

На правах рукописи

Насибуллина Алиса Халисовна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С
SARS-CoV-2**

3.1.7. Стоматология

Автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Кабирова Миляуша Фаузиевна

Официальные оппоненты:

Мандра Юлия Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор института стоматологии, профессор кафедры терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний

Гажва Светлана Иосифовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой стоматологии факультета дополнительного профессионального образования.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте:

<http://www.bashgmu.ru/dissertatsii/>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Инфекционные болезни на протяжении многих столетий были и остаются наиболее опасными болезнями человеческого организма из-за их способности вовлечь в процесс большое число здоровых людей в течение короткого периода времени. Пандемии поражали цивилизации на протяжении всей истории человечества, причем самая ранняя известная вспышка произошла в 430 году до нашей эры. Так за всю историю человечества были следующие пандемии: Юстинианова чума (541-542 гг. нашей эры), Черная смерть или Бубонная чума (1346 - 1353 гг.), Оспа (XV-XVII века), Холера (1817-1823 гг.), Испанский грипп (1918-1919 гг.), Гонконгский грипп, или H3N2 (1968-1970 гг.), ВИЧ/СПИД (с 1981 года по настоящее время), Атипичная пневмония (2002–2003 гг.), Свиной грипп, или H1N1 (2009-2010 гг.), Эбола (2014-2016 гг.), Коронавирус, или COVID-19 (2019 год - настоящее время).

Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) — это вирусное респираторное заболевание, вызванное коронавирусом, называемым SARS-ассоциированным коронавирусом (SARS-CoV) (Wong G et al., 2020). Впервые атипичная пневмония была зарегистрирована в Азии в феврале 2003 года (Machhi J et al., 2020). Болезнь распространилась в более чем два десятка стран Северной Америки, Южной Америки, Европы и Азии до того, как была сдержана глобальная вспышка атипичной пневмонии 2003 года (Kim D et al., 2020)

SARS-CoV-2- вид вируса, состоящий из многих известных штаммов, связанных с коронавирусом ТОРС (SARS-CoV-1), которые обладают способностью заражать как людей, так и многих животных. Обладает относительно высокой устойчивостью в окружающей среде (Machhi J et al., 2020). К настоящему времени по данным ВОЗ больные атипичной пневмонией зарегистрированы в 28 странах мира (Zhou H et al., 2021).

Коронавирусная инфекция (COVID-19) представляет собой серьезную и угрозу для здоровья всего человечества. По состоянию на 10 мая 2022 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о 6 272 439 случаев смертей от COVID-19 во всем мире. Механизм, связанный с распространением вируса и его взаимодействием с другими микроорганизмами в легких, до сих пор полностью не изучен (Kurtis F. Budden et al., 2017).

Вирус по структуре- крупная сферическая частица с луковичными поверхностными проекциями, образующие корону вокруг частицы на электронных микроснимках (Hui M., 2020).

Основным резервуаром для коронавирусов (SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2) являются летучие мыши (Lam T.T et al., 2020).

Ученые исследовали коронавирус и обнаружили, что 96 % его генетической структуры совпадает с геномом вируса, переносимого летучими мышами. Предполагается, что в результате мутации новый коронавирус при попадании в организм человека смог связываться с рецепторами в клетках

легочного эпителия, которые позволили ему проникнуть в эти клетки и размножиться, что привело к острому респираторному заболеванию COVID-19. Заболевание может протекать в легкой форме, бессимптомно и вызывать серьезные проблемы с дыханием (Hui M., 2020).

Согласно некоторым данным о коронавирусной инфекции, проявления в полости рта включали язву, эрозию, везикулы, папулы и петехии (Манак Т.Н. и др., 2021). Ксеростомия является первым определяемым симптомом в полости рта при COVID-19 (Манак Т.Н. и др., 2021).

У пациентов после перенесенного SARS-CoV-2 отмечается рост числа заболеваний слизистой оболочки рта (Koyama T et al., 2020). Осложнения в полости рта после перенесенного SARS-CoV-2 встречается у 45% пациентов (Zhou H et al., 2020). При этом пациенты предъявляют следующие жалобы: сухость рта, сыпь на слизистой оболочке, потеря вкуса, язвы (Wu C et al., 2021). Также было выявлено, что данные проявления могут отмечаться через 10-12 дней после появления основных симптомов (Kandeel M et al., 2020), а также в период реабилитации. Стоматологические заболевания занимают третье место среди общей заболеваемости граждан Российской Федерации (Мандра Ю.В. и др., 2017). Тяжесть и распространенность заболеваний слизистой оболочки рта связаны с изменениями в составе микрофлоры, происходящих в результате отсутствия санации и полноценной гигиены, а также заболеваний тканей полости рта, лечение которых пациент откладывал на позднее время (Gu H et al., 2020). В ряде случаев даже признанные лекарственные средства малоэффективны (Гажва С.И. и др., 2011).

Микробиом полости рта является уникальной экосистемой, он включает бактерии, грибы, вирусы и археи (Нао Xu et al., 2020). Состав микробиоты имеет большое значение в этиологии множества заболеваний полости рта. При этом необходимо учитывать тот факт, что происходит ассоциативное воздействие на органы и ткани полости рта нескольких представителей микрофлоры. Многие из них являются маркерами развития и утяжеления заболеваний СОР (Нао Xu et al., 2020).

Сочетанные инфекции – это инфекции, развивающиеся в микроорганизме или (и) отдельных клетках эукариотов, прокариотов при сочетанном воздействии двух и более возбудителей, в том числе вирусов, бактерий, спирохет, микоплазм, риккетсий, хламидий, грибов и простейших.

Основными бактериями, населяющими полость рта, являются *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Leptotrichia*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Campylobacter sputigena*, *Aggregatibacter*, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, а также псевдомонады (Dewhirst F. E et al., 2021).

В этих условиях актуальным является изучение вопроса о взаимодействии микрофлоры полости рта с SARS-CoV-2.

