

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА НАСИБА АЛИШЕРОВНА

**ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ГЕРПЕТИК СТОМАТИТНИНГ ЎЗИГА
ХОСЛИГИ: ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.25 - Клиник лаборатор ва функционал диагностика
14.00.21 - Стоматология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Юлдашева Насиба Алишеровна

Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг

ўзига хослиги: таъхислаш, даволаш ва олдини олиш 3

Юлдашева Насиба Алишеровна

Особенности стоматологического статуса

беременных с герпетическим стоматитом:

диагностика лечение и профилактика 31

Yuldasheva Nasiba Alisherovna

Features of the dental status of pregnant

women with herpetic stomatitis:

diagnosis, treatment and prevention 63

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 67

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ СТОМАТОЛОГИЯ ИНСТИТУТИ

ЮЛДАШЕВА НАСИБА АЛИШЕРОВНА

**ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ГЕРПЕТИК СТОМАТИТНИНГ ЎЗИГА
ХОСЛИГИ: ТАШХИСЛАШ, ДАВОЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ**

**14.00.25 - Клиник лаборатор ва функционал диагностика
14.00.21 - Стоматология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2024

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2023.2.DSc/Tib809 рақам билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Тошкент давлат стоматология институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар:

Хаджиметов Абдугафур Аҳадович
биология фанлари доктори, профессор

Усманова Шоира Равшанбековна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Ишигов Ибрагим Агаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Қозоғистон Республикаси)

Усманова Дурдона Джурабоевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Саидов Акбар Аҳадович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг малакасини
ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик Илмий кенгашнинг 2024 йил « ____ » _____ соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25); e-mail: tta2005@mail.ru.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____ рақам билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 2024 йил « ____ » _____ да тарқатилди.
(2024 йил « ____ » _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси)

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

А.Н.Арипов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгаш илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кириш (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда ўтказилган эпидемиологик тадқиқотларда қайталанувчи герпетик стоматитнинг (ҚГС) аҳоли орасида учраш даражаси 35,0 дан 60,0% гача эканлиги келтирилган. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, қайталанувчи герпетик стоматитнинг сабаблари микроиқлимдаги ўзгаришлар, овқат ҳазм қилиш тизимининг бузилиши, шунингдек, касалликнинг ривожланишига олиб келадиган бошқа омиллар ҳисобланади. Лекин ҳозирги кунда ҳам уни келтириб чиқарувчи сабаблар тўлиқ ўрганилмаган. Бу эса ҚГС ни ўз вақтида аниқлаш ва даволаш самарадорлигини баҳолашда бирмунча қийинчиликлар туғдиради¹.

Жаҳонда ҳозирги кунда жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар орасида герпес вируси тарқалиши кундан кунга ошиб бормоқда. Репродуктив ёшдаги аёллар орасида ушбу вирус кенг тарқалган. Ҳомиладорлик даврида она ва ҳомила организмлари орасида мураккаб жараёнлар юзага келади ҳамда бунда йўлдош ягона функционал тизим шаклланишида муҳим ўрин тутаяди. Ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлиги охирига келиб йўлдош ўзидан оқсил ва стероид табиатли қатор гормонларни ишлаб чиқара бошлайди. Ушбу даврда уларнинг ажралишининг ошиши она организмида ҳам ўзгаришларга сабаб бўлиб, оғиз бўшлиғи ва пародонтда герпетик стоматит пайдо бўлишига шароит яратилади.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли ихтисослаштирилган ёрдам кўрсатиш ва амалий тиббиётга юқори технологик услубларни жорий қилиш бўйича кенг кўламли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. «...Республикаимизда тиббий ёрдам самарадорлиги, сифати ва қулайлигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ҳамда даволашнинг юқори технологик усуллари жорий этиш, патронаж хизматларини яратиш, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларнинг олдини олиш...»² каби вазифалар ҳал этилмоқда. Сўнгги йилларда ҳомиладорларга юқори сифатли тиббий ёрдам кўрсатиш борасида қатор самарали ишлар олиб борилмоқда. Шунга асосан ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг ўзига хослигини ўрганиш, ташхислаш, даволаш ва касалликни олдини олиш борасида янада кенгроқ изланишлар олиб бориш лозим.

Ушбу тадқиқот иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга

¹ Guallar IB, Soriano YJ, Lozano AC. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. 2014.

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» Фармони

оид кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари, ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³ Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит касаллигини даволаш ва олдини олиш борасида ютуқларни халқаро миқёсда таҳлил қилиш учун дунёнинг таниқли олимларининг нуфузли журналларда чоп этилган илмий изланишлари ўрганилди. Қуйидаги журналлардан тадқиқот мавзуси бўйича тадқиқот натижалари таҳлил қилинди: European journal of pediatric dentistry, American journal of dentistry, J Dent Child (АҚШ), Caries Res, Int Dent J, Journal Canada Dental Association, Community Dental Health (Швеция), British Dental Journal, BMC Oral Health (Англия), American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedist, International Journal Of Paediatric Dentistry, The Journal of evidence-based dental practice, Россия Федерацияси, Белорус Республикаси, Қозоғистон Республикаси ва бошқалар.

Дунёда ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит касалликларини даволаш, олдини олиш ва башоратлаш йўналишида олинган маълумотларга асосланиб, бир қатор илмий натижаларга эришилган. Турли даражада мураккабликдаги комплексларни бирлаштириш дастури ишлаб чиқилган ва гуруҳ даражасида, замонавий даволаш ҳамда профилактика чора тадбирларидан фойдаланган ҳолда, стоматологик таълим, назорат остида оғиз гигиенаси ва жарроҳлик усулида қайталанувчи герпес стоматитни даволаш, эмал ҳамда илдиз шаклланишининг биокимёвий етуқлиги даврида оғиз бўшлиғи микрофлорасининг кариес ривожланишига таъсири асосланган. Болаликда герпес стоматит касаллигига таъсир қилувчи асосий омиллар ўрганилган [Вашингтон университети, АҚШ].

Жаҳонда ҳомиладор аёлларда герпес стоматит касалликларини башоратлаш қилиш, даволаш ва олдини олиш самарадорлигини ошириш бўйича бир қатор устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда. Ҳомиладорлик даврида умумий герпетик стоматит касаллигига ва сўлак таркибига таъсир қилувчи ижтимоий ҳамда гигиеник омилларни аниқлаш, ҳомиладор аёлларда сўлак таркибининг биокимёвий ва микробиологик кўрсаткичларига комплекс ижобий таъсирни асослаш, оғиз суюқлиги кислоталилигининг ўзгариши, сўлак функциясига таъсир қилувчи омилларни камайтиришга қаратилган терапевтик ва профилактика чораларини такомиллаштириш муҳим аҳамиятга эга.

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, cyberleninka.ru, www.charite.de, www.ualberta.ca, www.ox.ac.uk, www.uvsq.fr, www.idipaz.es, www.uth.gr, www.uva.nl, www.unl.pt, www.english.ahmu.edu.cn, www.gbiomed.kuleuven.be, www.international.unimore.it, www.cu.edu.eg, www.qut.edu.au, www.sechenov.ru

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Ҳомиладорлик даврида она ва ҳомила организмлари ўртасида мураккаб жараёнлар содир бўлади ва бу она-йўлдош-ҳомиланинг ягона функционал тизимини шакллантиришга асосланади [Катрева И.П. 2018, Lee R, Nair M. 2017, Laura E Riley, 2024]. Биринчи уч ойлик охирида йўлдош ўзидан оқсил ва стероид табиатли кўп сонли гормонларни ишлаб чиқара бошлайди [Борисова Э.Г. 2018, Н.В. Леонтьева, 2022]. Ҳомиладорлик даврида гормонлар ишлаб чиқаришнинг кўпайиши, бошқа жараёнлар сингари, пародонт томондан кузатиладиган герпетик стоматит жағ тизимига таъсир қилади [Довжикова И.В, 2016, Wafaa Ali Belail Hammad, Justin C. Konje, 2021].

Ҳозирги вақтда жинсий йўл билан юқадиган инфекциялар таркибида герпес инфекциясининг учраш даражаси ошиб бормоқда. Репродуктив ёшдаги аёллар кўпинча herpes simplex вируси билан касалланади, бу ҳомилага бачадон ичидан вертикал юқиши сабабли янги туғилган чақалоклар инфекциясининг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Шунингдек, herpes simplex вирусини турли акушерлик асоратларининг ривожланишига олиб келиши ва бачадон ичи мальформациялари хавфини ошириши аниқланган. Вирус инсон организмига шиллиқ пардалар ёки шикастланган тери орқали киради, бунда унинг бирламчи репликацияси эпидермис хужайраларида ва терининг ўзида содир бўлиб, турли аъзо ҳамда тизимларнинг зарарланишига олиб келади.

Вирусларнинг периферик сезги нервлари бўйлаб тарқалишини пуфакчаларнинг бирламчи теридаги ўзгариш жойидан узоқ масофада жойлашганлиги билан тушунтириш мумкин. Шу билан бирга, этиопатогенезнинг асосий таркибий қисмларининг ҳар бири бирламчи бўлиши мумкин бўлган ўзига хос патологик ҳалқа ҳосил бўлади. Герпетик стоматит тарқалишини вирус миқдорига (1 мл сўлакдаги ДНК занжирлари сони) боғлиқлиги касалликнинг давомийлигини ва даволаниш муддатини башоратлаш имконини беради [Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E 2021].

Herpes вирусларининг 1 ва 2 серотиплари ўзида ДНК сақлайди ва Herpes viridae Alfa herpesvirinae оиласига киради. 1 тип герпес вируси (HSV 1) асосан уч шохли нервнинг сезувчи ганглияларида учрайди, оғиз бўшлиғи ва юзда яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради. Ҳомиладорлик даврида ушбу тип энг хавфли ҳисобланиб ҳомиладор бўлмаган аёлларга нисбатан оғир асоратларни келтириб чиқаради. Хусусан, ўткир гингивостоматит билан касалланишлар сони ортади. Натижада, беморларда тери, ички аъзоларнинг шикастланиши (гепатит, энцефалит, менингит, тромбоцитопения, лейкопения ва коагулопатия) кузатилиши мумкин. Шиллиқ пардаларнинг бирламчи инфекцияси мавжуд сўнгги уч ойликдаги ҳомиладор аёлларда нафақат туғиш пайтида болага HSV юқиши, герпетик инфекциянинг кенг тарқалган шакллари ривожланиш хавфи ортади. Ҳомиладор аёлларда herpes вируси инфекциясини ташхислаш фақат тизимли кўринишларнинг мавжудлиги, маҳаллий белгиларнинг юзага чиқмаганлиги ёки клиник белгиларнинг йўқлиги сабабли мураккаблашади. Бундан ташқари, вирусни чиқарилиши

давомийлиги билан қайталаниш давлари орасида симптоматик боғлиқликлар мавжуд. HSV инфекциясини вирус аниқлангандан сўнг бевосита (пуфакча таркиби, бармоқ излари суртмаси, полимераза занжир реакцияси (ПЗР)) ёки унга махсус зардоб антикорларини таҳлил қилиш орқали аниқлаш мумкин. Маҳаллий воситалар билан монотерапия herpes симплекснинг кучайиши сонини оширади. Ҳозирги кунда герпетик стоматитни ташқи қўлланиладиган маҳаллий дори воситалари билан даволаш тўхтатилган ва умумтан олинган. [Kassa D, Gebremichael G, Tilahun T. 2019].

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент давлат стоматология институтининг илмий-тадқиқот ишлари режаси доирасида №01040025-сон “Ҳомиладор аёлларда оғиз бўшлиғи ва юз-жағ соҳаси касалликларининг олдини олиш, даволашнинг янги самарали усулларини ишлаб чиқиш ҳамда такомиллаштириш” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади қон ва сўлакнинг иммун, цитокин ҳамда микробларга қарши ҳолатини ўрганишга асосланган ҳолда ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитни комплекс этиопатогенетик даволаш самарадорлигини баҳолаш ва даволашни мувофиқлаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

герпетик стоматит мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг турли босқичларида ва даволаш давомида оғиз бўшлиғининг хусусиятларини ўрганиш ҳамда оғиз шиллик қавати касалликлари таркибида унинг тарқалиш даражасини аниқлаш;

физиологик ҳомиладорликнинг турли давларида аёлларда маҳаллий ва тизимли цитокин профилининг хусусиятларини, гуморал иммунитетни ҳамда оғиз суюқлиги пептидларининг микробларга қарши таъсирини таҳлил қилиш;

ҳомиладорликнинг турли давларида герпетик стоматит билан периферик қон ва сўлакдаги цитокинлар даражасидаги ўзгаришларни ўрганиш ҳамда даволашни таҳлил қилишда тақдим этилган кўрсаткичларнинг башоратлаш қийматини аниқлаш;

физиологик ҳомиладорликнинг турли давларида герпетик стоматит билан маҳаллий ва тизимли иммунитет кўрсаткичларини қиёсий баҳолаш;

герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларда сўлак пептидларининг микробларга қарши таъсирини ўрганиш ва даволашни башорат қилишда тақдим этилган кўрсаткичнинг қийматини аниқлаш;

комплекс этиопатогенетик даволаш самарадорлигига оғиз бўшлиғи санацияси, касбий ва рационал гигиенанинг таъсирини баҳолаш;

герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларда яллиғланишнинг клиник ва иммунологик белгилари йиғиндисига ҳомиладорликнинг турли давларида инфекция учун иммун йўналтирилган вирусга қарши даволаш дастурларининг самарадорлигини қиёсий таҳлил қилиш.

Тадқиқот объекти сифатида 18 ёшдан 45 ёшгача бўлган 176 нафар ҳомиладор аёллар, уларнинг 40 нафарини биринчи, 50 нафарини иккинчи, 86 нафарини учинчи триместрдаги ҳомиладорлар олинган.

Тадқиқот предмети сифатида стоматологик, биокимёвий ва микробиологик кўрсаткичларни аниқлаш мақсадида оғиз шиллик қаватидан, доимий тишлардан олинган оғиз бўшлиғи суюқлиги олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертация ишида клиник, микробиологик, биокимёвий, инструментал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк маротаба герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммунитет реакциясининг хусусиятлари қиёсий таҳлил қилинган, тизимли ва маҳаллий цитокин таркиби, сўлак ҳамда қондаги гуморал иммунитет, микробларга қарши пептидларнинг кўрсаткичларини ҳар томонлама назорат қилиш амалга оширилган;

илк маротаба герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобидида ва оғиз суюқлигида интерлейкин-1, 6, 8, 10, γ - гамма интерферон, α -ўсма некрози омили цитокинлари, гуморал иммунитет омиллари, микробларга қарши пептидлар таркиби динамикада баҳоланган ҳамда оғиз шиллик қавати иммунҳимоя тизимининг хусусиятлари аниқланган;

илк маротаба ҳомиладорликнинг турли даврларида уларда герпетик стоматит ривожланишининг патогенетик иммун механизмларини ўрганиш асосида иммун реакциясининг хусусиятлари аниқланган;

кенг қамровли тадқиқот асосида ҳомиладорликнинг даврларида вирусга қарши терапиянинг турли дастурлари даволаш стандартларига киритилган ва уларнинг касаллик кечиши, ҳомиладорлик ҳамда ҳомила патологиясини ривожлантиришдаги хавфи аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

ҳомиладор аёлларни ҳомиладорликнинг турли даврларида герпетик стоматит билан клиник ва иммунологик текшириш алгоритми ишлаб чиқилган, бу уларда даволаш самарадорлигини оширган ҳамда ҳомиладорлик пайтида инфекция фаоллашувининг олдини олган;

ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитни кенг қамровли этиопатогенетик даволаш амалга оширилган, бу қисқа вақт ичида маҳаллий ва умумий клиник белгиларни яхшилаш, эпителизация вақтини қисқартириш, умумий ҳамда маҳаллий иммунитет кўрсаткичларини тиклаш орқали уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, асбобий ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг клиник - патогенетик жиҳатларини таҳлил қилиш, касалликни ташхислаш ва

даволашни муқобиллаштиришга қаратилган тадбирларни изоҳлашда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса ҳамда олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг ривожланиши ва кечишида умумий патогенетик омиллар аниқланган. Олинган натижалар ҳомиладорларда қатор стоматологик ва метаболик бузилишлар, турли хил асоратларнинг олдини олиш йўллари ишлаб чиқишга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти соғлиқни сақлаш тизимида ҳомиладор аёлларда аниқланган клиник ҳамда биокимёвий белгилар ёрдамида герпетик стоматитни ташхислаш ва даволашнинг такомиллаштирилган комплекс усулини ишлаб чиқиш, касаллик авжланишини ҳамда асоратларини олдини олиш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг ўзига хослиги: ташхислаш, даволаш ва олдини олиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик: илк мартаба герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладор аёлларда иммунитет реакциясининг хусусиятлари қиёсий таҳлил қилинган, тизимли ва маҳаллий цитокин таркиби, сўлак ҳамда қондаги гуморал иммунитет, микробларга қарши пептидларнинг кўрсаткичларини ҳар томонлама назорат қилиш амалга оширилганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 9 августда 04-р/62-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункцияни баҳолашда саливар кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти» ва 9 августда 04-р/63-сон билан тасдиқланган «Метод прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Учтепа тумани 9-сонли туғруқ комплексининг 15.09.2023 йилдаги 4-сон ҳамда «Басис-Мед» масулияти чекланган жамияти (клиник тиббий диагностика маркази) нинг 16.09.2023 йилдаги 1-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 20 июндаги хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ҳомиладор аёлларда иммунитет реакциясининг хусусиятларини қиёсий таҳлил қилинган ҳолда, тизимли ва маҳаллий цитокинлар таркиби, сўлак ҳамда қондаги гуморал иммунитет, микробларга қарши пептидларнинг кўрсаткичларини ҳар томонлама назорат қилиш орқали герпетик стоматитни эрта аниқлаш, касалликни авжланишини ва асоратларни олдини олиш имконини берганлиги билан изоҳланган. *Иқтисодий самарадорлиги:* герпетик стоматит мавжуд ҳомиладор аёлларда маҳаллий ва тизимли иммунитетни эрта аниқлаш ва даволаш касалликни ривожланишини ва асоратланишини камайишига олиб

келган. Ўз вақтида олиб борилган ташхислаш ва даволаш ишлари ҳар бир бемор ҳисобига ўртача 2000000 сўм тежаш имконини берган. *Хулоса:* тадқиқот натижаларига кўра герпетик стоматит мавжуд беморларда тизимли ва маҳаллий цитокин таркиби, сўлак ҳамда қондаги гуморал иммунитет, микробларга қарши пептидларнинг кўрсаткичларини эрта аниқлаш касалликнинг авжланишини ва кузатилиши мумкин бўлган асоратланишини олдини олиш ҳамда даволаш учун кетадиган харажатларни камайтириш орқали ҳар бир бемор ҳисобига ўртача 2000000 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: илк мартаба герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ва оғиз суяқлигида интерлейкин-1, 6, 8, 10, γ - гамма интерферон, α -ўсма некрози омили цитокинлари, гуморал иммунитет омиллари, микробларга қарши пептидлар таркиби динамикада баҳоланган ҳамда оғиз шиллик қавати иммунҳимоя тизимнинг хусусиятлари баҳоланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 9 августда 04-р/62-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункцияни баҳолашда саливар кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти» ва 9 августда 04-р/63-сон билан тасдиқланган «Метод прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Учтепа тумани 9-сонли туғруқ комплексининг 15.09.2023 йилдаги 4-сон ҳамда «Басис-Мед» масулияти чекланган жамияти (У клиник тиббий диагностика маркази) нинг 16.09.2023 йилдаги 1-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 20 июндаги хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ва оғиз суяқлигида интерлейкин-1, 6, 8, 10, γ - гамма интерферон, α -ўсма некрози омили цитокинлари, гуморал иммунитет омиллари, микробларга қарши пептидлар таркибини динамикада баҳолаш, даволаш стратегиясини тўғри танлаш ва унинг самарадорлигини ошириш имконини берганлиги билан изоҳланган. *Иқтисодий самарадорлиги:* герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ва оғиз суяқлигида интерлейкин-1, 6, 8, 10, γ - гамма интерферон, α -ўсма некрози омили цитокинлари, гуморал иммунитет омиллари, микробларга қарши пептидлар таркибини динамикада баҳолаш ва унга асосланган ҳолда танланган ҳамда ўз вақтида олиб борилган самарали даво асосий касалликни авжланишини, асоратлар камайишини олдини олади. Ушбу усулни амалиётга қўллаш ҳомиладорларда текшириш ва ташхислаш учун сарфланадиган ортикча харажатларни 1260000 сўмгача камайтириш имконини берган. *Хулоса:* герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларнинг қон зардобиди ва оғиз суяқлигида интерлейкин-1, 6, 8, 10, γ - гамма интерферон, α -ўсма некрози омили цитокинлари, гуморал иммунитет омиллари, микробларга қарши пептидлар таркибини динамикада

баҳолаш ҳамда оғиз шиллик қавати иммун ҳимоя тизимнинг хусусиятларини ўрганиш, ҳар бир бемор учун кетадиган ҳаражатларни 1260000 сўмгача камайтириш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: илк маротаба ҳомиладорликнинг турли даврларида уларда герпетик стоматит ривожланишининг патогенетик иммун механизмларини ўрганиш асосида иммун реакциясининг хусусиятлари аниқланганлиги бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 9 августда 04-р/62-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункцияни баҳолашда саливар кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти» ва 9 августда 04-р/63-сон билан тасдиқланган «Метод прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» номли услубий тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Учтепа тумани 9-сонли туғруқ комплексининг 15.09.2023 йилдаги 4-сон ҳамда «Басис-Мед» масулияти чекланган жамияти (У клиник тиббий диагностика маркази) нинг 16.09.2023 йилдаги 1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 20 июндаги хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит ривожланишининг патогенетик иммун механизмларини ўрганиш асосида иммун реакциясининг хусусиятларини аниқлаш, асоратларни олдини олиш ва даволаш стратегиясини тўғри танлаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит ривожланишининг патогенетик иммун механизмларини ўрганиш асосида иммун реакциясининг хусусиятларини аниқлаш ва ўз вақтида олиб борилган самарали даво касалликни авжланишини, олдини олиш имконини беради. Бу ҳар бир ҳомиладор учун ўртача 1460000 сўм тежаш имконини берган. *Хулоса:* тадқиқот натижаларига кўра ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит ривожланишининг патогенетик иммун механизмларини ўрганиш асосида иммун реакциясининг хусусиятларини аниқлаш, асоратларни олдини олиш ва даволаш стратегиясини тўғри танлаш имконини беради ҳамда ҳаражатларни 1460000 сўмгача кайтириш орқали иқтисодий самара берган.

