, TGF- β и ИЛ-10 способствуют формированию регуляторных Т-клеток с супрессорной активностью. [Arinola O.G., Louis J., Tacchini-Cottier F.,2004; Matsumura T., Hayashi H., Takii T.,2004]. Таким образом, беременность осложненная герпетическим стоматитом сопровождается снижением уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости во II-триместре гестационного периода.

Общеизвестно, что увеличение потребления кислорода, необходимое для обеспечения соответствия метаболических удовлетворение требований организма матери и плода ведет к интенсивному образованию активных форм кислорода (АФК) и развитию окислительного стресса [Золотухин, П.В.,2010]. Исследования продемонстрировали, что Естественное протекание беременности сопровождается выраженным окислительным стрессом [Зарайкина О.А.,2003]. Воздействие гормонов инициирует развитие нескольких первичных фолликулов ежемесячно, из которых один выделяется и происходит вхождение в первый мейоз. Этот механизм контролируется активностью антиоксидантной системы, при этом антиоксиданты играют регулирующую роль. На начальных этапах эмбрионального развития, таких как бластула и гастрюла, отмечается повышенная активность свободнорадикальных процессов [Олемпиева, Е.В.,2013]. Исследования также связывают интенсивное образование свободных радикалов с развитием плаценты. Экспериментально доказано, что плантация происходит в результате преимущественного выделения кислорода железами эндометрия, а не его поступления из материнского кровотока [Олемпиева, Е.В.,2013]. Развитие эмбриона происходит в условиях относительной гипоксии, что представляет собой адаптивный антитератогенный механизм. Окончательное формирование маточно-плацентарного кровообращения сопровождается более чем втроекратным увеличением концентрации кислорода в плаценте, сохраняя при этом низкий уровень естественных антиоксидантов в ее тканях [Колесникова, Л.И., 2012].

Недавние исследования также выявили антиоксидантные свойства некоторых белков плазмы крови, таких как церулоплазмин, альбумин, трансферрин и ферритин [Холод В.М., 1998]. Среди них церулоплазмин выделяется как ключевой компонент антиоксидантной биологической системы, действующий как универсальный "очиститель" свободных радикалов. Антирадикальный эффект церулоплазмينا обусловлен его способностью связывать металлические ионы, уменьшая вероятность реакций, порождающих гидроксильные радикалы и супероксидные радикалы, которые высвобождаются при фагоцитозе [Завалко, А.Ф.,2015]. Церулоплазмин, как внеклеточный антиоксидант, предотвращает реакции Фентона, что, в свою очередь, препятствует образованию НО- и предотвращает возможные повреждения ДНК в результате образования ОН-радикалов в ее близкой окрестности [Т.Н. Попова, А.Н. Пашков, Т.И. Рахманова, А.В. Семенихина.,2008]. Экспрессия гена церулоплазмينا обнаружена в гепатоцитах, в лимфоцитах [Вавилова Т.П.,2005], моноклеарных клетках селезенки [Ермолаева, Е.Н.,2014], ткани мозга [Крайнова, Т.А.,2005], бронхов [Алексеева Н.Н.1991], матки [Ващенко, В.И.,2006]. [Максименко, А.В.,2007]. Обладает супероксиддисмутазной активностью, ферроксидазной активностью церулоплазмин осуществляет окислительное дезаминирование биогенных аминов, выступает как источник внутриклеточной меди. Церулоплазмин взаимодействует с гидратированными электронами, взаимодействует с восстановленной формой ксантинооксидазы [Соколов А.В.,2015]. Установлено, что уровень ЦП в сыворотке крови значительно возрастает при воспалительных процессах, сопровождающихся деструктивными и некротическими изменениями в тканях. Необходимо подчеркнуть также, что роль гена ЦП в выживании нейронов при воспалении несомненно важна. Как подтверждение, у мышей с выключенным геном ЦП, после введения бактериального липополисахарида (ЛПС), наблюдается накопление окисленного железа, значительная демиелинизация и гибель нейронов. Это свидетельствует о том, что ЦП активно участвует в регулировании проницаемости барьера между кровеносной и нервной

системами, вероятно, предохраняя нервную систему от токсичных воздействий микробных инфекций [Vassiliev V., Harris Z.L., Zatta P.,2005]. Из результатов нашего исследования видно, что беременные женщины с герпетическим стоматитом проявляют увеличение активности церулоплазмينا в крови в 1,9 раза. Один из низкомолекулярных антиоксидантов в плазме крови представлен мочевой кислотой, которая проявляет свои антиоксидантные свойства, взаимодействуя с металлами переменной степени окисления, такими, как железо. Обнаружено, что существует взаимосвязь между антиоксидантными и восстанавливающими свойствами мочевой кислоты и ее физиологическими функциями. Уровень мочевой кислоты в плазме достаточно высок, исследования указывают, что она может обеспечивать от 35% до 65% защиты липопротеинов от процесса окисления, а также проявлять ингибирующее воздействие на гидроксильные радикалы (около 10-15%) и синглетный кислород (примерно 12%). Кроме того, мочевая кислота снижает активность ксантиноксидазы и образование молекулы кислорода. - [Титов, Н.В.,2011]. При этом, эффект мочевой кислоты выше, чем витамина С [Товчига, О.В.,2013]. Обнаружено, что повышенное содержание мочевой кислоты коррелирует с увеличением общей антиоксидантной активности сыворотки и уменьшением уровня 8-изопростагландина-Б2-альфа, который является маркером окислительного стресса [Галунска, Б.,2004]. Эти результаты свидетельствуют о том, что уратный радикал можно рассматривать как довольно эффективный антиоксидант. Проведенный анализ результатов исследований, представленных в таблице, указывает на высокую эффективность уратного радикала в качестве антиоксиданта. на рост содержания мочевой кислоты в крови у беременных женщин с герпетическим стоматитом в 1,5 увеличение уровня по сравнению с нормальными значениями составляет несколько раз.. Такая же динамика отмечено и сравнении с показателями здоровых беременных женщин. Согласно последним данным, большинство вирусов обладают способностью инфицировать клетки эндотелия сосудов у хозяина, включая вирусы с ДНК и РНК,

такие как герпесвирусы. [Mitola S. R.,2000; Huang I.C. Influenza A,2008]. Эндотелиальный тропизм вирусов является важным аспектом патогенеза вирусных инфекций, поскольку эндотелий играет ключевую роль в нормальном функционировании организма хозяина. Эндотелий сосудов не только играет роль в поддержании функции антикоагулянтной системы, но и является местом синтеза различных компонентов, стимулирующих активацию системы фибринолиза. Эндотелиальные клетки имеют на своей поверхности рецепторы как к тканевому активатору плазминогена, так и к самому плазминогену [99]. Разрушение сгустка фибрина происходит в два этапа: тканевой активатор плазминогена активирует плазминоген на поверхности интактного фибрина. Затем под действием плазмина фибрин частично разрушается и оказывает дополнительное действие с плазминогеном, возможно с t-РА. [Grulich-Heun J,1989; Felez J. 1993; Rijken D.C. 2009].