В настоящее время влияние коронавируса на микробиомы полости рта, легких и кишечника изучено недостаточно.

Тем не менее, остается открытым вопрос о том, связаны ли проявления в полости рта непосредственно с коронавирусом или являются вторичными симптомами из - за лечения COVID-19, либо возможно совместное влияние коронавируса и действия лекарственных препаратов, применяемых при лечении COVID-19.

На данный момент не изучено влияние SARS-CoV-2 и сочетанной полости рта на развитие и тяжесть заболеваний слизистой оболочке рта (СОР).

В этой связи актуальность приобретают исследования по изучению взаимосвязи проявлений SARS-CoV-2 и заболеваний слизистой оболочки рта.

Цель работы

Повышение эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2.

Задачи исследования

1. Оценить стоматологический статус и выявить особенности поражения слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2.
2. Определить микробиологические, цитологические изменения в полости рта у пациентов с SARS-CoV-2.
3. Определить взаимосвязь между заболеваниями слизистой оболочки рта и сочетанной инфекции полости рта, их влияние на течение и качество жизни пациентов с SARS-CoV-2.
4. Разработать и предложить алгоритм лечения развития сочетанной инфекции полости рта у пациентов с патологией слизистой оболочки рта с SARS-CoV-2.

Научная новизна

Впервые изучены микробиологический состав и определены микробные ассоциации (сочетанная инфекция) с элементов поражения СОР, цитологические показатели мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) у пациентов с SARS-CoV-2.

Впервые изучены показатели влияния стоматологического статуса на качество жизни пациентов с SARS-CoV-2.

Впервые разработан и предложен алгоритм профилактики развития сочетанной инфекции полости рта у пациентов с SARS-CoV-2 и оценена его эффективность.

Положения выносимые на защиту

1. Частота и выраженность патологических процессов слизистой оболочки рта, выявленных у больных SARS-CoV-2, нарастает с наличием сочетанной инфекции полости рта. Наличие сочетанной инфекции полости рта влияет на течение SARS-CoV-2.
2. Своевременная реализация специфического комплекса лечебных мероприятий заболеваний СОР у пациентов с SARS-CoV-2, позволяет достоверно снизить наличие сочетанной инфекции полости рта, тяжести заболеваний слизистой оболочки рта и повысить качество жизни данных пациентов.

Методология и методы исследования

Принцип методологии данного исследования основан на литературных данных, на клиничко-лабораторном обосновании оказания стоматологической помощи у пациентов с SARS-CoV-2. Согласно поставленным целям и задачам были разработаны лечебные мероприятия, выбраны объекты исследования и проведен ряд клинических и лабораторных исследований. В процессе диссертационной работы проводились клинические, цитологические и лабораторные исследования. Статистическая обработка была проведена с применением современных математических информационных программ.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность научного исследования и полученных данных определяется тем, что был использован достаточный объем современных результативных исследований с применением методов доказательной медицины. Членами комиссии по проверке достоверности материалов первичной документации вынесено решение о том, что все представленные материалы диссертационной работы получены автором лично и являются достоверными.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации были доложены и обсуждены на VII Форуме молодежной науки Научно-практической конференции молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Современные технологии в стоматологии» посвященная 100-летию ММСИ-МГМСУ, г. Москва, 25 марта 2022, получен диплом 1 степени за лучший доклад; на международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке», «Интернаука», 2021; на заседании кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО (Уфа, 2022), совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2022).

Внедрение результатов работы в практику

Работа выполнена в плане научных исследований федерального государственного бюджетного образовательного университета «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Результаты диссертационного исследования внедрены: в учебный процесс на кафедре терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Практические рекомендации внедрены в лечебную деятельность Клинической стоматологической поликлиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Сведения о публикациях

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 4 работ опубликовано в ведущих научных рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в зарубежной печати в журнале входящих в Scopus -2.

Структура диссертации, её объём

Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения; обзора литературы; материалов и методов исследования; глав, содержащих материалы собственных исследований; обсуждения полученных результатов; выводов; библиографического списка. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 7 рисунками. Библиографический список содержит 120 источников литературы, в том числе 31 работ отечественных и 89 работ зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объём исследований представлен ниже (Таблица 1).

Таблица 1 - Объем исследований

Этапы исследований	Объект исследований	Методы исследования
1	2	3
1. Клинические исследования	105 пациентов, из них 90 пациентов с подтверждённым диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с наличием сочетанной инфекции полости рта; 15 пациентов с подтверждённым диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и 15 практически здоровых лиц (группа контроля).	Оценка стоматологического статуса, индексная оценка состояния полости рта (105 медицинских карт)
2. Оценка качественного состава микрофлоры биологического материала.	-«-	Микробиологическое исследование с элементов поражения (210 проб для микробиологического исследования)
3. Определение наличия сочетанной инфекции полости рта	-«-	Микробиологическое исследование с элементов поражения (210 проб для микробиологического исследования)
4. Цитологическое исследование мазков отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозия, язва)	-«-	Анализ цитогрaмм (210 шт.)
5. Анализ стоматологических показателей качества жизни у исследуемых		Анкетирование (опросник ОНП – 49), (210 анкет)

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Анализ эффективности применения лечебно-профилактических средств для полости рта у пациентов с SARS-CoV-2	90 пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести с наличием сочетанной инфекции полости рта были разделены по 30 человек на группы 1А, 1 Б, 1 С.	Оценка стоматологического статуса, индексная оценка состояния полости рта, микробиологическое исследование с элементов поражения, анализ цитогрaмм, анализ анкет по качеству жизни

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

При проведении клинических методов исследования нами были определены наиболее часто выявляемые симптомы и жалобы в основной группе (рисунок 1).