тўртинчи илмий янгилик: кенг қамровли тадқиқот асосида ҳомиладорликнинг даврларида вирусга қарши терапиянинг турли дастурлари даволаш стандартларига киритилган ва уларнинг касаллик кечиши, ҳомиладорлик ҳамда ҳомила патологиясини ривожлантиришдаги хавфи аниқланган бўйича таклифлар Тошкент давлат стоматология институти Мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 9 августда 04-р/62-сон билан тасдиқланган «Ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункцияни баҳолашда саливар кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти» ва 9 августда 04-р/63-сон билан тасдиқланган «Метод прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» номли услубий

тавсияномалар мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Тошкент шаҳар Учтепа тумани 9-сонли туғруқ комплексининг 15.09.2023 йилдаги 4-сон ҳамда «Басис-Мед» масулияти чекланган жамияти (У клиник тиббий диагностика маркази) нинг 16.09.2023 йилдаги 1-сон буйруқлари билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 20 июндаги хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* герпетик стоматит мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг турли даврларида вирусга қарши терапиянинг монанд дастурлари даволаш стандартларига киритилган ва уларнинг касаллик кечиши, ҳомиладорлик ҳамда ҳомила патологиясини ривожлантиришдаги хавфи аниқланган, аксинча даволаш муолажаларида қизилмия илдизидан фойдаланиш ҳомилада кузатиладиган асоратларни олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* герпетик стоматит мавжуд аёлларда ҳомиладорликнинг турли даврларида даволаш муолажаларида вирусга қарши препаратлар ўрнига қизилмия илдизидан фойдаланиш ҳомилада кузатиладиган асоратларни олдини олишга имконини беради ва сарфланадиган ортикча сарф харажатларни тежаши имкон яратади. Бу бир бемор учун ўртача 750000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган. *Хулоса:* тадқиқот натижаларига кўра ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитни даволашда вирусга қарши препаратлардан эмас, балки қизилмия илдизидан фойдаланиш ҳомилада патологиялар ривожланишининг олдини олади. Шунингдек, уларнинг шифокорларга мурожатлар сонини ҳамда даволаш учун кетадиган харажатларни камайтириш орқали бир бемор учун ўртача 750000 сўмни иқтисод қилишга шароит яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 4 республика, жами 7 та илмий-амалий анжуманларда эълон қилинган ҳамда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларини эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 17 та илмий мақола, жумладан 12 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олтита боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 180 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсад ҳамда вазифалари, объекти ва предметлари республика фан ҳамда технологияларни ривожланишининг устувор йўналишларига мос келиши тавсифланган, диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар шарҳи ва тадқиқотнинг илмий янгилиги, амалий натижалари, уларнинг ишончлилиги, назарий ҳамда амалий аҳамияти,

тадқиқот натижаларини жорий қилиниши, эълон қилинганлиги, ишнинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит кечишининг этиопатогенетик ва клиник хусусиятлари”** деб номланган биринчи бобида ҳорижий ва маҳаллий адабиётларнинг таҳлили баён қилинган. Ушбу бобда герпетик стоматитнинг тарқалиши, шакллари ҳамда белгилари тўғрисида замонавий қарашлар, ушбу йўналишда тўлиқ ечимга эга бўлмаган, изчил изланишни талаб этувчи муаммолар мажмуаси аниқланган, ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ўрганиш муҳимлиги асосланган.

Диссертациянинг **“Тадқиқот материаллари ва усуллари”** деб номланган иккинчи бобида беморларни тадқиқотга жалб қилиш мезонлари ва уларнинг хусусиятлари келтирилган. Илмий ишда 21-35 ёш оралиғида бўлган 176 нафар герпесвирус инфекцияси аниқланган ҳомиладор аёллар асосий гуруҳга ва 60 нафар инфекция аниқланмаганлар назорат гуруҳига жалб қилинган. Уларнинг ўртача ёши $25,7 \pm 0,9$ йилга тенг бўлди. Ўтказилган клиник стоматологик текширув усуллариининг субъектив мезонлари тавсифланган. Herpes simplex вирусини аниқлаш учун ПЦР диагностикаси усулидан фойдаланилган. Оғиз суюқлиги барча ҳомиладорларда ҳомиладорликнинг барча даврларида (1- (8-12 ҳафта), 2-(16-24 ҳафта) ва 3-уч ойликларида (27-38 ҳафта) Н.А.Терёхин ва Ю.А. Петрович усулида тўпланди.

Клиник текширувдан сўнг ҳар бир ҳомиладор аёл учун нафақат маҳаллий ҳолатни, балки даволаниш хусусиятини ва герпетик стоматитнинг давомийлигини ҳисобга олган ҳолда яқка тартибда даволаш режаси тузилди. Уларга шахсий гигиена кўникмаларини ўргатилди ва 2-3 кунлик оралиқ билан 4 марта ташрифлар қилинди. Оғиз гигиенаси динамикада даволашнинг 2, 7, 14 кундан кейин амалга оширилди.

Тишлар тозаллигини назорат қилишда чайиш учун фукцин ёки эритрозин эритмаси ишлатилди. Биз ҳомиладор аёлнинг оғиз бўшлиғини парвариш қилишда қачон ва қунига неча марта тишларни ювиши, қайси тиш пастасидан фойдаланиши, уларни қанчалик тез-тез ўзгартириши каби гигиена кўникмаларига эътибор қаратдик.

Уларга “тишларни тозалашнинг стандарт методлари” тавсия қилинди (Пахомов Р.И., 1982). Оғиз бўшлиғини гигиеник парвариш қилиш бўйича касалликнинг авж олиш босқичида ишчи қисмининг ўлчами 25 мм дан ошмайдиган юмшоқ, ремиссия даврида ўрта қаттиқликдаги ёки қаттиқ ва даволовчи тиш чўткаларидан «Пародонтол», «Sensodyne», «Blend a med» (Compled), «Colgate» (Total), «Lacalut» (Aktiv) фойдаланиш тавсия этилди. Даволаш муолажалари орасидаги даврда эришилган самарани мустаҳкамлаш учун биз кўшимча оғиз гигиенаси воситаларидан фойдаланишни тавсия қилдик: оғиз ювиш воситалари, ирригаторлар, тиш тозаловчи иплар, чўткалар, тишлараро стимуляторлар ва сақичлар. Шундан сўнг, юмшоқ ва қаттиқ тиш чўкиндиларини олиб ташлашни ўз ичига олган профессионал гигиенани амалга оширдик. Тишлардаги чўкиндиларни олиб ташлаш ўтказувчан

анестезия ёрдамида беморларнинг 2 ёки 4 ташриф буюришда амалга оширилиди. Дастлаб тишлардаги чўкиндилар ултратовуш ёрдамида олиб ташланди, сўнг қаттиқ моддани турли хил илдиз юзаларидан олиб ташлаш учун биринчи ўлчамдаги куретлар ишлатилди, сўнг қуйидаги тиш пасталар («Detartrine» (Septodont), «Protekt» (Butler)) ёрдамида тиш ва пломба юзаларини силлиқланди.

Ўткир яллиғланиш жараёнлари бартараф этилгандан сўнг, ҳомиладор аёллар 2 гуруҳга бўлинди:

назорат гуруҳи 30 нафар ҳомиладор аёллардан иборат бўлиб, уларга ремиссияга эришиш учун шахсий ва касбий қоидалари анъанавий даволаш усуллари қўлланилди;

асосий гуруҳ 76 нафар ремиссияга эришиш учун қўшимча дори-дармонларни олган ҳомиладор аёллардан иборат эди.

Асосий гуруҳ ўз навбатида 2 та кичик гуруҳга бўлинди:

биринчи асосий кичик гуруҳга (n=30) шахсий ва касбий гигиена, анъанавий даволаш усулларида ташқари, фаргалс қўлланган аёллар киритилди;

иккинчи асосий кичик гуруҳ (n=30) анъанавий даволаш усули, шахсий ва касбий гигиена усулларида ташқари, фаргалс билан қизилмия буюрилган аёллардан иборат бўлди. Бу тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси ҳамда плазминоген фаоллаштирувчиси ингибиторининг пасайишига олиб келиб регенерация жараёнини кучайтирди ва оғиз шиллиқ қаватидаги деструктив жараёнларни камайтирди.

Стандарт даво давомийлиги 10 кундан иборат бўлди.

Олинган натижаларни статистик қайта ишлаш вариацион статистика усули билан амалга оширилди. Фарқларнинг ишончлилиги Стьюдент критерияси ёрдамида 95% ишонч интервали ($p < 0,05$) доирасида баҳоланди.

Диссертациянинг **“Ҳомиладор аёлларнинг герпетик стоматит билан касалланиш кўрсаткичлари”** деб номланган учинчи боби герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда клиник кўринишларни таҳлил қилиш, даволанишдан олдин вирус аниқланганларнинг субъектив ҳолатини баҳолашдан иборат бўлди.

Ўтказилган тадқиқот натижасига кўра барча ёш гуруҳларидаги ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит (ГС) нинг учраш даражаси $12,65 \pm 4,16\%$ ни ташкил этиб, бу ҳомиладор бўлмаганларда вируснинг учраш ($4,89 \pm 0,4\%$) даражасидан 2,62 мартаба юқори ($P < 0,01$) бўлди.

Ҳомиладорлик даврининг ГС билан касалланишнинг юқори даражаси II уч ойликда $18,02 \pm 2,28\%$, энг кам учраш даражаси I уч ойликда аниқланди $8,21 \pm 1,68\%$, III уч ойликда бу кўрсаткич $12,11 \pm 1,92\%$ га тенг бўлди.

Ҳомиладорлик сонининг ГС учраш даражасига таъсирини аниқлаш учун биринчи ва иккинчи ҳомиладор аёлларда таҳлил қилинди. Биринчи ҳомиладорликда ГС частотаси ҳомиладор бўлмаганларгага нисбатан 2,04 ва такрорий-ҳомиладорда 3,24 мартаба юқори эканлиги аниқланди. Шу билан

бирга, такрорий ҳомиладорликда ГС билан касалланиш даражаси юқори бўлди.

Қайта ҳомиладор аёлларда ГС частотаси $15,85 \pm 1,80\%$ ни ташкил қилди, бу биринчи ҳомиладорликдан - $10,00 \pm 1,45\%$ ($P < 0,05$) ишончли даражада юқори эканлиги қайд этилди. Шу билан бирга, такрорий ҳомиладорликда ГС ривожланиш даражаси биринчи ҳомиладорликдан биринчи уч ойлигида 2,27, II уч ойлигида - 1,43 ва III уч ойлигида - 1,51 марта юқори бўлди.

Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг учраш даражасига ёшнинг таъсири аниқланмади. Барча ўрганилган биринчи ҳомиладорликдаги аёлларда ГС учраши ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан 65,02-88,42% юқори бўлди. Унинг такрорий ҳомиладор аёлларда тарқалиши эса 147,96-243,73% юқорини ташкил қилди. Ўтказилган сўровнома натижалари ҳомиладорлик сонининг нафақат касалликнинг учраш даражасига, балки ГС нинг қайталанишига ҳам таъсирини кўрсатди (1-жадвал).

Кузатувдаги ҳомиладор бўлмаган аёллар орасида ГС билан биринчи марта касалланиш 2,57% га тенг бўлди. Биринчи ҳомиладорлик даврида ГС ни ҳомиладорлик билан боғлайдиган аёллар сони 55,81% ни ташкил қилди ва иккинчи марта ҳомиладор аёллар орасида вирус ривожланиш ҳомиладорлик билан боғлиқ бўлди. Тадқиқотга жалб қилинган аёлларда биринчи ҳомиладорлик давомида 61,54% ва такрорий ҳомиладорлик пайтида 23,08% да ГС аниқланди.

1-жадвал

Ҳомиладорликнинг герпетик стоматит касаллигига ва унинг такрорланишига таъсири

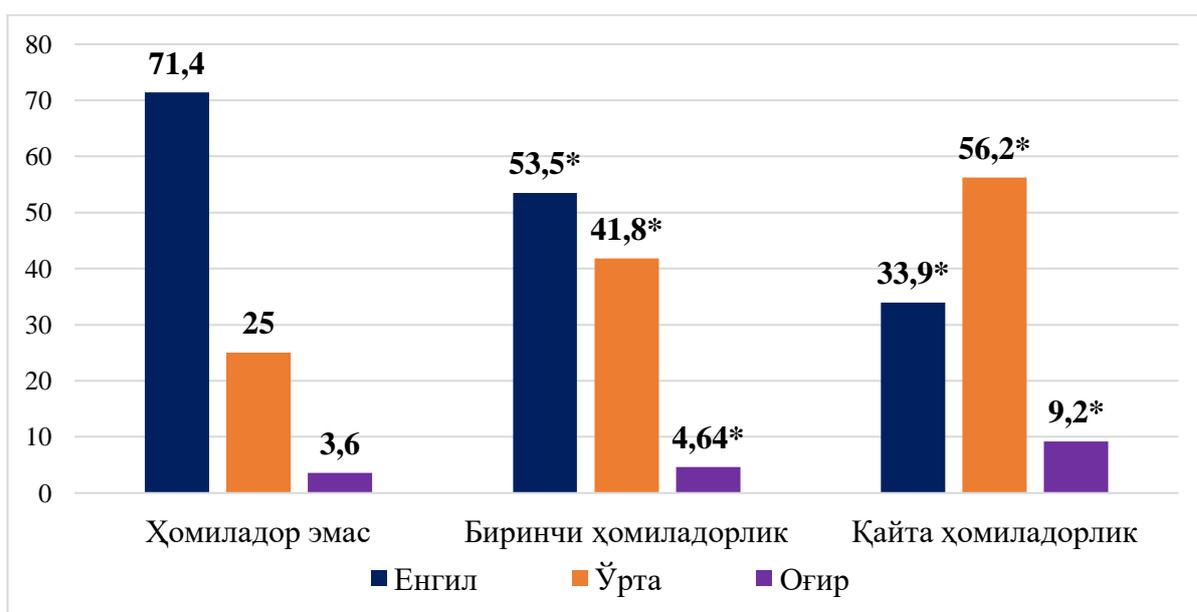
Ташхис	Уч ойлик	Жами сўралганлар	Биринчи марта касалланганлар	Биринчи марта ҳомиладорлик пайтида касал бўлганлар.		Герпетик стоматит қайталаниши.	
				1	2	I уч ойликда касалланганлар	II уч ойликда касалланганлар
Ҳомиладор бўлмаган		28	8				
		100,0	28,54				
Биринчи ҳомиладор	1	7		3			
		100,0		42,84			
	2	22		13		11	
		100,0		59,91		54,51	
	3	14		8			10
		100,0		57,14			71,42
Жами	43		24		11	10	
	100,0		55,81		54,51	71,42	
Такрорий ҳомиладорлар	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
Жами	65		40	15	20	18	
	100,0		61,54	23,08	68,97	85,71	

Изоҳ: суратда беморларнинг мутлақ сони, махражда герпетик стоматит билан оғриган беморларнинг фоизи (%)

Шундай қилиб, биринчи ҳомиладорлик пайтида ГС мавжудлиги кейинги ҳомиладорлик пайтида унинг намоён бўлиш хавфини бир неча бор оширади. Ҳомиладор аёлларда ГС касаллиги хавфи ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан 1,96 мартаба ва қайта ҳомиладор аёлларда 2,96 мартаба юқори бўлди.

Ҳомиладор аёлларда ГС нинг клиник хусусиятларини таҳлил қилиш уларда ўртача ва оғир герпетик стоматит билан касалланиш даражаси юқори, ҳомиладор бўлмаганларда эса енгил эканлигини аниқлашга имкон берди (1-расм).

Шундай қилиб, ўртача оғирликдаги ГС ҳомиладор аёлларда $41,8 \pm 4,81\%$ ва ҳомиладор бўлмаган аёлларда $25,0 \pm 8,18\%$ ($p < 0,05$), оғир ГС эса мос равишда $3,6 \pm 0,51\%$, $4,64 \pm 3,50\%$ ва $9,2 \pm 3,50\%$ учрайди. Шу билан бирга, ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг $71,43\%$ ва ҳомиладор аёлларнинг $53,5\%$, $33,9\%$ ($p < 0,05$) да ГС нинг енгил даражаси аниқланди.



Изоҳ: * ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан фарқлар ишончлилиги- $p < 0,05$.

1-расм. Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг клиник кўринишлари.

Туғишлар сонининг кўпайиши билан ГС нинг оғир шакллари учраш даражаси ошади. Шундай қилиб, биринчи марта ҳомиладор бўлган аёлларда оғир ГС учраши $4,64 \pm 3,2\%$ ни, қайта ҳомиладор бўлганларда $9,23 \pm 3,59\%$ ташкил ($p < 0,05$) қилади. ГС нинг ўртача даражаси мос равишда $41,86 \pm 7,52\%$ ва $56,22 \pm 6,61\%$ ($P > 0,05$) ва енгил даражаси мос равишда $53,49 \pm 7,6\%$ ва $33,85 \pm 5,87\%$ ($P < 0,05$) га тенг бўлди.

Демак, ҳомиладорлик сонидан қатъий назар, ҳомиладорларда ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан ГС нинг ўртача ва оғир шакллари юқори, такрорий ҳомиладорликда эса биринчи ҳомиладор аёлларга қараганда кўп учрайди.

Ҳомиладорликнинг ойликларига қараб ГС кўринишларининг клиник шакллари таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ўртача ва оғир ГС нинг юқори учраш даражаси иккинчи уч ойликда мос равишда $0,91 \pm 6,12\%$ ва $75,0 \pm 15,31\%$ ни ташкил этди. Иккинчи уч ойликда оғир ва ўртача ГС нинг юқори пайдо бўлиш тенденцияси биринчи ҳамда иккинчи ҳомиладорликда тенг равишда

кузатилади. Иккинчи уч ойликда оғир ва ўртача ГС пайдо бўлишини ошириш ёки ошириш тенденцияси биринчи ҳамда иккинчи ҳомиладорликда тенг даражада тез-тез кузатилади.

Шундай қилиб, ҳомиладорлик касалланишнинг ўсишига, оғир клиник шакллари ва ГС нинг қайталаниш даражасига сезиларли салбий таъсир кўрсатади. Ушбу ўзгаришларнинг кучайиши ҳомиладорликлар сони билан ошиб боради. Энг юқори клиник кўринишлар ҳомиладорликнинг иккинчи иккинчи уч ойлигида содир бўлади.