Параллельно отмечается снижение уровней тромбомодулина, простациклина и тканевого активатора плазминогена, что свидетельствует о изменении фенотипа в направлении от антикоагулянтного к прокоагулянтному. [Vischer U.M.,2006; Key N.S.,1990; van Genderen H.O,2008 Как известно, система гемостаза, иммунитета и неспецифическая резистентность организма составляют единую интегральную клеточно-гуморальную систему защиты, в которой цитокины выполняют связующую роль (Кузник Б.И. и соавт.,2010). При этом клетки под влиянием ИЛ-1а, ИЛ-4, ФНОа, а также сочетания ИЛ-2 + ИЛ-4 активируют фибринолиз, а ИЛ-1 (5, ИЛ-2, ИЛ-10 и сочетания ИЛ-2 + ИЛ-10 -тормозят его.

У беременных женщин, столкнувшихся с герпетическим стоматитом, возможно развитие усиленной кровоточивости в областях, подвергшихся воздействию герпетического стоматита при местном вмешательстве. В таких случаях преждевременное разрушение фибринового сгустка может привести к кровотечениям. Это состояние связано с формированием дефективного фибринового сгустка из-за наличия дисфибриногенемии и недостаточной активности фактора XIII, что делает его более уязвимым для воздействия

плазмина при увеличении уровня тканевого активатора плазминогена. Снижение активности ингибитора активатора плазминогена 1 типа и $\alpha 2$ -антиплазмина, а также активация фибринолитической системы в ответ на образование тромбина внутри сосудов или отложение фибрина приводит к вторичному стимулированию фибринолиза. Соответственно компенсаторная фибринолитическая реакция пропорциональна обширности отложения фибрина в сосудистом русле, вызывающими закупорку микрососудов, нарушение кровоснабжения очага воспаления. Изменения в экспрессии тканевого фактора и области его взаимодействия с кровью наблюдаются в зависимости от масштаба повреждений тканей и уровня экспрессии клетками, такими как моноциты и эндотелиальные клетки сосудов, под воздействием патологических стимулов, таких как вирусы и цитокины. Все эти процессы усугубляют обширную закупорку капиллярного русла, приводящую к прогрессирующей дисфункции эндотелия.

Несмотря на трудности в осуществлении дифференциальной диагностики первичного гиперфибринолиза, это имеет значительное значение для определения правильного метода лечения. Исследование потенциала фибринолиза в сочетании с клиническими данными может помочь в принятии решения о целесообразности применения тромболитической терапии. Исходя из выявленных в ходе исследования данных, представленных в таблице 2, показатели активированного частично тромбопластиновое время незначительно повышается в основной группе. В число основных тканевых активаторов плазминогена входит тканевой активатор плазминогена (ТАП). Ограничивает действие ТАП ингибитор активатора плазминогена (ИАП), вырабатываемый эндотелием кровеносных сосудов. Согласно результатам проведенного исследования, уровень ИАП у беременных с герпетическим стоматитом достоверно повышается. Наблюдаемый нами снижение уровня плазминогена у беременных с герпетическим стоматитом мы расцениваем как усиление фибринолитического потенциала крови, обусловленного увеличением содержания непосредственного предшественника плазмина – плазминогена. Как известно, растворимый фибрин является

субстратом для фактора XIIIa и необходимого компонента для активации плазминогена в плазмин. В свою очередь, плазмин разрушает поперечносшитый фибрин, чтобы высвободить продукты распада фибрина и выделить антигены D-димера. D-димеры представляют собой семейство продуктов лизиса поперечно сшитого фибрина, сигнализирующих о состоявшемся фибринообразовании, стабилизации фибрина фактором XIIIa и последующем его частичном или полном лизисе. Процесс разложения фибринового сгустка представляет собой двухфазный процесс. На первом этапе на поверхности интактного фибрина активируется тканевой активатор плазминогена. Этот процесс приводит к частичному разрушению фибрина под действием плазмينا и дополнительному его взаимодействию с плазминогеном, вероятно, с участием t-PA. [Grulich-Heun J.,12989; Felez J. ,1993 ; Rijken D.C,2009]. Антиген D-димера не обнаруживается до тех пор, пока он не сформируется из поперечносшитого фибрина под действием плазмина. Длительность XIIIa-зависимого фибринолиза у пациентов указывает на незначительное истощение активности фактора XIIIa и тем самым свидетельствует об накоплении растворимых фрагментов фибрина. Стимуляция процесса фибринолиза в данном контексте, вероятно, главным образом, это связано с уменьшением клиренса тканевого активатора плазминогена (ТАП) и других активирующих факторов, при этом не происходит увеличение активности PAI-1 и PAI-2. Нарушение синтеза α 2- антиплазмин (АП) и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза (ТАФИ) способствует повышению концентрации циркулирующего в крови плазмина. Таким образом, механизм наблюдаемого явления объясняется тем, что образованный в месте сосудистого повреждения микротромб, может быстро раствориться под действием плазмина и открыть путь для кровотечения при воздействии.

Таблица 5.5

Маркеры дисфункции эндотелиальных клеток у беременных женщин с герпетическим стоматитом

Показатель	Здоровые лица n=14	Группа сравнения n=18	Основная группа n=40
АЧТВ (сек)	28,76±2,51	30,53±2,62	35,24±2,68
ТАП (нг/мл)	10,29±0,92	14,24±1,43	36,523,04*
ИАП-1 (нг/мл)	19,32±1,78	22,51±2,08	36,72±2,79*
Плазминоген (%)	93,67±7,24	89,54±7,18	74,23±5,89
ХПа-зависимый фибринолиз (сек)	317,25±14,35	339,56±15,32	407,29±16,67
РФМК (мг/дл)	2,63±0,18	2,78±0,29	3,11±0,31

Замечание: * - статистическая значимость различий с уровнем $P < 0,05$ относительно параметров сравниваемых групп.