Рисунок 1- Сравнительный анализ жалоб у групп исследуемых (частота выявления)

Наиболее частыми симптомами у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта оказались следующие: любое повышение температуры до 38–39° С на 10% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; кашель сухой или с небольшим количеством мокроты на 7,7%±1,05 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; заложенность носа или умеренная ринорея на 1,11%±1,02 чаще чем в группе с сочетанной инфекцией полости рта; внезапная потеря обоняния и/или вкуса на 1,1%±2,05 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; головные боли и головокружение на 1,11%±1,05 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; диарея, тошнота, рвота на 1,11%±1,4 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; одышка, учащенное дыхание на 7,73%±1,5 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; температура тела выше 38° С более 5 дней на 13,33%±2,3 чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; усиление кашля,

появление мокроты на $15,56\% \pm 1,4$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта.

А в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта чаще чем в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта встречались следующие: насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии ($SpO_2 \leq 95\%$) на $4,47\% \pm 1,2$ чаще чем в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта; боль в горле на $51,11\% \pm 2,3$ ($p < 0,05$) чаще чем в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта; боли в суставах и мышцах на $54,34\% \pm 1,4$ ($p \leq 0,05$) чаще чем в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта.

В группе контроля данных жалоб не наблюдалось.

На рисунке 2 представлена частота жалоб пациентов со стороны полости рта в зависимости от длительности SARS-CoV-2.



Рисунок 2- Сравнительный анализ жалоб со стороны полости рта у групп исследуемых (частота выявления)

Нами выявлено, что достоверно чаще у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта, чем у пациентов с отсутствием сочетанной инфекции полости рта, встречаются следующие жалобы со стороны полости рта: геморрагический симптом, проявляющийся кровоточивостью при чистке зубов на 10% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и на 30% чаще чем в группе сравнения; кровоизлияния на слизистой щек, десен и языка на 26,77% чаще в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта.

Симптомы ксеростомии различной степени выраженности отмечали на 27,84% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; во многом это провоцировало затруднения глотания на 18,89% чаще в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта. Также отмечалось появление болей в интактных зубах наблюдались на 5,56% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; гнилостный запах изо рта на 8,89% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; появление некротических участков и язвенных дефектов на слизистой полости

рта на 5,56% чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта.

По результатам исследования жалоб со стороны полости рта у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания у 44,76±1,5% ($p \leq 0,05$) выявлены нетипичные болевыми синдромами в области интактных зубов, кровоточивость десен при чистке зубов у 48,57±1,4% ($p < 0,05$), кровоизлияния на слизистой по линии смыкания зубов, языка, десен у 47,62±1,5%, некротические поражения у 24,76±1,4%. Симптом ксеростомии отмечался у 70,48±3,7% пациентов ($p \leq 0,05$), во многом это провоцировало затруднения глотания (у 42,86±2,1% пациентов)

Таблица 2- Сравнительный анализ индекса ОНІ-S между группами исследования

№ n/n	Индексы	90 человек с наличием сочетанной инфекции полости рта	15 человек с отсутствием сочетанной инфекции полости рта	15 человек группа контроля
1	ОНІ-S	2,7±0,5*	1,9±0,4*	1,0±0,5

*достоверность различий при $p \leq 0,05$

Цифровые показатели таблицы 2 свидетельствуют о том, что показатели индекса гигиены ОНІ-S указывали на неудовлетворительный уровень гигиены в основных группах исследования, что подтверждено критерием Фридмана ($\chi^2 = 117,43$; $p = 0,0000$) на основе расчета коэффициента конкордации Кендалла (0,757). В результате сравнительного анализа были получены достоверные различия по всем группам исследования. Показатели оказались достоверно больше в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта, чем в группе сравнения. По уровню индекса гигиены (по методике Green- Vermilliona) на уровне «удовлетворительная» она была выявлена во II группе у 54,54% пациентов, в I – у 47,91% пациентов со средним показателем в баллах 1,53. «Плохая» гигиена полости рта обнаружена у 36,36% пациентов II группы, у 41,67% – в I группе со средним показателем в баллах 2,28.

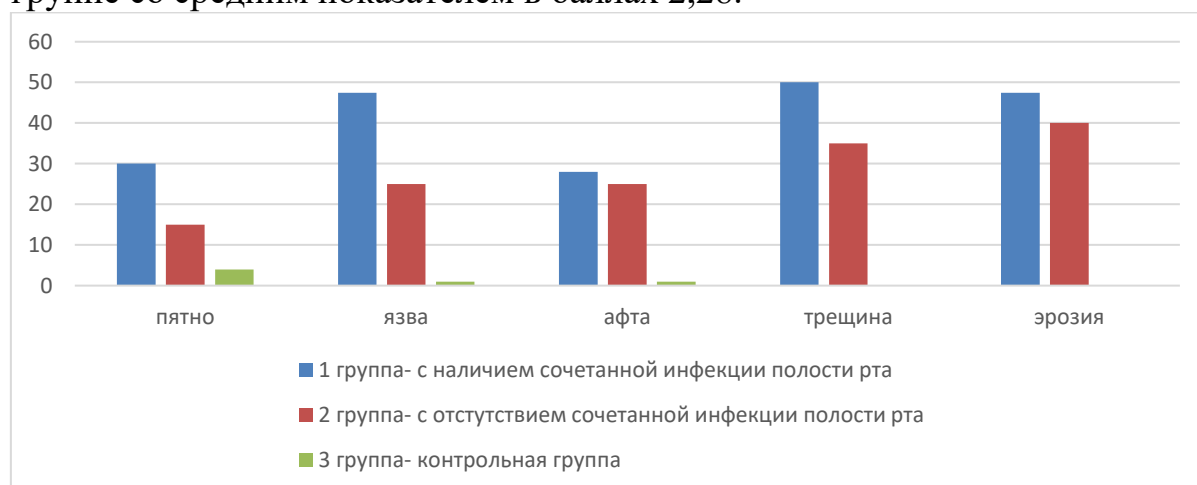


Рисунок 3 - Распространённость элементов поражений слизистой оболочки рта (%)

При анализе распространённости элементов поражений слизистой оболочки рта (%), получены следующие результаты (рисунок 3). Достоверно

чаще у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта чем у пациентов с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта имели язвенные поражения и эрозии слизистой оболочки рта на 22,4% чаще, трещины на 15%, пятна на 15%, и афты на 3%. У пациентов группы сравнения элементы поражения слизистой оболочки рта не выявлены.