Диссертациянинг тўртинчи боби **“Ҳомиладор аёлларни герпетик стоматит билан текширишнинг полимераза занжир ва микробиологик усули натижалари”**га бағишланган.

Текширишнинг бактериологик усули ёрдамида назорат гуруҳининг оғиз суяқлигида соғлом оғиз бўшлиғининг чидамли флорасига тегишли микроорганизмлар аниқланди. Бу стрептококклар (*Str.salivarius*, *Str.sanguis*) ва лактобактерияларнинг мавжудлиги фенотипда ҳал қилувчи аҳамиятга эга, бундай сенотип Д. Дансо таърифи бўйича физиологик ҳолат деб қаралиб, нормоценознинг биринчи қатори ҳисобланади. *Str.mitis* нинг микробиоценозда пайдо бўлиши ёки асосий кўрсаткичларга нисбатан нисбатининг ўзгариши нормоценознинг иккинчи қатори, соғлом одамлар генотипида патоген ёки шартли патоген *Str.mutans* ва *Candida* замбуруғларининг бўлиши нормоценоз учинчи қатори бўлиб ҳисобланади.

Назорат гуруҳи микрофлорасининг хилма-хиллиги оғиз бўшлиғининг микроэкологик ҳолатини 1, 2 ва 3-қаторларнинг нормоценози сифатида кўриб чиқишга имкон берди.

Шуни таъкидлаш лозимки, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида, ҳатто клиник жиҳатдан соғлом периодонтитли аёлларда ҳам оғиз бўшлиғи микроэкологиясининг бузилиши қайд этилган, буни лактобактериялар, *Str.salivarius*, *Str. Mitis* нинг камайиши, патоген ва шартли патоген бактериялар *Str.mutans*нинг миқдори ошиши ҳам тасдиқлаган. Шунингдек, ҳомиладорлик давомийлигининг ошиши билан дисбиёттик ўзгаришлар ҳам кучайиб борган.

Шундай қилиб, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида лактобактериялар концентрациясининг меъёрга нисбатан пасайиши 6,78% ни ($p > 0,05$); иккинчи уч ойликда - 11,02% ($p > 0,05$) ва учинчи уч ойликда - 15,25% ($p < 0,05$) га тенг бўлди. Туғруқдан кейинги даврда *streptococcus* саливариус ҳамда сангуснинг тегишли динамикаси мос равишда 5,96% ($p > 0,05$) га 1,02% ($p > 0,05$), 10,10% ($p > 0,05$) га 7,65% ($p > 0,05$), 14,0% ($p > 0,05$) га 12,21% ($p < 0,05$) ва 11,01% ($p > 0,05$) га 5,36% ($p < 0,05$) ни ташкил этди.

Шунингдек, ҳомиладор аёлларнинг оғиз суяқлигида *Str.mitis*, 2-тартибдаги нормоценоз бактериялари (*Str.mutan*лар, *Candida* замбуруғлари, стафилококклар), шартли патоген ва патоген турларни тавсифловчи 3-тартибдаги нормоценоз *proteus* ҳамда *escherichia* аста-секин ўсиб бориши дисбиоз сифатида қабул қилинди.

Шундай қилиб, назорат гуруҳдаги ҳомиладор аёлларда стрептококк митисининг миқдори ҳомиладорлик даврида 3,0% ($p>0,05$), 7,3% ($p>0,05$) ва 12,02% ($p>0,05$), қолган 3,4% ($p>0,05$) назорат қийматларидан юқори ва эрта туғруқдан кейинги даврда streptococcus mutans тегишли динамикаси мос равишда 4,98% ($p>0,05$), 15,38% ($p<0,05$); 32,13% ($p<0,05$) ва 16,30% ($p<0,05$) га тенг бўлди. Staphylococcus epidermidis ва Candida замбуруғларининг опортунитик типлари ўсиши мос равишда: Staphylococcus epidermidis - 2,21% ($P>0,05$), 7,18% ($P>0,05$), 11,87% ($P>0,05$) ва 4,98% ($P>0,05$), Candida замбуруғлари: 6,62% ($P>0,05$), 7,22% ($P>0,05$), 21,08% ($P<0,05$) ва 9,64% ($P>0,05$) ни ташкил этган.

2-жадвал

Соғлом пародонтит ва гингивитли аёлларда ҳомиладорликнинг турли даврларида оғиз суяқлигининг микрофлораси

Микроорганизмлар гуруҳи	Ҳомиладор бўлмаган	Ҳомиладор, уч ойлик			Туғилгандан кейин
		I	II	III	
Герпетик стоматитсиз ҳомиладор аёллар					
Лактобактериялар	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
Стрепт.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
Тилларанг стафилокок	0,0	0,12±0,04	0,22±0,01	0,41±0,02*	0,26±0,01
Эшерихиялар	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
Кандида замбуруғлари	1,62±0,07	1,77±0,08	1,80±0,06	2,01±0,06*	1,82±0,07
Герпетик стоматит билан ҳомиладор аёллар					
Лактобактериялар	2,16±0,09	2,02±0,07*	1,92±0,06* ^χ	1,77±0,07* ^{χ,^}	2,05±0,06*
Стрепт.саливариус	4,22±0,20	3,00±0,13*	3,81±0,14* ^χ	3,62±0,12* ^χ	3,83±0,12*
Стрепт.сангиус	3,81±0,16	3,68±0,11*	3,54±0,16* ^χ	3,21±0,11* ^χ	3,59±0,13*
Стрепт.мутанс	2,42±0,09	2,50±0,08*	2,62±0,11* ^χ	0,81±0,07* ^χ	2,54±0,08*
Стрепт.митис	2,83±0,13	2,99±0,14*	3,11±0,14*	3,30±0,13* ^χ	3,12±0,14*
Стаф.эпидермалис	3,88±0,18	3,90±0,16*	4,11±0,18*	4,16±0,17* ^χ	3,96±0,17*
Тилларанг стафилокок	0,25±0,11	0,62±0,02*	0,81±0,02* ^χ	1,12±0,05* ^{χ,^}	0,68±0,03*
Эшерихиялар	0,62±0,02	0,17±0,005*	0,44±0,01* ^χ	0,58±0,01* ^{χ,^}	0,39±0,01* ^χ
Протей	0,33±0,01	0,48±0,02*	0,51±0,02* ^χ	0,68±0,02* ^χ	0,52±0,02* ^χ
Кандида замбуруғлари	2,13±0,08*	2,33±0,10*	2,42±0,11*	2,68±0,11* ^{χ,^}	2,44±0,11*

Изоҳ: * - $p < 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан; χ - $P < 0,05$ ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан; ° - $P < 0,05$ биринчи уч ойликга нисбатан; ^ - $P < 0,05$ иккинчи уч ойликга нисбатан; *- $P < 0,05$ учинчи уч ойликга нисбатан.

Ҳомиладор аёлларнинг оғиз суяқлигида ушбу биотоп учун ғайриоддий микроорганизмларнинг турлари пайдо бўлади. Staphylococcus aureus биринчи уч ойликда ($0,12 \pm 0,004$ КОЕ /мл, назорат бўлмаганда); иккинчи уч ойликда

($0,22 \pm 0,01$ КОЕ /мл), учинчида $0,41 \pm 0,02$ КОЕ /мл ва *escherichia coli* туғруқдан кейинги даврда мос равишда $0,26 \pm 0,01$, $0,4 \pm 0,005$, $0,25 \pm 0,01$, $0,32 \pm 0,01$ ва $0,20 \pm 0,005$ КОЕ /мл, *proteus* мос равишда $0,22 \pm 0,01$, $0,32 \pm 0,008$, $0,40 \pm 0,01$ ва $0,30 \pm 0,01$ КОЕ /мл га тенг бўлди.

ҲС билан касалланган аёлларда оғиз суяқлигининг микробиотсенози ҳолатининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, улар оғиз бўшлиғи микробиоценозининг бузилиши билан юзага келади ва унинг даражаси ҳомиладорликнинг давомийлиги билан ўзаро боғлиқдир.

Шундай қилиб, ГС билан ҳомиладор аёлларда ҳомиладор бўлмаган аёлларда лактобактериялар титрининг назоратга нисбатан пасайиши $8,47\%$ кузатилди ($p < 0,05$); биринчи уч ойликда ҳомиладор аёлларда - $14,41\%$ ($p > 0,05$); иккинчида - $18,64\%$ ($p < 0,05$) ва учинчи уч ойликда - $25,0\%$ ($p < 0,05$) ҳамда туғруқдан кейинги эрта даврда - $13,14\%$ ($p > 0,05$) томонидан; шу билан бир вақтда, лактобактериялар титри ҳомиладор бўлмаган аёллар лактобактериялар нисбатан мос равишда $6,80\%$ ($p > 0,05$); $11,11\%$ ($p > 0,05$); $18,06\%$ ($p < 0,05$) ва $5,09\%$ ($p > 0,05$) га пасайди.

Шунга ўхшаш динамика *streptococcus* саливариус ва сангиус каби оддий микрофлоранинг аҳолисини ўрганишда қайд этилди. Шундай қилиб, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида *streptococcus salivarius* титри назорат гуруҳига нисбатан $8,26\%$ га ($p > 0,05$) ва ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг қийматларига нисбатан - $5,21\%$ га; *streptococcus sanguis* да мос равишда $6,12\%$ ($p > 0,05$) ҳамда $3,41\%$ ($p > 0,05$) га тенг бўлди. Стрептококклар сангиус бляшка таркибидаги микдорий таркиб бўйича иккинчи ўринни эгаллайди. Стрептококклар митис бляшка ажратилган стрептококкларнинг асосий қисмини ташкил қилади. Стрептококклардан *Streptococcus* мутансда криес келтириб чиқариш даражаси юқори ҳисобланади. Ҳомиладор аёлларда ГС ривожланиши билан оғиз суяқлигида стрептококклар мутанлари ва митис титрларининг динамик ўсиши кузатилади.

Шу билан бирга, ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойлигининг охирига келиб мутанс ва митис стрептококкларининг титрлари статистик жиҳатдан назорат кўрсаткичларидан мос равишда $27,15\%$ ($p < 0,05$) га $49,32\%$ ($p < 0,01$) ва $16,12\%$ ($p < 0,05$) га $16,61\%$ ($p < 0,05$) га фарқ қилди. Ушбу микроорганизмлар гуруҳларининг аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, оғиз гигиенасининг пастлиги ва кариеснинг юқори даражаси.

Шундай қилиб, агар ГС нормоценозисиз ҳомиладор аёлларда $90,0 \pm 6,81\%$ (назорат гуруҳи), $10,0 \pm 1,08\%$ ҳолларда эса - дисбиётик силжиш қайд этилган бўлса, ҳомиладор аёлларда биринчи уч ойлигида нормоценоз фақат $73,33 \pm 0,07\%$ ҳолларда аниқланган, дисбиётик силжиш - $20,0 \pm 7,3\%$ ҳолларда, дисбиоз I-II даража - $11,11 \pm 6,65\%$ ва ҳомиладор аёлларнинг $7,4 \pm 5,04\%$ да III даражали дисбиоз қайд этилди.

ГС билан оғриган аёлларда дисбиётик ўзгаришлар янада яққолроқ бўлди. Шундай қилиб, нормоценоз ҳомиладор бўлмаган аёлларда $60,0 \pm 10,95\%$; дисбиётик силжиш $30,0 \pm 10,25\%$ да; 1-2 ва 3 даражали дисбиоз - $5,0 \pm 4,87\%$

ҳолларда аниқланган. ГС билан касалланган ҳомиладор аёлларда аниқроқ дисбиёттик касалликлар мавжуд. Шундай қилиб, биринчи уч ойликда нормоценозли аёлларнинг улуши $51,61 \pm 8,97\%$ ни ташкил этди, экспозиция; дисбиёттик силжиш билан - $19,35 \pm 7,10\%$; 1-2 синф дисбиози билан - $12,90 \pm 6,09\%$; 3 синф - $9,68 \pm 5,31\%$ ва 4 синф дисбиози билан $6,45 \pm 4,41\%$; иккинчи уч ойликда тегишли нисбатлар тенг эди $35,71 \pm 9,21\%$; $21,43 \pm 8,13\%$; $17,86 \pm 7,26\%$; $10,71 \pm 5,84\%$ ва $14,29$ та $6,61\%$; учинчи уч ойликда мос равишда - $11,54 \pm 6,2\%$; $26,92 \pm 8,7\%$; $19,73 \pm 7,72\%$; $19,23 \pm 7,73\%$ ва $23,08 \pm 8,26\%$, туғруқдан кейинги даврда оғиз бўшлиғининг микробиоценозининг бузилиши ҳомиладор бўлмаган аёлларнинг қадриятларига ёки биринчи уч ойликда қайд этилган ҳолатга тўғри келмади ва мос равишда $24,0 \pm 5,84\%$; $46,0 \pm 9,97\%$; $24,0 \pm 8,54\%$; $20,08,0\%$ ва $16,0\%$ ва $7,24\%$ га тенг бўлди (3-жадвал).

3-жадвал

Герпетик стоматит билан оғриган аёлларда ҳомиладорликнинг турли даврларида оғиз бўшлиғининг дисбиози ($M \pm m$)

Группа,	Уч ойлик	Дисбактериоз даражаси				
		N	Дисбиёттик силжиш	I-II	III	IV
Герпетик стоматитсиз ҳомиладор аёллар						
Ҳомиладор бўлмаган		90,0%	10,0%	-	-	-
Ҳомиладор аёллар	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
Герпетик стоматит мавжуд ҳомиладор аёллар						
Ҳомиладор бўлмаган		-	15,0	35,0	25,0	25,0
Ҳомиладор аёллар	I	-	3,12	28,1	31,2	37,5
	II	-	-	7,14	39,2	53,5
	III	-	-	-	30,7	69,2

Изоҳ: * - Назорат гууҳига нисбатан, $p < 0,05$; ҳомиладор бўлмаганларга нисбатан $p < 0,05$; ^ - Биринчи уч ойликга нисбатан $p < 0,05$

Оғиз бўшлиғининг микроэкологик мувозанатининг оғир дисбиёттик бузилишлари нормоценоз бўлмаган ГС бўлган аёлларда кузатилди. Дисбиёттик силжиш даражаси биринчи уч ойликдаги ҳомиладор аёлларда - $3,15 \pm 3,08\%$ (4,8 барабар паст) ва ҳомиладор бўлмаган аёлларда $115,0 \pm 8,0\%$ ни ташкил этди. Шунингдек, ГС билан оғриган аёлларда ҳомиладорлик давомийлигининг ошиши билан 2 даражадаги оғирлик дисбиози бўлган аёлларнинг улуши кескин ошади. Шундай қилиб, биринчи уч ойликда 2 даражали дисбиоз билан касалланиш ҳомиладор бўлмаган аёлларда $25,0 \pm 14,5\%$ ни ташкил этди; ҳомиладор аёлларда - $25,0 \pm 1,50$ марта (1,5 мартадан ортиқ); иккинчи уч ойликда тегишли ортиқча 2,15 мартадан ортиқ эди; учинчи уч ойликда - 2,7 марта (фарқ сезиларли $p < 0,05$) ва туғруқдан кейинги даврда - 1,67 марта. Ҳомиладор аёлларда 2 даражадаги дисбиозини аниқлаш даражасининг ошиши

фонида нормоценознинг герпес стоматитмаслиги, дисбиёттик силжиш ва I-II даражали дисбиоз сифатида белгиланган микроорганизмларнинг нисбати мавжуд.

ГС микроорганизмлар, айниқса мутлоқ-анаэроб, граммусбат бактериялар аралашмасининг микробиологик фаоллашуви натижасидир. Коагуляция, антибактериал моддалар ишлаб чиқариш, микробиоценоз, оғиз бўшлиғи экотизимидаги номутаносиблик каби бир қатор бактериал омиллар курсни оғирлаштириши ёки оғиз касалликларининг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Оғиз бўшлиғи дисбиозининг пайдо бўлиши ва ривожланиши парадонт шикастланишнинг оғирлигига бевосита боғлиқ: ГС бўлмаган ҳомиладор аёлларда дисбиоз -77,37%, у билан ҳолларда 100% да учрайди.

Диссертациянинг “Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда турли гомеостаз тизимларининг ҳолатини баҳолаш” деб номланган бешинчи боби цитокинлар ва микробларга қарши пептидлар таркибини, шунингдек ҳомиладорлик даврида аёлларда герпетик стоматитнинг иммунологик жиҳатларини ўрганишга бағишланган.

Ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиладор аёлларнинг клиник ва лаборатория тадқиқотларимиз лаблар ҳамда оғиз шиллиқ қаватидаги herpes simplex мавжудлигини кўрсатди. Илмий ишимизнинг мақсади оғиз бўшлиғининг гигиеник ҳолатини баҳолаш ва яллиғланишли парадонт касалликларнинг интенсивлиги, тарқалишини ҳамда уларда герпетик стоматитнинг интенсивлиги, тарқалиши, кечиши ва оғирлигига таъсирини аниқлаш эди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ҳомиладор аёлларнинг асосий гуруҳи ОНІ-S гигиена индексининг 3,3 дан 0,12 гача ва 2,9 дан 0,11 гача бўлган юқори кўрсаткичлари билан ажралиб турарди, бу ерда қон кетиш индекси 3 ва 4-синфни ташкил этди, ПМА индекси 68% ёки ундан кўпга тенг бўлди. Герпетик стоматит билан оғриган беморларнинг касаллик ҳолатини индексли баҳолаш ҳомиладорлик даврида ушбу патологиянинг касалликнинг оғирлик даражаси ошиши, оғиз бўшлиғининг гигиеник ҳолатининг ёмонлашиши, патардонтнинг қаттиқ тўқимаси ва милкни ҳолатини кўрсатувчи индексни ошиши кузатилади.

4-жадвал

Енгил герпетик стоматит бўлган ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлиги ва қон зардобдаги интерлейкин-10 кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғломлар, n=14	Соғлом ҳомиладор аёллар, n=18	Ҳомиладор аёллар сурункали герпетик стоматит, n=36		
			I уч ойлик n=12	II уч ойлик n=12	III уч ойлик n=12
Оғиз суюқлиги пг/мл	10,45±0,86	11,36±0,94	12,14±1,17	10,05±2,13	10,87±2,79
Қон зардоби пг/мл	6,21±0,53	9,93±0,78*	8,03±0,66*	7,14±0,61	7,81±0,59*

Изоҳ: * - назорат гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан $p < 0,05$ фарқларининг ишончилиги

Шуни таъкидлаш керакки, ҳомиладорликнинг турли даврларида ҳомиладорларда герпетик стоматитнинг пайдо бўлиш даражаси ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойликида юқори касалланиши аниқланди. 4-жадвалда келтирилган тадқиқот натижаларининг таҳлили енгил герпетик синдром бўлган ҳомиладор аёлларнинг 72 фоизида оғиз суяқлиги ва қон зардобидаги ИЛ-10 даражасининг юқорилиги аниқланди. Шундай қилиб, соғлом ҳомиладор аёлларда ИЛ-10 таркибидаги сезиларли ўзгаришлар қайд этилди.

5-жадвал

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суяқлиги ва қон зардобидаги интерлейкин -10 кўрсаткичлари.

Кўрсаткич	Соғломлар n=14	Соғлом ҳомиладор аёллар, n=18	Герпетик стоматит билан ҳомиладор аёллар, n=40		
			I уч ойлик n=12	II уч ойлик n=16	III уч ойлик n=12
Оғиз суяқлиги пг/мл	10,45±0,86	11,36±1,14	5,24±0,57*	3,82±0,31*	4,78±0,42*
Қон зардоби пг/мл	6.21±0,53	9.93±0,78*	7,14±0,45	6,98±0,25	7,07±0,35

Изоҳ: * - назорат гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан $p < 0,05$ фарқларининг ишончлилиги.

Ҳомиладорлик даврининг турли вақтларида герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладор аёлларда қон зардобидаги ИЛ-10 нинг юқори даражаси ҳомиладорликни сақлаб қолиш нафақат, гуморал иммунитетни, балки фетопласентал комплекс билан боғлиқ бўлган гормонал ҳолатни ҳам оширишга қаратилган.

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда қон зардоби ва оғиз суяқлиги таркибига нисбатан бошқача динамика кузатилди. 5-жадвалда келтирилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики, қон зардобида соғлом ҳомиладор аёлларда, нисбатан соғлом одамларда сезиларли силжиш қайд этилган.