В данной ситуации вирусные инфекции выступают индукторами активации эндотелиальных клеток организма беременных женщин с герпетической стоматитом. Следовательно, у беременных женщин с герпетической стоматитом отмечается более частое выявление факторов, приводящих к повреждению эндотелия, активация плазменного звена системы гемостаза с преимущественным превалированием плазминовой системы на месте очага вирусного повреждения, которое при нарушении деструктивных процессов происходящих на месте очага вирусной инфекции могут сопровождаться геморрагией. Обобщая материал по состоянию различных защитных систем организма при развитии рецидивирующего герпетического стоматита у беременных женщин, Можно выделить, что упомянутые изменения, как правило, представляют собой адаптивные и компенсаторные реакции, что означает их невозможность служить характеристикой специфических механизмов развития патологии у беременных женщин с герпетической инфекцией. Следовательно, анализ данных, полученных в ходе исследования, дает основание для нескольких выводов. Прежде всего, эндотелий является основной целью вирусной инфекции, что подразумевает разнообразие этого слоя клеток в различных органах и системах. Гетерогенность

эндотелия представляется относительной, что объясняет поражение не только капилляров слизистой оболочки полости рта, но и других органов в рамках единого организма, что приводит к активации антиоксидантной системы организма в целом. Необходимо отметить, что в настоящее время мы мало понимаем изменения, происходящие в инфицированных вирусом эндотелиальных клетках, которые могут изменить барьерные функции эндотелиальной системы. Тем не менее, эндотелиальная система тесно связана с системой гемостаза, которые могут быть изменены вирусной инфекцией эндотелия, демонстрируют существенную природу определения вирусно-индуцированных изменений в ответах эндотелиальной клетки, которые направляют соответствующие факторы данной системы для сохранения не только тромботическую систему в мелких капиллярах для блокирования очага воспаления, но также и активирует плазминовую систему для вывода из очага воспаления эндогенные токсины очага, в частности герпетического стоматита, тем самым блокировать организм беременной от наплыва токсинов и антигенов. Необходимо отметить, что во время вирусной инфекции эндотелиальных клетках существует острая необходимость в устранении ответов, которые направляют сигнальные белки вируса для взаимодействия с тромбоцитами и моноцитами. На наш взгляд, было бы интересно более глубоко изучить данную проблему для реализации таких «адаптированных» стратегий, которая создает новые условия для разработки новых терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

1. Стоматологический статус беременных женщин с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом слизистой оболочки полости рта характеризуется нарастанием клинических проявлений; множественными элементами поражения (пятно, пузырек, эрозия, корочка) и патологическими процессами (спонгиоз, акантолиз, баллонирующая дистрофия, вакуольная дистрофия), а также высоким значением индекса КПУ, РМА, кровоточивостью и воспалением десен.

2. У беременных женщин с герпетическим стоматитом происходило достоверное повышение содержания в слюне ИЛ-1 β : по сравнению со здоровыми донорами в 7,8 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с беременными женщинами – в 7,3 раза ($p < 0,001$), что свидетельствовало воспалительно-деструктивных реакций в слизистой оболочке ротовой полости на фоне индукции синтеза колагеназы и угнетения остеогенеза.

3. Отмечено, что одной из причин покраснения, отека и кровоточивости десен при герпетической стоматите у беременных женщин является активация хемокина и сильнейшего хемоаттрактанта для нейтрофилов, базофилов и Т-лимфоцитов- ИЛ-8 в 2,8 раза относительно здоровых лиц.

4. У беременных женщин с герпетическим стоматитом отмечено достоверное

повышение содержания в ротовой жидкости кателицидин LL37 по сравнению со здоровыми донорами в 2,6 раза ($p < 0,05$), а по сравнению с беременными женщинами – в 1,7 раза ($p < 0,05$) и а-дефензина 1-3 в 1,3 раза, которые относятся к классу антимикробных пептидов и активируется витамином Д и эстрадиолом эпителиальных клеток десен.

5. Одним из цитокинов участвующего в гуморальном иммунитете, которая также отвечает за аллергизацию организма и антипаразитарную защиту является ИЛ-10. Беременность осложненная герпетическим стоматитом сопровождалась достоверным снижением уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости более 3 раза, более выраженной во II- триместре гестационного периода

6. Герпетический стоматит у беременных женщин отражается и на компоненты антиокислительной биологической системы организма, к которым относится церулоплазмин и мочевая кислота. Отмечено повышение уровня церулоплазмينا в крови в 1,9 раза и мочевой кислоты в 1,5 раза относительно показателей здоровых лиц, что указывает на активацию антиоксидантной способности крови.

7. У беременных женщин с герпетической стоматитом отмечается дисфункция эндотелиальных клеток сосудов, активация плазменного звена системы гемостаза с преимущественным превалированием плазминовой системы на месте очага вирусного повреждения, усиление фибринолитического потенциала крови, обусловленного увеличением содержания непосредственного предшественника плазмينا – плазминогена, которое при нарушении деструктивных процессов происходящих на месте очага вирусной инфекции могут сопровождаться геморрагией.

8. Наблюдаемая динамика ИЛ-10 в ротовой жидкости и сыворотке крови при использовании корня солодки направлена на ингибирования клеточного иммунитета и стимуляции синтеза прогестерона, что способствует не только сохранению беременности но и купированию развития герпетического стоматита у беременных женщин. Данный метод терапии позволило также снижению уровня тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена что способствовало усилению процесса регенерации и уменьшению деструктивных процессов в слизистой полости рта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимбаев Н. М. Этиология и причины возникновения хронического герпетического стоматита полости рта // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – №. 2. – С. 30-34.
2. Азимбаев Н.М. Диагностика и методы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта (обзор литературы) // Наука, образование и культура. 2018. № 8 (32). С. 43–53.
3. Азимбаев Н.М. Причины возникновения острого стоматита полости рта (обзор литературы) // Colloquium journal. Warszawa. 2020. № 9. С. 36–42.
4. Акимова В. П. и др. Клинический случай герпетического гингивостоматита // Современные вопросы оториноларингологии. – 2020. – С. 13-23.
5. Акынбекова С. Б. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического рецидивирующего афтозного стоматита (обзор литературы) // Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева. – 2017. – №. 6. – С. 129-134.
6. Алимova, Д., Бекжанова, О., & Азимов, А. Состояние гуморального иммунного ответа к герпесвирусам у пациентов с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом различной степени тяжести. // Stomatologiya, -2021.- (2(83)).- С.14–16.
7. Антонова А.А., Ларинская А.В., Гончарик И.Г. Изучение кислотности зубного налета при различной степени интенсивности кариеса у детей младшего школьного возраста (г. Хабаровск) // Академический журнал Западной Сибири. 2013. Т. 9. № 2. С. 45.
8. Арзуманян В.Г., Шмелев О.А. Клинически значимые дрожжевые грибы – классификация, антигены и современные методы диагностики // Микология сегодня / Под ред. Т.Ю. Дьякова, А.Ю. Сергеева. Т. 3. М.: Национальная академия микологии, 2016. С. 120–123.

9. Бекжанова О. Е., Алимова Д. М. Эпидемиологическая характеристика афтозных стоматитов и реальная клиническая практика ведения больных // Медицинские новости. – 2021. – №. 11 (326). – С. 87-89.

10. Бекжанова, О., Юсупалиходжаева, С. Этиологическая структура кандидоза полости рта в республике Узбекистан. // Stomatologiya, -2018.-1(3(72)), 13–17.