По результатам исследования распространённости элементов поражений слизистой оболочки рта (%) у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания выявлены эрозивно-язвенные и афтозные элементы поражения у $47,4 \pm 2,4\%$ ($p \leq 0,05$) и $28,0 \pm 1,8\%$ соответственно, некротические поражения у $24,76 \pm 1,4\%$.



Рисунок 4- Заболевания слизистой оболочки рта, диагностированные у пациентов исследуемых групп (%)

При анализе распространённости заболеваний слизистой оболочки рта, диагностированные у пациентов исследуемых групп, были получены следующие результаты (рисунок 4). У пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта достоверно чаще чем в группе пациентов с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта были выявлены: кандидоз полости рта на 10% чаще, хронический афтозный стоматит на 15% и язвенно-некротический стоматит Венсана на 5%.

У пациентов группы сравнения заболевания слизистой оболочки рта не выявлены. По результатам исследования распространённости заболеваний слизистой оболочки рта (%) у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания выявлены афтозный стоматит у $47,4 \pm 2,4\%$ ($p \leq 0,05$), кандидоз полости рта у $28,0 \pm 1,8\%$, язвенно-некротический стоматит Венсана у $24,76 \pm 1,4\%$.

Проведение микробиологического исследования позволило определить особенности микробиологического состава с элементов поражения СОР (рисунок 5).



Рисунок 5- Сравнительный анализ микробиологического состава с элементов поражения между исследуемыми группами до применения лечебно-профилактических средств для полости рта (абс. число, %)

Цифровые показатели рисунка 5 отражают, что в результате сравнительного анализа были получены достоверные различия, показатели достоверно чаще встречаются в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта: *Actinomyces odontolyticus* в 17 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 51 раз больше чем в группе сравнения; *Actinomyces naeslundii* в 26 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 52 раза больше чем в группе сравнения; *Fusobacterium nucleatum* в 21,25 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 85 раз больше чем в группе сравнения; *Campylobacter rectus* в 24,3 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 73 раз больше чем в группе сравнения;

Все показатели достоверно чаще встречаются в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта. У больных SARS-CoV-2 с сочетанной инфекции полости рта чаще образуется зрелый зубной налет, содержащий микроорганизмы красного, оранжевого комплексов Сокранского.

Результаты цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) у групп исследуемых представлены на рисунках 6, 7.

Показатели цитологического исследования (рисунок 6) группы пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта составили $3,56 \pm 0,09$, что соответствовало показателю неудовлетворительной гигиены полости рта. Исходные значения цитологического исследования в 1 группе указали на неудовлетворительную гигиену полости рта, значение составило $2,88 \pm 0,06$ балла ($p \leq 0,05$), неудовлетворительную гигиену полости рта во 2 группе и 3 группе, составили, в среднем, $2,57 \pm 0,07$ и $2,08 \pm 0,08$ балла соответственно. Критерии уровня гигиены полости рта по значениям цитологических показателей совпадали с критериями уровня гигиены по значениям гигиенических индексов.



Рисунок 6- Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) исследуемых групп до применения лечебно-профилактических средств

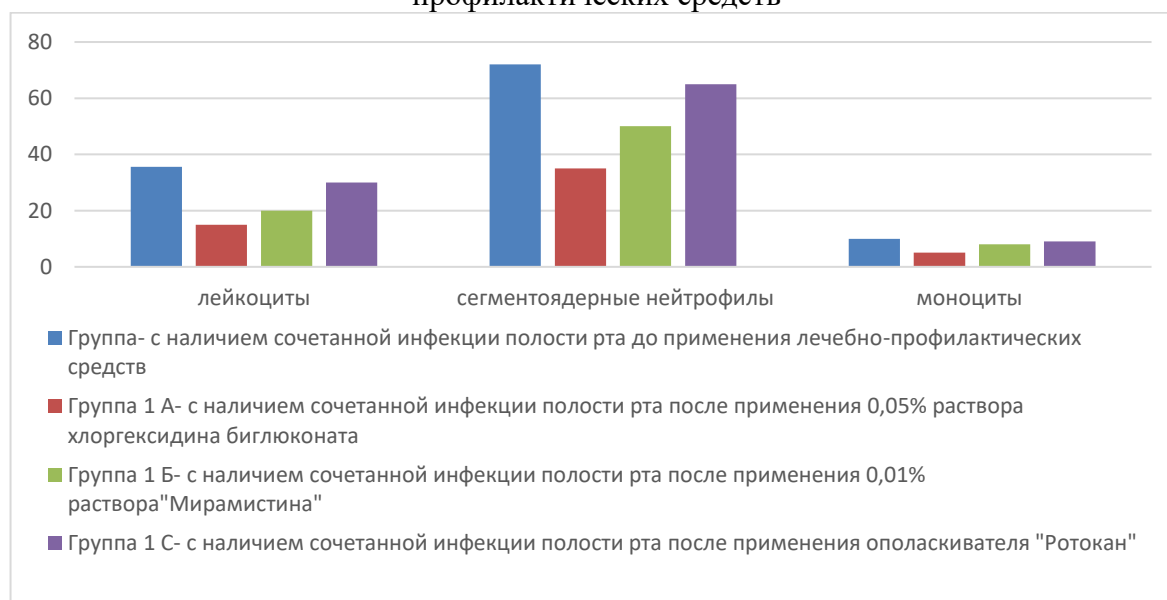


Рисунок 7- Цитологическое исследование у пациентов с SARS-CoV-2, с наличием сочетанной инфекции полости рта, до и после применения лечебно-профилактических средств

В ходе цитологического исследования был произведен подсчет сегментоядерных нейтрофилов. При первичном исследовании в контрольной группе среднее число лейкоцитов в поле зрения было $19,29 \pm 3,98$ ($p \leq 0,05$), в группе сравнения среднее число лейкоцитов было в диапазоне от $2,9 \pm 0,16$ до $4,26 \pm 0,30$, в группе пациентов с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта составил от $13,66 \pm 1,16$ до $13,90 \pm 1,16$, в группе пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта - от $35,83 \pm 4,92$ до $35,55 \pm 2,7$ ($p \leq 0,05$).