Оғиз суяқлигидаги ИЛ-10 таркибининг динамикаси ўзига хос хусусиятларга эга. Хусусан, ҳомиладорликнинг биринчи уч ойлигида ИЛ-10 даражасининг ярмига, 2 уч ойликда – 2,74 марта ва 3 уч ойликда соғлом шахслар кўрсаткичларига нисбатан 54% га пасайиши кузатилди. Олинган натижаларни соғлом ҳомиладор аёлларнинг кўрсаткичлари билан таққослаганда, ИЛ-10 даражасининг ўртача пасайиши аниқланди мос равишда 1 уч ойликда 54% га, 2 уч ойликда 3,4 баравар ва 3 уч ойликда 58% га тенг бўлди.

Ҳомиладорлик пайтида, герпетик стоматит билан оғриган, цитокин профилидаги ўзгаришлар шуни кўрсатадики, ҳомиладорлик даврининг 1 уч ойликида герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суяқлигида ИЛ-10 нинг жуда паст миқдорини аниқланади. Унинг асосий функцияларидан бири хужайра иммунитетини пасайтириш ва стероидогенезни (прогестерон)

рағбатлантириш, шунингдек тўхтатувчи антикорларни ишлаб чиқаришдир. Шунинг таъкидлаш керакки, ИЛ-10 тананинг аллергияцияси ва антипаразитик химоя учун жавобгар бўлган иммунитет реакциясининг гуморал таркибга кирилади. Бу цитокин ҳам IgE синтезини рағбатлантиради. Шундай қилиб, герпетик стоматит билан мураккаблашган ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойликида оғиз суюқлигидаги ИЛ-10 даражасининг пасайиши билан бирга келади.

Физиологик жиҳатдан ривожланаётган ҳомиладор аёлларда, бу ҳолатдан ташқари соғлом донорлар билан солиштирганда, оғиз суюқлигидаги яллиғланиш олди цитокин ИЛ-1 ассоциациясининг таркиби фарқ қилмади ($p > 0,05$). Ҳомиладорлик даврида яллиғланиш олди цитокини ИЛ-8 нинг сўлакдаги миқдори 2,3 баробар ошди ($p < 0,05$).

6-жадвал

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлиги ва қон зардобидagi интерлейкин -1 ва α -дефензиннинг таркиби

Кўрсаткич	Соғломлар, n=14	Назорат гуруҳи, n=18	Асосий гуруҳ n=40
Интерлейкин-1 β , пг/мл	23,6 \pm 1,83	25,2 \pm 1,57	182,9 \pm 11,4*
Интерлейкин-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*

Изоҳ: * - $p < 0,05$ да соғлом донорларга нисбатан сезиларли фарқлар

Герпетик стоматит билан оғриган ҳомиладор аёлларда сўлакдаги ИЛ-1 таркиби кескин ошганлиги аниқланди (соғлом донорлар билан солиштирганда 7,8 баробар ($p < 0,001$), ҳомиладор аёллар билан солиштирганда – 7,3 баробар ($p < 0,001$)). Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда сўлакдаги ИЛ-1 нинг юқори даражаси оғиз шиллиқ қаватида яллиғланиш жараёнларини кўрсатди. Бу яллиғланишга қарши восита, маҳаллий тўқималар юзасидаги махсус рецепторларга бириктирилгандан сўнг, унинг ҳудудига полиморфонуклеер гранулоцитлар ва моноцитларни жалб қиладиган эндотелиал ҳужайралар томонидан ёпишқоқ молекулаларни ишлаб чиқаришга ёрдам беради.

Тадқиқот натижаларидан, ҳомиладор аёлларда соғлом донорлар билан солиштирганда оғиз суюқлигидаги яллиғланиш олди цитокин ИЛ-8 миқдори ошган. Ҳомиладорлик даврида яллиғланиш олди цитокилари ИЛ-8 нинг сўлакдаги миқдори 2,3 баробар ошди ($p < 0,05$). Герпетик стоматит билан оғриган ҳомиладор аёлларда сўлакдаги ИЛ-8 миқдори соғлом донорлар билан солиштирганда 2,8 баробар ($p < 0,001$), ҳомиладор аёллар билан солиштирганда эса 1,2 баробар ($p < 0,001$) ишончли юқори эканлиги аниқланди. Жадвалда келтирилган тадқиқот натижаларининг таҳлили герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлигидаги α -дефенсинлар 1-3 даражасининг ўрганилган аёллар гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан сезиларли ошганлигини кўрсатди.

Олинган натижалар биринчи уч ойликда ИЛ-10 даражасининг пасайиши соғлом шахсларнинг кўрсаткичларига нисбатан 2,74 баравар камайганлигини

кўрсатди. Улар соғлом ҳомиладор аёлларнинг кўрсаткичлари билан таққослаганда, ИЛ-10 даражасининг ўртача 2 уч ойликда – 3,4 баравар пасайиши кузатилди. Маълумки, ИЛ-10 нинг асосий функцияларидан бири маҳаллий иммунитетни пасайтириш ва стероидогенезни (прогестерон) рағбатлантириш, шунингдек қамал қилувчи қилувчи антикорларни ишлаб чиқаришдир. Бундан ташқари, ИЛ-10 Th-0 нинг Th-2 фенотипига дифференциацияси йўналишида муҳим рол ўйнайди, простогландинлар ишлаб чиқаришга инхибитив таъсир кўрсатади, шунингдек трофобласт хужайраларида гистологик мувофиқлик (HLA-G) молекулаларининг экспрессионини кучайтиради. Эмбрионни муваффақиятли имплантация қилиш ва Th-2- хужайрасини сақлаш фаолият учун зарур (7-жадвал).

7-жадвал

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлиги ва қон зардобидоги интерлейкин-10 кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Соғломлар, n=14	Назорат гуруҳи n=18	Асосий гуруҳ n=40
Оғиз суюқлигидаги ИЛ-10 таркиби (пг/мл)	10,45±0,86	11,36±1,14	3,82±0,31*
Серулоплазминнинг қондаги таркиби (мг/дл)	24,13±1,74	29,01±2,11	46,09±3,81*
Қондаги сийдик кислотасининг таркиби (мкмоль/л)	314,53±16,3	398,57±19,3	483,43±26,1*

Изоҳ: * - таққослаш гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан $p < 0,05$ фарқларининг ишончилиги

8-жадвал

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда эндотелиал хужайра дисфункциясининг белгилари

Кўрсаткич	Соғломлар, n=14	Назорат гуруҳи, n=18	Асосий гуруҳ, n=40
Қисман фаоллашган тромбопластин вақти (сония)	28,76±2,51	30,53±2,62	35,24±2,68
Тўқима плазминоген активатори (нг/мл)	10,29±0,92	14,24±1,43	36,523,04*
Плазминоген активатори ингибитори-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 омилга боғлиқ фибринолиз (сония)	317,25±14,35	339,56±15,32	407,29±16,67
Эрувчан фибрин мономер комплекси, (мг/дл)	2,63±0,18	2,78±0,29	3,11±0,31

Изоҳ: * - назорат гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан $p < 0,05$ фарқларининг ишончилиги

Қисман фаоллаштирилган тромбопластин вақтининг кўрсаткичлари асосий гуруҳда бироз ошди. Асосий тўқима плазминоген активаторларига тўқима плазминоген активатори (ТПА) киради. ТПА таъсири қон томирлари эндотелияси томонидан ишлаб чиқарилган плазминоген активатор

ингибитори (ПАИ) билан чекланган. Тадқиқот натижаларига кўра, герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда ПАИ даражаси сезиларли даражада ошади. Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда плазминоген даражасининг пасайишини плазмин – плазминогеннинг бевосита таркибининг кўпайиши туфайли қоннинг фибринолитик потенциалининг ошиши билан боғлиқ. Маълумки, эрийдиган фибрин XIIIа омили учун субстрат ва плазминогенни плазминга фаоллаштириш учун зарур компонент ҳисобланади.

Бундай ҳолатда вирусли инфекциялар герпетик стоматитли ҳомиладор аёллар танасининг эндотелий ҳужайраларини фаоллаштиришнинг индуктори сифатида ишлайди. Бинобарин, герпетик стоматит билан ҳомиладор аёлларда эндотелий шикастланишга олиб келадиган омилларни тез-тез аниқлаш, гемостаз тизимининг плазма боғланишини вирусли шикастланиш марказида плазмин тизимининг устун тарқалиши билан фаоллаштириш, агар қайтмас жараёнлар содир бўлса. вирусли инфекция диққат марказида бузилади, қон стоматит билан бирга бўлиши мумкин. Ҳомиладор аёлларда такрорий герпетик стоматит ривожланиши пайтида тананинг турли хил ҳимоя тизимларининг ҳолати тўғрисидаги маълумотларни умумлаштириб шуни таъкидлаш мумкинки, баён қилинган ўзгаришлар одатда мослашувчан ва компенсацион хусусиятга эга ҳамда шунинг учун вирус мавжуд ҳомиладор аёлларда патология шаклланишининг ўзига хос механизмларини тавсифлай олмайди. Шундай қилиб, олинган тадқиқот материалларини таҳлил қилиш куйидаги бир қатор хулосалар чиқаришга имкон беради. Аввало, вирусли инфекциянинг асосий мақсади эндотелийдир. Бу бизга турли органлар ва тизимларда эндотелийнинг гетерогенлигини пайдо қилишга имкон беради. Эндотелийнинг гетерогенлиги, афтидан, нисбийдир, бу нафақат оғиз шиллиқ қаватининг кичик томирларининг, балки битта организмнинг бошқа органларининг ҳам мағлубиятини тушунтиради, бу бутун организмнинг антиоксидант тизимининг фаоллашишига олиб келади. Бу бугунги кунда биз эндотелиал тизими тўсиқ вазифаларини ўзгартириш мумкин *virus* билан зарарланган эндотелиал ҳужайралари содир ўзгаришлар, оз тушунчага эга эканлигини таъкидлаш лозим. Шунга қарамай, эндотелиал тизим гемостаз тизими билан чамбарчас боғлиқ бўлиб, уни эндотелийнинг вирусли инфекцияси билан ўзгартириш мумкин, бу эндотелиал ҳужайранинг жавобларида вирусли ўзгаришларни аниқлашнинг муҳим хусусиятини намоён этади, бу тизимнинг тегишли омилларини нафақат кичик тромботик тизимни сақлаб қолиш учун йўналтиради. яллиғланиш марказини блокировка қилиш учун капиллярлар, шунингдек, плазмин тизимини фаоллаштиради яллиғланиш марказидан, фокуснинг эндоген токсинлари, хусусан, герпетик стоматит, шу билан ҳомиладор аёлнинг танасини токсинлар ва антигенлар оқимидан тўсиб қўяди. Шунини таъкидлаш керакки, эндотелиал ҳужайраларни вирусли инфекцияси пайтида вируснинг сигнал берувчи оқсилларини тромбоцитлар ва моноцитлар билан ўзаро таъсирга йўналтирадиган жавобларни йўқ қилиш зарурати мавжуд. Янги даволаш усулларини ишлаб чиқиш учун шароит яратадиган бундай "мослаштирилган" стратегияларни амалга ошириш ушбу муаммони чуқурроқ ўрганишга асос бўлади.

Диссертациянинг “Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитни даволаш самарадорлигини баҳолаш” деб номланган олтинчи боби ҳомиладор аёлларни герпетик стоматит билан даволашнинг клиник ва лаборатория самарадорлигини баҳолашга бағишланган.

Даволаш бошланишидан олдин барча таққослаш гуруҳларида ГС нинг ўхшаш тасвири аниқланди. ГС билан оғриган ҳомиладор аёллар бош оғриғи, умумий заифлик, безовталиқ, ишлашнинг пасайиши, ёниш ҳисси ва шиллик қаватдаги оғриқ, баъзида туприкнинг кўпайиши ҳақида шикоят қилдилар. Афтаннинг юмалоқ овал контурлари бор эди, улар периферия бўйлаб гиперемик билан сарғиш рангли фибриноз қоплама билан қопланган. Афталар кескин оғриқли, уларнинг базасида инфилтрация, шиш ва тўқималарнинг гиперемияси аниқланади, тошмалар битта ёки кўп эди. Касалликнинг оғирлиги бошқача эди: аксарият ҳолларда у нисбатан қониқарли умумий ҳолат билан давом этди; кичикроқ қисмида умумий ҳолатнинг бузилиши, иш қобилятининг пасайиши, ҳароратнинг ошиши ва шиллик қаватда бир нечта тошмалар мавжуд эди.

Беморларнинг умумий ҳолатини, сурункали герпетик стоматитнинг клиник белгилари ва намоён бўлишини балли баҳолашдан фойдаланиш қайталанувчи герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладор аёлларни клиник кўринишларнинг оғирлиги бўйича таққосланадиган 3 гуруҳга бўлиш имконини берди; комплекс даволаш жараёнида гуруҳлараро фарқларни қиёсий баҳолашни амалга ошириш ва олинган натижалардан фарқларнинг ишончлилигини баҳолаш.

Шундай қилиб, даводан олдин, ҳомиладор аёлнинг ҳолатини тавсифловчи ўртача гуруҳ баллари, оғиз шиллик қаватида сурункали қайталанувчи герпетик стоматитнинг маҳаллий кўринишларининг оғирлиги ва табиати 1,40-1,60 баллгача бўлди. Назорат гуруҳларда ГС курсининг умумий авжланиши ўртача гуруҳ баллари мос равишда 1 гуруҳда $1,56 \pm 0,10$; 2 гуруҳда $1,52 \pm 0,10$ ва 3 гуруҳда $1,60 \pm 0,10$ ни ташкил этди. Комплекс даволаш жараёнида барча беморларда сезиларли ($p < 0,01$) клиник яхшиланиш кузатилди, бу умумий интоксикация аломатларини енгиллаштириш ва маҳаллий яллиғланиш белгиларининг камайиши ёки йўқолиши билан намоён бўлди.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот даврида 1-гуруҳда умумий аҳволининг ўртача баллининг пасайиши 98,6% ($p < 0,01$), 2 – да - 63,4% ($p < 0,01$), 3-да 86,11% ($p < 0,01$) га тенг бўлди. Ҳомиладор аёлларнинг 1-гуруҳида ўртача тана ҳарорати кўрсаткичининг пасайиши 16,76 ($p < 0,01$), 2-60.06 ($p < 0,01$) ва 3-гуруҳда 83,80% ($p < 0,01$) ни ташкил қилди. Маҳаллий лимфаденитнинг ўртача баллининг пасайиши мос равишда 63,7% ($p < 0,01$); 78,9% ($p < 0,01$); 92,0% ($p < 0,01$) ни ташкил этди.

Тананинг умумий интоксикацияси аломатлари пасайиши билан бир вақтда, оғиз шиллик қаватининг маҳаллий белгилари ҳам камайди. Ярали сиртларнинг эпителизацияси афт юзасида йирингли ва фибриноз-йирингли бляшка камайиши ёки йўқолишига, шиллик қаватнинг инфилтрацияси ва шишнинг пасайишига ҳамда охир-оқибат афт сонининг камайишига олиб

келди. Оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг маҳаллий яллиғланишининг намоён бўлиш интенсивлигининг юқори даражада пасайиши ҳомиладор аёлларнинг 3 – гуруҳида кузатилган. Шундай қилиб, 1-гуруҳда афт умумий сонининг камайиши 14,28% ни ($p<0,01$), 2-гуруҳда 38,89% ($p<0,01$) ва 3-гуруҳда - 97,27% ташкил этди.

Афтлар некротик ва фибриноз-йирингли бляшка билан тозаланган ва аксарият ҳолларда гиперемик чекланган элементлар бўлади. 1-гуруҳда афт тубининг тахминий балининг пасайиши 31,25% ($p<0,01$), 2-гуруҳда 49,36% ($p<0,01$), 3-гуруҳда 75,0% ($p<0,01$) ни ташкил этди.

Ҳомиладорлик даврининг турли вақтларида ҳомиладор аёлларнинг клиник ва лаборатория тадқиқотларимиз лаблар ҳамда оғиз шиллик қаватида herpes simplex мавжудлигини кўрсатди. Шу билан бирга, герпетик стоматит билан оғриган беморларнинг ҳолатини индексли баҳолаш ҳомиладорлик пайтида ушбу патологиянинг ривожланишини касалликнинг оғирлиги ошиши, оғиз бўшлиғининг гигиеник ҳолатининг ёмонлашиши кўрсатди. Шунини таъкидлаш керакки ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг пайдо бўлиш даражаси ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойликида юқори бўлди.

Тақдим этилган тадқиқот натижаларидан кўриниб турибдики (9-жадвал), герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда анъанавий даволаш усуллари оғиз суюқлигидаги ИЛ-10 даражасининг бироз ошишига олиб келган, комбинирланган даво муолажалари эса оғиз суюқлигидаги ИЛ-10 даражасининг даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 2,2% га ошишига ёрдам берган. Шунга ўхшаш динамика қон зардобидидаги ИЛ-10 кўрсаткичларида қайд этилган, бу ерда унинг даражаси даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан 8% га ошган.

9-жадвал

Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлиги ва қон зардобидидаги интерлейкин -10 таркиби

Кўрсаткич	Соғлом ҳомиладор аёллар n=18	Даводан олдин ва кейин иккинчи уч ойликда ҳомиладор аёллар			
		Анъанавий даво		Комплекс даво	
		Даводан олдин, n=22	Даводан кейин n=22	Даводан олдин, n=36	Даводан олдин, n=36
Оғиз суюқлиги пг/мл	11,36±1,14	3,82±0,31*	4,56±0,43	3,82±0,31*	8,54±0,78
Қон зардобиди, пг/мл	9,93±0,78	6,98±0,25*	7,04±0,57	6,98±0,25*	7,54±0,69
Серулоплазминнинг таркиби қонда мг/дл	29,01±2,11	46,09±3,81*	45,28±4,24	46,09±3,81*	38,67±3,47

Изох: * - назорат гуруҳлари кўрсаткичларига нисбатан $p<0,05$ фарқларининг ишончилиги.

Анъанавий даво муолажаларини қўллаш негизида герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси даражаси 19% га камайди, қизилмия илдизи ёрдамида комплекс терапия эса бу кўрсаткични ўртача 2 баравар камайтиради.

Тўқималарнинг плазминоген фаоллаштирувчисига нисбатан шунга ўхшаш динамика қайд этилди, бунда анъанавий даволаш негизида плазминоген активатор ингибитори фаоллигининг 21% га пасайишини аниқланди. Комплекс даво муолажалари эса плазминоген активатор ингибитори фаоллигини герпетик стоматит билан оғриган беморларда даводан олдинги кўрсаткичларига нисбатан 30 % га камайтиради.

Шуни таъкидлаш керакки, herpes simplex вируси турли акушерлик асоратларининг ривожланишига олиб келади ва бачадон ичи малформациялар хавфини оширади. Ҳомиладорлик даврининг биринчи уч ойликида герпетик стоматитли ҳомиладорларда оғиз суюқлигида ИЛ-2 нинг жуда паст миқдорини аниқланади. Бинобарин, бизнинг тадқиқот натижаларимиз герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойликида оғиз суюқлигидаги ИЛ-10 даражасининг пасайиши билан бирга бўлган муаллифларнинг фикрларига мос келади. Шундай қилиб, биз герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда плазминоген ингибитори ва фаоллаштирувчиси даражасининг кузатилган пасайишини плазмин – плазминоген таркибининг кўпайиши туфайли қоннинг фибринолитик потенциалининг пасайиши деб ҳисоблаймиз.

Шундай қилиб, олинган натижаларни таҳлил қилиш қуйидаги қатор хулосалар чиқаришга имкон берди. Герпетик стоматит билан оғриган аёлларда ҳомиладорликнинг иккинчи уч ойлигида оғиз бўшлиғида яллиғланишга қарши цитокин ИЛ-10 даражасининг пасайиши, реактив-серулоплазмин даражасининг ошиши ва эндотелиал омилларнинг номутаносиблиги, гемостаз тизимининг фибринолитик фаоллиги кузатилади. Герпетик стоматитли ҳомиладор аёлларда замонавий даво стандартларини ишлаб чиқиш учун янги шароит яратадиган бундай “мослаштирилган” стратегияларни амалга ошириш ушбу муаммони чуқурроқ ўрганишга бўлган қизиқишни янада оширади.