11. Бекетова Г. В., Савичук Н. О. Виром человека и его роль в формировании болезней. Герпетическая инфекция у детей: современные подходы к терапии. – 2016. <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/774>

12. Белова Анастасия Владимировна, Асцатурова О.Р., Науменко Н.С., Никонов А.П. Генитальный герпес и беременность // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2017. №3.

13. Билалов Ю.А. Современное представление о диагностике, клинике и лечении герпетической инфекции полости рта // Известия вузов Кыргызстана.- 2021.-№6.- С. 43-47

14. Богатырева Л.Н., Албакова М.Х., Албакова Х.А. Врожденная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса (herpes simplex): этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика, лечение, профилактика // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2019. №1. –С.46-52

15. Васильева Е.А. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения хронического афтозного стоматита // Врач-аспирант. 2013. Т. 61. № 6. - С. 84–91.

16. Вожакина Е. А., Матюхина М. А. Стоматология: диагностика и лечение заболеваний // Устойчивое развитие науки и образования. – 2017. – №. 12. – С. 235-244.

17. Гилева О.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с заболеваниями слизистой оболочки полости рта: рациональные подходы к протетическому лечению // Стоматология для всех. 2013. № 4. С. 9–14.

18. Гилева О.С. Пародонтологические аспекты заболеваний слизистой оболочки полости рта: красный плоский лишай // Пародонтология. 2017. Т. 22. № 3. С. 9–14.

19. Горбачева И.А., Орехова Л.Ю., Шестакова Л.А., Михайлова О.В. Связь заболеваний внутренних органов с воспалительными поражениями полости рта // Пародонтология. 2013. № 3 (52). С. 3–7.

20. Дегтяренко Е. В. Особенности применения некоторых современных противовирусных средств для местной терапии герпетической инфекции лица и полости рта // Стоматология славянских государств. – 2018. – С. 94-96.

21. Дубовец А. В., Игнатович И. М. Изучение стоматологической заболеваемости у беременных женщин // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. – 2017. – С. 114-115.

22. Дурнова Н. А. и др. Перспективы использования препарата "Глицирам" в педиатрической практике (обзор) // Тенденции развития науки и образования. – 2018. – №. 38-4. – С. 74-77.

23. Дюдюн А. Д. Общие принципы диагностики и лечения больных герпесвирусной инфекцией (клиническая лекция) // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2016. – Т. 1. – С. 118-155.

24. Еленская Ю.Р., Сахарук Н.А. Фармако-экономические аспекты лечения пациентов с герпетическим стоматитом с применением полотна медицинского сетчатого, пропитанного мазью ацикловир // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: матер. 71-й науч. сес. сотр. ун-та, 27–28 янв. 2016 г. Витебск: ВГМУ. С. 70–71.

25. Елизарова В.М., Топольницкий О.З. Стоматология детского возраста: учебник: в 3 ч. Ч. 1: Терапия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 479 с.

26. Епишева В.А. Анатомическое строение челюстно-лицевой области // Litres. 2015.34 с.

27. Зайцев И. А., Кириенко В. Т. Гепатиты, вызванные вирусами простого герпеса //Family medicine. European practices. – 2016. – №. 3 (65). – С. 127-131.

28. Иванова Р. А. и др. Врожденная герпетическая инфекция: современные подходы к профилактике, диагностике, лечению //Детские инфекции. – 2021. – Т. 20. – №. 4. – С. 47-52.

29. Инояттов А.Ж., Камалова М.К. Современные методы лечения хронического рецидивирующего герпетического стоматита у детей // Молодежь, Наука, Медицина. 2018. С. 519–522.

30. Исаков В.А., Архипова Е.И. Герпес-вирусные инфекции человека: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2013. 670 с.

31. Кадырбаева, А., Шакирова, Ф., Гофуров, А., & Саидова, Н. (2021). Герпетический стоматит. Клиника, диагностика. //Stomatologiya, (2(83), 87–90.

32. Казанцева И. А. Анамнез детей, больных герпетическим стоматитом //Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. – 2010. – №. 4. – С. 223-225.

33. Казакова Р.В. и др. Полость рта при инфекционных заболеваниях / Р. В. Казакова, Г. Б. Матейко, В. Я. Скиба, Н. Н. Воляк, В. С. Мельник, Л. Н. Билыщук; под ред. проф. Р. В. Казаковой – Л. : ГалДент, 2012. – 200 с., 33 ил.

34. Камиллов Х., Тахирова К., & Авазова Ш. (2021). Особенности течения многоформной экссудативной эритемы, ассоциированной с герпес-вирусной инфекцией // Stomatologiya, 2021.- 1(1 (82).- С. 16–18.

35. Караков К.Г., Гандылян К.С., Безроднова С.М. Инфекционные заболевания в практике врача-стоматолога // Международный журнал экспериментального образования. 2015. № 10–2. С. 126–127.

36. Каримов С. М., Муллоджанов Г. Э. Клинические результаты использования лейкоцитарного интерферона при терапии вирусных патологий слизистой оболочки полости рта у соматических больных с сочетанной стоматологической патологией //Здравоохранение Таджикистана. – 2022. – №. 1. – С. 49-54.

37. Каспина А.И., Силин А.В., Сурдина Э.Д. Герпесвирусная инфекция. Особенности проявлений в ЧЛО. СПб.: СпецЛит, 2015.- 63 с.
38. Катрева И. П. и др. Стоматит во время беременности //Форум молодых ученых. – 2018. – №. 7. – С. 511-516.
39. Киселева Е.Г. Карта стоматологического осмотра школьников // Пародонтология. 2014. № 2. С. 41–44.
40. Ким Н. и др. Роль антиретровирусной терапии в динамике заболеваний полости рта у вич-инфицированных детей //Stomatologiya. – 2010. – Т. 1. – №. 1-2 (41-42). – С. 39-43.
41. Кононова К. И. Герпетический гингивостоматит //Научные исследования и разработки студентов. – 2019. – С. 26-28.
42. Косимов М., Вохидов А., Бурхонов С. Течение стоматологических заболеваний у беременных женщин на фоне дефицитной анемии //Stomatologiya. – 2019. – Т. 1. – №. 1 (74). – С. 84-87.
43. Ломова А. С., Проходная В.А., Быков И.М. Динамика антимикробного белка лактоферрина ротовой жидкости в течение гестационного периода у женщин с кариесом зубов // Российский стоматологический журнал. 2016. №6.- С.324-327
44. Лукиных Л.М., Толмачева С.М., Спиридонова С.А. Клинический случай лечения больного с хроническим рецидивирующим герпетическим стоматитом // Стоматология XXI века: актуальные аспекты: сб. науч. тр. Под ред. Л.М. Лукиных. Н. Новгород, 2012. 356 с.
45. Лукиных Л.М., Толмачева С.М., Спиридонова С.А. Хронический рецидивирующий герпетический стоматит как болезнь иммунной системы // Современные технологии в медицине. 2012. № 3. С. 12–25.
46. Луцкая И.К. Герпетический стоматит: Клиника, диагностика, лечение // Современная стоматология. 2016. № 3. С. 34–37.