Для выявления взаимосвязи между гигиеническим состоянием пациентов с SARS-CoV-2 и количеством лейкоцитов, был проведен корреляционный анализ, сильная положительная корреляция наблюдалась между показателями гигиенических индексов и количеством лейкоцитов во

всех исследуемых группах из чего следует, что количество лейкоцитов четко взаимосвязано с гигиеническим состоянием всей полости рта.

Анализ цитологического исследования выявил (рисунок 7), что в норме основными клетками цитограмм являются: базальные клетки, плоскоэпителиальные клетки поверхностных слоев многослойного плоского неороговевающего эпителия, плоскоэпителиальные клетки глубоких слоев эпителия слизистой оболочки полости рта, ядродержащие клетки поверхностного слоя эпителия, чешуйки (ороговевшие клетки, лишенные ядра). Также в норме присутствуют в небольшом количестве сегментоядерные нейтрофилы и моноциты. При хорошей гигиене полости рта отмечается от 0 до 5 сегментоядерных нейтрофилов в поле зрения, одиночные лимфоциты, незначительное количество смешанной флоры. При клинических признаках стоматита в цитограммах отпечатков отмечалось нарастание дистрофических изменений клеток плоского эпителия, пласты полуразрушенных лимфоидных элементов. Наличие в цитограммах клеток плоского эпителия, контаминированных микроорганизмами, служит признаком плохой гигиены полости рта и указывает на высокий риск развития воспалительных процессов у пациентов с SARS-CoV-2.

Исходя из результатов проведенных исследований, мы можем сделать следующие выводы: при проведении сравнительного анализа между группами с наличием сочетанной инфекции полости рта и отсутствием сочетанной инфекции полости рта были получены достоверные различия по всем показателям, в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта все показатели были выше. Пациенты с наличием сочетанной инфекции полости рта имели тяжелое течение заболевания, им чаще требовался перевод на НИВЛ; увеличилась продолжительность госпитализации; требовалось более длительное лечение и длительная реабилитация, направленная на нормализацию показателей и нормализацию микрофлоры. Исходя из этого, можно предположить, что наличие сочетанной инфекции полости рта оказывает влияние на тяжесть состояния и течение SARS-CoV-2.

Нами проведен анализ эффективности применения различных антисептических средств у пациентов с SARS-CoV-2.

Полученные данные динамического микробиологического исследования применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата у пациентов SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта свидетельствуют о выраженном противомикробном действии по отношению к патогенной микрофлоре полости рта. С учетом изложенного, нами проводилась комплексная клинико-функциональная оценка при применении данных средств в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта (таблица 3).

Таблица 3- Оценка динамики индекса ОНІ-S после применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата

Хлоргексидин биглюконат	До применения		Через 7 дней после применения		Тэм п.	p-value
	Среднее	Стд.откл	Среднее	Стд.откл		
ОНІ-S	2,11	0,91	1,03	1,00	0	0,05*

*достоверность различий при $p \leq 0,05$

В результате оценки динамики индекса после применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата и через 7 дней были получены достоверные различия по ОНІ-S. Индекс через 7 дней достоверно снизился.



Рисунок 8- Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 до применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата и через 7 дней применения

Применение 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата (рисунок 8) у пациентов с SARS-CoV-2 с сочетанной инфекцией полости рта оказывает противомикробное действие, выражающееся снижением микроорганизмов красного, зеленого, оранжевого, желтого, фиолетового комплексов Сокранского, способствующие уменьшению интенсивности воспалительного процесса слизистой оболочки рта, снижению показателя индекса ОНІ-S. Однако наблюдается побочное действие препарата как ксеростомия.

После применения курса 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата достоверно снизились показатели микробного состава с элементов поражения: Tannerella forsythia в 3 раза; Actinomices naeslundii в 2,2 раза; Fusobacterium nucleatum в 2,5 раз; Streptococcus constellatus в 3 раза; Actinomycetem comitans в 2,5 раза ($p \leq 0,05$).

Применение 0,01% раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с сочетанной инфекцией полости рта, показало противомикробное его действие по отношению к патогенной микробиоты полости рта. В связи с этим нами также проводилась оценка эффективности данного средства при местном его применении в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки рта (таблица 4).

Таблица 4- Оценка динамики показателей после применения раствора «Мирамистин»

Мирамистин	До применения		Через 7 дней после применения		Тэмп.	p-value
	Среднее	Стд.откл	Среднее	Стд.откл		
ОНИ-S	2,23	0,80	1,24	0,70	36	0,507

В результате оценки динамики индекса ОНИ-S после применения мирамистина и через 7 дней были получены достоверные различия по показателю ОНИ-S %. Индекс ОНИ-S % через 7 дней после применения мирамистина достоверно снизился ($p \leq 0,05$).