ХУЛОСАЛАР

“Ҳомиладор аёлларда герпетик стоматитнинг ўзига хослиги: таъхислаш даволаш ва олдини олиш” мавзусидаги докторлик диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Сурункали қайталама герпетик стоматит бўлган ҳомиладор аёлларда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватининг стоматологик ҳолати (жароҳатланишнинг қатор элементлари-нуқта, пуфакчалар, эрозия, қобиқ ва патологик жараёнлар-спонгиоз, акантолиз, балон дистрофияси, вакуоляр дистрофия) ва клиник кўринишлари (қон кетиш ҳамда милкнинг яллиғланиши) кучайиши кузатилади;

2. Герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларда сўлакда интерлейкин-1 β миқдори соғлом донорлар билан солиштирганда 7,8 марта ($p < 0,001$), ҳомиладор бўлмаган аёллар билан солиштирганда - 7,3 марта ($p < 0,001$) юқори ишончли ошганлиги аниқланди. Бу коллаген синтезини

кучайиши ва остеогенезни тўхтатиш негизда оғиз бўшлиғи шиллиқ қаватида яллиғланиш-деструктив жараёнлар авж олганлигини кўрсатди;

3. Герпетик стоматит аниқланган ҳомиладор аёлларда милкларнинг қизариши, шишиши ва қон кетишининг сабабларидан бири нейтрфиллар, базофиллар ва Т-лимфоцитлар учун кучли хемоатрактант бўлган хемокиннинг фаоллашиши ҳисобланади. Уларда интерлейкин-8 нинг соғлом одамларга нисбатан 2,8 марта фаоллашиши қайд этилди;

4. Герпетик стоматит билан оғриган ҳомиладор аёлларда оғиз суюқлигида кателисидин ЛЛ37 микдори соғлом донорларга нисбатан 2,6 мартага ($p < 0,05$), ҳомиладор аёлларга нисбатан эса 1,7 мартага ($p < 0,05$) сезиларли даражада ошган.) ва а-дефенсин 1-3 га 1,3 марта, улар микробларга қарши пептидлар синфига киради ва Д витамини ва гингивал эпителия хужайраларининг эстрадиоли билан фаоллашади.

5. Гуморал иммунитетда иштирок этадиган цитокинлардан бири интерлейкин-10 ҳисобланади, у тананинг аллергизацияси ва антипаразитик химоя учун жавобгардир. Герпетик стоматит билан касалланган ҳомиладорларда оғиз суюқлигидаги унинг микдорининг 3 мартадан кўпроқ пасайиши кузатилади, бу ҳомиладорлик даврининг иккинчи уч ойликида яққол намоён бўлади;

6. Ҳомиладор аёллардаги герпетик стоматит организмнинг антиоксидант биологик тизимининг таркибий қисмларига ҳам таъсир қилади, улар орасида серулоплазмин ва сийдик кислотаси мавжуд. Уларда соғлом одамларнинг кўрсаткичларига нисбатан қондаги серулоплазмин даражаси 1,9 мартаба ва сийдик кислотаси 1,5 мартаба ошди, бу қоннинг антиоксидант қобилятининг фаоллашишини кўрсатади.

7. Герпетик стоматит билан оғриган ҳомиладор аёлларда қон томир эндотелиал хужайраларининг дисфункцияси, гемостаз тизимининг плазма боғланишининг фаоллашиши, вирусли шикастланиш марказида плазмин тизимининг тарқалиши, қоннинг фибринолитик потенциалининг ошиши туфайли плазмин-плазминоген, агар вирусли инфекция марказида содир бўладиган ҳалокатли жараёнлар бузилган бўлса, қон герпетик стоматит билан бирга бўлиши мумкин;

8. Қизилмия илдизидан фойдаланганда оғиз суюқлиги ва қон зардобидида интерлейкин-10 нинг кузатилган динамикаси хужайра иммунитетини пасайтириш қилишга ва прогестерон синтезини рағбатлантиришга қаратилган бўлиб, бу нафақат ҳомиладорликнинг сақланишига, балки ҳомиладор аёлларда герпетик стоматит ривожланишини енгиллаштиришга ёрдам беради. Ушбу даволаш усули, шунингдек, тўқима плазминоген фаоллаштирувчиси ва плазминоген фаоллаштирувчи ингибитори даражасини пасайтиришга, регенерация жараёнини кучайтиришга ҳамда оғиз мукозасида ҳалокатли жараёнларни камайтиришга ёрдам берди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПРИ НАУЧНОМ СОВЕТЕ
DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ
СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ЮЛДАШЕВА НАСИБА АЛИШЕРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
БЕРЕМЕННЫХ С ГЕРПЕТИЧЕСКИМ СТОМАТИТОМ:
ДИАГНОСТИКА ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

**14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика
14.00.21 – Стоматология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИЯ ДОКТОРА НАУК (DSc)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2024

Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.2.DSc/Tib809.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном стоматологическом институте. Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net).

Научный консультант:

Хаджиметов Абдугафур Ахадович
доктор биологических наук, профессор

Усманова Шоира Равшанбековна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ишигов Ибрагим Агаевич
доктор медицинских наук, профессор
(Республики Казахстан)

Усманова Дурдона Джурабоевна
доктор медицинских наук, доцент

Саидов Акбар Ахадович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в «_____» часов на заседании разового совета на основе Научного совета DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2.Тел./Факс: (+99878) 150-78-25); e-mail: info@tma.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована №_____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2.Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 г.

(реестр протокола рассылки № _____ от « ____ » _____ 2024 г.)

А.Г.Гадаев

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

Учёный секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Н. Арипов

Председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертация доктора наук ((DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертация. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой распространённости рецидивирующего герпетического стоматита (ГС), который встречается с частотой от 35,0 до 60,0%. По данным ВОЗ, причинами рецидивирующего герпетического стоматита являются, изменения микро климата, нарушения функции пищеварительной системы, а также другие факторы, приводящие к развитию заболевания. Что создает значительные трудности в постановке своевременного диагноза и лечение обуславливая низкую его эффективность⁴. В тоже время следует отметить что этиология этого заболевания до конца не изучена.

Во время беременности между организмами матери и будущего ребенка возникают сложнейшие взаимоотношения, лежащие в основе формирования единой функциональной системы мать-плацента-плод. К концу I триместра плацента начинает продуцировать большое количество гормонов белковой и стероидной природы, усиление продукции гормонов во время беременности влияет, в том числе, и на зубочелюстную систему, где также наблюдаются изменения.

В нашей стране выполняются широкомасштабные программные исследования по ранней диагностике заболеваний а также снижению частоты их осложнений среди населения. В годы независимости сфера здравоохранения в нашей стране претерпела коренные изменения. Актуальной проблемой медицины является ранняя диагностика заболеваний, а также снижение частоты их осложнений. Для этого необходимо выполнение широкомасштабных программных исследований по изучению патогенеза с внедрением в практическую деятельность методов ранней диагностики и разработкой современных методов лечения рецидивирующего герпетического стоматита, что позволит достичь уменьшения частоты осложнений и продлить сроки ремиссии данного заболевания. В настоящее время, согласно «Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере⁵.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указом Президента Республики Узбекистан «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» № УП-4947 от 7 февраля 2017 года, Постановлениями Президента Республики Узбекистан «О мерах по дальнейшему углублению реформирования системы здравоохранения» и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы»,

⁴ Guallar IB, Soriano YJ, Lozano AC. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. 2014

⁵ Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № 5590 “О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения”

Распоряжение Президента Республики Узбекистан “Об организации критического изучения и подготовки предложений по кардинальному совершенствованию системы здравоохранения” № 5274 от 10 мая 2018 года, Указом Президента Республики Узбекистан «Коренное совершенствование поддержки женщин и укрепление деятельности института семьи» УП-5325 от 2 февраля 2018 года, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Обзор международных научных исследований по теме диссертация⁶.

Для изучения достижений в области лечения и профилактики стоматологических заболеваний у беременных на международном уровне были изучены доступные публикации из ведущих авторитетных журналов наиболее известных ученых разных стран мира. Были проанализированы результаты исследований по теме исследования из следующих журналов: European Journal Of Pediatric Dentistry, American Journal Of Dentistry, J Dent Child (USA), Caries Res, Int Dent J, Journal Canada Dental Association, Community Dental Health (Swedish region), British Dental Journal, BMC Oral Health (Англия), American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedist, International Journal Of Paediatric Dentistry, The Journal Of Evidence-Based Dental Practice, Российской Федерации, Республики Беларусь, Республики Казахстан и др.

В мире на основании данных, представляющих интерес в лечении, профилактике и прогнозировании стоматологических заболеваний у беременных получен ряд научных результатов: разработана и внедрена на групповом уровне программа сочетания комплексов разной степени сложности, с использованием современных лечебно-профилактических средств, стоматологического просвещения, контролируемой гигиены полости рта и оперативно-восстановительного лечения зубов в период «биохимической» незрелости эмали и формирования корней, обосновано влияние микрофлоры полости рта на развитие кариеса; определены основные факторы, влияющие на стоматологическую заболеваемость в детском возрасте (University of Washington, США).

В мире проводятся исследования по ряду приоритетных направлений для повышения результативности прогнозирования, лечения и профилактики стоматологической заболеваемости у беременных: обосновывание социальных и гигиенических факторов влияющих на общую стоматологическую заболеваемость в гестационном периоде; доказывание

⁶ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov, cyberleninka.ru, www.charite.de, www.ualberta.ca, www.ox.ac.uk, www.uvsq.fr, www.idipaz.es, www.uth.gr, www.uva.nl, www.unl.pt, www.english.ahmu.edu.cn, www.gbiomed.kuleuven.be, www.international.unimore.it, www.cu.edu.eg, www.qut.edu.au, www.sechenov.ru.

влияния состава ротовой жидкости и влияющих на них факторов; обоснование комплексного положительного влияния на биохимические и микробиологические показатели состава слюны беременных; снижение минерализации зубной эмали, изменение кислотности ротовой жидкости, совершенствование лечебно-профилактических мер направленных на снижение факторов влияющих функции слюны.

Степень изученности проблемы. Во время беременности между организмами матери и будущего ребенка возникают сложнейшие взаимоотношения, лежащие в основе формирования единой функциональной системы мать-плацента-плод [Катрева И.П. 2018, Lee R, Nair M. 2017, Laura E Riley, 2024]. К концу I триместра плацента начинает продуцировать большое количество гормонов белковой и стероидной природы [Борисова Э.Г. 2018, Н.В. Леонтьева, 2022]. Усиление продукции гормонов во время беременности влияет, в том числе, и на зубочелюстную систему, изменения в которой наблюдаются со стороны пародонта ([Довжикова И.В, 2016, Wafaa Ali Belail Hammad, Justin C. Konje, 2021].

В настоящее время наблюдается увеличение частоты герпетической инфекции в структуре инфекций, передающихся половым путем. Наиболее часто инфицированию вирусом простого герпеса подвергаются женщины репродуктивного возраста, что делает проблему внутриутробной вертикальной передачи плоду и инфицирования новорожденных актуальной. Также установлено, что вирус простого герпеса приводит к развитию различных акушерских осложнений и увеличивает риск формирования внутриутробных пороков развития. Вирус простого герпеса проникает в организм человека через слизистые оболочки или участки поврежденной кожи, в которых происходит его первичная репликация в клетках эпидермиса и собственно кожи, приводя к поражению различных органов и систем. Эфферентное распространение вирусов к коже по периферическим чувствительным нервам позволяет объяснить факт обширного вовлечения новых поверхностей и высокую частоту новых высыпаний, находящихся на значительном удалении от участка первичной локализации везикул. При этом, образуется своеобразный порочный круг, где первичным может быть каждый из основных компонентов этиопатогенеза. Определение зависимости тяжести течения герпетического стоматита от количества выделяемого вируса (количество нитей ДНК в 1 мл слюны) позволит нам выявить длительность заболевания и определить сроки лечения [Trombetta CM, Viviani S, Montomoli E 2021].

Герпес-вирусы 1 и 2 серотипа являются ДНК-содержащими, принадлежат к подсемейству Alpha herpesvirinae семейства Herpes viridae. HSV 1 обнаруживается преимущественно в ганглиях n. trigeminus, вызывая орофасциальные поражения. HSV 1 могут являться причиной инфекционно-воспалительного процесса в ротовой области. Наиболее опасной в период гестации является первичная HSV-инфекция, которая приводит к более

серьезным осложнениям у беременных женщин по сравнению с небеременными. В частности, повышается частота развития острого гингивостоматита. В результате у пациенток могут обнаруживаться диссеминированное поражение кожи, поражение внутренних органов (гепатит, энцефалит, менингит, тромбоцитопения, лейкопения и коагулопатия). У беременных женщин в III триместре с первичным инфицированием слизистых оболочек повышается риск не только передачи ВПГ ребенку при вагинальных родах, но и развития распространенных форм герпетической инфекции. Диагностика герпес-вирусной инфекции у беременных осложнена ввиду возможного наличия только системных проявлений, невыраженных локальных симптомов или полного отсутствия клинических проявлений. Кроме того, между периодами обострения существуют бессимптомные периоды с продолжающимся вирус выделением. Инфекция HSV может быть идентифицирована непосредственно при обнаружении вируса (содержимое везикул, мазки-отпечатки, ПЦР) или при анализе специфических сывороточных антител к вирусу. При монотерапии местными средствами отмечается нарастание частоты обострений простого герпеса. Собственно, это и послужило поводом для отказа от практики лечения исключительно наружными средствами, что в настоящий момент общепризнано и документально закреплено. Эффективность терапии простого герпеса зависит как от эффективности используемых специфических противовирусных препаратов, так и от конечного иммунокорректирующего эффекта, что с одной стороны, вызвало необходимость исследования иммунного статуса пациентов, страдающих данным заболеванием, с другой - разработку различных схем комбинированного лечения с использованием различных специфических противовирусных препаратов и иммуномодуляторов. Представляется актуальным изучить у беременных женщин состояние некоторых звеньев иммунной системы во время рецидива простого герпеса, проанализировать клинические и лабораторные эффекты моно- и комбинированной терапии с использованием местного противовирусного препарата в сочетании с иммуномодулятором [Kassa D, Gebremichael G, Tilahun T. 2019].

Связь темы диссертация с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, при котором выполнена Диссертация. Диссертационная работа выполнена в рамках плана научно-исследовательских работ Ташкентского государственного стоматологического институт за №01040025 «Разработка, совершенствование и внедрение новых эффективных методов профилактики, лечения заболеваний полости рта и челюстно-лицевой области».

Цель исследования: повысить и оценить эффективность лечения герпетического стоматита у беременных женщин с включением комплекса этиопатогенетических терапевтических мероприятий на основе изучения иммунного, цитокинового и антимикробного статуса крови и слюны.

Задачи исследования:

изучить особенности состояния полости рта при герпетическом стоматите в различные сроки беременности и в процессе лечения и определить распространенность герпетического стоматита в структуре заболеваний слизистой оболочки полости рта;

проанализировать особенности локального и системного цитокинового профиля, гуморального иммунитета и антимикробных пептидов ротовой жидкости у женщин в различные сроки физиологически протекающей беременности;

изучить изменение уровня цитокинов в периферической крови и слюны у беременных в различные сроки гестации с герпетическим стоматитом и определить прогностическое значение представленного параметра в прогнозировании лечения;

провести сравнительную оценку показателей местного и системного иммунитета в различные сроки физиологически протекающей беременности с герпетическим стоматитом;

изучить значение антимикробных пептидов слюны у беременных с герпетическим стоматитом и определить прогностическое значение представленного параметра в прогнозировании лечения;

оценить влияние санации, профессиональной и рациональной гигиены полости рта на эффективность комплексного этиопатогенетического лечения;

на основе мониторинга комплекса клинико-иммунологических маркеров воспаления у беременных женщин с герпетическим стоматитом, провести сравнительный анализ эффективности программ иммуноориентированной противовирусной терапии при герпетической инфекции у беременных в различные периоды гестации.

Объект исследования выбрано 176 беременных в возрасте от 18 до 45 лет, в I триместре – 40, II триместре – 50, III триместре - 86.

Предмет исследования: СОПР, постоянные зубы, средства гигиены и ротовая жидкость для определения стоматологических, биохимических и микробиологических показателей.

Методы исследования. Для выполнения поставленной цели и решения задач использовали следующие методы: клинические, микробиологические, клинико-лабораторные, клинико-функциональные.

Научная новизна заключается в следующем:

впервые проведен комплексный мониторинг системного и локального содержания цитокинов, показателей гуморального иммунитета и антимикробных пептидов в слюне и в крови, сравнительный анализ особенностей иммунного ответа у женщин с физиологически протекающей беременностью и при герпетической стоматите.

оценена динамическая оценка содержания цитокинов интерлейкин-1, 6, 8, 10, ИФН-у, ФНО-а, факторов гуморального иммунитета, антимикробных пептидов в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с герпетическим

стоматитом и будут установлены особенности иммунной системы слизистой оболочки полости рта.

впервые на основе изучения патогенетических иммунных механизмов развития герпетического стоматита у беременных в различные сроки гестации, определены особенности иммунного ответа.

на основе комплексного исследования обоснованы рациональность включения различных программ иммуноориентированной противовирусной терапии в схемы лечения в различные периоды гестации в связи с выявленными изменениями иммунной защиты, определяющими тяжесть течения болезни и риск развития патологии беременности и плода.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

В ходе проведенных исследований, была разработана алгоритм клинико-иммунологического обследования беременных женщин в различные сроки гестации с герпетическим стоматитом, что позволит улучшить качество ведения беременной женщины с герпетическим стоматитом и профилактику активации герпетической инфекции во время беременности.

Проведено комплексное этиопатогенетическое лечение герпетического стоматита у беременных женщин, что позволит улучшить их качество жизни, за счет нивелирования в кратчайшие сроки общих и местных клинических проявлений, сокращения сроков эпителизации и восстановления показателей общего и местного иммунитета.

Достоверность научных результатов обосновывается правильностью применённого в работе теоретического подхода, методов, точностью произведённых проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями; заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы состоит в том, что выявлены общие патогенетические факторы в развитии и течение герпетического стоматита у беременных. Раскрыты особенности патогенеза герпетического стоматита у беременных, выявленные нарушения в стоматологическом и метаболическом статусе у обследуемых лиц позволяют разработать пути профилактики различных осложнений.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке и внедрении в практическое здравоохранение и рекомендации усовершенствованного комплексного метода диагностики, лечения и профилактики клинико-биохимических нарушений, выявленных у беременных, ранней сравнительной диагностики с применением биохимических маркеров, а также лечения и профилактики герпетического стоматита в различные сроки гестации.

Внедрение результатов исследования. Специфика герпетического стоматита у беременных: на основании полученных научных результатов по диагностике, лечению и профилактике:

первая научная новизна: впервые сравнительно проанализированы особенности иммунного ответа у беременных с герпетическим стоматитом, системный и местный цитокиновый состав, гуморальный иммунитет в слюне и крови, предложения по комплексному контролю показателей антимикробных пептидов Ташкентский государственный стоматологический гос. Координационный экспертный совет института «Диагностическое значение показателей слюны в оценке эндотелиальной дисфункции у беременных», утвержденный №04-р/62 от 9 августа 2023 г. и «Метод распознавания индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных», утвержденный №04-р/63 от 9 августа 2023 г. встроено в содержание рекомендаций. Данное предложение для родильного комплекса №9 Учтепинского района города Ташкента. №4 от 15.09.2023 и введено в практику Общества с ограниченной ответственностью «Basis-Med» (медико-диагностический центр «U Clinic») приказом №1 от 16.09.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве) 20 июня 2024 г.). *Социальная эффективность:* объясняется сравнительным анализом особенностей иммунного ответа у беременных, состава системных и местных цитокинов, гуморального иммунитета в слюне и крови, а также комплексным контролем показателей антимикробных пептидов, что позволило раннее выявление герпетического стоматита, предупреждение обострения заболевания и осложнений. *Экономическая эффективность:* раннее выявление и лечение нарушений местного и системного иммунитета у беременных с герпетическим стоматитом привело к снижению развития и осложнений заболевания. Своевременная диагностика и лечение позволили сэкономить в среднем 2 000 000 сумов на одного пациента. *Вывод:* По результатам исследований раннее выявление системного и местного цитокинового состава, гуморального иммунитета в слюне и крови, антимикробных пептидов у больных герпетическим стоматитом позволяет предотвратить обострение заболевания и наблюдаемые осложнения, а также снизить стоимость лечения в среднем 2 000 000 сумов на одного пациента позволили сэкономить.