47. Луцкая И. К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа //Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – №. 6 (6). – С. 32-53.

48. Львов Н. Д. Герпесвирусы человека–системная, интегративная, лимфопролиферативная иммуноонкопатология //РМЖ. – 2012. – Т. 20. – №. 22. – С. 1133-1137.

49. Максимова О. Г., Петрухина И. И., Боровик Н. Н. Случай врожденной мегало-бластной анемии у мальчика дошкольного возраста: клиническое наблюдение //chgmazabmed@mail.ru. – 2019. – Т. 26. – №. 1. – С. 46.

50. Максюков С. Ю., Проходная В. А., Новосядлая Н. В. Особенности течения кариеса у беременных женщин и кормящих матерей в ростовской области // Российский стоматологический журнал. 2014. №1. -С.46-49.

51. Мандра Ю. В., Ваневская Е. А. Анализ эффективности новой фармакологической композиции и мази Ацикловир для лечения герпетического гингивостоматита //Проблемы стоматологии. – 2014. – №. 3. – С. 16-20.

52. Махсумова, С., & Ходжаева, К. (2018). Применение полифитового масла у детей с острым герпетическим стоматитом.// Stomatologiya.-2018.-1(2(71)).-С. 62–64.

53. Махсумова И., Мухамедов И., Махсумова С. Изучение антимикробной активности некоторых лекарственных препаратов и ультразвука //Stomatologiya. – 2019. – Т. 1. – №. 1 (74). – С. 82-84.

54. Мелехина Е.В. Вакциноterapia вируса простого герпеса: от прошлого до настоящего - где мы? Обзор литературы//РМЖ.-2021.-№10.- С. 3-10

55. Мирзарахимова С. Ж. К., Нигматшаева Х. Н., Юлдашева О. С. Осложнения беременности в I триместре после вспомогательных репродуктивных технологий //Вестник науки и образования. – 2019. – №. 12-3 (66). – С. 43-46.

56. Миродилова Ф., Исмаилова Г. Этиологические и патогенетические аспекты герпесвирусной инфекции 1, 2 типов. – 2022.

57. Молочков В.А., Амхадова М.А., Молочкова Ю.В. Красный плоский лишай слизистой оболочки рта как междисциплинарная проблема // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. № 38 (335). С. 52–57.
58. Москвин С. В., Чернова Н. И. Лазерная терапия при герпесвирусных инфекциях (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – Т. 13. – №. 4. – С. 122-137.
59. Мухамедов, И., Махсумова, С., Махсумова, И., Шамуратова, Р., & Бердиева, М. Микроэкология полости рта у детей, больных герпетическим стоматитом, до и после лечения. // Stomatologiya, -2020.-1(2(79)).-С. 63–66.
60. Неверов В. А., Васильев В. В., Демиденко Т. П. Герпесвирусные инфекции, вызываемые нейро-тегментальнотропными вирусами (hsv-i, II и VZV) часть I // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21. – №. 1. – С. 29-38.
61. Ноздрина Е. Н., Телепова И. Б., Шатова Т. Н. Анализ серологического профиля по вирусу простого герпеса у некоторых групп населения города Миасса // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2012. – №. 1. – С. 63-64.
62. Овчинникова М.А., Липатов И.С., Санталова Г.В., Тезиков Ю.В., Плахотникова С.В. Влияние прегравидарной и антенатальной профилактики рецидивов герпетической инфекции на течение беременности и состояние здоровья новорожденных // ПМ. 2017. №10 (111). –С.17-25
63. Овчинникова М. А., Санталова Г.В. Липатов И. С. Состояние здоровья детей от герпесинфицированных матерей, получавших противорецидивную терапию // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. №2-2. –С.77
64. Озолия Л. А., Овсепян Н. Р. Коррекция изменений гемостаза при привычном невынашивании беременности на фоне хронической вирусной инфекции // Медицинский совет. – 2017. – №. 13. – С. 110-117.
65. Орлова С. Н. и др. Влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов // Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14. – №. 1. – С. 37-41.

66. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Юрасов И. В. Современные аспекты тактики при генитальной герпес-вирусной инфекции: обзор литературы // Гинекология. 2018. №2. –С.67-71
67. Проходная В.А., Мороз П.В. Влияние осложнений гестационного периода на стоматологический статус беременных // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013. №2. -С. 17-25
68. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Абрамова Е.С. Применение фотодинамической терапии у больных с осложненными формами красного плоского лишая слизистой оболочки рта // Российский биотерапевтический журнал. М., 2018. С. 60–61.
69. Ризаев Э., Бекжанова О. Взаимосвязь соматического статуса и герпетического стоматита у детей г. Ташкента //Stomatologiya. – 2017. – Т. 1. – №. 2 (67). – С. 81-84.
70. Савичук Н. О. Современные подходы к стандартизации диагностики и лечения герпесвирусной инфекции полости рта у детей //Педиатрия. Восточная Европа. – 2013. – №. 2. – С. 68.
71. Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей // Consilium medicum. 2016. № 2. С. 18–23.
72. Семенов В.М. и др. Герпетические инфекции в общей врачебной практике: методическое пособие / В. М. Семенов и др. - Минск: Тирас-Н. 2018. - 80 с
73. Соболева Л. А. и др. Новый подход в терапии воспалительных заболеваний полости рта //Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9. – №. 3. – С. 467-469.
74. Софронов Б.Н., Левин М.Я., Орехова Л.Ю. Введение в иммунологию. СПб., 2013. 115 с.
75. Спиридонова С.А. Оптимизация комплексного лечения герпетического стоматита: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.21. Нижний Новгород, 2013. 22 с.

76. Сувонов К. И др. Распространенность и факторы риска развития стоматологических заболеваний у беременных, проживающих в различных регионах Узбекистана //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 4. – С. 625-632.

77. Суеркулов Э.С. Клинико-лабораторные показатели комплексного лечения стоматитов у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14. Бишкек, 2020. 88 с.

78. Суеркулов Э. С. и др. Эффективность применения метода полимеразной цепной реакции для диагностики у детей с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта //Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – №. 3. – С. 75-80.

79. Тирская О. И., Молоков В. Д. Герпетическая инфекция в полости рта: современный взгляд на проблему //Вестник Северо-Восточного федерального университета им. МК Аммосова. – 2015. – Т. 12. – №. 1. – С. 135-139.