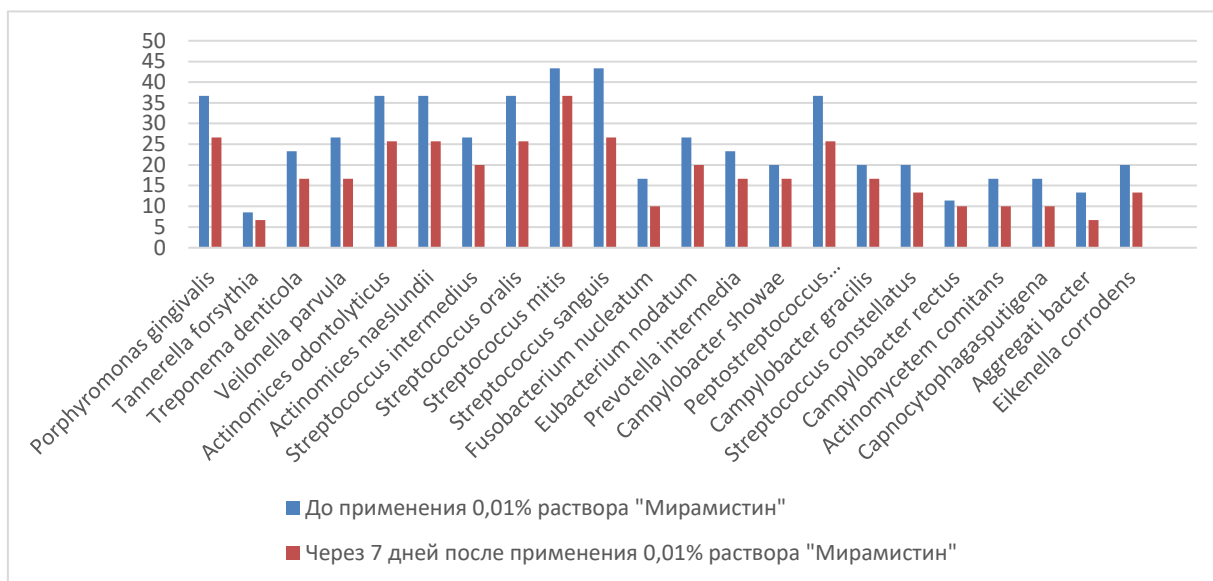


Рисунок 9 - Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 до применения 0,01 % раствора «Мирамистин» и через 7 дней применения

Применение 0,01 % раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта (рисунок 9) оказывает противомикробное действие, выражающееся снижением микроорганизмов красного, зеленого, оранжевого, желтого, фиолетового комплексов Сокранского, способствующие уменьшению интенсивности воспалительного процесса слизистой оболочки рта, снижению показателей индекса ОНИ-S.

После применения курса 0,01% раствора «Мирамистин» достоверно снизились показатели микробного состава с элементов поражения: *Treponema denticola* в 1,4 раза; *Tannerella forsythia* в 1,5 раза, *Fusobacterium nucleatum* в 1,6 раз; *Streptococcus constellatus* в 1,5 раза; *Prevotella intermedia* в 1,4 раза; *Actinomycetem comitans* в 1,6 раза ($p \leq 0,05$).

Проведенный динамический анализ противомикробного действия ополаскивателя «Ротокан» у пациентов с SARS-CoV-2 с сочетанной инфекцией полости рта, не выявил особых динамических различий по качественным показателям микрофлоры полости рта соответственно не было выявлено (рисунок 9).

Таблица 5- Оценка динамики показателя ОНІ-S после применения ополаскивателя «Ротокан»

Ротокан	До применения		Через 7 дней после применения		Тэмп.	p-value
	Среднее	Стд.откл	Среднее	Стд.откл		
ОНІ-S	2,02	0,85	2,02	0,85	-	-

В результате оценки динамики индексов после применения ротокана и через 7 дней достоверных различий обнаружено не было (таблица 5).

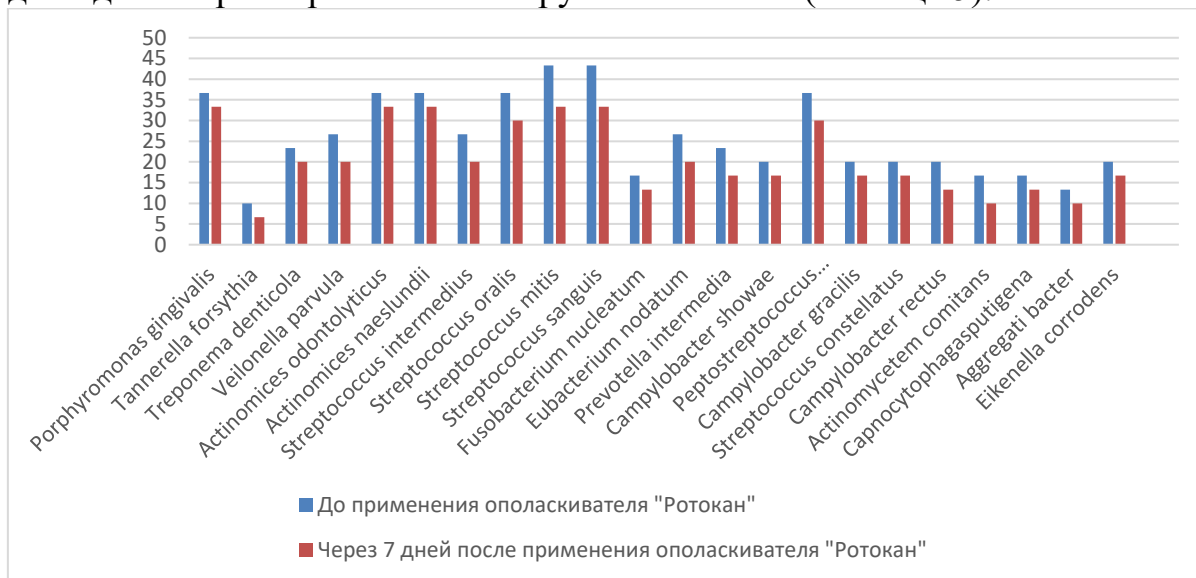


Рисунок 10 - Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 до применения ополаскивателя «Ротокан» и через 7 дней применения

По результатам микробиологического исследования у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания после курса применения ополаскивателя «Ротокан» достоверных результатов выявлено не было.

После проведенного анализа эффективности применения лечебных средств у пациентов с SARS-CoV-2 мы можем сделать следующие выводы: у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта высокое противомикробное действие оказывал при применении 0,05 % раствора хлоргексидина биглюконата, однако при применении данного раствора пациенты отмечали жалобы на сухость полости рта. Применение 0,01% раствора «Мирамистин» также показал высокую антисептическую активность, однако результаты были ниже чем у пациентов, применявших 0,05 % раствор водного хлоргексидина биглюконата, но при применении 0,01% раствора «Мирамистина» побочных действий у пациентов выявлено не было. Достоверных различий при применении ополаскивателя «Ротокан» не выявлено.