вторая научная новизна: содержание интерлейкинов-1, 6, 8, 10, γ -гамма-интерферона, цитокинов α -фактора некроза опухоли, гуморальных иммунных факторов, антимикробных пептидов в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с диагнозом герпетический стоматит впервые оценена в динамическом, а оральном режиме. Предложения по оценке свойств иммунной системы слизистой оболочки утверждены Координационным экспертным советом Ташкентского государственного стоматологического института 9 августа 2023 года №04-р/62 «Диагностический Значение показателей слюны в оценке эндотелиальной дисфункции у беременных» и от 9 августа 2023 г. №04-р/63 утвержден «Способ распознавания

индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных». Данное предложение для родильного комплекса №9 Учтепинского района города Ташкента. №4 от 15.09.2023 и введено в практику Общества с ограниченной ответственностью «Basis-Med» (медико-диагностический центр «U Clinic») приказом №1 от 16.09.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве) 20 июня 2024 г.). *Социальная эффективность* : динамическая оценка интерлейкинов-1, 6, 8, 10, гамма-интерферона, цитокинов α-фактора некроза опухоли, гуморальных иммунных факторов, антимикробных пептидов в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с диагнозом герпетический стоматит, правильный подбор лечения стратегии и объясняется тем, что это позволило повысить ее эффективность. *Экономическая эффективность* : динамическая оценка состава интерлейкинов-1, 6, 8, 10, гамма-интерферона, цитокинов α-фактора некроза опухоли, гуморальных иммунных факторов, антимикробных пептидов в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с диагнозом герпетический стоматит и На его основе и своевременное эффективное лечение предупреждают обострение основного заболевания и уменьшают осложнения. Применение данного метода на практике позволило сократить дополнительные расходы на обследование и диагностику беременных до 1 260 000 сумов. *Вывод*: динамическая оценка содержания интерлейкинов-1, 6, 8, 10, гамма-интерферона, цитокинов α-фактора некроза опухоли, гуморальных иммунных факторов, антимикробных пептидов и иммунной защиты слизистой оболочки полости рта в сыворотке крови и ротовой жидкости беременных с диагнозом герпетический стоматит. Изучение особенностей системы позволило сократить расходы на каждого пациента до 1 260 000 сум.

третья научная новизна: впервые в разные сроки беременности внесены предложения по выявлению особенностей иммунной реакции на основе изучения патогенетических иммунных механизмов развития у них герпетического стоматита, диагностической значимости показателей слюны. в оценке» и «Метод распознавания индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных», утвержденный №04-р/63 от 9 августа. Данное предложение для родильного комплекса №9 Учтепинского района города Ташкента. №4 от 15.09.2023 и введено в практику Общества с ограниченной ответственностью «Basis-Med» (медико-диагностический центр «U Clinic») приказом №1 от 16.09.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве) 20 июня 2024 г.). *Социальная эффективность*: на основе изучения патогенетических иммунных механизмов развития герпетического стоматита у беременных в разные сроки беременности удалось определить особенности иммунной реакции, предотвратить осложнения и выбрать правильную стратегию лечения. *Экономическая эффективность* : на основе изучения патогенетических иммунных механизмов развития герпетического стоматита у беременных в разные сроки беременности можно определить особенности иммунной реакции, а своевременное эффективное

лечение позволит предотвратить обострение заболевания. Это позволило сэкономить в среднем по 1 миллиону 460 тысячам сумов на каждую беременную женщину. *Вывод:* по результатам исследования на основе изучения патогенетических иммунных механизмов развития герпетического стоматита у беременных в разные сроки беременности можно определить особенности иммунной реакции, предотвратить осложнения и выбрать правильную стратегию лечения.

четвертая научная новизна: на основе комплексного исследования в стандарты лечения включены различные программы противовирусной терапии при беременности и предложения по выявлению их риска в течении заболевания, развития беременности и патологии плода. Координационно-экспертный совет Ташкентского государственного стоматологического института от 9 августа 2023 года 04-р/62- «Диагностическое значение показателей слюны в оценке эндотелиальной дисфункции у беременных» утвержден под номером «Метод распознавания индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» утвержден номером 04/63 9 августа. Данное предложение для родильного комплекса №9 Учтепинского района города Ташкента. №4 от 15.09.2023 и введено в практику Общества с ограниченной ответственностью «Basis-Med» (медико-диагностический центр «U Clinic») приказом №1 от 16.09.2023 (заключение Научно-технического совета при Минздраве) 20 июня 2024 г.). *Социальная эффективность* различных программ противовирусной терапии у женщин с герпетическим стоматитом в разные сроки беременности включена в стандарты лечения, а их риск в течении заболевания, беременности и развития патологии плода, наоборот, определен. Использование корня солодки в лечебных процедурах позволило предотвратить осложнения, наблюдаемые у плода. *Экономическая эффективность* : использование корня солодки вместо противовирусных препаратов в процедурах лечения женщин с герпетическим стоматитом в разные сроки беременности позволяет предотвратить осложнения, наблюдаемые у плода, и экономит ненужные затраты. Это позволило сэкономить в среднем 750 тысяч сумов на одного пациента. *Вывод:* по результатам исследований применение корня солодки, а не противовирусных препаратов, при лечении герпетического стоматита у беременных предотвращает развитие патологий у плода. Это также позволило им сэкономить в среднем 750 тысяч сумов на одного пациента за счет сокращения количества обращений к врачам и стоимости лечения.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 3 международных и 4 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертация опубликовано 26 научных работ, из них 17 научных статьи, в том числе 12 – в республиканских и 5 – в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных

научных результатов докторских диссертаций.

Структура и объём диссертация. Диссертация изложена на 180 страницах, состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИЯ

Во введении обоснована актуальность и востребованность проведенного исследования, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приведены сведения по о Все пациенты с герпесвирусной инфекцией (группа основная и группа сравнения) были так же распределены на подгруппы по степени тяжести заболевания (лёгкая, средняя, тяжёлая).

В 1 главе диссертация **«Этиопатогенетические и клинические особенности течения герпетического стоматита у беременных женщин»** приведены результаты детального анализа данных литературы. Проанализированы научные достижения отечественных и мировых исследователей в области стоматологии. Распространенность, формы и симптоматика герпеса и герпетического стоматита, обзор литературы посвящен современным методам диагностики и лечения этих заболеваний, выявлены неизученные проблемы

Во 2 главе диссертация **«Материалы и методы исследований»** приведены критерии включения и не включения пациентов в исследование, дана характеристика обследованных пациентов. Были обследованы 176 женщин с герпесвирусной инфекцией и 60 - не имеющие в анамнезе герпесвирусные заболевания, которые вошли в группу контроля. В исследование включались люди в возрасте от 21-35 лет. Средний возраст обследуемых составил $25,7 \pm 0,9$ лет. Описаны клинические стоматологические методы обследования, субъективные критерии стоматологического статуса. В периоде развития болезни выделялись две фазы: катаральная и фаза высыпания элементов поражения.

Во время обследования проводилась индексная оценка гигиены рта с применением индекса Грин-Вермиллиона (1964), индекс КПУз, кровоточивость определяли с использованием ИК (ВОЗ, 1977), пародонтальный индекс PI (ПИ) (Russell A.L., 1956).

Для выявления травмирующих и предрасполагающих к обострению герпетической инфекции факторов в полости рта определялось наличие острых краев разрушенных зубов, некачественных пломб, некачественных ортопедических конструкций, зубного камня, аномалий положения зубов, выраженной подвижности зубов, травмирующих слизистую оболочку рта.

Для идентификации вируса простого герпеса были использован метод ПЦР-диагностики.

У всех беременных во все сроки гестации (I- триместр (8-12 нед.), II-триместр (16-24 нед.) и III-триместр (27-38 нед.) гестационного периода собирали ротовую жидкость с использованием методик Н.А.Терёхиной, Ю.А.Петровича и соав. (2010).

Содержание, а-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости определяли с помощью иммуноферментного анализа. При этом использовали набор реагентов для определения альфа-дефензина 1-3 (НВТ, Нидерланды). Контролем служил HNP-1 (human neutropil peptide-1).

После клинического обследования составляли план лечения для каждой беременной индивидуально, учитывая не только местный статус, но и характер лечения, и длительность герпетического стоматита. Обучали навыкам индивидуальной гигиены, число посещений составило 4 с интервалом 2-3 дня. Контроль гигиены полости рта проводили в динамике через 2, 7, 14 дней.

Для контроля качества чистки зубов использовали раствор фуксина или эритрозина для полоскания. Обращали внимание на гигиенические навыки беременной по уходу за полостью рта: когда, сколько раз в день чистит зубы, какие пасты использует, как часто их меняет.

Рекомендовали «Стандартный метод чистки зубов» (Пахомов Р.Н., 1982). Рекомендации по гигиеническому уходу за полостью рта включали выбор средств гигиены: зубной щетки, в стадии обострения воспалительного процесса рекомендовали использование мягкой зубной щетки с величиной рабочей части не более 25 мм; в период ремиссии - с щетиной средней жесткости или более жесткой в случае тенденции к обильному образованию зубных отложений; зубной пасты: лечебно-профилактические зубные пасты «Пародонтол», «Sensodyne», «Blend a med» (Compled), «Colgate» (Total), «Lacalut» (Aktiv). Для закрепления достигнутого эффекта в период между курсами лечения мы рекомендовали использовать дополнительные средства гигиены полости рта: ополаскиватели, ирригаторы, зубочистки, флоссы, ёршики, межзубные стимуляторы, жевательные резинки. После этого мы проводили профессиональную гигиену, которая включала снятие мягких и твердых над- и поддесневых зубных отложений. Удаление зубных отложений проводили под инфльтрационной или проводниковой анестезией по квадрантам, обычно в 2 или 4 посещения. Сначала удаляли зубные отложения ультразвуковым методом, далее для удаления твердой субстанции с различных поверхностей корней использовали кюреты 1 рейси с последующим шлифованием и полированием поверхностей зубов и пломб с использованием следующих абразивных паст: «Detartrine» (Septodont), «Protekt» (Butler). По показаниям проводили кюретаж пародонтальных карманов (ПК) (после проведения кюретажа накладывали лечебную повязку из готовых паст «Сентопак» или «Вовонак» на 2-4 часа), избирательное

пришлифовывание зубов, с последующей обработкой зубов фторид-содержащим лаком, дессенситайзерами, флюокалом.

После купирования явлений острого воспаления беременные были разделены на 2 группы:

группа сравнения (n=30) состояла из беременных, которым для достижения ремиссии достаточно обучения правилам индивидуальной гигиены, проведения профессиональной гигиены, и традиционный метод лечения;

основная группа (n=76) состояла из беременных, которым для достижения ремиссии мы проводили дополнительно медикаментозное лечение.

Данный контингент основной группы разделили на 2 подгруппы:

1 основная подгруппа (n=30) включала женщин, которым помимо обучения методам индивидуальной гигиены, проведения профессиональной гигиены, традиционный метод лечения, назначали фаргалс;

2 основная подгруппа (n=30) состояла из женщин, которым помимо обучения методам индивидуальной гигиены, проведения профессиональной гигиены, помимо традиционного метода лечения назначали солодки с фаргалс способствовало снижению тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена что способствует усилению процесса регенерации и уменьшению деструктивных процессов в слизистой полости рта. в виде аппликаций на десневой край под защитно-фиксирующую повязку.

Стандартные курсы составили 10 дней.

Статистическая обработка полученных результатов проведена методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента в пределах достоверности 95% ($p < 0,05$).

В главе 3 «Показатели поражаемости беременных герпетическим стоматитом» приведен анализ клинических проявлений у беременных с герпетическим стоматитом, оценка субъективного состояния пациентов с герпесвирусной инфекцией до лечения.

В результате проведенных исследований установлено, что беременных женщин всех возрастных групп частота встречаемости ГС составляет $12,65 \pm 4,16\%$, что в 2,62 раза превышает частоту обнаружения ГС у небеременных женщин составляющую $4,89 \pm 0,4\%$ ($P < 0,01$).

Установлено влияние срока беременности на частоту встречаемости ГС: максимальная частота обнаружения ГС у беременных установлена во II триместре - $18,02 \pm 2,28\%$; минимальная частота встречаемости ГС регистрируется в I триместре беременности - $8,21 \pm 1,68\%$; в III триместре частота встречаемости ГС несколько снижается и составляет $12,11 \pm 1,92\%$. Во все изученные сроки частота ГС у беременных с высокой степенью достоверности (на 167,89-368,5%) превышает частоту ГС небеременных.

С целью выявления влияния количества беременностей на частоту ГС,

проанализирована частота ГС у перво и повторнобеременных женщин. Установлено, что у первобеременных частота ГС в 2,04 раза выше чем у небеременных; а у повторнобеременных - в 3,24 раза. При этом поражаемость ГС выше у повторнобеременных.

Частота ГС у повторнобеременных женщин - $15,85 \pm 1,80\%$, что достоверно превышает таковую у первобеременных - $10,00 \pm 1,45\%$ ($P < 0,05$). При этом, частота встречаемости ГС в I триместре у повторнобеременных превышает таковую у первобеременных в 2,27 раза; во II - в 1,43 раза; а в III - в 1,51 раза.

Не установлено влияние возраста на частоту ГС беременных. Частота ГС у первобеременных во все изученные возрастные периоды на $65,02-88,42\%$ превышает таковую небеременных; аналогичное превышение распространенности ГС у повторнобеременных составляет уже $147,96-243,73\%$. Результаты опроса выявили влияние беременности не только на частоту заболевания, но и рецидивы ГС (таблица 1).

Таблица 1

Беременность на причины возникновения и рецидивы герпетического стоматита

Диагноз.	Тримес тр	Кол-во опрошен ных.	Заболела впервые.	В первые заболела во время беременности.		Рецидивы ГС.		
				1 ая беремен ность.	2 ая беремен ность.	Болела в 1-ом тримес тре.	Болела во II-ом тримес тре.	
Неберем енные		28	8					
		100,0	28,54					
Первобере менные	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	
	Повтор ноберемен 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	

Примечание: в числителе - абсолютное число пациенток, в знаменателе - % заболевших ГС.

Среди небеременных женщин лишь 2,57% опрошенных заболело впервые, среди первобеременных число - женщин связывающих ГС с беременностью составляет 55,81%; среди повторно беременных связывали появление ГС с беременностью уже - 62% опрошенных, в том числе с первой беременностью - 61,53%; а первые заболело ГС во время повторной беременности - 23,08%» женщин.

Таким образом, наличие ГС во время первой беременности многократно увеличивает риск его проявления во время последующих беременностей: риск заболевания ГС у первобеременных выше беременных женщин в 1,96 раза; а у повторнобеременных - в 2,96 раза.

Анализ особенностей клинического течения ГС у беременных позволил установить, что поражаемость средней и тяжелой степени течения ГС выше у беременных, а легкой - у небеременных женщин (рис.1).

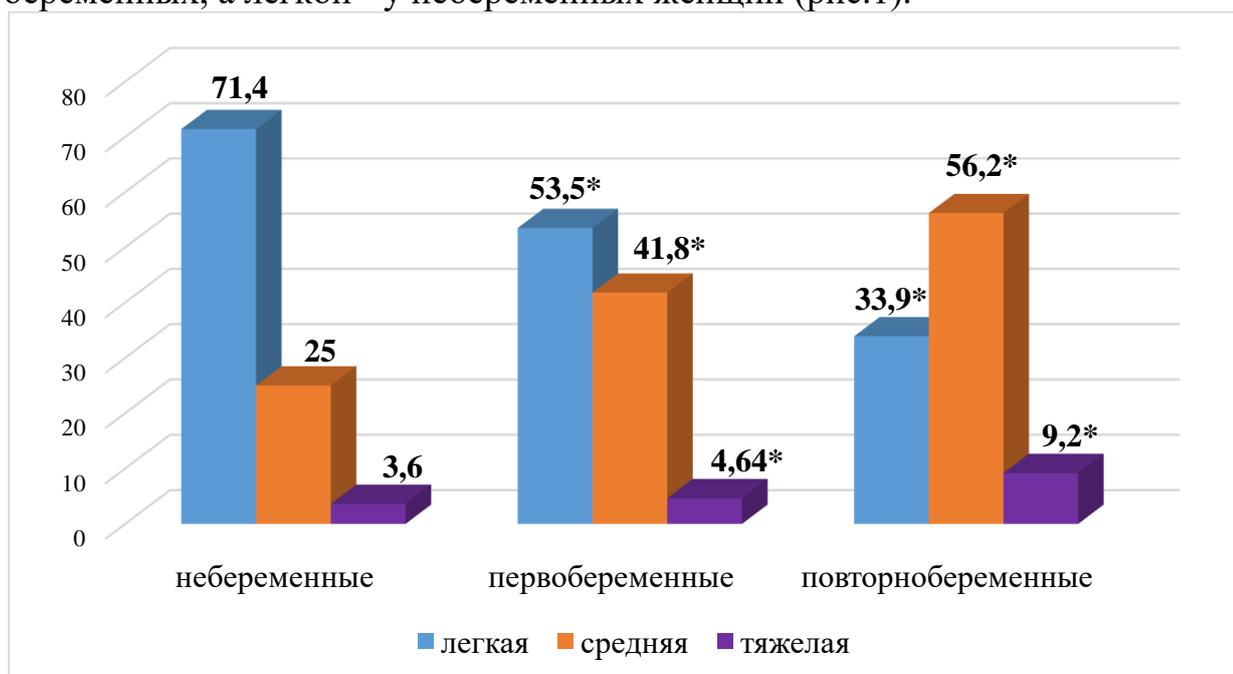


Рис.1. Клиническое течение герпетического стоматита у беременных женщин.

Примечание: *достоверность различий по сравнению с небеременными – $p < 0,05$.

Так, средняя тяжесть ГС встречалась у $50,93 \pm 4,81\%$ беременных и $25,0 \pm 8,18\%$ небеременных ($P < 0,05$); а тяжелая - у $7,40 \pm 2,51\%$ и $3,57 \pm 3,50\%$ соответственно. Одновременно легкая степень ГС обнаружена у $71,43 \pm 8,54\%$ небеременных и $41,67 \pm 7,37\%$ ($P < 0,05$) беременных.

С увеличением количества родов увеличивается тяжесть течения ГС. Так, частота тяжелой формы ГС у первобеременных женщин равна $4,64 \pm 3,2\%$; у повторнобеременных - $9,23 \pm 3,59\%$ ($P < 0,05$); соответствующее соотношение для средней степени ГС составило $41,86 \pm 7,52\%$ и $59,92 \pm 6,61\%$ ($P > 0,05$); а для легкой степени $53,49 \pm 7,6\%$ и $33,85 \pm 5,87\%$ ($P < 0,05$) соответственно.

Таким образом, независимо от количества беременностей поражаемость средней и тяжелой формы ГС выше у беременных по сравнению с небеременными, а у повторнобеременных выше первобеременных.

Анализ клинических форм проявления ГС в зависимости от триместра

беременности показал, что максимальная частота встречаемости ГС средней и тяжелой степени приходится на II триместр - $0,91 \pm 6,12\%$ и $75,0 \pm 15,31\%$ соответственно. Тенденция наиболее высокой встречаемости ГС тяжелой и средней степени во II триместре прослеживается одинаково часто у перво и повторнобеременных.

Тенденция к увеличению или роста встречаемости ГС тяжелой и средней степени во II триместре прослеживается одинаково часто у перво и повторнобеременных.

Таким образом, беременность оказывает существенное негативное влияние на рост поражаемости, тяжесть клинического течения и частоту рецидивов ГС. Степень выраженности указанных изменений увеличивается с количеством родов. Максимум клинических проявлений приходится на II триместр беременности.

Четвертая глава диссертация «**Результаты ПЦР и микробиологического метода исследования беременных женщин герпетическим стоматитом**» посвящена результатам микробиологического и иммуноферментного анализа беременных.

При помощи бактериологического метода исследования в ротовой жидкости контрольной группы определялись микроорганизмы, относящиеся к резидентной флоре здоровой полости рта. Это стрептококки (*Str.salivarius*, *Str.sanguis*) и лактобактерии, присутствие которых в фенотипе является определяющим, такой ценотип по определению D.Danco является наиболее физиологичным и относится к нормоценозу первого порядка. Появление в микробиоценозе *Str.mitis* и изменение пропорций между основными показателями генотипа характеризует нормоценоз второго порядка; присутствие в генотипе здоровых лиц условно-патогенных и патогенных видов (*Str.mutans*), стафилококков грибов *Candida* относятся к нормоценозу третьего порядка, расцениваемому как дисбиотическая реакция.

Видовое разнообразие микрофлоры контрольной группы позволило расценивать микроэкологическую ситуацию ротовой полости, как нормоценоз 1, 2 и 3 порядков.