80. Тусупкалиев Б. Т., Жумалина А. К., Жумагалиева М. И. Герпетические инфекционные гепатиты у новорожденных //Знание. – 2016. – №. 1-3. – С. 83-88.

81. Убайдуллаева Н., Ибрагимова М., Махкамова О. Совершенствование лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у больных с хроническим холециститом //Дни молодых учёных. – 2022. – №. 1. – С. 304-306.

82. Ускенбай С.К. Дифференциальная диагностика высыпаний слизистой полости рта(обзор литературы)// Вопросы дерматологии и венерологии, №1-2/2021-С.7-16

83. Успенская О. А., Спиридонова С. А. Состояние интерферонового статуса у пациентов с герпетическим стоматитом //Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – №. 4. – С. 77-80.

84. Успенская О. А., Спиридонова С. А., Плишкина А. А. Клинические проявления герпес-вирусной инфекции на фоне проведения обезболивания в

полости рта //Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18. – №. 2. – С. 60-62.

85. Хаджаева Д.Х., Махкамова Д.Э., Атажанов Ш.Д. Состояние микрофлоры полости рта при остром герпетическом стоматите у детей // Апробация. 2016. Т. 49. № 10. -С. 91–93.

86. Халдин А.А., Молочков А.В. Герпес-вирусные поражения кожи и слизистых (простой и опоясывающий герпес). М., 2013. 50 с.

87. Хатамова М. Т. Бактериоурия в послеродовом периоде на фоне афтозного стоматита //Проблемы биологии и медицины. – 2020. – №. 3. – С. 208-210.

88. Чернявская О. А., Иоанниди Е. А. Лечение герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса у вич-инфицированных пациентов //Лекарственный вестник. – 2018. – Т. 12. – №. 4. – С. 21.

89. Шарахова Е.В., Сарап Л.Р. Эффективность топических средств в терапии герпетической инфекции у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. С. 113–116.

90. Шахвердян Ю. Г., Жукова Л. И. Опоясывающий герпес у ВИЧ-инфицированных беременных женщин //Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – №. 6. – С. 145-150.

91. Шлыкова Е. И. Опыт применения криотерапии в стоматологии //Dental Forum. – Общество с ограниченной ответственностью" Форум стоматологии", 2012. – №. 5. – С. 139-139.

92. Шукурова У., Наврузова Ф., Тошпулатов Б. Эффективность комплексного лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у беременных //Актуальные проблемы стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. – 2022. – №. 1. – С. 822-825.

93. Шукурова У. А. и др. Особенности течения хронического рецидивирующего атозного стоматита при беременности //innovative developments and research in education. – 2022. – Т. 1. – №. 12. – С. 303-315.

94. Шульженко А.Е., Зуйкова И.Н. Иммуноterapia герпес-вирусных инфекций: руководство для врачей // II Иммуноterapia. М.: Гэотар-Медиа, 2011. С. 398–407.

95. Юлдашева Н. А. Researchers views on this pathogenesis, clinical signs, treatment and diagnosis of herpetic stomatitis during pregnancy //Узбекский медицинский журнал. – 2021. – №. SPECIAL 2.

96. Юлдашева Н., Рахимова М. Особенности диагностики и проявления герпесвирусной инфекции полости рта у беременных //Медицина и инновации. – 2021. – Т. 1. – №. 2. – С. 61-64.

97. Юлдашева Н., Рахимова М., Акбаров К. Современные методы диагностики герпеса полости рта у беременных //Stomatologiya. – 2020. – Т. 1. – №. 1 (78). – С. 56-60.

98. Юлдашева Н. А. Researchers views on this pathogenesis, clinical signs, treatment and diagnosis of herpetic stomatitis during pregnancy //Узбекский медицинский журнал. – 2021. – №. SPECIAL 2.

99. Яновский Л. М. Лечение детей с лабиальным герпесом и острым герпетическим стоматитом //Альманах сестринского дела. – 2018. – Т. 11. – №. 1. – С. 12-16.

100. Яхёева М., Шарапова З., Шукурова У. Влияние комплексной фитотерапии на микробиоценоз полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом //Дни молодых учёных. – 2022. – №. 1. – С. 328-330.

101. Andonova I, Iliev V, Živković N, Sušič E, Bego I, Kotevska V. Can oral anaerobic bacteria cause adverse pregnancy outcomes? Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki). 2015;36(1):137-43.

102. Andrievskaya IA, Zhukovets IV, Dovzhikova IV, Ishutina NA, Petrova KK. The Effect of HSV-1 Seropositivity on the Course of Pregnancy, Childbirth and the Condition of Newborns. //Microorganisms. 2022 Jan 14;10(1):176.

103. Arima H, Calliope AS, Fukuda H, Nzaramba T, Mukakarake MG, Wada T, Yorifuji T, Mutesa L, Yamamoto T. Oral cleaning habits and the copy number of periodontal bacteria in pregnant women and its correlation with birth outcomes: an epidemiological study in Mibilizi, Rwanda. //BMC Oral Health. 2022 Sep 26;22(1):428.

104. Aslani A., Zolfaghari B., Davoodvandi F. Formulation and evaluation of an oral gel from punicegranatum flower extract for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. //Adv Pharm. Bull. 2016. Vol. 6. № 3. P. 391–398.

105. Bardellini E, Amadori F, Veneri F, Conti G, Paderno A, Majorana A. Adolescents and primary herpetic gingivostomatitis: an Italian overview. //Ir J Med Sci. 2022 Apr;191(2):801-805.

106. Burns R, Keomany J, Okut H, Ablah E, Montgomery H. Preventive Care Utilization among Rural versus Urban Women 12 Months Prior to Pregnancy.// Kans J Med. 2022 Aug 22;15:278-284.

107. Borichevskaya Y. S., Uraz R. M., Omargali A. E. Особенности оказания ортопедической стоматологической помощи беременным женщинам (обзор литературы) //West Kazakhstan Medical Journal. – 2017. – №. 3 (55). – С. 14-19.

108. Bougioukas L, Psoinos RBC, Jones DC, Morris EA, Hale AJ. Disseminated herpes simplex virus 2 as a complication of pregnancy.// IDCases. 2021 Mar 31;24:e01107.

109. Chaffee B.W., Gansky S.A., Weintraub J.A., Featherstone J.D.B., Ramos-Gomez F.J. Onaning og'iz bakteriyasi darajasi erta bolalik karies rivojlanishini bashorat qiladi.// J. Dent. Res. 2014;93:238–244.

110. Chawłowska E, Karasiewicz M, Lipiak A, Staszewski R, Cofta M, Biskupska M, Giernaś B, Zawiejska A. Bo'lg'usi onalarning og'zaki salomatligi xatti-harakatlari, bilimlari va savodxonligi: onalik urushi o'rtasida o'zaro faoliyat tadqiqoti. Int J Environ Res Public Health. 2022 yil 18-sentabr;19(18):11762.

111. De Castilho A.R.F., Mialhe F.L., De Souza Barbosa T., Puppim-Rontani R.M. Oilaviy muhitning bolalarning og'iz bo'shlig'iga ta'siri: tizimli tahlil. //J. Pediatr. 2013;89:116–123.

112. de Souza P.M., do E.S., Proença M.A.M., Franko M.M., Rodrigues V.P., Kosta J.F., Kosta E.L. Erta bolalik kariesi va ona kariesi holati o'rtasidagi assotsiatsiya: San-Luis, Maranhao, Braziliyada kesishgan tadqiqot. //Yevro. J. Dent. 2015;09:122–126.
113. Deftereou TE, Trypidi A, Alexiadi CA, Theotokis P, Manthou ME, Meditskou S, Simopoulou M, Lambropoulou M. Congenital Herpes Simplex Virus: A Histopathological View of the Placenta. *Cureus*. 2022 Sep 13;14(9):e29101.
114. Dell'Annunziata F, Sellitto C, Franci G, Marcotullio MC, Piovan A, Della Marca R, Folliero V, Galdiero M, Filippelli A, Conti V, Delfino DV. Antiviral Activity of *Ficus rubiginosa* Leaf Extracts against HSV-1, HCoV-229E and PV-1. //Viruses. 2022 Oct 14;14(10):2257.
115. Domercant JW, Jean Louis F, Hulland E, Griswold M, Andre-Alboth J, Ye T, Marston BJ. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus type-2 (HSV-2) among pregnant women who participated in a national HIV surveillance activity in Haiti //BMC infectious diseases. 2017;17(1)
116. Dunlop AL, et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: The effect of socioeconomic status and antibiotic exposure. //PeerJ. 2019;7:e8004.
117. Eghbali Zarch R, Hosseinzadeh P. COVID-19 from the perspective of dentists: A case report and brief review of more than 170 cases. //Dermatol Ther. 2021 Jan;34(1):e14717.
118. Farhat S, Hemmatabadi M, Ejtahed HS, Shirzad N, Larijani B. Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus and their offspring: A systematic review.// Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Dec 8;13:1060488.
119. Ficarra G, Birek C. Oral herpes simplex virus infection in pregnancy: what are the concerns? //J Can Dent Assoc. 2009 Sep;75(7):523-6.
120. Finger-Jardim F, Avila EC, da Hora VP, Santos PCD, Gonçalves CV, Mor G, de Martinez AMB, Soares MA. Herpes simplex virus type 2 IgG antibodies in sera

of umbilical cord as a proxy for placental infection in asymptomatic pregnant women. //Am J Reprod Immunol. 2018 Apr;79(4):e12824.

121. Fujiwara N, et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women. //J. Investigative Clin. Dentistry. 2017;8:e12189.

122. Gallagher-Cobos G, Almerich-Torres T, Montiel-Company JM, Iranzo-Cortés JE, Bellot-Arcís C, Ortolá-Siscar JC, Almerich-Silla JM. Relationship between periodontal condition of the pregnant woman with preterm birth and low birth weight. //J Clin Med. 2022 Nov 21;11(22):6857.

123. Gaszyńska E, Klepacz-Szewczyk J, Trafalska E, Garus-Pakowska A, Szatko F. Dental awareness and oral health of pregnant women in Poland. Int //J Occup Med Environ Health. 2015;28(3):603-11.

124. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Microbiota medicine: towards clinical revolution. J Transl Med. 2022 Mar 7;20(1):111.

125. Hartnett E, Haber J, Krainovich-Miller B, Bella A, Vasilyeva A, Lange Kessler J. Oral Health in Pregnancy.// J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2016 Jul-Aug;45(4):565-73.

126. Heidenreich D, Kreil S, Mueller N, Jawhar M, Nolte F, Hofmann WK, Klein SA. Topical Treatment of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Stomatitis after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. //Oncol Res Treat. 2020;43(12):672-678.

127. Huang CW, Hsieh CH, Lin MR, Huang YC. Clinical features of gingivostomatitis due to primary infection of herpes simplex virus in children. //BMC Infect Dis. 2020 Oct 20;20(1):782.

128. Huang Z, et al. Impact of periodonto-pathogenic microbiota and sociodemographic variables on periodontal status during pregnancy and postpartum period.// Oral Health Prev. Dent. 2020;18:855–864.

129. Jabłońska A, Studzińska M, Suski P, Kalinka J, Paradowska E. Enhanced expression of IFI16 and RIG-I in human third-trimester placentas following HSV-1 infection. //Clin Exp Immunol. 2018 Aug;193(2):255-263.

130. Jang H, Patoine A, Wu TT, Castillo DA, Xiao J. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis. //Sci Rep. 2021 Aug 19;11(1):16870.
131. Jiang YC, Feng H, Lin YC, Guo XR. New strategies against drug resistance to herpes simplex virus. //Int J Oral Sci. 2016 Mar 30;8(1):1-6.
132. Kämmerer T, Walch J, Flaig M, French LE. COVID-19-associated herpetic gingivostomatitis. //Clin Exp Dermatol. 2021 Jan;46(1):174-176.
133. Kano Y, Honda H. Herpetic glossitis due to therapies related to COVID-19. //BMJ Case Rep. 2021 Aug 17;14(8):e245681.
134. Karpiński TM. Role of Oral Microbiota in Cancer Development. //Microorganisms. 2019 Jan 13;7(1):20.
135. Kassa D, Gebremichael G, Tilahun T, Ayalkebet A, Abrha Y, Mesfin G, Belay Y, Demissie M, Gebrexiabher A, Assefa Y. Prevalence of sexually transmitted infections (HIV, hepatitis B virus, herpes simplex virus type 2, and syphilis) in pregnant women in Ethiopia: Trends over 10 years (2005-2014). //Int J Infect Dis. 2019 Feb;79:50-57.
136. Kolenko YG, Timokhina TO, Khrol NS, Kononova OV, Lynovytska OV. Effectiveness of laser therapy in complex treatment of herpetic stomatitis.//Wiad Lek. 2021;74(6):1331-1335.
137. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. //J Infect Dis. 2000;181:1454–1457.
138. Lee R, Nair M. Diagnosis and treatment of herpes simplex 1 virus infection in pregnancy. //Obstet Med. 2017 Jun;10(2):58-60.
139. Li C, Wu Y, Xie Y, Zhang Y, Jiang S, Wang J, Luo X, Chen Q. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. //Front Immunol. 2022 Sep 29;13:1013900.
140. Lu H, et al. Putative periodontopathic bacteria and herpesviruses in pregnant women: A case–control study. //Sci. Rep. 2016;6:27796

141. Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, Temperton N, Montomoli E. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. // *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E27-E33.

142. Mavroudis G, Magnusson MK, Isaksson S, Sundin J, Simrén M, Öhman L, Strid H. Mucosal and Systemic Immune Profiles Differ During Early and Late Phases of the Disease in Patients With Active Ulcerative Colitis. // *J Crohns Colitis.* 2019 Oct 28;13(11):1450-1458.

143. Neverov V. A., Vasiliev V. V., Demidenko T. P. Herpes virus infections caused by neuroand integument-tropic viruses (HSV-I, II и VZV) Part I // *Russian Family Doctor.* – 2017. – T. 21. – №. 1. – С. 29-38.

144. Nyayanit DA, Sahay RR, Sakpal GN, Shete AM, Chaubal GC, Sarkale P, Srivastava R, Mohandas S, Yadav PD. Identification and phylogenetic analysis of herpes simplex virus-1 from clinical isolates in India. // *Access Microbiol.* 2019 Jul 26;1(6):e000047

145. Olczak-Kowalczyk D. Fabricated or induced illness in the oral cavity in children. A systematic review and personal experience. // *Centr. Eur. J. Immunol.* 2015. Vol. 40. № 1. P. 109–114.

146. Ota K, Kwak-Kim J, Takahashi T, Mizunuma H. Pregnancy complicated with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis) syndrome: a case report. // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 Jun 4;18(1):207.

147. Patton ME, Bernstein K, Liu G, Zaidi A, Markowitz LE. Seroprevalence of Herpes Simplex Virus Types 1 and 2 Among Pregnant Women and Sexually Active, Nonpregnant Women in the United States. // *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1535-1542.

148. Ramgopal S., Wilson P.M., Florin T.A. Diagnosis and Management of Neonatal Herpes Simplex Infection in the Emergency Department. // *Pediatr Emerg Care.* 2020 Apr; 36(4):196—202.

149. Rohner E, Wyss N, Trelle S, Mbulaiteye SM, Egger M, Novak U, Zwahlen M, Bohlius J. HHV-8 серораспространенность: глобальный взгляд. //Syst Rev. 2014 Фев 12;3:11.

150. Rostamzadeh Khameneh Z, Sepehrvand N, Mohammadian M. Herpes Simplex Virus Type 2 Seroprevalence in Pregnant Women in Urmia, Northwest of Iran, during 2014-2015.// Iran Biomed J. 2020 Mar;24(2):136-9.

151. Sampath A, Maduro G, Schillinger JA. Infant deaths due to herpes simplex virus, congenital syphilis, and HIV in New York City.// Pediatrics. 2016;137:e20152387.

152. Sénat M.V., Anselem O., Picone O., Renesme L., Sananés N., Vau-loup-Fellous C., Sellier Y., Laplace J.P., Sentilhes L. Prevention and management of genital herpes simplex infection during pregnancy and delivery: Guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 May; 224:93-101.

153. Shearer D.M., Thomson W.M., Caspi A., Moffitt T.E., Broadbent J.M., Poulton R. Family History and Oral Health: Findings from the Dunedin Study. Community Dent. //Oral Epidemiol. 2012;40:105–115.

154. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy.// Am J Reprod Immunol. 2015 Mar;73(3):199-213.

155. Stasiewicz M, Karpiński TM. The oral microbiota and its role in carcinogenesis. //Semin Cancer Biol. 2022 Nov;86(Pt 3):633-642.

156. Tarakji B. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners.// J. Int. Oral. Health. 2015. Vol. 7. № 5. P. 74–80.

157. Thomasini R. L., Bonon S. H., Durante P. & Costa S. C. Correlation of cytomegalovirus and human herpesvirus 7 with CD3+ and CD3+ CD4+ cells in chronic periodontitis patients. //Journal of periodontal research 47, 114–120.

158. Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E, Marchi S. Seroprevalence of antibodies to cytomegalovirus in pregnant women in the Apulia region (Italy). //J Prev Med Hyg. 2021 Jul 30;62(2):E372-E376.

159. Vaccaro C, Mahmoud F, Aboulatta L, Aloud B, Eltonsy S. The impact of COVID-19 first wave national lockdowns on perinatal outcomes: a rapid review and meta-analysis. //BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Oct 6;21(1):676.

160. Vann W.F., Lee J.Y., Baker D., Divaris K. Oral Health Literacy among Female Caregivers: Impact on Oral Health Outcomes in Early Childhood. //J. Dent. Res. 2010;89:1395–1400.

161. Vogt M., Sallum A. W., Cecatti J. G. & Morais S. S. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women.// Reproductive health 9, 3, doi: 10.1186/1742-4755-9-3 (2012).

162. Wei W., Choi W.J., Wang R.K. Microvascular imaging and monitoring of human oral cavity lesions in vivo by sweptsource OCT based angiography. //Lasers Med Sci. 2018. Vol. 33. № 1. P. 123–134

163. Xiao J, et al. Candida albicans carriage in children with severe early childhood caries (S-ECC) and maternal relatedness.// PLoS ONE. 2016;11:e0164242.

164. Ye C, et al. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: A longitudinal study in Japanese pregnant women. //Clin. Oral Investig. 2020;24:4261–4270.

165. Zhong S, Ou Y, Zhang F, Lin Z, Huang R, Liang B. Prevalence trends and risk factors associated with HIV, syphilis, and hepatitis C virus among pregnant women in Southwest China, 2009-2018. //AIDS Res Ther. 2022 Jun 27;19(1):31

ВЫВОДЫ

Герпетический стоматит у беременных женщин является распространённой вирусной патологией, течение которой определяется иммунологическими, гормональными и метаболическими перестройками гестационного периода.

Беременность способствует реактивации латентной герпесвирусной инфекции, что проявляется утяжелением клинических форм и повышением частоты рецидивов заболевания.

Клиническое течение герпетического стоматита у беременных характеризуется выраженной болевой симптоматикой и нарушением трофики слизистой оболочки полости рта.

Изменения микробиоценоза полости рта и желудочно-кишечного тракта свидетельствуют о развитии дисбиотических процессов.

Иммунологические нарушения проявляются дисбалансом цитокинового профиля и снижением факторов местного иммунитета.

Изменения в системе гемостаза могут способствовать развитию акушерских осложнений. Междисциплинарный подход является обязательным условием эффективного лечения.

Современные методы диагностики повышают точность выявления активных форм инфекции.

Комплексная терапия способствует снижению частоты рецидивов.

Профилактика должна включать прегравидарную подготовку и динамическое наблюдение.

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ

Монография Юлдашевой Н.А. посвящена актуальной проблеме герпетического стоматита у беременных женщин.

Работа отличается междисциплинарным подходом и высокой практической значимостью.

Материал изложен логично и последовательно.

Полученные выводы могут быть использованы в клинической практике.

Монография соответствует требованиям и рекомендуется к изданию.