Результаты проведенного лечения по определенным данным уровня качества жизни (ОНІР-49)

Стоматологические показатели качества жизни по шкале ОНІР-49- RU у групп исследуемых до применения лечебно-профилактических средств представлены на рисунке 11.

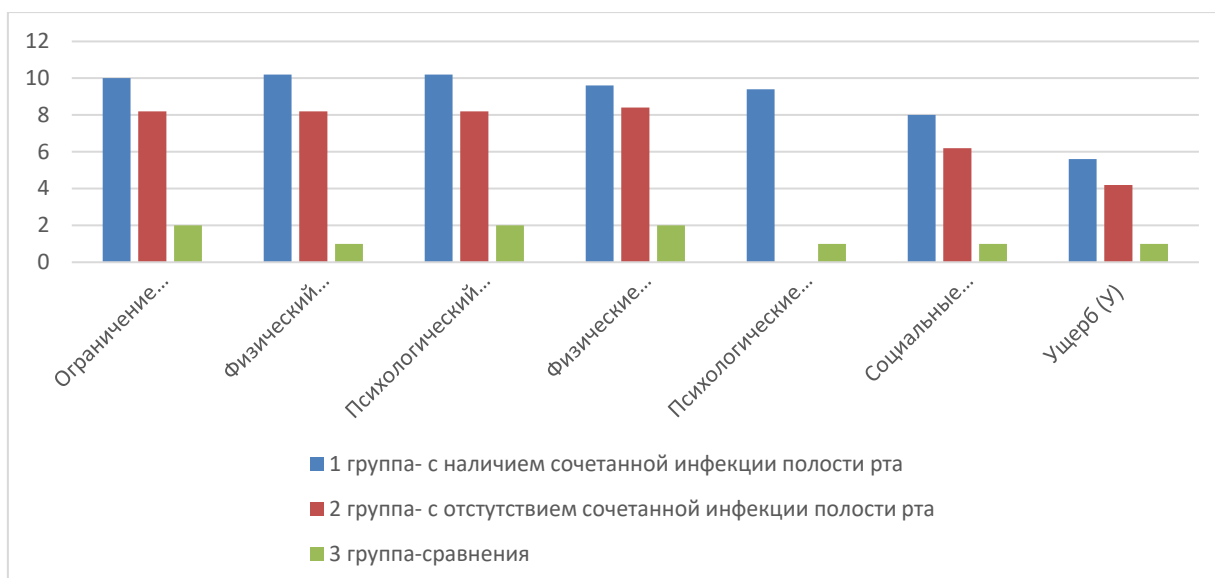


Рисунок 11 - Стоматологические показатели качества жизни по шкале OHIP-49- RU у групп исследуемых до применения лечебно-профилактических средств

Установлено (рисунок 11), что интегральный показатель качества жизни (\sum OHIP-49-RU) в группе исследуемых с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и наличием сочетанной инфекции полости рта до лечения не отличаются: в группе исследуемых с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта - $45,51 \pm 6,99$ балла, и в группе исследуемых с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта - $57,03 \pm 5,04$ балла ($p \leq 0,01$). В группе сравнения интегральный показатель качества жизни (\sum OHIP-49-RU) составил $10 \pm 1,23$ ($p \leq 0,001$).

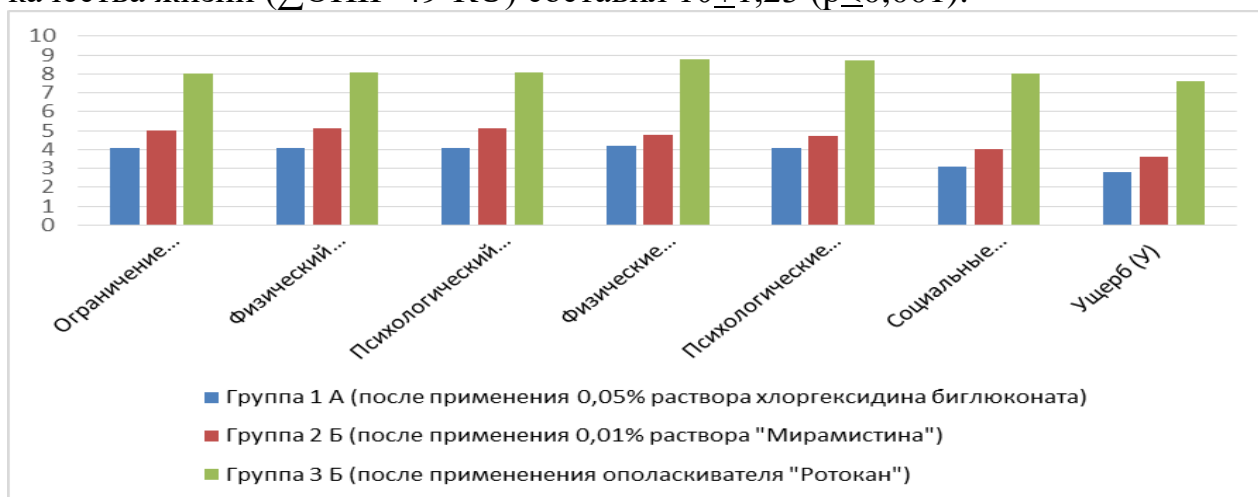


Рисунок 12- Стоматологические показатели качества жизни по шкале OHIP-49-RU у групп исследования после применения лечебно-профилактических средств

Интегральный показатель качества жизни (\sum OHIP-49-RU) с SARS-CoV-2 (рисунок 12), в группе 1 А после лечения снизился и составил $20,0 \pm 2,02$ ($p \leq 0,001$), в группе 1 Б составил $25,0 \pm 5,04$, в группе 1 С улучшения показателей качества жизни не было выявлено.