Необходимо отметить, что уже в I триместр беременности даже у женщин с клинически здоровым пародонтом отмечаются нарушения микроэкологии полости рта, проявляющиеся в снижении титров лактобактерий, *Str.salivarius*, *Str. Mitis*, повышением титров *Str.mutans*, *Str.mitis*, а титров условно-патогенных и патогенных микроорганизмов. Необходимо отметить, что с увеличением срока беременности выявленные дисбиотические нарушения прогрессируют.

Так, в I триместре беременности снижение концентрации лактобактерий относительно контроля составило $6,78\%$ ($P > 0,05$); во II триместре - $11,02\%$ ($P > 0,05$) и в III триместре - $15,25\%$ ($P < 0,05$); после родов - на $10,17\%$ ($P > 0,05$); соответствующая динамика стрептококка саливариус и сангус была равна $5,96\%$ ($P > 0,05$) и $1,02\%$ ($P > 0,05$); $10,10\%$ ($P > 0,05$) и $7,65\%$ ($P > 0,05$); $14,0\%$

($P>0,05$) и 12,21% ($P<0,05$); а в послеродовом периоде - 11,01% ($P>0,05$) и 5,36% ($P<0,05$).

Одновременно в ротовой жидкости беременных женщин прогрессивно увеличивались концентрации *Str.mitis*, характеризующих нормоценоз 2 порядка, а также условно-патогенных и патогенных видов (*Str.mutans*, грибы рода кандиды, стафилококки), относящиеся к нормоценозу 3 порядка, появление протеев и эшерихий расценивалось как дисбактериоз.

Так, у беременных сравнительной группы титр стрептококка митис увеличивался в течение беременности на 3,0% ($P>0,05$); 7,3% ($P>0,05$) и 12,02% ($P>0,05$); оставаясь на 3,4% ($P>0,05$) выше значений контроля и в раннем послеродовом периоде; соответствующая динамика стрептококка мутанс была более выражена и составила соответственно 4,98% ($P>0,05$); 15,38% ($P<0,05$); 32,13% ($P<0,05$) и 16,30% ($P<0,05$); соответствующее увеличение титров условно-патогенных видов стафилококка эпидермального и грибов рода кандиды составили: 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 кандиды: 6,62% ($P>0,05$); 7,22% ($P>0,05$); 21,08% ($P<0,05$) и 9,64% ($P>0,05$).

В ротовой жидкости беременных появляются такие несвойственные данному биотопу виды микроорганизмов как стафилококк золотистый в I триместре составил $0,12\pm 0,004$ КОЕ /мл при отсутствии в контроле; во II триместре - $0,22\pm 0,01$ КОЕ /мл, в III - $0,41\pm 0,02$ КОЕ /мл и в послеродовом периоде - $0,26\pm 0,01$ КОЕ /мл; соответствующая динамика эшерихий составила $0,4\pm 0,005$; $0,25\pm 0,01$; $0,32\pm 0,01$ и $0,20\pm 0,005$ КОЕ /мл; а протей соответственно $0,22\pm 0,01$; $0,32\pm 0,008$; $0,40\pm 0,01$ и $0,30\pm 0,01$ КОЕ /мл.

Сравнительный анализ состояния микробиоценоза ротовой жидкости у женщин с ГС показал, что они протекают с нарушением микробиоценоза полости рта, при этом степень этих нарушений взаимосвязана с длительностью беременности.

Так, при ГС беременных снижение титра лактобактерий у небеременных относительно контроля составило 8,47% ($P<0,05$); у беременных в I триместре -14,41% ($P>0,05$); во II - 18,64% ($P<0,05$) и в III триместре - 25,0% ($P<0,05$); и в раннем послеродовом периоде - на 13,14% ($P>0,05$); при этом в соответствующий период исследований титр лактобактерий был понижен относительно лактобактерий небеременных с ГС соответственно на 6,80% ($P>0,05$); 11,11% ($P>0,05$); 18,06% ($P<0,05$) и 5,09% ($P>0,05$).

Аналогичная динамика зарегистрирована и при изучении таких резидентов нормальной микрофлоры как стрептококк саливариус и сангиус.

Так, уже в I триместре беременности титр стрептококка саливариус был понижен относительно контроля на 8,26% ($P>0,05$); а относительно значений небеременных с ГС - на 521%; соответствующие снижения стрептококка сангиус составили 6,12% ($P>0,05$) и 3,41% ($P>0,05$); во все контрольные сроки исследований и в послеродовом периоде титры этих микроорганизмов оказывались ниже значений контроля и значений небеременных с ГС.

Стрептококки сандуис занимают второе место по количественному содержанию в зубном налете. Стрептококки митис составляют основную массу стрептококков, выделяемых из зубного налета. Наиболее интересным видом стрептококков является стрептококк мутанс в связи с его резко выраженным кариесогенными свойствами. При развитии ГС беременных происходит динамичное увеличение титров стрептококков мутанс и митис в ротовой жидкости.

При этом к концу II триместра беременности титры стрептококков мутанс и митис статистически значимо на 27,15% ($P < 0,05$) и 49,32% ($P < 0,01$) превосходят показатели контроля и соответственно 16,12% ($P < 0,05$) и 16,61% ($P < 0,05$) аналогичные титры в ротовой жидкости небеременных. С учетом экологической значимости этих групп микроорганизмов становится ясной более низкая гигиена полости рта и высокий уровень кариеса.

Таблица 2

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 герпетического стоматита</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
Протеи	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 герпетического стоматита</i>					
Лактобактерии	2,16±0,09	2,02±0,07*	1,92±0,06*χ	1,77±0,07*χ^	2,05±0,06*
Стрепт.саливариус	4,22±0,20	3,00±0,13*	3,81±0,14*χ	3,62±0,12*χ	3,83±0,12*
Стрепт.сангиус	3,81±0,16	3,68±0,11*	3,54±0,16*χ	3,21±0,11*χ	3,59±0,13*
Стеспт.мутанс	2,42±0,09	2,50±0,08*	2,62±0,11*χ	0,81±0,07*χ	2,54±0,08*
Стрепт.митис	2,83±0,13	2,99±0,14*	3,11±0,14*	3,30±0,13*χ	3,12±0,14*
Стаф.эпидермалис	3,88±0,18	3,90±0,16*	4,11±0,18*	4,16±0,17*χ	3,96±0,17*
Стаф.золотистый	0,25±0,11	0,62±0,02*	0,81±0,02*χ	1,12±0,05*χ^	0,68±0,03*
Эшерихии	0,62±0,02	0,17±0,005*	0,44±0,01*χ	0,58±0,01*χ^	0,39±0,01*χ
Протеи	0,33±0,01	0,48±0,02*	0,51±0,02*χ	0,68±0,02*χ	0,52±0,02*χ
Грибы рода Кандида	2,13±0,08*	2,33±0,10*	2,42±0,11*	2,68±0,11*χ^	2,44±0,11*

Примечание: • - $P < 0,05$ по отношению к контролю; χ - $P < 0,05$ по отношению к небеременным; ° - $P < 0,05$ по отношению к I триместру; ^ - $P < 0,05$ по отношению к II триместру; * - $P < 0,05$ по отношению к III триместру.

Так, если у беременных женщин без ГС в 90,0±6,81% случаев зарегистрирован нормоценоз (группа контроля), а в 10,0±1,08% -

дисбиотический сдвиг, то у беременных женщин в I триместре нормоценоз обнаруживался лишь в $73,33 \pm 0,07\%$ случаев, дисбиотический сдвиг - в $20,0 \pm 7,3\%$ и дисбактериоз I-II степеней - в $11,11 \pm 6,65\%$; а у $7,4 \pm 5,04\%$ беременных женщин зарегистрирован дисбактериоз III степени.

У женщин с ГС дисбиотические изменения были более выражены. Так, у небеременных женщин нормоценоз обнаружен в $60,0 \pm 10,95\%$ случаях; в $30,0 \pm 10,25\%$ регистрировался дисбиотический сдвиг; дисбактериоз I-II и III степеней - в $5,0 \pm 4,87\%$. У беременных женщин с ГС зарегистрированы более выраженные дисбиотические нарушения. Так, уже в I триместре удельный вес женщин с нормоценозом составил $51,61 \pm 8,97\%$; с дисбиотическим сдвигом - $19,35 \pm 7,10\%$; дисбактериозом I-II степени - $12,90 \pm 6,09\%$; III степени - $9,68 \pm 5,31\%$ и с дисбактериозом IV степени - в $6,45 \pm 4,41\%$; соответствующие соотношения во II триместре были равны $35,71 \pm 9,21\%$; $21,43 \pm 8,13\%$; $17,86 \pm 7,26\%$; $10,71 \pm 5,84\%$ и $14,29 \pm 6,61\%$; в III триместре соответственно - $11,54 \pm 6,2\%$; $26,92 \pm 8,7\%$; $19,73 \pm 7,72\%$; $19,23 \pm 7,73\%$ и $23,08 \pm 8,26\%$, при этом в послеродовом периоде нарушения микробиоценоза полости рта не восстанавливались до величин небеременных женщин или состояния, регистрируемого в I триместре, и составили соответственно $24,0 \pm 5,84\%$; $46,0 \pm 9,97\%$; $24,0 \pm 8,54\%$; $20,0 \pm 8,0\%$ и $16,0 \pm 7,24\%$ (таблица 3).

Таблица 3

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

Группа	триместр	Степень дисбактериоза				
		N	Дисбиотический сдвиг	I-II	III	IV
<i>Беременные без герпетического стоматита</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 герпетического стоматита</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 - число больных, в знаменателе - в % от числа больных в группе; • - $P < 0,05$ по отношению к контролю; ° - $P < 0,05$ по отношению к небеременным; ^ - $P < 0,05$ по отношению к I триместру.

Наиболее резкие дисбиотические нарушения микроэкологического равновесия полости рта обнаружено у женщин с ГС, у которых отсутствовал нормоценоз. Частота дисбиотического сдвига составила у небеременных $15,0 \pm 8,0\%$; у беременных I триместра - $3,15 \pm 3,08\%$ (ниже в 4,8 раза). Необходимо отметить, что с увеличением срока беременности у женщин с ГС резко возрастает удельный вес женщин с дисбиозом IV степени тяжести. Так,

в I триместре частота дисбиоза IV степени составила у небеременных $25,0 \pm 14,5\%$; у беременных - $25,0 \pm 1,50$ раза (превышение в 1,5 раза); соответствующее превышение во II триместре составило уже более чем в 2,15 раза; III триместре - в 2,7 раза (разница достоверна $P < 0,05$) и в послеродовом периоде - в 1,67 раза. На фоне увеличения частоты обнаружения дисбиоза IV степени тяжести у беременных отмечается отсутствие нормоценоза, соотношения микроорганизмов, обозначаемого как дисбиотический сдвиг и дисбиоза I-II степеней.

ГС есть итог микробной активации смеси микроорганизмов, особенно облигатно-анаэробных, грамотрицательных бактерий. Предрасполагающими факторами являются гормональные сдвиги и депрессия иммунной системы. Ряд бактериальных факторов, таких как коагрегация, продукция антибактериальных веществ разнообразия микробиоценоза, дисбаланс в экосистеме полости рта могут усугублять течение или провоцировать развитие заболеваний полости рта.

Развитие и прогрессирование дисбиоза полости рта находится в прямой зависимости от тяжести поражения пародонта: у беременных женщин без ГС дисбиоз встречается в $10,0 - 77,37\%$; с ГС - в 100% случаев

Пятая глава диссертация **«Оценка состояния различных систем гомеостаза у беременных женщин герпетическим стоматитом»** посвящена изучению содержания цитокинов и антимикробных пептидов, а также иммунологических аспектов герпетического стоматита у женщин во время беременности.

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 задач нашего исследования было оценка гигиенического состояния полости рта и определение интенсивности и распространенности воспалительных заболеваний пародонта и их влияние на интенсивность, распространенность, течение и степень тяжести герпетического стоматита. Как показали исследования основной группе беременных женщин были характерны высокие показатели индекса гигиены ОНI-S от $3,3 \pm 0,12$ до $2,9 \pm 0,11$, где индекс кровоточивости достигал 3 и 4 степени, индекс РМА достигал 68% и более, значения индекса КПИ составляло от 3 до 3,6 баллов, для индекса КПУ было характерно преобладание константы «К». Проведенная индексная оценка стоматологического статуса пациенток с герпетическим стоматитом свидетельствовала о прогрессировании данной патологии в течение беременности с повышением степени тяжести заболевания, ухудшением гигиенического состояния полости рта, повышением индексов, отражающих состояние десен и твердых тканей пародонта.

Необходимо отметить, по частоте встречаемости герпетического стоматита у беременных в различные сроки гестации показало на более высокие частоты встречаемости во II- триместре беременности. Анализ

полученных результатов исследований, представленной в таблице 1 показал 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.

Таблица 4

Содержание интерлейкина -10 в ротовой жидкости и в сыворотки крови у беременных с женщин с герпетического стоматита 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: *- достоверность различий $P < 0,05$ относительно показателей групп сравнения.

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. Как видно из представленных результатов исследований, представленной в таблице 2, в сыворотке крови отмечено достоверный сдвиг только у здоровых беременных женщин, относительно здоровых лиц.

Таблица 5

Содержание интерлейкина -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

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%.

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. 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.

У беременных женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению со здоровыми донорами вне этого состояния содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 β в ротовой жидкости не отличалось ($p>0,05$). При беременности имело место повышение концентрации в слюне провоспалительного медиатора ИЛ-8 в 2,3 раза ($p<0,05$).

Таблица 6

Содержание интерлейкина -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: * - достоверные отличия по сравнению со здоровыми донорами при $p<0,05$

У беременных женщин с герпетическим стоматитом происходило резкое 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 ($p<0,001$). Высокий уровень ИЛ-1 β в слюне у беременных женщин с герпетическим стоматитом свидетельствовал о воспалительно-деструктивных реакций в слизистой оболочке ротовой полости. Этот провоспалительный медиатор после прикрепления к специфическим рецепторам на поверхности местных тканей способствует продукции эндотелиальными клетками

адгезивных молекул, которые привлекают в регион воспаления полиморфно-ядерные гранулоциты и моноциты.

Как видно из представленных результатов исследования, у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению со здоровыми донорами содержание провоспалительного цитокина ИЛ-8 в ротовой жидкости повышалось. При беременности имело место повышение концентрации в слюне провоспалительного медиатора ИЛ-8 в 2,3 раза ($p < 0,05$). У беременных женщин с герпетическим стоматитом происходило резкое повышение содержания в слюне ИЛ-8, по сравнению со здоровыми донорами в 2,8 раза ($p < 0,001$), а по сравнению с беременными женщинами – в 1,2 раза ($p < 0,001$).

Таблица 7

Содержание интерлейкина -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*

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

Анализ представленных в таблице результатов исследования, показало на незначительный рост уровня а-дефензинов 1-3 в ротовой жидкости у беременных женщин с герпетическим стоматитом относительно показателями исследуемых групп женщин.

Как видно из представленных результатов исследования, отмечено снижение уровня ИЛ-10 во 2 триместре – в 2,74 раза относительно показателей 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. Кроме того, ИЛ-10 играет большую роль в направлении дифференциации Th-0 в Th-2 фенотип, оказывает ингибирующий эффект на продукцию простагландинов, а также усиливает на клетках трофобласта экспрессию HLA-G молекул, необходимых для успешной имплантации эмбриона и поддержания активности Th-2-клеток.

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.

Таблица 8

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	36,52±3,04*
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
XIIIa-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

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

В данной ситуации вирусные инфекции выступают индукторами активации эндотелиальных клеток организма беременных женщин с герпетическим 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 отметить, что описанные изменения, как правило, носят адаптивный и компенсаторный характер, а следовательно, не могут характеризовать специфические механизмы формирования патологии у беременных женщин с герпетической инфекцией. Таким образом, проведенные анализ полученных материалов исследования позволяют сделать ряд следующих выводов. Прежде всего, основной мишенью вирусной инфекции является эндотелий. Это позволяет постулировать мысль о гетерогенности эндотелия в различных органах и системах. Гетерогенность эндотелия, по-видимому, носит относительный характер, что объясняет поражение не только мелких сосудов слизистой

оболочки полости рта, но и других органов 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 системы 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 взгляд, было бы интересно более глубоко изучить данную проблему для реализации таких «адаптированных» стратегий, которая создает новые условия для разработки новых терапевтических стратегий.

Шестая глава диссертация **«Оценка эффективности лечения герпетического стоматита у беременных женщин»** посвящена оценке клинико-лабораторной эффективности лечения беременных женщин с герпетическим стоматитом.

До начала лечения во всех группах сравнения определялась однотипная картина ГС. Беременные с ГС жаловались на головную боль, общую слабость, недомогание, понижение работоспособности, чувство жжения и болезненности на слизистой, иногда на усиленную саливацию.

Афты имели округло-овальные очертания, покрытые фибринозным налетом желтоватого цвета с гиперемизированным ободком по периферии. Афты резко болезненны в их основании определяется инфильтрат, отек и гиперемия тканей, высыпания были одиночными или множественными. Тяжесть течения заболевания была различной: у большей части - протекала при сравнительно удовлетворительном общем состоянии; у меньшей части - отмечалось нарушение общего состояния, снижение работоспособности, повышение температуры и множественные высыпания на слизистой.

Использование балльных оценок общего состояния пациенток, клинических симптомов и проявлений ХРГС, позволило разделить беременных с ХРГС на 3 сопоставимые по тяжести клинических проявлений группы; осуществить сравнительную оценку межгрупповых различий в процессе комплексного лечения и оценить достоверность полученных результатов.

Так, до лечения среднегрупповые баллы, характеризующие состояние беременной, тяжесть и характер локальных проявлений ХРГС на слизистой полости рта, колебались в пределах 1,40 - 1,60 балла; среднегрупповые баллы общей тяжести течения ГС (КОТ) в сравниваемых группах составили: 1 группа 1,56±0,10; 2 группа 1,52±0,10 и 3 группа 1,60 0,10. В процессе комплексного лечения у всех пациенток достоверное ($P<0,01$) клиническое улучшение, что проявлялось купированием симптомов общей интоксикации и уменьшением или исчезновением симптомов локального воспаления

Так, в этот период исследований снижение среднего балла общего самочувствия в 1-ой группе составило 98,6 % ($P<0,01$), во 2 - 63,4 % ($P<0,01$), в 3-ей 86,11 % ($P<0,01$). Снижение среднего балла температуры тела в 1 группе беременных составило 16,76 ($P<0,01$), во 2-60,06 ($P<0,01$) и 83,80% ($P<0,01$) - в 3-ей группе; снижение среднего балла регионарного лимфаденита составило 63,7 % ($P<0,01$); 78,9 % ($P<0,01$); 92,0 % ($P<0,01$) соответственно.

Одновременно с купированием симптомов общей интоксикации организма редуцировались клинические признаки локального воспалительно-деструктивного поражения СОПР. Эпителизация язвенных поверхностей приводила к уменьшению или исчезновению гнойного и фибринозно-гнойного налета на поверхности афт, снижению инфильтрации и отёка слизистой и, в конечном итоге, уменьшению количества афт, общей площади поражения, значительному снижению интенсивности и характера болевых ощущений. Максимальное снижение интенсивности проявлений локального воспаления слизистой рта установлено в 3-группе беременных, минимальное - в 1-ой группе. Так снижение общего количества афт составило в 1-й группе 14,28 % ($P<0,01$); во 2-ой группе 38,89% ($P<0,01$) и в 3-й группе -97,27%.

Афты очищались от некротического и фибринозно-гнойного налета и большей частью представляли собой гиперемированные ограниченные элементы. Снижение оценочного балла дна афт составило в 1-ой группе- 31,25% ($P<0,01$), во 2-ой группе 49,36 % ($P<0,01$), в 3-й группе 75,0% ($P<0,01$).

В этот период уровень снижения оценочного балла общей тяжести поражения составил в 1-ой группе - 33,33% ($P<0,01$), во 2-й группе 62,5% ($P<0,01$) и в 3-й группе - 81,25% ($P<0,01$).

Таким образом, включение в комплексное лечение ГС у беременных женщин приёма пробиотиков с местным лечением эрозивно-язвенных поверхностей КЛ позволяет добиться максимального клинического эффекта, купировать обострение, добиться стойкой ремиссии и осуществить профилактику последующих рецидивов.

Дисбиотический сдвиг регистрировался у 32,0% ($P<0,01$) пациенток 1 группы и 28,0% ($P<0,01$) и 20% $P<0,01$ 2-3 группа соответственно. Необходимо отметить что в 3 группепациентов послелечения не встречались изменения биоценоза кишечника, которые могли бы быть расценены как дисбактериоз; 80.0% пациенты имели нормальную микрофлору кишечника и у 20,0% обнаруживался диобиотический сдвиг.