ВЫВОДЫ

1. По результатам комплексного стоматологического обследования пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания у $45,2 \pm 1,5\%$ выявлены нетипичные болевыми синдромами в области интактных зубов, эрозивно-язвенные и афтозные элементы поражения у $47,4 \pm 2,4\%$ и $28,0 \pm 1,8\%$ соответственно, некротические поражения у $24,76 \pm 1,4\%$. Достоверные различия при $p \leq 0,05$. Симптом ксеростомии отмечался $70,48 \pm 3,7\%$ пациентов, во многом это провоцировало затруднения глотания (у $42,86 \pm 2,1\%$ пациентов).

2. Микробиологическое исследование с язвенно-некротических элементов поражения слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2 выявило преобладание микроорганизмов красного и оранжевого комплекса Сокранского, а с эрозивно-язвенных поражений – красного и фиолетового комплекса Сокранского. У $67,4 \pm 2,4\%$ пациентов с SARS-CoV-2 в полости рта выявлен *Candida alb.* в концентрации 7×10^6 КОЕ/мл. Достоверные различия при $p \leq 0,05$.

3. В ходе цитологического исследования мазков отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозия, язва) определена прямая корреляция между показателями индекса гигиены и количеством лейкоцитов во всех исследуемых группах. В группе пациентов с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта среднее число лейкоцитов $13,78 \pm 1,14$, в группе пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта - от $35,69 \pm 4,7$ ($p \leq 0,05$).

4. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между эрозивно-язвенными и язвенно-некротическими поражениями слизистой оболочки рта и наличием сочетанной инфекции полости рта, которые снижали качество жизни по профилям ограничение функции ($8,0 \pm 0,12$ баллов), психологический дискомфорт ($8,1 \pm 0,12$ баллов), физические нарушения ($8,8 \pm 1,04$ баллов), психологические расстройства ($8,7 \pm 0,77$ баллов), социальные ограничения ($8,0 \pm 1,02$ баллов), ущерб ($7,6 \pm 0,15$ баллов) ($p \leq 0,05$). Установлено, что интегральный показатель качества жизни (Σ OHIP-49-RU) в группе исследуемых с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта составил $45,51 \pm 6,99$ балла, в группе исследуемых с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта - $57,03 \pm 5,04$ балла. В группе сравнения интегральный показатель качества жизни (Σ OHIP-49-RU) составил $10 \pm 1,23$ ($p \leq 0,001$).

5. Анализ использования лечебно-профилактических средств показал, что наиболее эффективным антисептическим средством при заболеваниях слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта является $0,05\%$ раствор хлоргексидина биглюконата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Для предупреждения развития сочетанной инфекции полости рта у пациентов с SARS-CoV-2 рекомендуется применять по 15 мл $0,05\%$ раствора хлоргексидина биглюконата, в виде полосканий, ежедневно 3 раза в день. Курс

применения составляет 7-14 дней.

2) После выписки из стационара необходимо провести тщательное санирование полости рта, для предупреждения образования сочетанной инфекции полости рта.

3) Всем пациентам с SARS-CoV-2 необходима санация полости рта, а также полноценная гигиена полости рта, в целях предотвращения осложнений в полости рта.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1) Насибуллина, А.Х. COVID-19: definition, routes of transmission, clinical manifestations, diagnostics, prevention / А.Х. Насибуллина // Инновационные подходы в современной науке: Сборник статей по материалам СII международной научно-практической конференции, Москва, 21 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Интернаука", 2021. – Р. 84-87.

2) Насибуллина, А.Х. Состояние слизистой оболочки рта у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 тяжелой и средней степени тяжести / А.Х. Насибуллина, М.Ф. Кабирова // Интернаука. – 2021. – № 21-1 (197). – С. 81-83.

3) Насибуллина, А.Х. SARS-COV-2: etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics / А.Х. Насибуллина // Инновационные подходы в современной науке: Сборник статей по материалам СII международной научно-практической конференции, Москва, 21 сентября 2021 года. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Интернаука», 2021. – Р. 80-84.

4) **Насибуллина, А.Х. Анализ эффективности применения лечебно-профилактических средств у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-COV-2 / А.Х. Насибуллина // Проблемы стоматологии. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 84-90.**

5) Насибуллина, А.Х. Новая короновирусная инфекция: COVID-19 / А.Х. Насибуллина, М.Ф. Кабирова // Интернаука. – 2021. – № 21-1(197). – С. 77-80.

6) **Насибуллина, А.Х. Особенности микробного состава зубного налета у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-COV-2 / А.Х. Насибуллина, Д.А. Валишин // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 4. – С. 56-61.**

7) **Особенности стоматологического статуса пациентов с SARS-COV-2 / А.Х. Насибуллина, М.Ф. Кабирова, И.Р. Кабиров, Д.А. Валишин // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 17, № 3. – С. 29-34.**

8) **Стоматологические показатели качества жизни по шкале ОНIP-14 у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 / А.Х. Насибуллина, М.Ф. Кабирова, И.Р. Кабиров, Д.А. Валишин // Проблемы стоматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 68-73.**

9) **Nasibullina, A. Kh. Influence of oral co-infection on the course of SARS-COV-2 / A.Kh. Nasibullina, M.F. Kabirova, Kabirov I.R. // The New Armenian Medical Journal. – 2021. – Vol. 15, № 4. – P. 4-10.**

10) **The State of the Oral Mucosa in Patients with a Laboratory-Confirmed Diagnosis of COVID-19, Severe to Moderate Severity / A.Kh. Nasibullina, D.A. Valishin, M.F. Kabirova [et al.] // World Heart Journal. – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 295-297.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СОР-слизистая оболочка рта

КВ- короновирбус

ОНI-S - гигиенический индекс Green-Vermilion

SARS-COV-2- тяжелый острый респираторный синдром короновирбус 2

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

Ил- интерлейкины

ИL- интерлейкины

Covid-19- короновирбусная инфекция 2019 года

ПЦР- полимеразная цепная реакция

КВИ- короновирбусная инфекция

РНК- рибонуклеиновая кислота

ЦНС- центральная нервная система