По результатам проведенного нами микробиотического исследования можно сделать вывод, что после традиционного лечения ГС у беременных с включением в комплексную терапию местного применения хлоргексидина корня солодки происходит существенная коррекция микробиоценоза кишечника и ротовой полости более выраженная при применении корня солодки. Однако у части пациенток продолжают сохраняться дисбиотические изменения в кишечнике и ротовой полости, оцениваемые как дисбактериоз III и I-I степеней. Включение в комплексную терапию ХРГС у беременных пробиотиков приводит к качественно иным изменениям микробиоценоза, при которых после лечения отсутствуют изменения микрофлоры кишечника и ротовой полости, оцениваемые как дисбактериоз. Изменения микрофлоры кишечника и ротовой полости в этом случае могут рассматриваться как нормализация микробиоценоза. Это обстоятельство, на наш взгляд, является одной из важнейших причин выраженных реакций макроорганизма заключающихся в снижении активности клинического течения и местных проявлений ГС у беременных уменьшения длительности лечения и снижения частоты рецидивов.

Таким образом, сочетанное применение комплексное лечение оказывает максимально выраженный клинический эффект, проявляющийся в купировании воспаления, снижении кровоточивости, улучшения гингивального состояния полости рта.

У всех беременных диагностировано снижение количества постоянной резидентной микрофлоры - лактобацилл, стрептококков саливариус матис, на фоне резкого снижения этих микроорганизмов увеличилось количество микроорганизмов, способных резко снижать окислительно-восстановительный потенциал полости рта, содействуя росту и размножению анаэробов, так в разы возросло количество стрептококков мутанс и митис, стафилококков, эшерихий, протей и грибов рода Кандида.

Необходимо отметить, что терапия ГС у беременных женщин приводила к восстановлению популяций микроорганизмов, заселяющих слизистую оболочку полости рта, при этом наиболее выраженные положительные сдвиги зарегистрированы в 3 основной группе (использование фото и медикаментозной терапии) и минимальные в группе сравнения, где применялась лишь общепринятая терапия.

Так, сразу после лечения титры изучаемых микроорганизмов в 3 основной группе не имели статистически значимых различий с группой контроля ($P > 0,05$), несколько менее выраженный эффект установлен при применении фототерапии (2 основная группа), где сразу после лечения титр лактобактерий был ниже группы контроля на 6,75% ($P > 0,05$); стрептококков саливариус и сандуис составило соответственно на 80,6% ($P > 0,05$) и 11,74% ($P > 0,05$); титр протей был ниже группы контроля на 40,86% ($P < 0,05$); а титры стр.мутанс, митис, стаф.эпидермидис, золотистого стафилококка, эшерихий и кишечной палочки выше соответствующих показателей соответственно на

6,78% (P>0,05); 7,73% (P>0,05); 7,46% (P>0,05); 50,0% (P<0,05); 18,18% (P<0,05) и 9,64% (P>0,05). Таким образом, при стандартном лечении и дополненном фототерапией положительное воздействие регистрировалось не на все изучаемые микроорганизмы.

Еще более низкие титры представителей нормальной микрофлоры при более высоких титрах условно-патогенных и патогенных видов микроорганизмов установлены в 1 основной группе (стандартное лечение). Так, в 1 основной группе после лечения титр лактобактерий был снижен относительно контроля на 15,25% (P<0,05); ст.саливариус и сангуис соответственно на 9,4% (P>0,05) и 19,39% (P<0,05); титр протей снижен на 33,33% (P<0,01); а титры условно-патогенных и патогенных микроорганизмов стр.мутанс, стр.митис, стаф.эпидермиус, стаф.золотистый, эшерихии и грибы рода Кандида оставались выше значений контроля соответственно на 13,12% (P>0,05); 20,17% (P<0,05); 10,77% (P>0,05); 91,7% (P<0,01); 36,36% (P<0,01) и 22,29% (P<0,05).

Проведенные нами клинико-лабораторные исследования беременных женщин в различные сроки гестационного периода показало на наличие простого герпеса на губах и слизистой оболочки ротовой полости. При этом индексная оценка стоматологического статуса пациенток с герпетическим стоматитом свидетельствовала о прогрессировании данной патологии в течение беременности с повышением степени тяжести заболевания, ухудшением гигиенического состояния полости рта, повышением индексов, 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.

Таблица 9

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

Показатель	Здоровые беременные n=18	Беременные во II-триместре до и после терапии			
		Традиционная терапия		Комплексная терапия	
		До, n=22	После, n=22	До, n=36	После, n=36
Ротовая жидкость пг/мл	11,36±1,14	3,82±0,31*	4,56±0,43	3,82±0,31*	8,54±0,78
Сыворотка крови пг/мл	9,93±0,78	6,98±0,25*	7,04±0,57	6,98±0,25*	7,54±0,69
Содержание церулоплазмينا в крови мг/дл	29,01±2,11	46,09±3,81*	45,28±4,24	46,09±3,81*	38,67±3,47

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

Как видно из представленных результатов исследований (таблица-9), проводимая традиционная терапия у беременных с герпетическим стоматитом

сопровождалось незначительным повышением уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости, тогда как комплексная терапия способствовало повышению уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости в 2,2 раз относительно показателей групп до лечения. Схожая динамика отмечено и в показателях ИЛ-10 в сыворотке крови, где его уровень превысил исходный показатель на 8%.

На фоне использования традиционной терапии уровень тканевого активатора плазминогена у беременных с герпетическим стоматитом снижается на 19%, тогда как комплексная терапия с использованием корня солодки данный показатель снижается в среднем в 2 раза.

Схожая динамика отмечено относительно тканевого активатора плазминогена, где мы наблюдаем на фоне традиционной терапии снижение активности ингибитора активатора плазминогена на 21%, тогда как комплексная терапия снижает активность ингибитора активатора плазминогена на 30% относительно показателей пациентов с герпетическим стоматитом до лечения.

Необходимо помнить, что вирус простого герпеса приводит к развитию различных акушерских осложнений и увеличивает риск формирования внутриутробных пороков развития, существенно возрастает риск прерывания беременности. 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. Следовательно, полученные нами результаты исследований, согласуются с мнениями авторов, где беременность, осложненная герпетическим стоматитом сопровождалось снижением уровня ИЛ-10 в ротовой жидкости во II-триместре гестационного периода. Таким образом, Наблюдаемый нами снижение уровня ингибитора и активатора плазминогена у беременных с герпетическим стоматитом мы расцениваем как снижение фибринолитического потенциала крови, обусловленного увеличением содержания непосредственного предшественника плазмина – плазминогена.

Таким образом, проведенные анализ полученных материалов исследования позволяют сделать ряд следующих выводов. Одной из причин угрозы беременности у женщин с герпетическим стоматитом, во II триместре гестационного процесса является снижение уровня в ротовой полости противовоспалительного цитокина ИЛ-10, увеличение уровня реактанта – церулоплазмينا и дисбаланс эндотелиальных факторов, участвующих в фибринолитической звене системы гемостаза. В данной ситуации основной мишенью вирусной инфекции является эндотелий. На наш взгляд, было бы интересно более глубже изучить данную проблему для реализации таких «адаптированных» стратегий, которая создает новые условия для разработки новых терапевтических стратегий у беременных с герпетическим стоматитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по диссертация доктора наук (DSc) на тему: «**Особенности стоматологического статуса беременных с герпетическим стоматитом: диагностика лечение и профилактика**» сформулированы следующие 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, баллонизирующая 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 α -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 плазмина – 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 ингибирование 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.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02
ON AWARD THE SCIENTIFIC DEGREES AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT STATE DENTAL INSTITUTE

YULDASHEVA NASIBA ALISHEROVNA

**FEATURES OF THE DENTAL STATUS OF PREGNANT WOMEN WITH
HERPETIC STOMATITIS: DIAGNOSIS TREATMENT AND
PREVENTION**

**14.00.25 – Clinic laboratory diagnostics
14.00.21 - Stomatology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR (DSc)
ON MEDICAL SCIENCE**

Tashkent – 2024

The theme of the doctor of Medicine (DSc) was registered at the Supreme Attestation Committee at the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under number B2023.2.DSc/Tib809

The doctoral (DSc) dissertation has been prepared at the Tashkent state dental institute.

The abstract of the dissertation is posted in three (uzbek, russian, english (resume)) languages on the website of Scientific Council www.tma.uz and on the website of «Ziyonet» information and educational portal www.ziyonet.uz

Scientific leaders:

Hadjimetov Abdugafur Ahatovich

Doctor of biology sciences, professor

Usmanova Shoirav Ravshanbekovna

Doctor of medical sciences, associate professor

Official opponents:

Ishigov Ibragim Agaevich

Doctor of medical sciences, professor
(Republic Kazakhstan)

Usmanova Durdona Djurabaevna

Doctor of medical sciences, associate professor

Saidov Akbar Ahadovich

Doctor of medical sciences, professor

Leading organization:

Center for the development of professional qualification of medical workers

The dissertation will be defended on «_____» _____ 2024 at «_____» hours at the meeting of the one time scientific council DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 on award the scientific degrees at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy st., 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-25); e-mail: tta2005@mail.ru.

The dissertation can be found at the Information and Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered No. _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Faroby, 2. Tel./Fax: (+99878) 150-78-14).

The dissertation abstract was sent to «_____» _____ 2024

(registry of the mailing protocol No. _____ dated «_____» _____ 2024)

A.G.Gadaev

Chairman of the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council for the Awarding of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

A.N.Aripov

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Award of Scientific Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

Introduction (abstract of the dissertation of the Doctor of Sciences (DSc))

The aim of the study was to increase and evaluate the effectiveness of the treatment of herpetic stomatitis in pregnant women with the inclusion of a complex of etiopathogenetic therapeutic measures based on the study of the immune, cytokine and antimicrobial status of blood and saliva.

Objectives of the study:

to study the features of the oral cavity in herpetic stomatitis at various stages of pregnancy and during treatment and to determine the prevalence of herpetic stomatitis in the structure of diseases of the oral mucosa;

to analyze the features of the local and systemic cytokine profile, humoral immunity and antimicrobial peptides of oral fluid in women at different periods of physiologically occurring pregnancy;

to study changes in the level of cytokines in peripheral blood and saliva in pregnant women at different gestation periods with herpetic stomatitis and to determine the prognostic value of the presented parameter in predicting treatment;

to carry out a comparative assessment of the indicators of local and systemic immunity in various periods of physiologically occurring pregnancy with herpetic stomatitis;

to study the value of antimicrobial peptides of saliva in pregnant women with herpetic stomatitis and to determine the prognostic value of the presented parameter in predicting treatment;

to assess the impact of sanitation, professional and rational oral hygiene on the effectiveness of complex etiopathogenetic treatment;

based on the monitoring of a complex of clinical and immunological markers of inflammation in pregnant women with herpetic stomatitis, to conduct a comparative analysis of the effectiveness of immuno-oriented antiviral therapy programs for herpetic infection in pregnant women during various periods of gestation.

The object of the study was 176 pregnant women aged from 18 to 45 years, in the first trimester - 40, in the second trimester - 50, in the third trimester - 86.

The subject of the study: SOPR, permanent teeth, hygiene products and oral fluid for the determination of dental, biochemical and microbiological parameters.

The scientific novelty is as follows:

for the first time, a comprehensive monitoring of the systemic and local cytokine content, humoral immunity and antimicrobial peptides in saliva and blood, a comparative analysis of the features of the immune response in women with physiologically occurring pregnancy and with herpetic stomatitis was carried out.

the dynamic assessment of the content of cytokines IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-u, TNF-a, humoral immunity factors, antimicrobial peptides in the blood serum and oral fluid of pregnant women with herpetic stomatitis was evaluated and the features of the immunoprotective system of the oral mucosa will be established.

for the first time, based on the study of the pathogenetic immune mechanisms of the development of herpetic stomatitis in pregnant women at various gestation periods, the features of the immune response were determined.

on the basis of a comprehensive study, the rationality of including various programs of immuno-oriented antiviral therapy in treatment regimens during various periods of gestation is justified in connection with the revealed changes in immune protection that determine the severity of the disease and the risk of developing pathology of pregnancy and fetus.

The practical results of the study are as follows:

In the course of the research, an algorithm of clinical and immunological examination of pregnant women at various gestation periods with herpetic stomatitis will be developed, which will improve the quality of management of a pregnant woman with herpetic stomatitis and prevention of activation of herpetic infection during pregnancy.

A comprehensive etiopathogenetic treatment of herpetic stomatitis in pregnant women was carried out, which will improve their quality of life by leveling general and local clinical manifestations in the shortest possible time, reducing the time of epithelialization and restoring indicators of general and local immunity.

The reliability of scientific results is justified by the correctness of the theoretical approach used in the work, methods, accuracy of the checks performed, sufficiency of the number of patients, processing by statistical methods of research, comparison of the results obtained with foreign and domestic researchers; conclusion, confirmation of the results obtained by authorized structures.

Implementation of the research results. The obtained scientific results on the prevention and treatment of dental caries in children aged 6-15 years have been implemented in practical healthcare.

the methodological recommendation "Method of predicting the individual risk of developing diseases of COPD in pregnant women" - methodological recommendations for doctors (Reference of the Ministry of Health No.04-R/63 dated August 9, 2023) has been developed and approved, which offers a new method of treating dental caries in children;

The methodological recommendation "Homilador aellarda endothelial dysfunctionani baholashda salivar kursatkichlarning diagnostics ahamiyati" was developed and approved (Reference of the Ministry of Health No.04-R/62 dated August 9, 2023) This guide recommends a specific action plan for the prediction, diagnosis and treatment of dental caries;

Approbation of the results of the study. The results of the study were reported and discussed at 3 international and 4 republican scientific and practical conferences.

Publication of the results of the study. 26 scientific papers have been published on the topic of the dissertation, including 17 scientific articles, including 12 in republican and 5 in foreign journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of doctoral dissertations.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation is presented on 180 pages, consists of an introduction, six chapters, conclusions, conclusions and practical recommendations, a list of references.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Юлдашева Н.А., Researchers views on this pathogenesis clinical signs, treatment and diagnosis of herpetic stomatitis during pregnancy // Uzbek medical journal 2021 №2 с 19-24 (14.00.00; №8)
2. Юлдашева Н.А., Рахимова М.А. Особенности диагностики и проявлений герпес вирусной инфекции в полости рта у беременных // Medicine and innovations 2021 №2 с. 61-64 (ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)
3. Yuldasheva N.A., Qodirova R. Microbiological changes in the oral cavity of pregnant women Uzbek medical journal 2022 №1 (14.00.00; №8)
4. Yuldasheva N.A., Abdukhakimova M.B. Evaluation of the effectiveness of the combination therapy of herpetic stomatitis with the antiviral drug proteflazid and tye immunomodulator likopid // Uzbek medical journal 2022 №1 (14.00.00; №8)
5. Yuldasheva N.A. Improvement of complex treatment of the herpetic stomatitis // Uzbek medical journal 2022 №3 с 18-22 (14.00.00; №8)
6. Юлдашева Н.А., Кодирова Р. Иммунологические аспекты герпетического стоматита у женщин во время беременности // Uzbek medical journal 2022 №1 с 25-29 (14.00.00; №8)
7. Yuldasheva N. A., Kamilova A.Z. Improvement of complex treatment of the herpetic stomatitis// Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023 №1 79-82 (SJIF 6,145)
8. Yuldasheva N.A., Khabibova Z.N. Dental examinations of pregnant women // Uzbek medical journal 2021 №4. с 10-14 (14.00.00; №8)
9. Yuldasheva N.A. Modern approaches to the treatment and prevention of herpetic stomatitis during pregnancy. International bulletin of medical sciences and clinical research, Volume 3, issue 5, may, <https://doi.org/10.5281/zenodo.7923591> (SJIF 7,988)
10. Xalimova Z.Y., Irgashev O.B., Issaeva S.S., Xolova D.Sh., Yuldasheva N.A. Dynamics of anthropometric indicators in women of Fertile age with cushing's syndrome after surgical and Drug treatment // Journal of Pharmaceutical Negative Results | Volume 13 | Special Issue 8 | 2022 DOI: 10.47750/pnr.2022.13. S08.254 (Scopus)
11. Хаджиметов А.А., Юлдашева Н.А., Усманова Ш.Р., Пардаева М.Б. Частота и распространенность герпетического стоматита у беременных // Стоматология 2023 №1 Стр 74-78 (14.00.00; №12)
12. Yuldasheva N.A. Иммунологические аспекты герпетического стоматита у женщин во время беременности // Medicine and innovations 2023 №1с. 307-313 (ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)
13. Yuldasheva N.A., Usmanova Sh.R., Kamilova A. // Herpetic stomatitis in pregnant women as an Etiopathogenetic factor in the development of Endothelial

dysfunction // *Medicine and innovations* 2023 №4 с. 305-311 (ОАК Раёсатининг 2021 йил 30 апрелдаги 296/5-сон қарори)

14. Юлдашева Н.А., Хаджиметов А.А., Усманова Ш.Р. Основные аспекты этиопатогенеза и особенности клинического течения герпетического стоматита у беременных женщин // *Инфекция иммунитет фармакология* 2023 №5 с.167-172 (14.00.00; №15)

15. Юлдашева Н.А., Хаджиметов А.А., Усманова Ш.Р. Оценка противогерпетической активности экстракта корня солодки при лечении герпетического стоматита у беременных женщин // *Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии* Выпуск 21 №2 2023 год с. 34-39.

16. Юлдашева Н.А., Камилова А.З. Герпетический стоматит у беременных женщин как этиопатогенетический фактор развития дисфункции эндотелия // *Journal of reproductive health and uro-nephrology research* 2024 №1 с.42-45 (SJIF 6,145)

17. Usmanova Sh.R., Yuldasheva N.A. Assessment of relationship of markers of the protective system of the oral cavity and the tubulointerstitial system of the kidney. // *Assessment of relationship of markers of the protective system of the oral cavity and the tubulointerstitial system of the kidney. International Journal of Health Sciences*, 6(S4), 1176–1184. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS4.601> (Scopus)

II бўлим (II часть; Part II)

18. Yuldasheva N.A., Abidova K., R., Dental examinations of pregnant women with herpetic stomatitis.// scientific and international conference on medical education, health science and patient care internet address: [https://virtualconferences.press/e-mail: info@virtualconferences.press](https://virtualconferences.press/e-mail:info@virtualconferences.press) published by research and publishing center virtualconferences. Press 2023 india с 10-12;

19. Юлдашева Н.А., Абидова К.Р., Распространенности герпетического стоматита у беременных.// Международная научно-практическая конференция Современные научные решения актуальных проблем. Сборник тезисов научно-практической конференции г. Ростов-на-Дону 2023 г. DOI <https://doi.org/10.5281/zenodo.7927347> <https://orcid.org/0000-0001-6156-3630>

20. Юлдашева Н.А. Профилактика пародонтита у беременных. // №4 международный конгресс стоматологов 2021 с 184-185;

21. Yuldasheva N.A., Abidova K., R., Isroilova M.I., A modern approach to the treatment of herpetic stomatitis. // *European journal of modern medicine and practice* vol. 2 no. 11 (nov - 2022) ejmmp issn: 2795-921x с 1-3;

22. Yuldasheva N.A., Abdukhakimova M.B., Qodirova R. R., Chronic recurrent herpetic stomatitis as a disease of immunity. // *Asian journal of farmaceutical and biologica* №11 issue1 с 8-13;

23. Yuldasheva N.A., Abdukhakimova M.B., Qodirova R. R., Etiopathogenesis of periodontal pocketasian journal of farmaceutical and biologica №11 issue1 с 3-7;

24. Yuldasheva N.A., Abidova K.R., Isroilova M.I. The importance of the immune system in the treatment of herpetic stomatitis. Теория и практика современной науки №10(88)2022 с 193-196.

25. Хаджиметов А.А., Юлдашева Н.А. «Ҳомиладор аёлларда эндотелиал дисфункцияни баҳолашда саливар кўрсаткичларининг диагностик аҳамияти» // Услубий тавсиянома, Тошкент 2023, 32 варақ

26. Хаджиметов А.А., Юлдашева Н.А. «Метод прогнозирования индивидуального риска развития заболеваний сопр у беременных» // Методические рекомендации, Ташкент 2023, 30 стр.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 4 октября 2024 года

Объем – 4,3 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»

Заказ № 4206 - 2024. Отпечатано РИО ТМА

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru