

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Насибуллина Алиса Халисовна

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

3.1.7. Стоматология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кабирова Миляуша Фаузиевна

Уфа – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Этиопатогенетические аспекты взаимосвязи состояния органов полости рта и COVID-19.....	14
1.2 Влияние инфекционных заболеваний на состояние органов полости рта.....	25
1.3 Сочетанная инфекция и ее влияние на состояние полости рта и внутренних органов.....	28
1.4 Антисептические препараты, применяемые для лечения стоматологических заболеваний.....	34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	42
2.1 Общая характеристика клинического материала.....	42
2.2 Этапы, объем и основные методы исследования. Критерии включения и исключения.....	44
2.3 Методы проведения клинических исследований.....	46
2.4 Микробиологическое исследование с элементов поражения.....	47
2.5 Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы).....	48
2.6 Определение уровня качества жизни (опросник ОНIP –49).....	49
2.7 Определение эффективности антисептических препаратов для лечения заболеваний слизистой оболочки рта при SARS-CoV-2.....	50
2.8 Методы статистического анализа полученных результатов.....	51
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1 Результаты клинических исследований пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта.....	52
3.2 Микробиологическое исследование с элементов поражения.....	59
3.3 Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) у групп исследуемых.....	64

ГЛАВА 4 Анализ эффективности применения лечебно-профилактических средств у пациентов с SARS-CoV-2.....	68
4.1 Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения 0,05% раствора «Хлоргексидина биглюконата» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекцией полости рта.....	68
4.2 Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения 0,01% раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта	72
4.3 Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения ополаскивателя «Ротокан» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта	76
4.4 Результаты проведенного лечения по определенным данным уровня качества жизни (ОНП-49).....	80
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ.....	83
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

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 макроорганизме 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.

Микроорганизмы, мигрировавшие из полости рта являются важным источником нормальной микробиоты легких (Chen T et al., 2021).

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 инфекции 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.

Степень разработанности темы исследования

В работах (Манак Т.Н и др., 2021) описано, что одним из наиболее часто встречающихся заболеваний в полости рта, у пациентов, перенесших COVID-19 является, хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Изменения местных факторов иммунитета в полости рта у пациентов, перенесших COVID-19 может привести к появлению язв, бляшек, кровоизлияний в полости рта (Колчанова Н.А и др., 2021). В работе (Хабадзе З.С и др., 2021) авторы пришли к выводу, что при COVID-19 (SARS-CoV-2) изменения СОР не являются первичной причиной, а проявляются в следствие медикаментозного лечения и прогрессирования болезни несмотря на то, что полость рта является одним из источников входных ворот для инфекции. Ученые из лаборатории оральной гистопатологии факультета здравоохранения Бразильского университета описали в своей работе (Juliana Amorim dos Santos et al., 2020) поражения слизистой полости рта у пациента с коронавирусной инфекцией, и пришли к выводу, что это вторичные поражения, возникшие в результате системного ухудшения здоровья из-за COVID-19. Также предположено, что поскольку вирусная нагрузка, содержащаяся в слюне человека высока, полоскания антисептическими

ополаскивателями для рта, могут уменьшить количество инфекции, но не способны устранить вирус в ротовой жидкости (Peng X et al., 2020). В работе (Gherlone E.F et al., 2020) отмечено, что изменения со стороны полости рта могут быть не только следствием прямого действия вируса, а вследствие применения антибиотиков, а также воздействия агрессивных манипуляций, как интубация, трахеостомия и других происходит изменение микробиома полости рта.

Согласно исследованиям (Addi M., 2020) зубные пасты с цинком и оловом способны за две минуты нейтрализовать коронавирус на 99,9%.

Актуальность данной проблемы задает направление на разработку и внедрение внедрить алгоритм лечения заболеваний СОР у пациентов с SARS-CoV-2. Своевременное лечение заболеваний СОР занимает одно из ведущих мест в работе врачей- стоматологов, поэтому постоянно проводится поиск эффективных методов и средств комплексной терапии заболеваний слизистой полости рта, которые являются не только актуальной проблемой стоматологии, но и приоритетной государственной задачей, направленной на сохранение и укрепление здоровья населения (Атрушкевич Л.Ю и др., 2019; Гонтарев С.Н и др., 2020; Михайлова И.Г и др., 2020; Vencosme J., 2017; Muhammad A.N., 2017). Дальнейшие исследования помогут усовершенствовать существующие формы и сформулировать четкий круг показаний на основании отдаленных результатов их использования (Орехова Л.Ю и др., 2016).

Цель исследования – повышение эффективности лечения заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2.

Задачи

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 у пациентов с патологией слизистой оболочки рта с SARS-CoV-2.

Научная новизна

Впервые изучены микробиологический состав и определены микробные ассоциации (сочетанная инфекция полости рта) 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.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Значимость работы обусловлена тем, что, раскрываются патогенетические механизмы развития воспалительных процессов патологии тканей при воздействии SARS-CoV-2, что является основой алгоритма лечения заболеваний слизистой оболочки рта, разработаны лечебные мероприятия у пациентов с SARS-CoV-2. Полученные данные могут быть внедрены в стоматологическую практику и использованы врачами-стоматологами как инновационные технологии, направленные на стимуляцию регенеративных процессов в поражённых тканях, изменяющих их структуру, и позволяющих значительно повысить эффективность лечения. Полученные

результаты используются для организации лечебных мероприятий по улучшению стоматологического здоровья пациентов с SARS-CoV-2.

Основные 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, анализе клинико-лабораторных результатов, обосновании выбора антисептических средств при оказании стоматологической помощи пациентам с SARS-CoV-2. Были выбраны объекты исследования, согласно поставленным целям и задачам, а также проведен ряд клинических и лабораторных исследований, в том числе разработаны лечебные мероприятия и определена их эффективность. Проводились клинические и лабораторные, социологические исследования в процессе выполнения диссертационной работы. Статистическая обработка была осуществлена с помощью современных математических информационных программ [5].

Специальность, которой соответствует диссертационная работа

Область и способы исследования относятся к специальности «Стоматология» (соответствуют пунктам 2, 6 паспорта специальности 3.1.7.

Стоматология (медицинские науки)).

Предмет и объект исследования

В качестве объекта изучения выступали пациенты, с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести, находящиеся на лечении в ковид-госпитале Клиники БГМУ г. Уфа. В качестве предметов исследования изучены следующие документы: 105 медицинских карт стационарного больного (история болезни форма № 003/у), 120 амбулаторных карт стоматологического больного (форма № 043/у). Также в качестве предмета исследования изучены микробиологический состав с элементов поражения, цитоморфологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы).

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность научного исследования и полученных данных определяется достаточным объемом использования 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.

Личный вклад автора

Автором осуществлялись планирование и проведение исследований по всем разделам диссертационной работы. Проведён анализ обзора литературы, сформулированы цель и задачи, определены этапы и методы исследований. Изучались стоматологический статус, микробиологические показатели у пациентов с SARS-CoV-2.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены 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; СII международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке», №18 (102). - М., Изд. «Интернаука», 2021- 110 с.; совместном заседании Проблемной комиссии – «Стоматология» и 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 института дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 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 источника литературы, в том числе 31 работ отечественных и 89 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиопатогенетические аспекты взаимосвязи состояния органов полости рта и COVID-19

В рамках настоящей главы диссертации рассмотрение этиопатогенетических аспектов взаимосвязи состояния органов полости рта и COVID-19 необходимо начать с анализа научных положений о коронавирусной инфекции.

Коронавирусы известны с 1937 г., когда при изучении этиологии инфекционного бронхита кур – высококонтагиозного и нередко смертельного для куриного молодняка заболевания – впервые в лабораторных условиях путем заражения куриных эмбрионов удалось изолировать штамм вируса. Выделенный агент был назван вирусом инфекционного бронхита птиц.

С 1949-1951 гг. проводилось изучение заболеваний мышей. Клиническими симптомами данных заболеваний являлись пассивность животных, отчетливое уменьшение массы тела, поражение кожи, который сопровождался выраженными изменениями дегенеративного характера в печени. Тогда был открыт еще один представитель короновирусов – вирус гепатита мышей.

Как возбудители инфекционных заболеваний человека КВ были впервые обнаружены в 1965 г. английскими исследователями D. Tyrrell и M. Вупое при изучении этиологии «заразного насморка». Было установлено, что эти вирусы, в отличие от риновирусов, не размножаются в однослойных клеточных культурах человека и животных, но могут быть переданы в пассажах добровольцами. Выделение КВ в культуре клеток почки эмбриона человека удалось осуществить американским исследователям D. Нашге и J. Procknow в 1966 г., а в 1968 г. D. Tyrrell культивировал КВ на органных культурах эпителиальных клеток трахеи и слизистой оболочки полости носа эмбриона человека. Впоследствии оказалось, что выделенные этими

исследователями КВ относились к разным антигенным группам.

Длительное время КВ считались единственными представителями семейства *Coronaviridae*. Однако, в начале 1990-х гг. в него были включены то-ровирусы, чему способствовали данные, полученные при изучении их генома. Более того, некоторые общие особенности организации генома и механизма репликации позволили объединить представителей семейства *Coronaviridae* с морфологически отличными от них артеривирусами, представителями семейства *Arteriviridae*, в новый порядок *Nidovirales*, включающий в себя еще и недавно открытое семейство *Roniviridae*. Штамм КВ человека 229Е и родственные ему вирусы (LP, 840, 862 и др.) относят к I антигенной группе, в которую входят также КВ, вызывающие заболевания у кошек (перитонит и энтерит), собак, свиней и кроликов [10].

III группу образуют КВ птиц – КВ индюков и вирус инфекционного бронхита птиц.

К неклассифицированным КВ можно отнести кишечные КВ и ТОРС-КВ.

Каких-либо определенных данных в отношении систематики кишечных КВ человека на сегодняшний день не существует. Однако, исследование антигенных свойств и полипептидного состава некоторых изолятов кишечных КВ человека позволило установить их сходство с КВ ОС43 [92] и исключить родство с КВ 229Е [89].

Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома первоначально был выделен в самостоятельную (IV) группу [2].

Описаны морфологические, генетические и другие свойства различных представителей КВ, в том числе и обусловившего возникновение ТОРС. Это крупные РНК-содержащие оболочечные вирусы.

Поверхность вирусных частиц покрыта булавовидными отростками длиной около 20 нм, формирующими вокруг вириона характерный ореол («корону» – отсюда название семейства), определяемый при электронномикроскопическом исследовании (ЭМИ). Геном КВ представлен

одноцепочечной несегментированной молекулой РНК с положительной полярностью и является самым крупным среди известных РНК-вирусов, в том числе и вируса гриппа. Его размер составляет 27 000-32 000 нуклеотидных пар [8].

Коронавирусы широко распространены в природе [30]. Их естественными хозяевами могут быть многие биологические виды: от крупного рогатого скота и птицы до человека и т.д. Задолго до открытия коронавирусов были известны заболевания, вызываемые ими, например болезнь синюхи гребня индюшат и инфекционный бронхит кур. Вспышки КВИ, среди сельскохозяйственных животных, в настоящее время также наносят существенный экономический урон в разных странах мира [24].

В настоящее время роль коронавирусов в возникновении заболеваний описано во многих исследованиях, но спектр клинических синдромов, к развитию которых причастны КВ, окончательно не установлен и также продолжает изучаться в настоящее время с использованием новых методов диагностики [17].

Изначально коронавирус был описан как возбудитель респираторной инфекции, поэтому больше всего исследований было направлено на изучение патогенеза именно этого варианта коронавирусной инфекции. Так выяснилось, что коронавирус может реплицироваться в эпителии верхних дыхательных путей человека, при этом не оказывая значительного цитопатического действия, или проявляется лишь в снижении цилиарной активности. Однако выраженные клинические признаки могут отсутствовать [70]. Так несмотря на репликацию коронавируса, ЭМИ биоптата эпителия полости носа у ребенка с хроническим ринитом и бронхитом выявило сохранность клеточных структур и ресничек эпителия [100].

Исследователь М.А. Chilvers (2001) обнаружил, что у волонтеров на 3 сутки после заражения КВ 229Е отмечались очаги разрушения эпителиальных клеток слизистой носовых ходов и дискинезия ресничек, которая сопровождалась нарушением мукоцилиарного клиренса [111].

Обнаружено, что КВ I и II групп, а также ТОРС-КВ, обладают способностью поражать макрофаги человека. Репликация КВ 229Е в макрофагах *in vitro* приводит эти клетки к «округлению», отрыву их от подложки, образованию синцития. Кроме того, также *in vitro*, была показана способность КВ 229Е к индукции апоптоза в моноцитах/макрофагах, чего не обнаружено у КВ ОС43. Свойство КВ поражать макрофаги является наиболее опасным, поскольку это опосредованно приводит к блокаде первичного, неспецифического иммунного ответа и, в частности, к подавлению синтеза IFN α и целого ряда других цитокинов: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF α [40].

Коронавирус является второй по частоте, вслед за риновирусом, причиной обострений бронхиальной астмы как у детей, так у взрослых, обуславливая до 30% приступов этого заболевания [41].

С КВИ ряд авторов связывает также ухудшение состояния у больных с другими хроническими заболеваниями легких и у пациентов с сердечнососудистой патологией [25].

Методом ПЦР исследователям удалось установить участие КВ в возникновении острого среднего отита у детей, обнаружив его присутствие в жидкости среднего уха больных примерно в 3-7% случаев [39]. Это хотя и не является доказательством их роли в возникновении данной патологии, однако является свидетельством возможного участия данных вирусов как факторов, способствующих развитию острого воспаления среднего уха. Вместе с тем, безрезультатными оказались попытки выявить КВ в аспиратах из верхнечелюстных пазух у больных острыми синуситами [16].

Имеются сообщения о причастности КВ к развитию острой неврологической патологии человека, в том числе полирадикулита и острого диссеминированного энцефаломиелита [75].

Большое количество исследований было проведено по изучению роли этих возбудителей в патологии ЦНС, особое внимание уделялось развитию множественного склероза [115]. Было обнаружено, что количество положительных результатов обнаружения РНК КВ в мозговой ткани больных

множественным склерозом было выше, чем в контрольной группе [3, 10]. Данные были подтверждены динамикой титров антиКВ антител в спинномозговой жидкости больных.

Подобные наблюдения не являются доказательством роли КВ в этиологии рассеянного склероза у человека, но позволяют рассматривать их, наряду с некоторыми другими факторами, в качестве пускового механизма развития этого заболевания. Более того, способность КВ 229Е и ОС43 вызывать острые и персистентные инфекции ЦНС была продемонстрирована на культурах нервных клеток человека [65].

Вплоть до начала нынешнего века коронавирусы воспринимались как серьезная ветеринарная проблема, однако известные в ту пору коронавирусы человека – НСoV-229Е (Alphacoronavirus, Duvinacovirus) и НСoV-ОС43 (Betacoronavirus, Embecovirus) – хотя и широко распространены, но вызывают ОРЗ с легким или среднетяжелым клиническим течением, лишь в 3-8% случаев сопровождающиеся поражением нижних отделов респираторного тракта и не связанные со статистически значимой летальностью [110].

Отношение к коронавирусам человека кардинально изменилось в 2002 г., когда в южнокитайской провинции Гуандун произошел межвидовой переход вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory Syndrome-related Coronavirus) (Betacoronavirus, Sarbecovirus) из популяции летучих мышей сначала в промежуточных хозяев – гималайских цивет (*Raguma larvata*), а затем в человеческую популяцию с последующим эпидемическим продолжением в форме ОРЗ [114]. Эта эпидемия (01.11.2002-31.07.2003) сопровождалась многочисленными завозными случаями заболевания в 29 странах (667 заболевших и 89 умерших за пределами Китая 4,5X а итоговая летальность составила 9,6% [119].

В 2012 г. был идентифицирован вирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle East respiratory syndrome-related Coronavirus) (Betacoronavirus, Merbecovirus) [77], природные очаги

которого, связанные с летучими мышами в качестве природного резервуара и одногорбыми верблюдами (*Camelus dromedarius*) в качестве промежуточных хозяев, расположены на Аравийском полуострове. «Глеющая инфекция» MERS-CoV периодически масштабируется в форме эпидемий как на природноочаговой территории, так и за ее пределами [118]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), интегральная летальность от MERS-CoV в 27 странах мира составляет 34,4% (866/2519) [71].

К концу 2019 г. среди 40 представителей Coronaviridae были известны 6 вирусов человека. Тогда же начала развиваться эпидемия COVID-19 (*Coronavirus disease 2019* – коронавирусное заболевание 2019 г.) [34], которая привела к идентификации седьмого коронавируса человека, открывшего пандемический потенциал этого обширного и, по-видимому, не до конца изученного семейства [120].

Этиология COVID-19 была установлена в течение первого месяца после появления 08.12.2019 г. в г. Ухань, столице провинции Хубэй на востоке центральной части Китая, первого официально зарегистрированного случая пневмонии неясной этиологии [32]. Это стало возможно благодаря развитию в Китае сети вирусологических учреждений, принадлежащих как Министерству здравоохранения, так и Академии наук КНР [76].

Опасность нового заболевания стала понятна уже 12.12.2019 г. После госпитализации первого пациента, который был связан с Уханьским Рыбным рынком в последствии закрытым с 01.01.2020 г. [80]. Данный рынок, как и большинство рынков Юго-Восточной Азии, относился к зоогастрономическому типу 8, где животные продавались в живом виде. На территории данных рынков создаются значительно высокая плотность диких, сельскохозяйственных животных и людей.

30.12.2019 г. медицинское управление города Ухань выпустило «срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии», а на следующий день Отделение ВОЗ в КНР было официально проинформировано о создавшейся ситуации. 03.01.2020 г. ВОЗ анонсировала эпидемическую

вспышку пневмонии в Ухане с 44 заболевшими, из которых 27 (61,4%) посещали Рыбной рынок Уханя [72].

В официальном сообщении ВОЗ отмечалось, что 07.01.2020 г. собралось достаточно данных, которые свидетельствовали о этиологии COVID-19 в этиологической вспышке пневмонии в Ухане [73].

Учитывая генетическую близость этого вируса с SARS-CoV и коронавирусом китайских подковоносов (BtRsCoV – *Rhinolophus sinicus* Coronavirus), Международный Комитет по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on Taxonomy of Viruses) переименовал 2019-nCoV в вирус острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related virus 2), объединив указанные бетакоронавирусы в отдельный под-род Sarbecovirus [74].

Основным источником инфекции являются больные люди, бессимптомные носители и находящиеся в инкубационном периоде. До сих пор основными путями передачи инфекции считаются воздушно-капельный и контактный. Кроме того, возможно, что фекально-оральный путь передачи также существует, поскольку нуклеиновые кислоты SARS-CoV-2 обнаруживаются в образцах кала у больных пневмонией с абдоминальными симптомами [94]. Вертикальный путь передачи между матерью и младенцем заподозрен после того, как заражение новым коронавирусом подтверждено у новорожденного спустя 30 ч после появления на свет в детской больнице Ухани. Некоторые исследователи также предполагают, что инфекция может попадать в организм через конъюнктиву глаза, поскольку конъюнктивальный эпителий может быть инфицирован аэрозолем или другими биологическими жидкостями, содержащими вирус [95].

Анализ генома SARS-CoV-2 показал значительное сходство с ранее идентифицированным штаммом коронавируса, который вызвал вспышку атипичной пневмонии или ТОРС в 2003 г. ТОРС-ассоциированный коронавирус (SARS-CoV) имеет определенную последовательность аминокислот, включающую 14 связывающих остатков, которые

непосредственно взаимодействуют с человеческим ангиотензинпревращающим ферментом 2-го типа (АПФ-2). Из этих аминокислот 8 представлены в SARS-CoV-2. Таким образом, АПФ-2 также может быть рецептором для SARS-CoV-2. Кроме того, белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 почти на 90% идентичен SARS-CoV по аминокислотной последовательности. Обычно у людей коронавирусы вызывают нетяжелые респираторные инфекции. Появление новых коронавирусов изменило эти представления. Точные патофизиологические механизмы, лежащие в основе инфекции, вызванной SARS-CoV-2, неизвестны (из-за незавершенных лабораторных исследований), но геномное сходство SARS-CoV-2 и SARS-CoV может помочь объяснить особенности воспалительного ответа, приводящие к тяжелым проявлениям, включая тяжелую пневмонию [98].

Далее, рассмотрим методы и подходы к изучению патогенеза коронавирусной инфекции.

По данным зарубежных исследователей, занимающихся данной проблемой, в качестве вышеназванной модели используют культуру органотипических, хорошо дифференцированных эпителиальных клеток ДП человека (ЭДП), представляющие собой трехмерную среду, в отличие от обычной лабораторной, и обладают в сравнении со стандартными иммортализованными клетками (Vero E6 или Uuh7), преимуществами в поддержании репликации SARS-CoV-2 [81]. Такая система культивирования ЭДП представляет собой *in vitro* модель ЭДП человека, физически и биохимически она наиболее сходна с живыми тканями, но имеет некоторые технические сложности в обслуживании, например нуждается в диффузии [78]. С целью лучшего понимания механизма патогенеза SARS-CoV-2 с помощью данного подхода сравнивали характеристики репликации, клеточного тропизма и морфогенеза его и HCoV-NL63 в клетках ДП, экспрессирующих, как было установлено, один общий рецептор, к которому они тропны, -человеческий ангиотензин-1-конвертирующий фермент 2 (Angiotensin-converting enzyme – ACE2) [33].

Инфекция SARS является оптимальной моделью по разным причинам, к которым можно отнести следующие. Она вызывает патологический процесс, идентичный COVID-19, эффективно реплицируется *in vitro*, позволяет создать молекулярный клон для изучения репликации и патогенеза, выявления генетических детерминант, позволяющих напрямую манипулировать вирусным геномом и управлять патогенезом и вирулентностью. Кроме того, она может апробироваться на животных путем разных подходов [79].

Для оценки инфекционной *in vitro* модели реснитчатого ЭДП, полученного из носовых и трахеобронхиальных областей ДП, был создан рекомбинантный SARS-CoV путем делеции открытой рамки считывания флюоресцентного белка, в результате чего SARS-CoV реплицировался до титров, аналогичных титрам вирусов дикого типа в клеточных линиях [45]. Для подтверждения роли того или иного рецептора использовали антитела с применением соответствующей антисыворотки с целью блокирования взаимодействия определенного вируса с исследуемым рецептором, что позволяло вычленивать роль последнего. Например, для подтверждения роли ACE2 в тропности SARS-CoV к цилиарному ЭДП были использованы антитела с применением антисыворотки против ACE2, блокировавшие взаимодействие SARS-CoV с функциональным рецептором ACE2 [42].

Целесообразно широкое применение цитогенетических методов исследования, в частности флюоресцентной гибридизации *in situ*, или метод FISH (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) для детекции и определения положения специфической последовательности ДНК на метафазных хромосомах или в интерфазных ядрах *in situ*. В отличие от стандартной микроскопии, они, помимо только мощного увеличения, обеспечивают цифровую обработку изображений и дают возможность исследования клеток на молекулярном уровне, предполагая окрашивание образцов прямым и непрямым методом мечения с последующим анализом излучения.

В рамках настоящей главы диссертации считаем необходимым также обозначить влияние коронавирусной инфекции на морфофункциональное состояние эпителия респираторного тракта на разных его уровнях.

Изучение факторов влияющих на распространенность заболеваний тканей пародонта с исследованием различий в социально-демографических группах имеет важное значение для разработки стратегии общественного здравоохранения по профилактике и своевременному лечению болезней пародонта, особенно в условиях новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [82]. Согласно исследованию Global Burden of Disease Study, тяжелые заболевания пародонта занимают 11-е место по распространенности в мире. Распространенность заболеваний пародонта во всем мире колеблется от 20% до 50% [58]. Это одна из основных причин потери зубов, которая может отрицательно сказаться на жевании, эстетике, уверенности в себе и качестве жизни [83].

Отечественные ученые также указывают на взаимосвязи состояния органов полости рта и COVID-19.

Так, Ю.А. Македоновой и соавт. на базе кафедры стоматологии Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета в рамках консультативного совета по заболеваниям слизистой полости рта был проведен прием 43 пациентов (30 женщин и 13 мужчин), перенесших COVID-19, в возрасте от 38 до 63 лет с патологией слизистой полости рта, направленных на консультацию из стоматологических поликлиник г. Волгограда и области.

Лабораторные методы включали интерпретацию результатов бактериального посева налета слизистой полости рта (чаще дорзальной части языка), цитологического исследования мазков отпечатков со дна эрозий.

Большинство пациентов (97 %), в первую очередь, отмечали неприятный запах изо рта, вероятно, обусловленный нарушениями вкусовой и обонятельной чувствительности. Следует отметить, что нарушения обоняния и вкуса бывают абсолютными и относительными (таблица 1) [100].

Таблица 1- Характеристика нарушений обоняния и вкуса

Термин	Определение	Клинический пример.
Восприятие вкуса		
Нормальный вкус.	Нормальный вкус.	Здоровый человек любого возраста
Гипогевзия	Ослабленный вкус.	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера
Дисгевзия	Искажение вкуса в присутствии или отсутствии вкусового раздражителя	Плохая гигиена, прием медикаментов
Агевзия	Потеря (отсутствие) вкуса	Воздействие токсических веществ, инсульт, коронавирус
Восприятие запаха		
Нормосмия	Нормальное обоняние	Здоровый человек молодого возраста
Гипосмия	Ослабленное обоняние	Человек пожилого возраста
Дизосмия	Искажение обоняния	Кандидоз полости рта, опухоль мозга, мигрень
Фантосмия	Ощущение запаха при отсутствии стимулятора	
Паросмия	Искажение запаха в присутствии стимулятора	
Аносмия	Отсутствие (потеря) обоняния	Инфекция верхних дыхательных путей, инсульт, коронавирус

Полученные авторами результаты обследования полости рта у больных, перенесших COVID-19, демонстрируют разнообразные стоматологические проявления. В настоящее время отсутствует доказательства того, что является первопричинным фактором развития осложнений в полости рта при коронавирусной инфекции. Остается открытым вопрос причиной осложнений является вирус или те препараты примененные пациентами во время лечения COVID-19. Это вопрос времени, так называемая темпоральная привязка. Полученные результаты обследования пациентов с COVID-19 обосновывают необходимость и целесообразность включения стоматологического осмотра у данной категории больных после их клинического выздоровления.

1.2 Влияние инфекционных заболеваний на состояние органов полости рта

Общеизвестно, что полость рта является важной анатомической структурой, которая играет роль во многих физиологических процессах, таких как пищеварение, дыхание и речь. Она часто представляет собой входные ворота для различных микробных агентов. Во многих случаях первые симптомы заболеваний проявляются во рту, а позднее уже в других органах и системах.

Также необходимо отметить, что недавно было опубликовано исследование о том, что у более чем 80% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдаются признаки различных поражений ротовой полости. Наиболее часто встречающиеся нарушения – увеличения размеров слюнных желез и сухость в полости рта. Поражения могут наблюдаться даже через месяцы после выписки.

В исследовании приняли участие 122 пациента, госпитализированных с диагнозом коронавирусной инфекции и получивших лечение в Больнице при Университете Сан Раффаэле за период 23 июля-7 сентября 2020 г. Через 3 месяца после выписки пациентам был проведен полный стоматологический осмотр, осмотр лица и челюсти [103].

Наиболее частым последствием коронавируса в ротовой полости оказалось увеличение размеров слюнных желез. Симптом наблюдался у 38% участников, причем был распространен у более возрастных пациентов, либо при более тяжелом течении коронавируса у больного.

У четверти пациентов наблюдалась сухость в ротовой полости, у 18% – слабость жевательных мышц. Авторы отметили, что сухость во рту была более характерна для возрастных пациентов, при наличии диабета, хронической обструктивной болезни легких [29]. Слабость жевательных мышц чаще встречалась среди более молодой группы больных.

Кроме того, отмечались такие нарушения, как лицевые боли и

поражения нервной системы. Некоторые пациенты предъявляли следующие жалобы: нарушение работы височно-нижнечелюстного сустава (7%), ощущение мурашек на лице (3%), невралгия тройничного нерва (3%) [103].

В рамках нашего исследования также стоит обратить внимание на влияние инфекционных заболеваний на состояние пародонта

Так, заболевания пародонта в современной стоматологии составляют одну из важнейших проблем в связи с их широкой распространенностью, комплексным поражением с вовлечением в патологический процесс, помимо собственно тканей пародонта, других органов и систем, а также нарушениями в различных звеньях гомеостаза организма человека [90]. В последние годы все чаще в патологии человека встречаются коморбидные состояния, которые являются одним из факторов, значительно усложняющих ведение пациентов с пародонтитом в связи с возможным взаимоотношением характером течения болезней [93].

К настоящему времени продолжаются исследования, посвященные проблеме воспалительных заболеваний в полости рта при хронических вирусно-бактериальных инфекциях. В России в структуре профессиональных заболеваний инфекционной природы на современном этапе первое место занимает бруцеллезная инфекция, которая является одним из наиболее часто встречающихся зоонозов [18]. Социально-экономическая значимость проблемы бруцеллеза определяется частым развитием хронических форм болезни и длительной потерей трудоспособности, а также основным поражаемым контингентом – трудоспособное население в возрасте от 20 до 50 лет, что связано как с профессиональными факторами, так и социальными причинами [95].

Развитие патологического процесса при хроническом бруцеллезе (ХБ) характеризуется полиорганным поражением с вовлечением костно-суставной, нервной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем, половых желез, а также нарушениями в важнейших звеньях гомеостаза [99]. При анализе особенностей пародонтита легкой/средней степени тяжести у

больных хроническим бруцеллезом установлено, что для сочетанной патологии характерны более частые и длительные обострения с меньшим периодом ремиссии в сравнении с группой больных пародонтитом без фонового бруцеллеза [91].

Важным выходом теоретических исследований послужили рекомендации об использовании для прогноза обострения пародонтита у больных с хроническими инфекционными заболеваниями кроме клинических данных показателей липопероксидации, антиоксидантной защиты, про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров эндотоксикоза и параметров иммунитета [84].

Таким образом, при определении тактики ведения и выбора терапии у больных пародонтитом легкой/средней степени тяжести на фоне инфекционных заболеваний необходимо учитывать, что более частые и пролонгированные обострения пародонтита у больных с коморбидной патологией обусловлены в основном инфекционной составляющей, при этом в основе неблагоприятных особенностей течения пародонтита лежат эндогенная интоксикация, нарушения в иммунной системе, дисбаланс в системе липопероксидации, а также избыточная инфекционная нагрузка, активация провоспалительных цитокинов в пародонтальных карманах и депрессия местного иммунного ответа [9].

При формировании плана диспансерного наблюдения больного пародонтитом на фоне хронических инфекций необходим дифференцированный подход к разработке долгосрочной программы лечения и реабилитации с учетом тяжести патологии, неблагоприятного характера течения патологического процесса в пародонте, а наблюдение за больными с коморбидной патологией целесообразно проводить с привлечением инфекционистов и использованием дополнительных лабораторно-инструментальных методов исследования [85]. Сроки наблюдения в каждом конкретном случае определяются характером течения пародонтита [96].

1.3 Сочетанная инфекция полости рта и ее влияние на состояние полости рта и внутренних органов

Проблема сочетанных инфекций в современном мире признается одной из наиболее актуальных, поскольку к настоящему времени этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты [44].

Среди микроорганизмов и паразитов представлены все таксономические группы – вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Однако более чем в половине случаев агентом служат бактерии (53,4%), а около трети сочетанных инфекций (34,7%) связаны с вирусами. Отсюда особое клиническое значение бактериально-вирусных ассоциаций, при этом очень важным аспектом проблемы являются формы взаимодействия коинфицирующих агентов между собой и с организмом человека [86].

Чаще всего сочетанные инфекции проявляются в форме суперинфекции, то есть инфекционного процесса, когда на фоне существующего заболевания, вызванного одним микроорганизмом, происходит заражение микроорганизмом другого вида или штамма.

Поскольку процесс сочетанного инфицирования полости рта может влиять как на свойства патогенов, так и на состояние макроорганизма, требуются особые условия мониторинга в сочетании с дифференцированным подходом к таким инфекционным заболеваниям, но эта сторона вопроса изучена пока недостаточно [62], а существующее состояние проблемы требует глубокого анализа, в том числе в условиях пандемии COVID-19 [88].

Канцерогенный эффект вирусно-бактериальных сочетанных инфекций полости рта вызывает особенно большую обеспокоенность [63]. Дело в том, что экспрессия генов целого ряда вирусов, включая возбудителей саркомы Капоши (герпесвирус KSHV), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), как известно, регулируется эпигеномными изменениями, вызванными бактериями [64]. Названные вирусы вызывают латентную инфекцию при внедрении в клетки хозяина, а встроенный в геном

клетки провирус может быть активирован бактериальными продуктами [97]. В результате бактериально-вирусные взаимодействия могут играть роль в индукции саркомы Капоши, рака желудка, рака головы и шеи. В связи с этим важно учитывать эффекты коинфицирующих бактериальных возбудителей при изучении вирусных заболеваний в естественных условиях [49].

Так, саркома Капоши вызывается вирусом герпеса 8-го типа (ВГЧ-8), а провирус ВГЧ-8, находящийся в составе генома эндотелиальных клеток, экспрессируется в случае эпигеномного перепрограммирования вследствие гиперметилирования промоторов этого провируса, при этом само эпигеномное перепрограммирование индуцируется бактериями ротовой полости [102]. Одна из таких бактерий – *Porphyromonas gingivalis* – пародонтопатогенный микроорганизм класса *Bac-teroidetes*, к патогенетическим факторам которого относятся липополисахариды, гингипаины, короткоцепочечные жирные кислоты. Последние как раз и служат теми продуктами *P. gingivalis*, которые приводят к ацетилированию гистонов, активации промотора гена ВГЧ-8 и запуску онко-генеза [36]. Этому процессу могут содействовать и другие бактерии ротовой полости, в частности *Fusobacterium nucleatum* [67].

Дело в том, что в качестве мишеней ВИЧ и микобактерий туберкулеза человека выступает одна та же клетка – макрофаг [37]. Последний в зависимости от фенотипа – воспалительного или резидентного – может либо индуцировать воспалительные реакции, либо подавлять их, а поскольку в органах обычно преобладают резидентные макрофаги, то регуляция иммунного ответа с их участием в отсутствие других стимулов осуществляется в виде ограничения воспалительных реакций [66]. Внутриклеточное инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* вызывает апоптоз макрофагов, а также способствует их повреждению с участием Т-хелперов 1-го типа (CD4+), что ограничивает развитие туберкулезной инфекции [48]. В условиях ВИЧ-инфекции, с одной стороны, нарастающий дефицит CD4+ Т-клеток препятствует элиминации инфицированных

макрофагов, а с другой стороны, создает условия для одновременной атаки этих клеток двумя возбудителями – ВИЧ и *Mycobacterium tuberculosis* [26]. ВИЧ не оказывает цитопатического воздействия на макрофаг, но приводит к метаболическим нарушениям, следствием которых является подавление синтеза ИЛ-10 – цитокина, контролирующего развитие воспалительной реакции. На этом фоне наличие в организме еще и *Mycobacterium tuberculosis* как источника стимулирующих сигналов через TLR4 приводит к усилению репликации ВИЧ, способствует нарастанию его изменчивости, а также резкому усилению воспалительного ответа на патогены с переходом в активный туберкулезный процесс [1].

В результате сочетанная инфекция полости рта обеспечивает взаимные преимущества обоих патогенов, при этом ВИЧ изменяет течение микобактериальной инфекции и существенно увеличивает риск активного туберкулеза, а *Mycobacterium tuberculosis* увеличивает уровень репликации ВИЧ, его распространение и генетическое разнообразие [22].

В исследованиях L. Oin было показано, что разные виды микоплазм способны ингибировать активность Т- и В- лимфоцитов, деление и пролиферацию лимфоидных клеток, ослабляя иммунный ответ, и, тем самым обеспечивая себе персистенцию в организме больного [46]. Кроме того, T. Proutcha с коллегами обнаружили, что *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *M. penetrans*, *U. urealyticum* и *U. parvum*, не имеют системы защиты клетки от инородной генетической информации (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) [103]. Это позволяет предположить возможность поражения вирусом SARS-CoV-2 микоплазм человека. Недоступность вируса для иммунного ответа и его дальнейшая инвазия объясняется нахождением его внутри микоплазмы, как в своеобразном чехле [35].

Британские ученые провели исследование 3834 пациентов с COVID-19 с сопутствующей бактериальной, грибковой и вирусной инфекцией. Ассоциированная бактериальная инфекция обнаружилась у 7%

госпитализированных, тогда как среди лечившихся в отделениях интенсивной терапии 14%. Наиболее распространенными были определены *Mycoplasma pneumoniae* (42%), *Pseudomonas aeruginosa* (12%), и *Haemophilus influenzae* (12%). У четырех пациентов была выявлена *Klebsiella pneumoniae*. Общее количество больных с сопутствующей вирусной инфекцией 3%, с преобладанием респираторно – синцитиального вируса (16,9%) и гриппа А (15,5%). В трех исследованиях были идентифицированы четыре грибковых патогена родов *Candida* и *Aspergillus* [31].

При обследовании с марта по апрель 2020 года 92 взрослых пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии одной из больниц Франции по поводу острой дыхательной недостаточности на фоне пневмонии SARS-CoV-2 26 человек (28%) были коинфицированы бактериальными патогенами. Распределение 32 видов бактерий, выделенных из культуральных и/или респираторных ПЦР, было следующим: метициллин – чувствительный *Staphylococcus aureus* 31%, *Haemophilus influenzae* 22%, *Streptococcus pneumoniae* 19%, *Enterobacteriaceae* 16%, *Pseudomonas aeruginosa* 6%, *Moraxella catarrhalis* 3% и *Acinetobacter baumannii* 3% [50].

Большое количество коинфицированных *Aspergillus* выявлено в Индии с начала лета 2021 года [51]. Патогенами САРА чаще являются *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* и *Aspergillus calidoustus* [108]. Гистопатология инвазивного трахеобронхита *Aspergillus* у больных с тяжелыми формами COVID-19 доказывает образование язв трахеи с тканевой инвазией гиф *Aspergillus*, но без ангиоинвазии, что является существенным отличием от сочетанной инфекции с тяжелым гриппом, где таковая наблюдается в раннем периоде [59]. САРА наблюдается, в основном, у механически вентилируемых пациентов (до 33%), показатели смертности для которых также намного (до 74%) выше, чем у тяжелобольных пациентов с COVID-19 без данной сочетанной инфекции [105]. Отмечается повышенный риск развития САРА при применении кортикостероидов, необходимых остановки синдрома цитокинового шторма при тяжелых формах COVID-19.

Также причиной высокого уровня инвазии данного патогена указывается большое число больных неконтролируемым сахарным диабетом в Индии [65].

При генерализованных грибковых заболеваниях поражаются слизистые оболочки дыхательных путей, пищеварительного тракта и внутренних органов [47]. Эти заболевания в основном вызываются дрожжеподобными грибами *Candida albicans* (более 90% поражений), которые обитают на слизистых оболочках полости рта и глотки, однако увеличивается доля *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*, *C. Auris* – важных патогенов кровотока при ослабленном иммунитете человека [52].

Длительное применение антибиотиков при COVID-19 вызывает явления дисбактериоза, что провоцирует дальнейшее развитие грибковой суперинфекции, ограниченные и генерализованные грибковые заболевания [54]. При ограниченных микозах поражаются слизистые оболочки полости рта, глотки и гортани [53].

В собственных исследованиях мы указывали на то, что вирус SARS-CoV-2 поражает различные органы через прямое инфицирование и посредством иммунного ответа организма [106]. Данное заболевание может протекать в легкой, средней и тяжелой форме. Частым его осложнением является развитие вирусной пневмонии. Коронавирус способен поражать и слизистую оболочку полости рта [107]. Патогенный агент проникает в организм благодаря анги-отензинпревращающему ферменту 2, локализуется на поверхности альвеол, легочных структур, на эпителиальных клетках полости рта, где начинает активно размножаться [104]. В связи с распространением новой коронавирусной инфекции неуклонно растет и число заболеваний слизистой оболочки полости рта, вызванных COVID-19 [23].

По результатам комплексного стоматологического обследования и расчета основных стоматологических индексов, у пациентов с Sars-CoV-2 легкой и средней степени тяжести заболевания выявлены серьезные нарушения в состоянии здоровья полости рта. SARS-CoV-2 протекает на фоне

манифестного геморрагического и ксеростомического симптомов, нередко сопровождается нетипичными болевыми проявлениями в области интактных зубов [55].

У подавляющего большинства пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта на слизистой полости рта выявляются классические эрозивно-язвенные и афтозные элементы, зоны некроза, сопровождающиеся болевым симптомом и гнилостным запахом изо рта, обильным отложением мягкого зубного налета [56]. Частота и выраженность выявленных у больных SARS-CoV-2 объективных и субъективных симптомов нарастает с наличием сочетанной инфекции полости рта [57]. У пациентов с Sars-CoV-2 обнаружена высокая нуждаемость в оказании различных видов стоматологической помощи, в первую очередь, в щадящей консервативной санации полости рта, пародонтологическом лечении и рационализации протоколов гигиены полости рта (профессиональной и индивидуальной) [110]. На наш взгляд, регулярное обследование и лечение у врача-стоматолога должны быть включены в протоколы ведения пациентов с SARS-CoV-2 с учетом основных выявленных у них стоматологических симптомов и проявлений.

1.4 Антисептические препараты, применяемые для лечения стоматологических заболеваний

Стоматологические заболевания занимают третье место среди общей заболеваемости граждан Российской Федерации [12].

Ротовая полость является наиболее комфортной экозоной для жизнедеятельности различных микроорганизмов, в том числе и вирусов.

Как мы ранее выявили, исследователи считают, что COVID-19 является очень агрессивным за счёт накопления цитокинов ИЛ-6, ответственного за воспалительно-деструктивные процессы в организме человека [109].

Так, M.Straka, И.С.Мащенко выдвинули цитокиновую теорию в развитии болезней периодонта, согласно которой главная роль отводится цитокинам комбинации ИЛ-1В, ИЛ-6, обусловленных деятельностью анаэробных (Грам) бактерий [61].

Связанные с пандемией вынужденные ограничения к посещению врачей для проведения профессиональной гигиены повышают значимость самостоятельного ухода за ротовой полостью, что обязывает стоматологов повысить информированность населения о наиболее эффективных методах и средствах самостоятельной гигиены ротовой полости [28]. Основным и наиболее доступным методом профилактики стоматологических заболеваний является использование средств гигиены полости рта [19].

Для лечения кандидоза наиболее эффективные средства – производные имидазола и триазола [111]. Из препаратов растительного происхождения активным действием обладают лютенарин и сангвиритрин. На различную патогенную флору, устойчивую к антибиотикам и особенно на стафилококк, влияют хлорофиллсодержащие лекарственные формы и их производное хлорофиллипт (1% спиртовой или 2% масляный раствор) [101].

Например, заболевания слизистой оболочки рта и красной каймы губ, протекающие с нарушением целостности эпителия с образованием эрозии или язвы, требуют последовательной обработки пораженного участка сначала

обезболивающим, затем антисептическим и эпителизирующим средствами. Кроме местных анестетиков (2-10% раствор лидокаина, ксилестезин спрей, ксилонол спрей или гель и др.) можно применять составы, включающие растительные средства и анестетик [121].

Так, в состав «Стоматофита А» входит комплекс растительных средств и анестезин (бензокаин), препарат используют для смазывания пораженных участков. Камистад гель, содержащий лидокаина гидрохлорид и настойку цветков ромашки, предложен для местного применения. Благодаря комбинированному составу он обладает обезболивающим, антисептическим, противовоспалительным и эпителизирующим действием. Камистад гель наносится на пораженный участок слизистой оболочки на 7-10 мин, количество аппликаций от 3-4 до 6 в день, особенно перед профессиональной гигиеной, едой и сном [11].

Для антисептической обработки слизистой оболочки рта часто применяют 3% раствор перекиси водорода и ополаскиватели, в составе которых имеется антисептик: хлоргексидин (Corsodyl, Peridex), триклозан (Colgate total), гекситидин (President Profi) [112]. Для полоскания рта используют также настои и отвары лекарственных растений (дуб, шалфей, аир, душица, календула, эвкалипт, мята перечная, девясил, тысячелистник), которые обладают дезодорирующим, противовоспалительным, противоотечным действием [113].

Эффективным методом лечения и профилактики воспалительных заболеваний и повреждений слизистой является бальзам President Effect с хлоргексидином и экстрактами мальвы и ромашки [116]. Полоскания отваром, настоем трав, элексиром проводят часто, иногда через 1-2 ч [115]. Они могут сочетаться с ротовыми ванночками и аппликациями [117]. Для стимуляции заживления тканей применяют средства, имеющие растительное происхождение и обладающие репаративными свойствами, такие как масло облепихи, каротолин, сок и мазь каланхоэ, линимент алоэ [38].

Заболевания слизистой оболочки рта обычно сопровождаются

нарушением естественной очищаемости с накоплением налетов, возникновением неприятного, иногда гнилостного запаха изо рта. Для устранения перечисленных признаков необходимо проведение профессиональной гигиены, удаление налетов, остатков пищи, некротических тканей, гнойного экссудата, детрита[43]. С целью устранения галитоза назначают средства, нейтрализующие серо- и азотсодержащие соединения. Это могут быть ополаскиватели, в составе которых содержатся антисептики (Corsodyl, Colgate total Plax, Лизопак, Peridex, Reach, President Defense). Важна оксигенация полости рта перекисными соединениями, а также полоскания составом, содержащим бикарбонат натрия.

Для восстановления и поддержания биологического равновесия и защиты слизистой оболочки рта применяют растительные средства, обладающие дезодорирующим эффектом (например, «Стоматофит») [87].

Лечебно-профилактические зубные пасты содержат дополнительные компоненты для лечения и/или профилактики заболеваний слизистой оболочки рта. В их состав включаются препараты из природного сырья – растительные средства хлорофилла, зверобоя, ромашки, эвкалипта, аира, тысячелистника, календулы, можжевельника, листьев черники, крапивы, подорожника, мирры, мяты, шалфея. К числу противовоспалительных зубных паст относятся: Lacalut Fitoformula, Lacalut Activ, President Classic, President Activ, President Exclusive, Пародонтол с лекарственными травами, Лесной бальзам, Новый жемчуг 7 трав, Пародонтакс, СПЛАТ Лечебные травы, Corident Natura и др [119].

Содержащиеся в перечисленных зубных пастах растительные биологически активные вещества оказывают бактерицидное, противовоспалительное, вяжущее и дезодорирующее действие [114]. У лиц с патологией слизистой оболочки рта и пародонта уход должен быть более тщательным. При выборе зубной щетки следует отдать предпочтение щетке с мягкими волокнами (super soft), диаметр которых от 0,15 до 0,2 мм.

При значительной болезненности слизистой оболочки, наличии

патологических элементов при остром состоянии или обострении процесса после обезболивания чистку зубов в течение нескольких дней проводят щадящим методом с помощью марлевой салфетки, обернутой вокруг пальца. На поверхность салфетки наносится зубная паста, затем осторожно обрабатывают поверхности всех зубов, после чего рот прополаскивают. Слизистую оболочку промывают марлевым или ватным тампоном, а край десны, межзубные промежутки с помощью распылителя, пародонтальные карманы из шприца. Для перечисленных профессиональных манипуляций могут быть использованы настои и отвары трав, рекомендованные для полоскания. От качества ухода за полостью рта во многом зависят результаты лечения. Однако самостоятельная чистка зубов оказывается недостаточной, более эффективной признана профессиональная гигиена, проводимая врачом-стоматологом или гигиенистом-стоматологическим. Однако в ряде случаев даже признанные лекарственные средства малоэффективны [4]. Лечение поверхностных и глубоких ожогов, лучевых поражений, трофических язв, эрозивно-язвенных, десквамативных и других повреждений слизистой оболочки рта целесообразно проводить с помощью аэрозольтерапии.

С целью улучшения эпителизации применяют растительные препараты коры дуба, крапивы, зверобоя, ромашки, шиповника, подорожника. При электроаэрозольтерапии частицам лекарственного вещества искусственно придают электрический заряд. Для лечения стоматологических заболеваний выпускаются лекарственные смеси в аэрозольных баллонах.

В комбинированные составы иногда включаются фитопрепараты, обладающие обезболивающим и эпителизирующим действием (Ингалипт, Олазоль) [87].

Большинство из существующих средств наряду с положительными клиническими эффектами обладает и такими отрицательными свойствами, как возможное угнетающее действие на ткани пародонта и его защитные механизмы, участвовавшие аллергические реакции организма на

лекарственные препараты, полученные химическим путем [3]. Кроме того, клинический опыт свидетельствует о быстрой инактивации большинства препаратов в условиях влажной, биологически активной среды ротовой полости. Основой лечения заболеваний пародонта является проведение качественного инструментального удаления минерализованных и неминерализованных зубных отложений с полированием поверхности корней зубов, что способствует более быстрой нормализации микрофлоры полости рта, минимизирует общее воздействие препарата на организм пациента, позволяет избежать побочных эффектов со стороны органов и систем, создает максимальную местную концентрацию препарата без значимого повышения его уровня в системной циркуляции, ведет к исчезновению клинических признаков воспаления и увеличению сроков ремиссии.

В пародонтологии растительные средства для местного применения используют в нескольких формах: растворы, полоскания[20]. Так, особое место занимают средства локальной доставки с пролонгированным высвобождением лекарственных препаратов, которые обеспечивают длительное эффективное лечение на месте инфекции при применении маленьких доз средства [7].

Выбор методов, средств и последовательность видов лечения определяются особенностями клинического течения и тяжестью процесса [13]. В современной стоматологии большой интерес вызывают методы лечения с выраженным положительным эффектом и минимумом побочных воздействий. К одному из таких методов можно отнести фитотерапию. Лекарственные растительные препараты редко вызывают нежелательные побочные реакции со стороны организма, они менее токсичны и хорошо переносятся больными независимо от возраста, их действие отличается мягкостью, редким возникновением аллергических реакций со стороны организма, что позволяет при необходимости принимать их длительно без вреда для больного, так как к ним не развивается устойчивая адаптация микро- и макроорганизма. Они получили широкое применение в стоматологии, так

как нетоксичны и обладают выраженным лечебным эффектом, более физиологическим действием. Несмотря на большой опыт применения лекарственных средств растительного происхождения, в стоматологии и сегодня идет постоянный поиск новых соединений, оригинальных по своему строению и фармакологическому эффекту.

В исследовательских работах была отмечена высокая действенность комбинированного препарата «Стоматофит». Благодаря своему составу стоматофит обладает противовоспалительным, антибактериальным, вяжущим и спазмолитическим действиями. Пародонтоцид представлен серией лекарственных форм: зубная паста, гель, спрей, раствор для полоскания полости рта. Благодаря данным веществам у препарата обнаруживаются противовоспалительные, антибактериальные и дезодорирующие эффекты.

Целью работы А. Araghizadeh было определить ингибирующую активность *in vitro* экстракта зеленого чая на некоторых клинически изолированных кариесогенных и пародонтопатогенных бактериях. Двадцать штаммов каждого из *S. mutans*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* и *Prevotella intermedia* были выделены из кариозных зубов и пародонтальных карманов пациентов с кариесом зубов и заболеваниями пародонта. В результате все клинические патогены *S. mutans* (100%) были чувствительны к экстракту зеленого чая в концентрациях 6,25, 12,5, 25 и 50 мг/мл, пародонтопатогены *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedia*, *P. gingivalis* (100%) были чувствительны к 12,5, 25 и 50 мг/мл этой выдержки. Таким образом, результаты показали, что экстракт зеленого чая проявляет сильную антибактериальную активность у *S. mutans*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* и *P. intermedia*, поэтому может использоваться в средствах для полоскания рта или чистки зубов в целях профилактики кариеса и заболеваний пародонта.

В 2012 г. проведено исследование для оценки краткосрочных клинических и микробиологических эффектов коммерчески доступного геля и порошка, содержащего *Acacia arabica*, и сравнения их влияний с гелем,

содержащим 1% хлоргексидина. Предпосылкой явилась потребность в антибляшечном агенте, который можно использовать ежедневно, без побочных эффектов антибактериальных химических веществ, таких как хлоргексидин.

Результаты показали, что гель *Acacia arabica* и порошок клинически значительно улучшают показатели индекса GI и зубного налета, это улучшение было сопоставимо с эффектом от применения геля с 1% хлоргексидином. Из этого следует, что и гель *Acacia arabica*, и порошок могут быть полезными фитосоставами для контроля десневого налета у пациентов с гингивитом [50].

Проведено сравнительное исследование эффективности полосканий полости рта раствором трифалы с 0,2% раствором хлоргексидина у пациентов с заболеваниями пародонта (2014). Оба агента, используемые в исследовании, явились эффективными противовоспалительными и антимикробными препаратами. В данном клиническом исследовании при сравнении группы трифалы с группой хлоргексидина статистически значимого различия не было ($p > 0,05$). Это означало, что эффективность трифала в полости рта была схожа с таковой 0,2% СНХ. Таким образом, на основе этих данных раствор трифала можно считать альтернативой хлоргексидину.

В исследовании зарубежных авторов систему местной доставки лекарств в виде пародонтального чипа, содержащего в качестве активного вещества 10% масло нима, помещали в пародонтальный карман и покрывали повязкой Сое-Рак. Для идентификации штамма *P. gingivalis* проведен и количественный, и качественный анализ полимеразной цепной реакции. Данные клинические и микробиологические показатели были зарегистрированы на исходном уровне, после тщательного проведения SRP, на 7-й и 21-й дни, чтобы наблюдать немедленные изменения параметров после удаления чипа на 7-й день. Клинические показатели продемонстрировали статистически улучшение в участках введения препарата, и наличие штаммов *P. gingivalis* значительно уменьшилось [68].

В сравнительном исследовании [60] чипа с хлоргексидином использовали пародонтальный чип, действующим веществом которого являлась куркума. Сделан вывод, что оба препарата в качестве дополнения к SRP оказались одинаково полезными при лечении хронического пародонтита.

Анализ научных публикаций показывает, что методы лечения и профилактики заболеваний полости рта постоянно совершенствуются и арсенал применяемых лекарственных средств расширяется. В настоящее время на рынке представлено большое количество фитосредств для стоматологии, выпускаемых в различных формах. Не прекращается разработка новых аппликационных лекарственных форм и составов для лечения воспалительных заболеваний пародонта при использовании минимальной концентрации лекарственных веществ, с пролонгированным действием и отсутствием побочных эффектов со стороны полости рта и организма в целом.

Препараты растительного происхождения в целях лечения и профилактики состояния органов полости рта применяются как самостоятельно, так и в сочетании с химиопрепаратами. Возможность использования фитотерапии в стоматологической практике весьма перспективна.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика клинического материала

Мы обследовали 105 пациентов с подтвержденным диагнозом J18.9: коронавирусная инфекция, средней степени тяжести в возрасте от 45 до 60 лет.

Пациенты обследовались в условиях стационара ковид-госпиталей Клиники БГМУ на 2-3 сутки с момента поступления. Состояние пациентов на момент обследования было удовлетворительным.

Работа выполнена после получения информированного согласия пациентов. При выполнении работы основывались на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008) в соответствии с принципами конвенции о биомедицине и правах человека «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», а также общепринятыми нормами международного права и «Правилами клинической практики в РФ», утверждёнными Приказом Минздрава РФ (19.06.03 № 266)

Заболевания полости рта диагностировали на основании результатов комплексного стоматологического обследования, кодировали по системе МКБ-10.

Критерии включения в исследование:

- 1) Пациенты с SARS-CoV-2 средней степени тяжести;
- 2) возраст от 45-60;
- 3) информированное согласие на исследование;

Критерии исключения:

- 1) возраст менее 45 и более 60;
- 2) отказ от клинических исследований на каждом из этапов;
- 3) индивидуальная непереносимость препаратов;
- 4) несоблюдение лечебно-профилактических рекомендаций;

5) легкая и тяжелая степень тяжести SARS-CoV-2.

Диагноз основного заболевания SARS-CoV-2 был подтвержден основными (сбор анамнеза у пациентов, жалобы, длительность симптомов) и дополнительными (выявление РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией, общий анализ крови, биохимические показатели крови, рентгенография грудного отдела, компьютерная и магнитно-резонансная томография) методами исследования.

При этом выявление РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией включало в себя три этапа: экстракцию РНК из образцов исследуемого материала, реакцию обратной транскрипции и амплификацию участка к ДНК данного коронавируса с гибридационно-флуоресцентной детекцией, которая производится непосредственно в ходе ПЦР.

Всем пациентам было проведено комплексное стоматологическое обследование с осмотром и анализом жалоб со стороны полости рта и челюстно-лицевой области, диагностические мероприятия по оценке состояния слизистой оболочки рта, определению уровня гигиены полости рта, изучение состава микрофлоры полости рта с определением наличия сочетанной инфекции полости рта, а также цитологическое исследование мазков отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозия, язва). Был применен опросник качества жизни ОНIP-49 – Oral Health Impact Profile.

После полученных данных пациенты с SARS-CoV-2 были поделены на 2 группы:

1 группа - 90 пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта;

2 группа - 15 пациентов с SARS-CoV-2 с отсутствием сочетанной инфекции полости рта.

Группу сравнения составили 15 практически здоровых лиц, в возрасте от 45 до 60 лет, прошедших профессиональный медицинский осмотр с

положительным заключением о сохранности системного здоровья и трудоспособности.

Для оценки эффективности используемых антисептических препаратов при лечении заболеваний СОР у пациентов с SARS-CoV-2 было проведено рандомизированное контролируемое исследование, при котором 90 пациентов с наличием сочетанной инфекции полости рта были разделены на 3 подгруппы (1А,1Б,1В) по 30 человек в каждой подгруппе.

2.2 Этапы, объём и основные методы исследования. Критерии включения и исключения

Дизайн исследований представлен 2 этапами: на 1-м этапе на базе ковид госпиталя Клиники ФГБОУ ВО БГМУ г.Уфа в ходе проведения осмотра пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести проводили определение наличия сочетанной инфекции полости рта; на 2-м этапе определяли стоматологический статус и оценку уровня гигиены полости рта с расчетом соответствующего показателя индекса Green-Vermilion (ОИ-S,1964); проводили микробиологическое исследование мазков с элементов поражения; цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы); анкетирование (по профилям индекса ОИР-49- RU); на 3-м этапе разрабатывали и осуществляли лечебно-профилактические мероприятия, оценивали их эффективности (таблица 2).

Таблица 2 – Общая характеристика проведённых исследований

Этапы исследований	Объект исследований	Методы исследования
1	2	3
1. Клинико-лабораторные исследования		
1.1. Определение наличия сочетанной инфекции полости рта	105 пациентов, из них 90 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с наличием сочетанной инфекции полости рта; 15 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и 15 практически здоровых лиц, прошедших профессиональный медицинский осмотр с положительным заключением о сохранности системного здоровья и трудоспособности (группа контроля).	Оценка стоматологического статуса, индекс ОНІ-S
1.2. Оценка качественного состава микрофлоры биологического материала. 1.3. Корреляционный анализ показателей гигиенических индексов и количеством лейкоцитов и нейтрофилов.	105 лиц, из них 90 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с наличием сочетанной инфекции полости рта; 15 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и 15 практически здоровых лиц, прошедших профессиональный медицинский осмотр с положительным заключением о сохранности системного здоровья и трудоспособности (группа контроля).	Микробиологическое исследование с элементов поражения Цитологическое исследование мазков отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозия, язва)

Продолжение таблицы 2

Этапы исследований	Объект исследований	Методы исследования
1.4. Анализ стоматологических показателей качества жизни у исследуемых	105 человек с диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести, из них 90 человек с наличием сочетанной инфекции полости рта и 15 человек с отсутствием сочетанной инфекции полости рта	Анкетирование (опросник ОНIP – 49)
2. 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.	Анкетирование (опросник ОНIP – 49) после применения антисептических средств для полости рта.

2.3 Методы проведения клинических исследований

План обследования пациентов включал опрос, осмотр, пальпацию. При сборе анамнеза особое внимание уделяли особенностям течения заболевания, наличию или отсутствию вредных привычек, любой форме аллергических реакций (методика ВОЗ, 1985).

Оценивали: цвет слизистой оболочки рта, глубину преддверия ротовой полости, состояние слизистой оболочки полости рта, расположение уздечек языка и губ. Описывали состояние поверхности языка, твердого и мягкого неба. Все отражалось в индивидуальных картах пациентов. Для определения объективной оценки уровня гигиены использовали гигиенический индекс Green-Vermilion (ОНИ-S, 1964) [9].

2.4 Микробиологическое исследование с элементов поражения

В 1968 году Зигмунд Сокранский классифицировал виды бактерий, участвующие в инициации и прогрессировании заболеваний полости рта. Он классифицировал несколько комплексов бактерий, разделив их на группы, помеченные цветами. Категории были основаны на патогенности бактерий и их роли в развитии зубного налета (бактериальной микропленки).

Микробиологическое исследование дает возможность оценить микробный состав с элементов поражения, помочь составлению индивидуального плана лечения, кроме того, позволяет получить информацию о прогрессировании заболевания, активных фазах заболевания, эффективности проводимого лечения.

Визуально и с помощью красящего раствора, такого как раствор Шиллера-Писарева, оценивают микробный состав с элементов поражения. Образцы на культуру брали у каждого пациента из области элементов поражения. Материал брали утром натощак, перед чисткой зубов.

Использовали систему, включавшую стерильный тампон-зонд и пробирку со средой Эми с активированным углем, закрытую пробкой. Для посева и определения качественного состава с элементов поражения пробирка со средой была передана в микробиологическую лабораторию после отбора материала.

Промывки с элементов поражения удаляли из слизистой оболочки рта (в случае патологии) с помощью стерильных бумажных эндодонтических точек ДНК-штифты перед процедурой выделения консервировали в пробирках Эппендорфа объемом 1,5 мл, который содержал 0,5 мл раствора для гомогенизации образцов из набора «Проба-Рапид» (НПО ДНК-Технология, Россия). Образцы охлаждали, затем доставляли в таком виде в лабораторию для выделения ДНК из биологического материала. Образцы хранили при температуре - 20° С не более 2 недель.

При микроскопии были применены нативные и окрашенные препараты с элементов поражения. Для изучения микробной флоры (бактериоскопия) мазки окрашивают по Романовскому-Гимзе, Граму [7, 8].

Методика окраски по Романовскому-Гимзе включает следующие этапы:

1. Мазки высушивали на воздухе, фиксировали метиловым спиртом 3 минуты.

2. Снова высушивали и окрашивали.

Окраску по Романовскому-Гимзе производят в течение 20-30 минут.

3. Затем промывали, высушивали и микроскопировали.

Цитоплазма простейших окрашивалась в голубой цвет, ядра в красный.

Методика окраски по Граму включала следующие этапы:

1. На фиксированный мазок наносился краситель генциан-фиолетовый в течение 1 мин.

2. Не промывая водой, наносился раствор Люголя – 30 сек.

3. Не промывая водой, наносился этиловый спирт, до прекращения отхождения фиолетовых струек краски - 30 сек.

4. Промыть мазок водой.

5. Нанести водный фуксин 1-2 мин.

6. Мазок промывался водой, высушивался.

Грамположительные бактерии окрашивались в фиолетовый цвет, грамотрицательные – в красный цвет.

2.5 Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы)

Цитологическое исследование - высокоэффективный метод морфологического исследования, в основе которого лежит изучение особенностей клеток и неклеточных компонентов в материале из исследуемого очага пациента. В современной медицине цитологическое исследование

позволяет верифицировать поражения, в частности опухоли, оно же необходимо для своевременного начала адекватного лечения. У каждого пациента перед началом лечения и на 7-й день проводили цитоморфологическое исследование. Забор материала осуществляли с поверхности патологического очага СОР (эрозия, язва), далее высушивали, фиксировали в этиловом спирте и окрашивали по Романовскому-Гимзе.

Окрашенные препараты изучали под микроскопом (увеличение $\times 400$), определяли число сегментоядерных лейкоцитов (СЯЛ), лимфоцитов (Лм), макрофагов (Мф), клеток эпителия различной степени зрелости (базальные, парабазальные, шиповатые, поверхностные клетки с пикнотичными ядрами). Присваивали тип мазка: “невоспалительный” - отсутствие клеток воспаления или крайне незначительное их количество; “воспалительный” - значительное наличие СЯЛ, Лм и Мф. В “воспалительном” типе мазка оценивалось количественное соотношение клеточных элементов: индекс воспаления (ИВ) - СЯЛ/(Лм+Мф). Наличие зубного налета и микроорганизмов в одном поле расценивалось как 1 балл, отсутствие – 0 баллов. Сам индекс определялся как частное от деления суммы баллов на количество обследованных. Значения цитологического показателя гигиены от 0 до 1 свидетельствовало о хорошей гигиене, от 1 до 2 – удовлетворительной и свыше 2 – неудовлетворительной.

2.6 Определение уровня качества жизни (опросник ОНП –49)

Нами был применен опросник качества жизни ОНП-49 – Oral Health Impact Profile [15].

Выбор стоматологического опросника качества жизни должен быть определен клинической ситуацией, с учетом чего в соответствии с требованиями IQOLA (Международная ассоциация по оценке качества жизни) и GCP (“Качественная Клиническая практика”) необходимо его доказательное применение. На сегодняшний день в отечественной стоматологии в основном применяют русскую версию опросника «Профиль влияния

стоматологического здоровья» - ОНIP (Oral Health Impact Profile). В 1997 г. G. Slide для удобства пользования сократил ОНIP до 49 вопросов (ОНIP-49) .

ОНIP-49 валидирован для применения на русском языке [27]. Данный индекс был применен с помощью самоанкетирования.

Анкетирование пациентов с помощью опросника ОНIP-49 мы проводили перед началом лечения и по его окончании.

2.7 Определение эффективности антисептических препаратов для лечения заболеваний слизистой оболочки рта при SARS-CoV-2

Для определения эффективности применения антисептических препаратов при профилактике воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта у пациентов с SARS-CoV-2, было проведено слепое рандомизированное исследование. В исследовании участвовали 90 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта [21]. Пациентов разделили на 3 группы (1А,1Б,1С) по 30 человек. Далее пациенты очищали полость рта средствами гигиены для ежедневного использования (щетка, зубная паста). По группам назначался лечебный препарат. Пациенты первой группы использовали 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата, 3 раза в день 7 дней полоскали полость рта на протяжении 30–60 секунд, после чего сразу сплевывали. Пациенты второй группы использовали раствор 0,01% «Мирамистин», орошали слизистую оболочку полости рта 3 раза в день 7 дней. Пациенты третьей группы применяли ополаскиватель «Ротокан», 5 мл раствора разводили в 200 мл теплой воды, полоскали 3 раза в день 7 дней.

2.8. Методы статистического анализа полученных результатов

Результаты были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica от Statsoft. Для анализа динамики изменения показателей в вариационном ряду рассчитывались среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего арифметического (m). Определение показателя значимой разницы между двумя средними арифметическими и их стандартными ошибками проводилось с использованием непарного t-критерия Стьюдента.

Для сравнения показателей сформированных групп исследований использовали непараметрический тест Краскела-Уоллиса.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты клинических исследований пациентов с заболеваниями слизистой оболочки рта при SARS-CoV-2

Для достижения поставленной цели было проведено клиническое в котором приняли участие 105 пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести, из них 90 человек с наличием сочетанной инфекции полости рта и 15 человек с отсутствием сочетанной инфекции полости рта, а также 15 человек группы контроля.

Пациентам трех групп было проведено комплексное стоматологическое обследование с осмотром и анализом жалоб со стороны полости рта и челюстно-лицевой области, диагностические мероприятия по оценке состояния слизистой оболочки рта, определению уровня гигиены полости рта.

Диагноз основного заболевания SARS-CoV-2 (ICD-X: J18.9: коронавирусная инфекция) был подтвержден основными (сбор анамнеза у пациентов, жалобы, длительность симптомов) и дополнительными (выявление РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, общий анализ крови, биохимические показатели крови, рентгенография грудного отдела, компьютерная и магнитно-резонансная томография) методами исследования. В процессе обследования у пациентов основной группы изучали структуру и частоту выявления основных жалоб. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3- Сравнительный анализ жалоб у групп исследуемых (частота, % выявления)

№	Жалобы пациентов	90 человек с наличием сочетанной инфекции полости рта	15 человек с отсутствием сочетанной инфекции полости рта	15 человек группа контроля
1	Любое повышение температуры до 38,5° С	81 (90%)*	12 (80%)	0
2	Кашель сухой или с небольшим количеством мокроты	72 (80%)*	11 (73,3%)	0
3	Заложенность носа или умеренная ринорея	5 (5,56%)	1 (6,67%)	0
4	Внезапная потеря обоняния и/или вкуса	67 (74,4%)	11(73,3%)	0
5	Боль в горле	14 (15,56%)	10(66,67%)*	0
6	Головные боли, головокружение	13 (14,44%)	2(13,33%)	0
7	Диарея, тошнота, рвота	19 (21,11%)	3(20,0%)	0
8	Боли в суставах и мышцах	12 (13,33%)	10(66,67%)*	0
9	Одышка, учащенное дыхание	49 (54,44%)	7(46,67%)	0
10	Усиление кашля, появление мокроты	32 (35,56%)	3(20,0%)	0
11	Ощущение сдавления и заложенности в грудной клетке	20 (22,22%)	4(26,67%)	0
12	Температура тела выше 38° С. более 5 дней	72 (80%)*	11(73,33%)	0
13	Насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO2) ≤ 95%	20 (22,22%)	4(26,67%)	0

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

Данные таблицы 3 указывают на то, что 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 $7,7\% \pm 1,05$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; заложенность носа или умеренная ринорея на $1,11\% \pm 1,02$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; внезапная потеря обоняния и/или вкуса на $1,1\% \pm 2,05$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; головные боли и головокружение на $1,11\% \pm 1,05$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; диарея, тошнота, рвота на $1,11\% \pm 1,4$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; одышка, учащенное дыхание на $7,73\% \pm 1,5$ чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта; температура тела выше 38° С более 5 дней на $13,33\% \pm 2,3$ 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.

В таблице 4 представлен сравнительный анализ жалоб со стороны полости у групп исследуемых.

Таблица 4- Сравнительный анализ жалоб со стороны полости рта у групп исследуемых (абс. число, %)

Показатели	90 человек с наличием сочетанной инфекции полости рта	15 человек с отсутствием сочетанной инфекции полости рта	15 человек группа контроля
Кровоточивость десен при чистке зубов	45(50%)	6(40%)	3(20%)
Кровоизлияния на слизистой по линии смыкания зубов, языка, десен	45(50%)*	5(33,33%)	0
Сухость в полости рта	67(74,44%)	7(46,67%)	0
Затруднение глотания	41(45,56%)*	4(26,67%)	0
Появление участков некроза на слизистой полости рта	23(25,56%)	3(20%)	0

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

Как свидетельствуют данные таблицы 4, 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 70,48±3,7% пациентов ($p \leq 0,05$), во многом это провоцировало затруднения глотания (у 42,86±2,1% пациентов).

Таблица 5- Сравнительный анализ индекса ОНІ-S между группами исследования

№ n/n	Индексы	90 человек наличием сочетанной инфекции полости рта	с15 человек отсутствием сочетанной инфекции полости рта	с15 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 5 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 ко инфекции, 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.

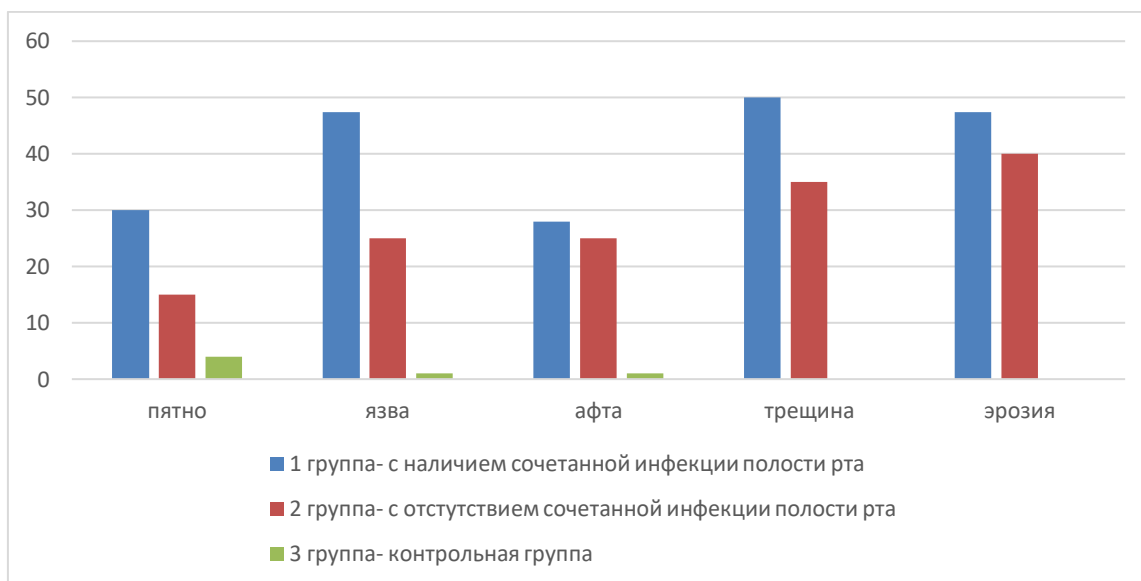


Рисунок 1 - Распространённость элементов поражений слизистой оболочки рта (%)

При анализе распространённости элементов поражений слизистой оболочки рта (%), получены следующие результаты (рисунок 1). 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 $24,76 \pm 1,4\%$.

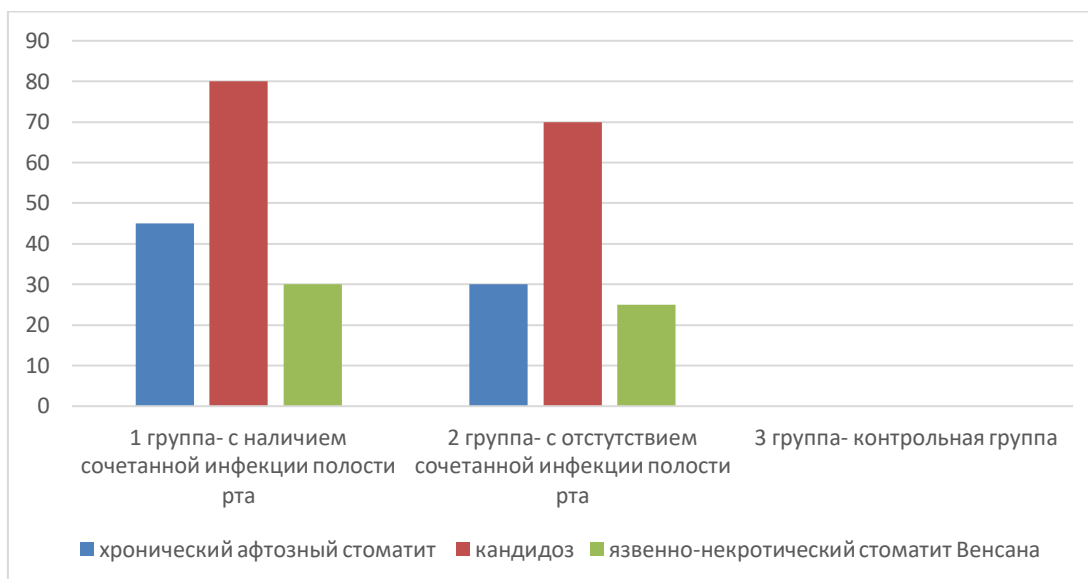


Рисунок 2- Заболевания слизистой оболочки рта, диагностированные у пациентов исследуемых групп (%)

При анализе распространённости заболеваний слизистой оболочки рта, диагностированные у пациентов исследуемых групп, были получены следующие результаты (рисунок 2). 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 $24,76 \pm 1,4\%$.

3.2 Микробиологическое исследование с элементов поражения

Проведение микробиологического исследования позволило определить особенности микробиологического состава с элементов поражения СОР (таблица 6).

Таблица 6- Сравнительный анализ микробиологического состава с элементов поражения между исследуемыми группами до применения лечебно-профилактических средств для полости рта (абс. число, %)

Показатели	Наличие сочетанной инфекции полости рта		Отсутствие сочетанной инфекции полости рта		Группа сравнения	
	n-90	%	n-15	%	n-15	%
Красный комплекс Сокранского						
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	48	53,33*	6	38,6*	2	13,33
<i>Treponema denticola</i>	34	37,78	5	33,33	2	13,33
<i>Tannerella forsythia</i>	46	51,11*	6	38,6*	1	6,67
Фиолетовый комплекс Сокранского						
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	51	56,67*	3	20	1	6,67
<i>Actinomyces naeslundii</i>	52	57,78*	2	13,33	1	6,67
<i>Veilonella parvula</i>	48	53,33*	3	20	1	6,67
Желтый комплекс Сокранского						
<i>Streptococcus intermedius</i>	40	44,44*	3	20	1	6,67
<i>Streptococcus oralis</i>	31	34,44*	4	26,67	2	13,33
<i>Streptococcus mitis</i>	35	38,89*	3	20	2	13,33
<i>Streptococcus sanguis</i>	26	28,89	2	13,33	1	6,67

Продолжение таблицы 6

Показатели	Наличие ко инфекции		Отсутствие ко инфекции		Группа сравнения	
	n-90	%	n-15	%	n-15	%
Оранжевый комплекс Сокранского						
Fusobacterium nucleatum	85	94,44*	4	15,79	1	6,67
Eubacterium nodatum	80	89,89*	6	40*	2	13,33
Prevotella intermedia	64	71,11*	5	33,33	2	13,33
Prevotella nigrescens	65	72,22*	4	26,67	2	13,33
Campylobacter showae	55	62,11*	6	38,6	3	20
Peptostreptococcus micros	45	50	5	33,33	2	13,33
Campylobacter gracilis	55	62,11*	4	26,67	1	6,67
Streptococcus constellatus	67	74,44*	6	38,6	3	20
Campylobacter rectus	73	81,11*	3	20	1	6,67
Зеленый комплекс Сокранского						
Actinomycetem comitans	49	54,44*	4	26,67*	2	13,33
Capnocytophagasputigena	19	22,11	4	26,67	1	6,67
Aggregati bacter	14	15,56	3	20	1	6,67
Eikenella corrodens	24	26,67	2	13,33	2	13,33

*достоверность различий при $p \leq 0,001$

Цифровые показатели таблицы 6 отражают, что в результате сравнительного анализа были получены достоверные различия, показатели достоверно чаще встречаются в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта: *Porphyromonas gingivalis* в 8 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 24 раза больше чем в группе сравнения; *Treponema denticola* в 6,8 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 17 раз больше чем в группе сравнения; *Tannerella forsythia* в 7,6 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 46 раз больше чем в группе сравнения; *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; *Veillonella parvula* в 16 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 48 раз больше чем в группе сравнения; *Streptococcus intermedius* в 13,3 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 40 раз больше чем в группе сравнения; *Streptococcus oralis* в 7,75 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 15,5 раз больше чем в группе сравнения; *Streptococcus mitis* в 11,6 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 17,5 раз больше чем в группе сравнения; *Streptococcus sanguis* в 13 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 26 раз 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; *Eubacterium nodatum* в 13,3 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 80 раз больше чем в группе сравнения; *Campilobacter rectus* в 24,3 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта и в 73 раз больше чем в группе сравнения; *Streptococcus constellatus* в 9,57 раз чаще чем

в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 22,33 раза больше чем в группе сравнения; *Prevotella intermedia* в 12,8 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 32 раза больше чем в группе сравнения; *Prevotella nigrescens* в 16,25 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 32,5 раза больше чем в группе сравнения; *Campylobacter showae* в 9,1 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 27,5 раз больше чем в группе сравнения; *Peptostreptococcus micros* в 9 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 22,5 раз больше чем в группе сравнения; *Campylobacter gracilis* в 13,75 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 55 раз больше чем в группе сравнения; *Actinomycetem comitans* в 12,25 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 24,5 раз больше чем в группе сравнения; *Carpnocytophagasputigena* в 6,3 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 19 раз больше чем в группе сравнения; *Aggregati bacter* в 7 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 14 раз больше чем в группе сравнения; *Eikenella corrodens* в 8 раз чаще чем в группе с отсутствием сочетанной инфекции полости рта полости рта и в 12 раз больше чем в группе сравнения.

По результатам микробиологического исследования у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания у 51,43±2,4% выявлен *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* у 36,19±1,8%, *Tannerella forsythia* у 49,52±1,4%, *Fusobacterium nucleatum* у 84,76±2,5%, *Eubacterium nodatum* у 81,6±1,4%, *Prevotella intermedia* у 65,71±1,8%, *Prevotella nigrescens* у 65,71±1,4%, *Campylobacter showae* у 58,1±2,3%, *Streptococcus mitis* у 36,19±1,8%, *Streptococcus sanguis* у 26,67±1,2%, *Peptostreptococcus micros* у 47,62±1,6%, *Campylobacter gracilis* у 56,19±2,4%, *Streptococcus constellatus* у 69,52±1,8%, *Campylobacter rectus* 72,38±2,3%, *Actinomices odontolyticus* у 50,48±2,4%, *Actinomices naeslundii* у 51,43±1,8%, *Veilonella parvula* у

48,57±1,6%, Actinomycetem comitans у 51,43±2,5%, Streptococcus intermedius у 40,95±1,2%, Streptococcus oralis у 33,33±1,2%, Capnocytophagasputigena у 21,9±1,2%, Aggregati bacter у 16,19±1,1%, Eikenella corrodens у 24,76±1,2%.

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



Рисунок 3- Количество пациентов, переведенных в реанимацию

Согласно рисунка 3, из 105 человек с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 (17,76%) пациентов были переведены в реанимацию, все переведенные в реанимацию пациенты были с наличием сочетанной инфекции полости рта.

3.3 Цитологическое исследование мазков-отпечатков с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) у групп исследуемых

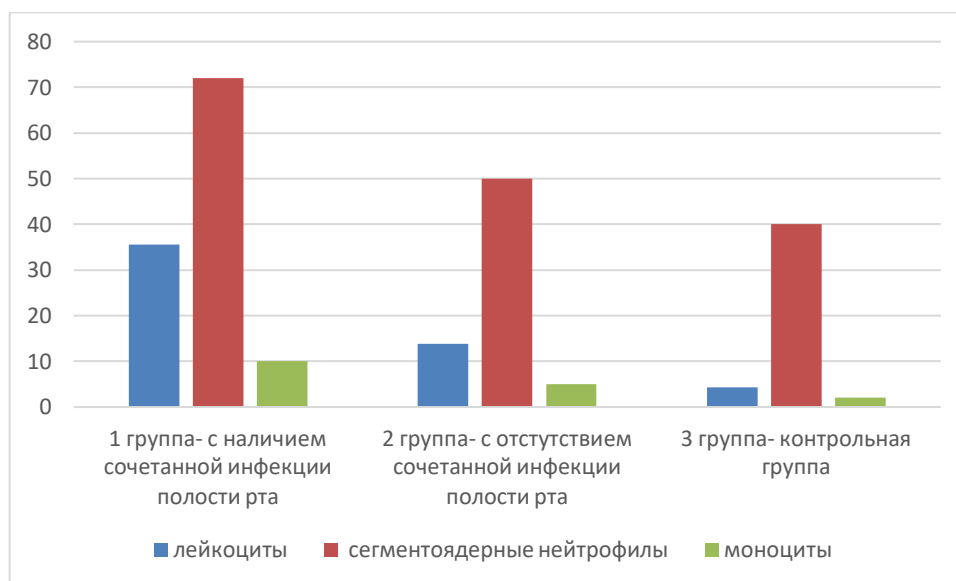


Рисунок 4- Цитологическое исследование с поверхности патологического очага СОР (эрозии, язвы) исследуемых групп до применения лечебно-профилактических средств

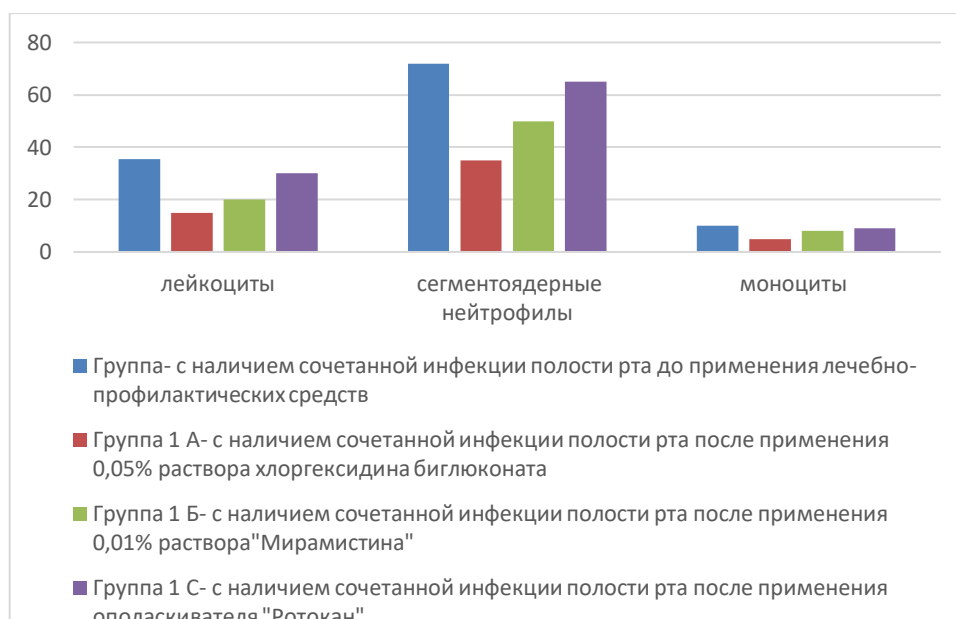


Рисунок 5- Цитологическое исследование у пациентов с SARS-CoV-2, с наличием сочетанной инфекции полости рта, до и после применения лечебно-профилактических средств

Показатели цитологического исследования (рисунок 4) 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.

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 5), 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 отсутствием ко-инфекции и наличием ко-инфекции 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 ИВЛ; 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. Это означает, что следует учитывать риск сочетанной инфекции полости рта, вторичного заражения.

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 СП 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. Новая короновирусная инфекция: COVID-19 / А.Х. Насибуллина, М.Ф. Кабирова // Интернаука. – 2021. – № 21-1(197). – С. 77-80.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.

ГЛАВА 4 Анализ эффективности применения антисептических средств у пациентов с SARS-CoV-2

4.1 Клинико-микробиологическая оценка применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта

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 7).

Таблица 7- 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	-	-

**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.

Таблица 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

Показатели	До применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата		Через 7 дней применения		p-value	
	n=30	%	n=30	%		
Красный комплекс Сокранского						
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	да	11	36,67	5	16,67	0,953
<i>Treponema denticola</i>	да	7	23,33	3	10	0,736
<i>Tannerella forsythia</i>	да	3	10	1	2,86	0,975
Фиолетовый комплекс Сокранского						
<i>Veilonella parvula</i>	да	8	26,67	4	13,33	0,736
<i>Actinomices odontolyticus</i>	да	11	36,67	6	20	0,895
<i>Actinomices naeslundii</i>	да	11	36,67	5	16,67	0,953
<i>Streptococcus intermedius</i>	да	8	26,67	4	13,33	0,736
Желтый комплекс Сокранского						
<i>Streptococcus oralis</i>	да	11	36,67	6	20	0,895
<i>Streptococcus mitis</i>	да	13	43,33	7	23,33	0,953
<i>Streptococcus sanguis</i>	да	13	43,33	8	26,67	0,895
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	да	5	16,67	2	6,67	0,575
Оранжевый комплекс Сокранского						
<i>Eubacterium nodatum</i>	да	8	26,67	4	13,33	0,736
<i>Prevotella intermedia</i>	да	7	23,33	3	10	0,736

Продолжение таблицы 8

Показатели		До применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата		Через 7 дней применения		p- value
		n=30	%	n=30	%	
Campylobacter showae	да	6	20	4	13,33	0,975
Peptostreptococcus micros	да	11	36,67	6	20	0,895
Campylobacter gracilis	да	6	20	3	10	0,575
Streptococcus constellatus	да	6	20	2	6,67	0,736
Campylobacter rectus	да	4	13,33	3	10	0,097
Зеленый комплекс Сокранского						
Actinomycetem comitans	да	5	16,67	2	6,67	0,575
Capnocytophagasputigena	да	5	16,67	3	10	0,975
Aggregati bacter	да	4	13,33	3	10	0,097
Eikenella corrodens	да	6	20	3	10	0,575

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

Применение 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта (таблица 8) 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: *Porphyromonas gingivalis* в 2,2 раза чем до применения; *Treponema denticola* в 2,3 раза; *Tannerella forsythia* в 3 раза; *Actinomices odontolyticus* в 1,8 раз; *Actinomices naeslundii* в 2,2 раза; *Streptococcus intermedius* в 2 раза; *Streptococcus oralis* в 1,8 раз; *Streptococcus mitis* в 1,8 раз; *Streptococcus sanguis* в 1,6 ; *Fusobacterium nucleatum* в 2,5 раз; *Eubacterium nodatum* в 2 раза; *Campilobacter rectus* в 1,3 раза; *Streptococcus constellatus* в 3 раза; *Prevotella intermedia* в 2,3 раза; *Campylobacter showae* в 1,5 раз; *Peptostreptococcus micros* в 1,8 раз; *Campylobacter gracilis* в 2 раза; *Actinomycetem comitans* в 2,5 раза; *Capnocytophagasputigena* в 1,3 раза; *Aggregati bacter* в 1,3 раза; *Eikenella corrodens* в 2 раза.

По результатам микробиологического исследования у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания после курса применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата у 16,67±2,4% выявлен *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* у 10±1,8%, *Tannerella forsythia* у 2,86±1,4%, *Fusobacterium nucleatum* у 6,67±2,5%, *Eubacterium nodatum* у 13,33±1,4%, *Prevotella intermedia* у 10±1,8%, *Campylobacter showae* у 13,33±2,3%, *Streptococcus mitis* у 23,33±1,8%, *Streptococcus sanguis* у 26,67±1,2% (p<0,05), *Peptostreptococcus micros* у 20±1,6%, *Campylobacter gracilis* у 10±2,4%, *Streptococcus constellatus* у 6,67±1,8% (p<0,05), *Campilobacter rectus* 10±2,3%, *Actinomices odontolyticus* у 20±2,4% (p<0,05), *Actinomices naeslundii* у 16,67±1,8%, *Actinomycetem comitans* у 6,67±2,5% (p<0,05), *Streptococcus intermedius* у 13,33±1,2% (p<0,05), *Streptococcus oralis* у 20±1,2% , *Capnocytophagasputigena* у 10±1,2%, *Aggregati bacter* у 10±1,1%, *Eikenella corrodens* у 10±1,2% . Статистически значимые различия при p≤0,05.

4.2 Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения 0,01% раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта

Применение 0,01% раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта, показало противомикробное его действие по отношению к патогенной микрофлоры 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 9).

Таблица 9- 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 ($p \leq 0,05$).

Таблица 10- Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 до применения 0,01 % раствора «Мирамистин» и через 7 дней применения

Показатели	До применения 0,001% раствора мирамистина		Через 7 дней применения		p-value
	n	%	n	%	
Красный комплекс Сокранского					

Продолжение таблицы 10

Показатели	До применения 0,001% раствора мирамистина		Через 7 дней применения			p-value
	п	%	п	%		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	д а	11	36,67	8	26,67	0,575
<i>Treponema denticola</i>	д а	7	23,33	5	16,67	0,419
<i>Tannerella forsythia</i>	д а	3	8,57	2	6,67	0,097
Фиолетовый комплекс Сокранского						
<i>Veilonella parvula</i>	д а	8	26,67	6	20	0,419
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	д а	11	36,67	9	25,71	0,419
<i>Actinomyces naeslundii</i>	д а	11	36,67	9	25,71	0,419
<i>Streptococcus intermedius</i>	д а	8	26,67	6	20	0,419
Желтый комплекс Сокранского						
<i>Streptococcus oralis</i>	д а	11	36,67	9	25,71	0,419
<i>Streptococcus mitis</i>	д а	13	43,33	11	36,67	0,419

Продолжение таблицы 10

Показатели		До применения 0,001% раствора мирамистина		Через 7 дней применения		p-value
		п	%	п	%	
Streptococcus sanguis	Да	13	43,33	10	22,86	0,575
Fusobacterium nucleatum	Да	5	16,67	3	10	0,419
Оранжевый комплекс Сокранского						
Eubacterium nodatum	Да	8	26,67	6	20	0,419
Prevotella intermedia	Да	7	23,33	5	16,67	0,419
Campylobacter showae	Да	6	20	5	16,67	0,097
Peptostreptococcus micros	Да	11	36,67	9	25,71	0,419
Campylobacter gracilis	Да	6	20	4	13,33	0,419
Streptococcus constellatus	Да	6	20	4	13,33	0,419
Campylobacter rectus	Да	4	11,43	3	10	0,097

Продолжение таблицы 10

Показатели		До применения 0,001% раствора мирамистина		Через 7 дней применения		p-value
		п	%	п	%	
Зеленый комплекс Сокранского						
Actinomycetem comitans	д а	5	16,67	3	10	0,419
Сарноцүтофагасп utigena	д а	5	16,67	3	10	0,419
Aggregati bacter	д а	4	13,33	2	6,67	0,419
Eikenella corrodens	д а	6	20	4	13,33	0,419

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

Применение 0,01 % раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта (таблица 10) оказывает противомикробное действие, выражающееся снижением микроорганизмов красного, зеленого, оранжевого, желтого, фиолетового комплексов Сокранского, способствующие уменьшению интенсивности воспалительного процесса слизистой оболочки рта, снижению показателей индекса ОНІ-S.

После применения курса 0,01% раствора «Мирамистин» достоверно снизились показатели микробного состава с элементов поражения: Porphyromonas gingivalis в 1,3 раза чем до применения; Treponema denticola в 1,4 раза; Tannerella forsythia в 1,5 раза; Actinomices odontolyticus в 1,2 раза; Actinomices naeslundii в 1,2 раза; Streptococcus intermedius в 1,3 раза; Streptococcus oralis в 1,2 раз; Streptococcus mitis в 1,18 раз; Streptococcus sanguis в 1,3 раза ; Fusobacterium nucleatum в 1,6 раз; Eubacterium nodatum в 1,33 раза; Campilobacter rectus в 1,33 раза; Streptococcus constellatus в 1,5 раза; Prevotella

intermedia в 1,4 раза; *Campylobacter showae* в 1,2 раза; *Peptostreptococcus micros* в 1,2 раз; *Campylobacter gracilis* в 1,5 раза; *Actinomycetem comitans* в 1,6 раза; *Capnocytophagasputigena* в 1,6 раза; *Aggregati bacter* в 2 раза; *Eikenella corrodens* в 1,5 раза.

По результатам микробиологического исследования у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания после курса применения 0,001% раствора «Мирамистин» у 26,67±2,4% выявлен *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* у 16,67±1,8%, *Tannerella forsythia* у 6,67±1,4%, *Fusobacterium nucleatum* у 10±2,5%, *Eubacterium nodatum* у 20±1,4%, *Prevotella intermedia* у 16,67±1,8%, *Campylobacter showae* у 16,67±2,3%, *Streptococcus mitis* у 36,67±1,8%, *Streptococcus sanguis* у 22,86±1,2%, *Peptostreptococcus micros* у 25,71±1,6%, *Campylobacter gracilis* у 13,33±2,4%, *Streptococcus constellatus* у 13,33±1,8%, *Campylobacter rectus* 10±2,3%, *Actinomyces odontolyticus* у 25,71±2,4%, *Actinomyces naeslundii* у 25,71±1,8%, *Actinomycetem comitans* у 10±2,5%, *Streptococcus intermedius* у 20±1,2%, *Streptococcus oralis* у 25,71±1,2%, *Capnocytophagasputigena* у 10±1,2%, *Aggregati bacter* у 6,67±1,1%, *Eikenella corrodens* у 13,33±1,2%. Достоверность различий при $p \leq 0,05$

4.3 Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения ополаскивателя «Ротокан» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта

Проведенный динамический анализ противомикробного действия ополаскивателя «Ротокан» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта, не выявил особых динамических различий по качественным показателям микрофлоры полости рта соответственно не было выявлено (таблица 11).

Таблица 11- 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 индекса ОНІ-S после применения ротокана и через 7 дней достоверных различий обнаружено не было ($p > 0.05$ не значимая).

Таблица 12- Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 до применения ополаскивателя «Ротокан» и через 7 дней применения

Показатели	До применения ополаскивателя Ротокан		Через 7 дней применения		p-value	
	n	%	n	%		
Красный комплекс Сокранского						
Porphyromonas gingivalis	д а	11	36,67	10	33,33	0,097
Treponema denticola	д а	7	23,33	6	20	0,097
Tannerella forsythia	д а	3	10	2	6,67	0,097
Фиолетовый комплекс Сокранского						
Veilonella parvula	д а	8	26,67	6	20	0,419
Actinomyces odontolyticus	д а	11	36,67	10	33,33	0,097

Продолжение таблицы 12

Показатели		До применения ополаскивателя Ротокан		Через 7 дней применения		p-value
		n	%	n	%	
Actinomyces naeslundii	д а	11	36,67	10	33,33	0,097
Желтый комплекс Сокранского						
Streptococcus intermedius	д а	8	26,67	6	20	0,419
Streptococcus oralis	д а	11	36,67	9	30	0,419
Streptococcus mitis	д а	13	43,33	10	33,33	0,575
Streptococcus sanguis	д а	13	43,33	10	33,33	0,575
Оранжевый комплекс Сокранского						
Fusobacterium nucleatum	д а	5	16,67	4	13,33	0,097
Eubacterium nodatum	д а	8	26,67	6	20	0,419
Prevotella intermedia	д а	7	23,33	5	16,67	0,419
Prevotella nigrescens	д а	7	23,33	5	16,67	0,419
Campylobacter showae	д а	6	20	5	16,67	0,097
Peptostreptococcus micros	д а	11	36,67	9	30	0,419

Продолжение таблицы 12

Показатели	До применения ополаскивателя Ротокан		Через 7 дней применения		p-value	
	n	%	n	%		
Зеленый комплекс Сокранского						
<i>Actinomycetem comitans</i>	д а	5	16,67	3	10	0,419
<i>Capnocytophagasputig ena</i>	д а	5	16,67	4	13,33	0,097
<i>Aggregati bacter</i>	д а	4	13,33	3	10	0,097
<i>Eikenella corrodens</i>	д а	6	20	5	16,67	0,097

По результатам микробиологического исследования (таблица 12) у пациентов с SARS-CoV-2 средней степени тяжести заболевания после курса применения ополаскивателя «Ротокан» ($p > 0.05$ не значимая) у $33,33 \pm 2,4\%$ выявлен *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* у $20 \pm 1,8\%$, *Tannerella forsythia* у $6,67 \pm 1,4\%$, *Fusobacterium nucleatum* у $13,33 \pm 2,5\%$, *Eubacterium nodatum* у $20 \pm 1,4\%$, *Prevotella intermedia* у $16,67 \pm 1,8\%$, *Campylobacter showae* у $16,67 \pm 2,3\%$, *Streptococcus mitis* у $33,33 \pm 1,8\%$, *Streptococcus sanguis* у $33,33 \pm 1,2\%$, *Peptostreptococcus micros* у $30 \pm 1,6\%$, *Campylobacter gracilis* у $13,33 \pm 2,4\%$, *Streptococcus constellatus* у $16,67 \pm 1,8\%$, *Campilobacter rectus* $10 \pm 2,3\%$, *Actinomices odontolyticus* у $33,33 \pm 2,4\%$, *Actinomices naeslundii* у $33,33 \pm 1,8\%$, *Actinomycetem comitans* у $10 \pm 2,5\%$, *Streptococcus intermedius* у $20 \pm 1,2\%$, *Streptococcus oralis* у $30 \pm 1,2\%$, *Capnocytophagasputigena* у $13,33 \pm 1,2\%$, *Aggregati bacter* у $10 \pm 1,1\%$, *Eikenella corrodens* у $16,67 \pm 1,2\%$.

Применение 0,01 % раствора «Мирамистин» у пациентов с SARS-CoV-2 с наличием сочетанной инфекции полости рта оказывает противомикробное

действие. Динамика стоматологических индексов после применения ополаскивателя «Ротокан» обнаружено 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.

4.4 Анализ изменения показателей качества жизни после проведенных лечебных мероприятий

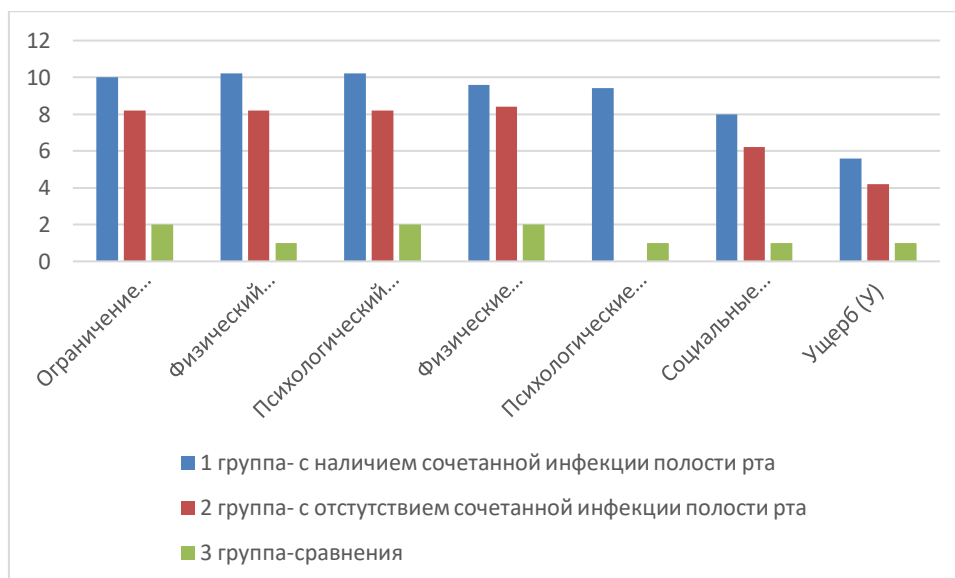


Рисунок 6 - Стоматологические показатели качества жизни по шкале ОНП-49- RU у групп исследуемых до применения лечебно-профилактических средств

Установлено (рисунок 6), что интегральный показатель качества жизни (Σ 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 (Σ OHIP-49-RU) составил $10 \pm 1,23$ ($p \leq 0,001$).

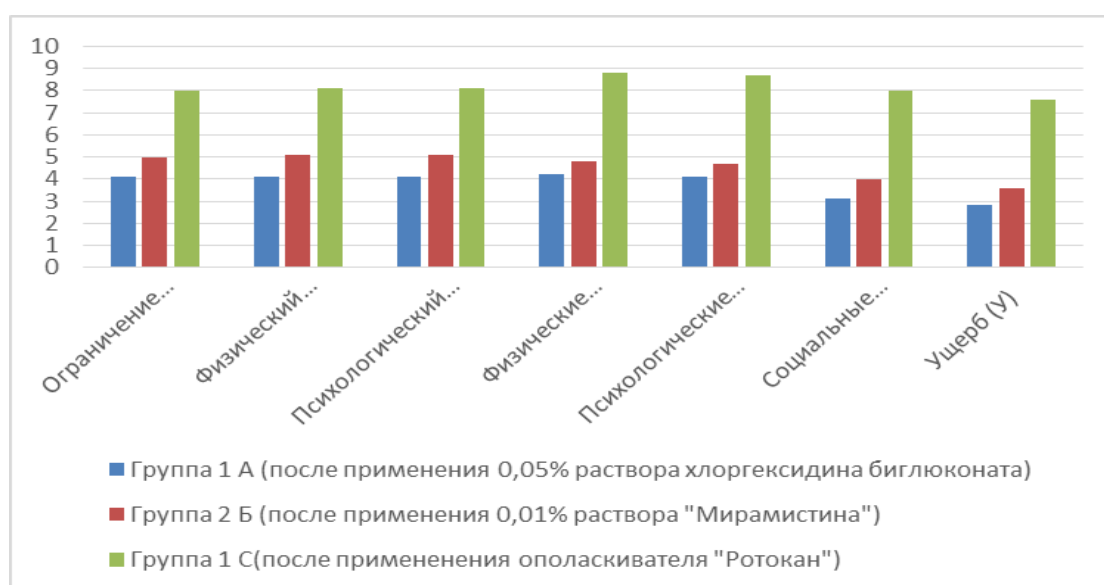


Рисунок 7- Стоматологические показатели качества жизни по шкале OHIP-49-RU у групп исследования после применения лечебно-профилактических средств

Интегральный показатель качества жизни (Σ OHIP-49-RU) с SARS-CoV-2 (рисунок 7) 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) 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.
- 2) 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.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ

После проведения комплексного стоматологического обследования и расчета основных стоматологических индексов, у пациентов с SARS-CoV-2 легкой и средней степени тяжести заболевания выявлены серьезные нарушения в состоянии здоровья полости рта.

Воспалительные заболевания слизистой оболочки рта протекают согласно общепринятым законам, но течение отличает и ряд особенностей, обусловленные анатомо-физиологическими особенностями строения данной области.

Воспалительными заболеваниями слизистой рта, самыми распространенными являются: различной этиологии стоматиты, травмы, к которым присоединилась вторичная инфекция. Обращает на себя внимание тот факт, что примерно 90% пациентов с указанной патологией обращаются за помощью к врачу на стадии или хронизации процесса, или его обострения, что осложняет процедуру лечения и выбор медикаментозных средств.

Известно, что течение и исход воспалительного процесса зависят от реактивности организма и длительности воздействия патогенного раздражителя. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что возросшая частота указанной патологии, а также учатившаяся ранняя хронизация процесса воспаления обусловлена не только общеизвестными местными факторами, но и нарушением работы различных систем организма. Этот факт подтверждает актуальность проблемы воспаления слизистой оболочки рта для врачей многих специальностей.

Разнообразие этиологических факторов воспаления слизистой оболочки рта определяет формирование той или иной воспалительной патологии. Так, при развитии хронического рецидивирующего стоматита рассматривают

инфекционно-аллергическую, вирусную, аутоиммунную и другие теории. Экспериментально доказана связь развития хронического афтозного стоматита с моно- и поливалентной бактериальной аллергией к протее, L-формам стафилококков и другие), а также функциональные нарушения пищеварительной системы (гастрит, дисбактериоз, запор, диарея, дискинезия желчевыводящих путей и др.), и расстройства эндокринной системы [15,47,57].

Травматические стоматиты являются одной из часто наблюдаемых воспалительных патологий слизистой оболочки рта, встречающиеся как в острой, так и в хронической форме.

В доступной литературе мы не нашли статистических данных, которые отображают частоту и количество заболеваний слизистой оболочки рта, возникающих как самостоятельное заболевание или как проявление той или иной соматической патологии. У специалистов давно сложилось мнение, что в основе большинства заболеваний слизистой оболочки рта лежит воздействие многочисленных экзо- и эндогенных факторов [69].

С учетом вышеизложенного мы решили изучить стоматологический статус наблюдаемых нами пациентов с воспалительными заболеваниями СОР.

Учитывая вышеизложенное, при диагностике и лечении различных воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, особенно в хронической стадии, необходимо привлекать врачей других специальностей.

Для реализации цели и поставленных задач мы также провели наблюдение пациентов с острым и обострившимся хроническим афтозным, язвенно-некротическим стоматитом.

Перед началом лечения мы исследовали гигиену и состояние органов полости рта, как один из основных факторов развития воспалительных заболеваний.

Так отмечено по показателю индекса гигиены (по методике Green-Vermilliona) на уровне «удовлетворительная» она была выявлена в II группе у

54,54% пациентов, во 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.

Полученные данные свидетельствовали о необходимости проведения гигиенических мероприятий до начала медикаментозного лечения.

Из-за наличия болезненных ощущений проведение профессиональной гигиены у многих пациентов было затруднено и им были назначены общепринятые гигиенические мероприятия. После всех мероприятий гигиена хотя и улучшилась.

Однако после стихания воспалительного процесса и болевого симптома необходимо проведение профессиональной гигиены.

В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия по всем показателям. Все показатели достоверно чаще встречаются в группе с наличием ко инфекции.

При анализе жалоб между исследуемыми группами получены достоверные различия. В группе пациентов с SARS-CoV-2, достоверно чаще встречаются жалобы у 44,76±1,5% выявлены нетипичные болевыми синдромами в области интактных зубов, кровоточивость десен при чистке зубов у 48,57±1,4%, кровоизлияния на слизистой по линии смыкания зубов, языка, десен у 47,62±1,5%, некротические поражения у 24,76±1,4%. Симптом ксеростомии отмечался 70,48±3,7% пациентов, во многом это провоцировало затруднения глотания (у 42,86±2,1% пациентов).

До применения ЛПС 17,76% пациентов из 105 пациентов с SARS-CoV-2 были переведены в реанимацию, из них все пациенты с сочетанной инфекцией полости рта.

В результате оценки динамики индекса ОНI-S после применения 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата и через 7 дней были получены

достоверные различия по данному показателю. Индекс ОНІ-S через 7 дней достоверно снизился.

В результате оценки динамики индекса после применения 0,01% раствора «Мирамистин» и через 7 дней были получены достоверные различия по показателю ОНІ-S. Индекс ОНІ-S через 7 дней после применения мирамистина достоверно снизился.

В результате оценки динамики индекса ОНІ-S после применения ополаскивателя «Ротокан» и через 7 дней достоверных различий обнаружено не было.

Также нами были получены данные при изучении гигиенического состояния полости рта, тяжести течения воспалительного процесса свидетельствуют о том, что не наблюдали резких отличий у пациентов в группах. Это позволяет нам провести сравнительный анализ терапевтической эффективности препаратов, выбранных нами.

Таким образом, клинические проявления различной стоматологической патологии не просто отражают факт утраты собственно стоматологического здоровья, но и оказывают существенное влияние на качество жизни пациента по интегральным и пошкаловым показателям специализированного индекса «Профиль влияния стоматологического здоровья» .

В заключении нашего исследования эффективность применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата, 0,01% раствора «Мирамистин», ополаскивателя «Ротокан» мы оценивали по данным анкетирования (ОНІР-49).

У пациентов стоматологическое здоровье оценивали в баллах по ответам на вопросы шкал «Проблемы в повседневной жизни», «Проблемы в приеме пищи» и «Проблемы общения»

Наблюдалось снижение среднего числа баллов в I группе, по шкале «Проблемы в повседневной жизни» опроса, и составило 8,1 (45,3%), во II – 2,5 (13,6%) и в III- 3 балла (17,05%).

Было снижено среднее число баллов по шкале «Проблемы в приеме пищи»: в I группе – на 7,7 (58,89%), во II – 6,3 (49,6%) и в III- 5,5 (42,9%).

По шкале «Проблемы общения» также наблюдалось снижение среднего числа баллов в I группе было 1,1 (21,6%), во II – 0,6 (12%) и в III – 0,5 (9,61%).

Таким образом, до и после применения антисептических растворов для полости рта при сравнительной оценке стоматологического уровня жизни, которое связано со стоматологическим здоровьем, оказались аналогичными данным клинически и клиниколабораторным показателям: наиболее выраженными положительными были показатели при использовании 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата, а также 0,01% раствора «Мирамистин».

Основываясь на полученных в результате исследования данных, можно заключить следующее. Применение 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата, а также 0,01% раствора «Мирамистина» являются эффективным антисептическим, противовоспалительным средством для лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта, обладающим комплексным воздействием на патогенетические звенья воспаления. Они удобны в применении. Однако отсутствие достоверных различий в сроках лечения данного препарата с другими противовоспалительными средствами делают его препаратом выбора при лечении указанной патологии.

Выводы которые мы можем сделать:

1. В результате сравнительного анализа были получены достоверные различия по стоматологическому индексу ОНІ-S. Показатель ОНІ-S оказался достоверно больше в группе с наличием ко инфекции.

2. По уровню индекса гигиены (по методике Green- Vermilliona) отмечено на уровне «удовлетворительная» она была выявлена в II группе у 54,54% пациентов, во 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.

Из-за наличия болезненных ощущений проведение профессиональной гигиены у многих пациентов было затруднено и им были назначены общепринятые гигиенические мероприятия.

3. При анализе жалоб между группами исследуемых были получены достоверные различия. В группе 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 $p < 0,05$. Симптом ксеростомии отмечался $70,48 \pm 3,7\%$ пациентов, во многом это провоцировало затруднения глотания (у $42,86 \pm 2,1\%$ пациентов).

4. В результате сравнительного анализа между исследуемыми группами были получены достоверные различия. Показатели *Porphyromonas gingivalis* у $51,43 \pm 2,4\%$, *Treponema denticola* у $36,19 \pm 1,8\%$, *Tannerella forsythia* у $49,52 \pm 1,4\%$, *Fusobacterium nucleatum* у $84,76 \pm 2,5\%$, *Eubacterium nodatum* у $81,6 \pm 1,4\%$, *Prevotella intermedia* у $65,71 \pm 1,8\%$, *Prevotella nigrescens* у $65,71 \pm 1,4\%$, *Campylobacter showae* у $58,1 \pm 2,3\%$, *Streptococcus mitis* у $36,19 \pm 1,8\%$, *Streptococcus sanguis* у $26,67 \pm 1,2\%$, *Peptostreptococcus micros* у $47,62 \pm 1,6\%$, *Campylobacter gracilis* у $56,19 \pm 2,4\%$, *Streptococcus constellatus* у $69,52 \pm 1,8\%$, *Campilobacter rectus* $72,38 \pm 2,3\%$, *Actinomices odontolyticus* у $50,48 \pm 2,4\%$, *Actinomices naeslundii* у $51,43 \pm 1,8\%$, *Veilonella parvula* у $48,57 \pm 1,6\%$, *Actinomycetem comitans* у $51,43 \pm 2,5\%$, *Streptococcus intermedius* у $40,95 \pm 1,2\%$, *Streptococcus oralis* у $33,33 \pm 1,2\%$, *Capnocytophagasputigena* у $21,9 \pm 1,2\%$, *Aggregati bacter* у $16,19 \pm 1,1\%$, *Eikenella corrodens* у $24,76 \pm 1,2\%$ чаще встречаются в группе с наличием сочетанной инфекции полости рта.

До применения ЛПС 17,76% пациентов были переведены в реанимацию, из них все пациенты с наличием сочетанной инфекции полости рта.

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

6. Доказано, что восстановление целостности поврежденной слизистой оболочки на основе более выраженной противомикробной эффективности использования препарата 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата и 0,01% раствора "Мирамистин» по сравнению с ополаскивателем «Ротокан».

7. Установлено, что лучшие результаты по показателям улучшения стоматологического здоровья и уровня жизни пациентов зафиксированы при использовании 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата в качестве антисептического средства.

8. Сравнительный анализ микробного состава с элементов поражения у пациентов с SARS-CoV-2 показал эффективность через 7 дней применения.

На микробный состав зубного налета у пациентов с SARS-CoV-2 также эффективно повлияло применения 0,05% раствора хлоргексидина биглюконата и 0,01 % раствора мирамистина в течение 7 дней.

Далее, предложим практические рекомендации.

1. При плановых осмотрах пациентов следует обращать внимание на воспалительные заболевания слизистой оболочки полости рта (СОР).

В процессе обследования при плановых осмотрах используют основные и вспомогательные методы.

Основные – это опрос и объективное обследование. Опрос состоит из выяснения жалоб больного, анамнеза его жизни, истории развития и течения заболевания.

Объективное обследование включает: осмотр и пальпацию. При необходимости обследование дополняют дополнительными методами исследования, такими как: лабораторные, функциональные, иммунологические, инструментальные и др., необходимые для получения

информации об общем состоянии здоровья пациента и дополнительного уточнения .

Первоочередными для клинициста являются основные методы. Часто их достаточно для установления диагноза. Но, постановка окончательного диагноза предусматривает сочетание основных, а также вспомогательных методов обследования.

Выбор вспомогательных методов обследования, их направленность и объем определяются предполагаемым видом патологии, стадией заболевания и общим состоянием здоровья больного с учетом его индивидуальности и предусматривает соблюдение правил врачебной деонтологии.

Обследование диспансерного и эпидемиологического характера имеет свои особенности. Также обследование с целью профилактики или контроля за эффективностью проводимого лечения.

Среди основных методов обследования больных с патологией СОР следует подчеркнуть необходимость общего клинического обследования, так как оно дает общее целостное представление о состоянии здоровья больного по данным системного обследования и позволяет установить (или исключить) связь патологии СОР с нарушениями в органах и системах организма.

Данная методика не претендует на абсолютную самостоятельность. Она является одним из звеньев цепи общего обследования организма больного в целом, а также изучения условий его бытия в окружающей среде. Кроме этого, обследование больного с поражением СОР имеет определенные особенности, отличающие его от общепринятых клинических методов.

Сбор анамнеза – это начальный этап обследования. Целью является, получение информации на основании расспроса больного, дающая возможность поставить предварительный диагноз или определить, к какой классификационной группе относится заболевание данного пациента. Такой подход позволит более направленно провести объективное обследование, применяя необходимые для подтверждения диагноза дополнительные методы.

Во время опроса необходимо уточнить данные паспортной части истории болезни – возраст, профессию больного, экологические и социальные условия его жизни. Для определения диагноза эти данные имеют значение, так как есть заболевания, встречающиеся только в детском возрасте или у людей преклонного возраста. Также наблюдаются заболевания СОР у работников определенных профессий, например меркуриальный или свинцовый стоматит.

Влиянием природной среды, социальных условий и др обусловлены некоторые заболевания СОР. При сборе анамнеза важно, чтобы больной развернуто изложил свои жалобы. Поэтому опрос целесообразно вести в активной форме, задавая дополнительные вопросы больному. Также необходимо учитывать психическое состояние больного. Необходимо придерживаться правил врачебной деонтологии, чтобы каким-либо неосторожным словом или вопросом не беспокоить больного. При выяснении анамнеза заболевания важно не давать негативную оценку ранее проводившегося лечения и некорректно отзываться в адрес врача, который до этого лечил больного.

При эрозивных поражениях СОР, афтозном стоматите пациентов беспокоит неприятный запах из полости рта. Однако стоит отметить, что неприятный запах может быть обусловлен целым рядом заболеваний полости рта. Но при этом данный симптом может свидетельствовать о серьезных заболеваниях глотки, пищевода, легких, желудка.

Врач, при наличии жалоб на боль, должен уточнить характер ее возникновения – самостоятельная боль или причинная. Причинная боль возникает от воздействия какого-нибудь фактора. В анамнезе необходимо уточнить локализацию и распространение боли, так если она локализована в определенном участке слизистой оболочки, то чаще это свидетельствует о нарушении целостности ее.

Также для диагностики важным является анализ данных о продолжительности боли и времени ее возникновения. В некоторых случаях

боль возникает и продолжается непрерывно на протяжении многих часов и даже суток.

Также, анамнез позволяет определить характер течения заболевания и в связи с этим поэтапно использовать дополнительные методы исследования. Из анамнеза выясняют индивидуальные особенности больного, характер условий жизни, его наследственность, характер трудовой деятельности и общее самочувствие в данное время. Информация о перенесенных заболеваниях и о наличии хронических заболеваний может помочь установлению связей с заболеваниями СОР.

Полученные врачом, при опросе больного анализ данных, имеет определенную диагностическую ценность. Так правильно проведенный детальный анамнез, позволяет сделать предположительный диагноз заболевания СОР, однако предварительный диагноз должен быть подтвержден данными объективного клинического обследования и дополнительных исследований.

Объективное обследование СОР включает осмотр и пальпацию.

Первым этапом объективного обследования является осмотр больного. Осмотр позволяет выявить макроскопически видимые изменения челюстно-лицевой области, и элементы поражения СОР. Осмотр состоит из внешнего осмотра и обследования полости рта.

Внешний осмотр начинают уже при встрече с больным (обращается внимание на общий вид больного, конституциональный статус, активность, выражение лица, особенности артикуляции, цвет склер и видимой поверхности кожи).

2. Рекомендованная схема лечения воспалительных заболеваний слизистой оболочки рта включает:

1) Антисептическую обработку полости рта 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата. Полоскание осуществляется в течение одной минуты, в которой не допускают остановки. За это время на слизистой

образуется тонкая лечебная плёнка, которая будет активная спустя несколько часов после полоскания; схема приёма повторяется 2 раза в сутки, а именно в утренние и вечерние часы, примерно за час до и после чистки зубов пастой и зубной нитью; курс применения не должно превышать 12 суток.

2) Применение 0,01 % раствора мирамистина. Это однокомпонентный лекарственный препарат, относится к группе катионных поверхностно-активных веществ. При этом обладает широким спектром антибактериального, противогрибкового и противовирусного действий, и избирательно воздействует на патогенные микроорганизмы. Не оказывает отрицательного эффекта на здоровые ткани, усиливает местный иммунитет повышает чувствительность бактерий, грибов и простейших к действию антибиотиков, ускоряет процессы заживления. При стоматитах, гингивитах, рекомендуется полоскание ротовой полости 10-15 мл препарата, 3-4 раза в сутки. В случае невозможности полоскания допускается местное применение марлевых или ватных тампонов, смоченных раствором

3) Подбор индивидуальных средств для ухода за полостью рта.

Мы рекомендуем использовать лекарственные средства растительного происхождения, которые обладают разнообразными фармакологическими свойствами: противовоспалительным, антимикробным, ранозаживляющим, обезболивающим, десенсибилизирующим, кровоостанавливающим, кератопластическим, противоотечным, иммуностимулирующим.

Для стимуляции заживления тканей применяют средства, имеющие растительное происхождение и обладающие репаративными свойствами, такие как масло облепихи, каротолин, сок и мазь каланхоэ, линимент алоэ.

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 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 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 СОКРАЩЕНИЙ

СОР-слизистая оболочка рта

КВ- коронавирусы

ОНИ-S - гигиенический индекс Green-Vermilion

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

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

КНР- Китайская Народная Республика

Ил- интерлейкины

IL- интерлейкины

Covid-19- коронавирусная инфекция 2019 года

ПЦР- полимеразная цепная реакция

КВИ- коронавирусная инфекция

РНК- рибонуклеиновая кислота

ЦНС- центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009-2010 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам ; [пер. Елены Жуковой] ; Мед. шк. Ун-та Джона Хопкинса. – Москва : Р. Валент, 2010. – 496 с.
2. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет очаг? / М.Ю. Щелканов, В.Ю. Ананьев, В.В. Кузнецов, В.Б. Шуматов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 94-98.
3. Борисова, Э.Г. Опыт применения препаратов серии "Пародонтоцид" для лечения и профилактики заболеваний пародонта / Э.Г. Борисова, А.В. Потоцкая // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 17-20.
4. Гажва, С.И. Сравнительная оценка эффективности лекарственных средств, используемых для лечения воспалительных заболеваний пародонта / С.И. Гажва, О.В. Шкаредная, Ю.В. Меньшикова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 65-71.
5. Гланц, Ст. Медико-биологическая статистика / Ст. Гланц; пер. с англ. Ю.А. Данилова; под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
6. Гончарова, Е.И. Растительные средства в профилактике и лечении заболеваний пародонта / Е.И. Гончарова // Российский стоматологический журнал. – 2012. – Т. 16, № 3. – С. 48-52.
7. Дударь, М.В. Современные направления медикаментозной терапии хронического генерализованного пародонтита / М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2016. – Т. 1, № 6 (112). – С. 197-205.
8. Изучение иммуногенности и протективной эффективности инактивированной вакцины с хитозаном в отношении гриппа А/НШ1/2009 /

- С.Я. Логинова, В.Н. Щукина, С.В. Борисевич [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 2. – С. 51-54.
9. Иммунотропная терапия пародонтита у больных с хроническими вирусными и бактериальными инфекциями / М.В. Дударь, Л.С. Васильева, В.Д. Молоков [и др.] // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 3. – С. 20–22.
10. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 221-246.
11. Камина, Т.В. Опыт применения растительного препарата "Стоматофит" при лечении воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта в практике врача-стоматолога / Т.В. Камина, Е.Б. Радзишевская // ДентаКлуб. – 2016. – № 9 (61). – С. 53-56.
12. Клинико-морфологическая оценка эффективности применения инновационной лечебно-профилактической зубной пасты в комплексном лечении пациентов молодого возраста с основными стоматологическими заболеваниями / Ю.В. Мандра, В.В. Базарный, О.Н. Чупахин [и др.] // Проблемы стоматологии. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 29-35.
13. Клиническое обоснование выбора коллагеновых пластин Farmadont при лечении заболеваний пародонта / Г.И. Лукина, А.В. Иванникова, Е.В. Ергешева [и др.] // Cathedra-Кафедра. Стоматологическое образование. – 2015. – № 52. – С. 12-17.
14. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии / Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов, Н.В. Бовин [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 14-20.
15. Многоступенчатая валидация международного опросника качества жизни «Профиль влияния стоматологического здоровья» ОНIP-49-RU / О.С. Гилева, Е.В. Халилаева, Т.В. Либик [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2009. – № 8. – С. 104-109.

16. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и сахарный диабет: взгляд стоматолога / А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова, И. Акрамов, И.С. Сабиров // The Scientific Heritage. – 2021. – № 58-2 (58). – С. 44-51.
17. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика : учебно-методическое пособие / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, А. Ю. Миронов, Ф.Г. Забозлаев. – Москва, 2020. – 55 с.
18. Оптимизация лечения пародонтита у больных хронической бруцеллезной инфекцией / Л.А. Соболева, Р.Р. Сякин, Н.В. Булкина, А.А. Шульдяков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 403-405.
19. Организационно-методические аспекты стоматологической помощи в период пандемии новой коронавирусной инфекции / З.А. Айдаров, А.И. Сабирова, А.Б. Мамытова [и др.] // The Scientific Heritage. – 2020. – № 50-2 (50). – С. 11-17.
20. Орехова, Л.Ю. Системы локальной доставки лекарственных препаратов в пародонтологии / Л.Ю. Орехова, Т.В. Кудрявцева, Ю.С. Бурлакова // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 1 (78). – С. 34-39.
21. 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.
22. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации / В.В. Покровский. – 2-е изд.– М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. – 192 с.
23. Проявление заболеваний слизистой полости рта у больных, перенесших COVID-19 / Ю.А. Македонова, С.В. Поройский, Л.М. Гаврикова, О.Ю. Афанасьева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2021. – № 1 (77). – С. 110-115.
24. Руководство по вирусологии: Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Под ред. академика РАН Д.К. Львова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2013. – 1200 с.

25. Симонян, Л.Г. Роль вирусов в развитии бронхолегочных заболеваний / Л.Г. Симонян // Пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 105-108.
26. Совершенствование терапии пародонтита у больных с ВИЧ-инфекцией / Л.А. Соболева, А.О. Осеева, А.А. Шульдяков, Н.В. Булкина // Стоматология. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 26-28.
27. Стоматологическое здоровье в критериях качества жизни / О.С. Гилева, Т.В. Либик, Е.В. Халилаева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 6-11.
28. Федеральная государственная программа первичной профилактики стоматологических заболеваний среди населения России / П.А. Леус, Э.М. Кузьминская, Л.Н. Максимовская [и др.]. – Москва, 2011. – 53 с.
29. Щелканов, М.Ю. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 49-54.
30. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А(H1N1) pdm2009 в России / В.В. Лаврищева, Е.И. Бурцева, Ю.Н. Хомяков [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58, № 3. – С. 17-21.
31. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в Г. Ухань (провинция Хубэй, китайская народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-ncov (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-COV / Д.К. Львов, С.В. Альховский, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65, № 1. – С. 6-15.
32. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury / K. Kuba, Y. Imai, S. Rao [et al.] // Nat. Med. – 2005. – Vol. 11, № 8. – P. 875-879.
33. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-733.

34. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270-273.
35. A randomized clinical trial to evaluate and compare the efficacy of triphala mouthwash with 0.2% chlorhexidine in hospitalized patients with periodontal diseases / R.S. Naiktari, P. Gaonkar, A.N. Gurav, S.V. Khiste // *J. Periodontal Implant Sci*. – 2014. – Vol. 44. – P. 134-140.
36. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) / Y.H. Jin, L. Cai, Z.S. Cheng [et al.] // *Mil. Med. Res*. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 4.
37. Adjunctive local delivery of aloe vera gel in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial / A.R. Pradeep, V. Garg, A. Raju, P. Singh // *J. Periodontol*. – 2016. – Vol. 87, № 3. – P. 268-274.
38. Aerosol and surface stability of sars-cov-2 as compared with SARS-CoV-1 / N. van Doremalen, T. Bushmaker, D. H. Morris [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 382, № 16. – P. 1564-1567.
39. Akira, S. Pathogen recognition and innate immunity / S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi // *Cell*. – 2006. – Vol. 124, № 4. – P. 783-801.
40. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric resident microbiotas in healthy individuals / C.M. Bassis, J.R. Erb-Downward, R.P. Dickson [et al.] // *J. Bio. Effects*. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. e00037.
41. Angiotensin-Converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva [et al.] // *Nature*. – 2003. – Vol. 426, № 6965. – P. 450-454.
42. Araghizadeh, A. Inhibitory activity of green tea (*Camellia sinensis*) extract on some clinically isolated cariogenic and periodontopathic bacteria / A. Araghizadeh, J. Kohanteb, M.M. Fani // *Med. Princ. Pract*. – 2013. – Vol. 22, № 4. – P. 368-372.
43. Bacterial and viral co-infections in patients with severe adv SARS-CoV-2 pneumonia gen admitted to schneider a French ICU / D. Contou, A. Claudinon, O. Pajot, M. Micaëlo // *Ann. Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 119.

44. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses / W. Li, Z. Shi, M. Yu [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 310, № 5748 – P. 676-679.
45. Beeching, N.J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) [Электронный ресурс] / N.J. Beeching, T.E. Fletcher, R. Fowler // *BMJ Best Practices*, 2020. – Режим доступа: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201> (дата обращения 08.09.2022).
46. Callaway, E. Why snakes probably aren't spreading the new China virus / E. Callaway, D. Cyranoski // *Nature*. – 2020. – DOI: 10.1038/d41586-020-00180-8.
47. CD8+ T cells and macrophages regulate pathogenesis in a mouse model of Middle East respiratory syndrome / C.M. Coleman, J.M. Sisk, G. Halasz [et al.] // *J. Virol.* – 2016. – Vol. 91, № 1. – P. e01825-16.
48. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol / I.A. Leneva, R.J. Russell, Y.S. Boriskin, A.J. Haya // *Antiviral Res.* – 2009. – Vol. 81, № 2. – P. 132-140.
49. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [Электронный ресурс] / S. Wan, Q. Yi, Sh. Fan [et al.] // medRxiv: the reprint server for health sciences. – 2020. – DOI:10.1101/2020.02.10.20021832.
50. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou, L. Yan, X. Lei [et al.] // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1620-1632.
51. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069.
52. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.
53. Clinical features of patients com infected with the new 2019 coronavirus in Wuhan / Ch. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497- 506.

54. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: A case report / B. Liang, J. Chen, T. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, № 31. – P. e21429.
55. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran, L.W. Shen // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 266-275.
56. Coronavirus main proteinase (3clpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs / K. Anand, J. Ziebuhr, P. Wadhvani [et al.] // *Science*. – 2003. – Vol. 300, № 5626. – P. 1763-1767.
57. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19 [Электронный ресурс] // National Institute for Health and Care Excellence. – London, 2020. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/advice/es23/chapter/Factors-for> decisionmaking (дата обращения 09.09.2022).
58. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors / L. Zhang, D. Lin, X. Sun [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 6489. – P. 409-412.
59. Current understanding of covid-19 clinical course and investigational treatments / R.B Aguilar, P. Hardigan, B. Mayi [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 7. – P. 555301.
60. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) / D.G. Ahn, H.J. Shin, M.H. Kim [et al.] // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 313–324.
61. Cytokine release syndrome / A. Shimabukuro-Vornhagen, P. Gödel, M. Subklewe [et al.] // *J. Immunother. Cancer*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 56.
62. De Vries, R.D. Avian influenza A virus pandemic preparedness and vaccine development / R.D. de Vries, S. Herfst, M. Richard // *Vaccines (Basel)*. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 46.

63. Doolittle, J.M. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis / J.M. Doolittle, J. Webster-Cyriaque // *mBio*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. e01015-14.
64. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) / J. Wu, W. Li, X. Shi [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 288, № 1. – P. 128-138.
65. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 13. – P. 1199-1207.
66. Enrichment of lung microbiome with supraglottic taxa is associated with increased pulmonary inflammation / L.N. Segal, A.V. Alekseyenko, J.C. Clemente [et al.] // *Microbiome*. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 19.
67. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 507-513.
68. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China / Y. Yang, Q-B. Lu, M-J. Liu [et al.] // *medRxiv: the reprint server for health sciences*. – 2020. – DOI:10.1101/2020.02.10.20021675.
69. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study / A. Assiri, J.A. Al-Tawfiq, A.A. Al-Rabeeh [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 13, № 9. – P. 752-61.
70. Evaluation of turmeric chip compared with chlorhexidine chip as a local drug delivery agent in the treatment of chronic periodontitis: a split mouth randomized controlled clinical trial / A. Singh, R. Sridhar, R. Shrihatti, A. Mandloy // *J. Altern. Complement. Med.* – 2018. – Vol. 24, № 1. – P. 76-84.
71. Evidence for camel-to-human transmission of mers coronavirus / E.I. Azhar, S.A. El-Kafrawy, S.A. Farraj [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 370. – P. 2499-2505.

72. Factors associated with clinical outcome in 25 patients with avian influenza A (H7N9) infection in Guangzhou, China / H. Wang, X. Xiao, J. Lu [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 534.
73. Family cluster of middle east respiratory syndrome coronavirus infections / Z.A. Memish, A.I. Zumla, R.F. Al-Hakeem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 26. – P. 2487-2494.
74. Fehr, A.R. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis / A.R. Fehr, S. Perlman // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1282. – P. 1-23.
75. First case of 2019 novel coronavirus in the United States / M.L. Holshue, Ch. DeBolt, S. Lindquist [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 10. – P. 929-936.
76. Gao, J. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies / J. Gao, Z. Tian, X. Yang // *Biosci. Trends.* – 2020. – Vol. 14, № 1. – P. 72-73.
77. Heymann, D.L. COVID-19: what is next for public health? / D.L. Heymann, N. Shindo // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10224. – P. 542-545.
78. Hilgenfeld, R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design / R. Hilgenfeld // *FEBS J.* – 2014. – Vol. 281, № 18. – P. 4085-4096.
79. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review / N.F. Fox, C. Xiao, A.J. Sood [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 2015. – Vol. 120, № 1. – P. 22-28.
80. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada / S.M. Poutanen, D.E. Low, B. Henry [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, № 20. – P. 1995-2005.
81. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) / Y. Zhang, C. Chen, Sh. Zhu [et al.] // *China CDC Weekly.* – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 123-124.

82. Joob, B. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus pneumonia / B. Joob, V. Wiwanitkit // *J. Thorac. Oncol.* – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e67.
83. Kadam, R.U. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol / R.U. Kadam, I.A. Wilson // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2017. – Vol. 114, № 2. – P. 206-214.
84. Khan, A.A. COVID-2019-associated overexpressed Prevotella proteins mediated host-pathogen interactions and their role in coronavirus outbreak / A.A. Khan, Z. Khan // *Bioinformatics.* – 2020. – Vol. 36, № 13. – P. 4065-4069.
85. Li, Y.C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.C. Li, W.Z. Bai, T.J. Hashikawa // *Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 552–555.
86. MERS situation update, January 2020 [Электронный ресурс] / World Health Organization. – Geneva, 2020. – Режим доступа: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html> (дата обращения 20.11.2021).
87. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes / W. Zhang, R.H. Du, B. Li [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 386-389.
88. Mossad, Sh.B. Treatment of the common cold / Sh.B. Mossad // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317, № 7150. – P. 33-36.
89. Multiple origins and specific evolution of CRISPR/Cas9 systems in minimal bacteria (Mollicutes) / T. Ipoutcha, I. Tsarmopoulos, V. Talenton [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 2701.
90. Normile, D. Singapore claims first use of antibody test to track coronavirus infections [Электронный ресурс] / D. Normile // *Science.* – 2020. – Режим доступа: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/singapore-claims-first-use-antibody-test-track-coronavirus-infections#> (дата обращения 17.05.2020).
91. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report – 11 [Электронный ресурс] // World Health Organisation. – Geneva, 2020. – Режим доступа:

<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf> (дата обращения 17.05.2020).

92. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2 / X. Tang, Ch. Wu, X. Li [et al.] // *Nat. Sci. Rev.* – 2020. – DOI:10.1093/nsr/ nwaa036.
93. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19) / B. Shanmugaraj, K. Siritwattananon, K. Wangkanont, W. Phoolcharoen // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, № 1. – P. 10–18.
94. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (covid-19): a review / J.M. Sanders, M.L. Monogue, T.Z. Jodlowski, J.B. Cutrell // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1824-1836.
95. Pierce, K.E. Linear-after-the-exponential polymerase chain reaction and allied technologies. Real-time detection strategies for rapid, reliable diagnosis from single cells / K.E. Pierce, L.J. Wangh // *Methods Mol. Med.* – 2007. – Vol. 132. – P. 65-85.
96. Pullan, R. The health impact of polyparasitism in humans: are we underestimating the burden of parasitic diseases? / R. Pullan, S. Brooker // *Parasitology.* – 2008. – Vol. 135, № 7. – P. 783-794.
97. Qin, L. Subversion of the immune response by human pathogenic mycoplasmas / L. Qin, Y. Chen, X. You // *Front. Microbiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1934.
98. Questions and answers on COVID-19 [Электронный ресурс] // World Organisation for Animal Health. – Paris, 2020. – Режим доступа: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/a-covid-22-01-2021.pdf> (дата обращения 17.05.2020).
99. Rahmati, M. Cytokine-targeted therapy in severely ill COVID-19 haagmans patients: options and cautions / M. Rahmati, M.A. Moosavi // *Eurasian J. Med. Oncol.* – 2020. – Vol. 4, № 2. – P. 179-181.

100. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro / M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.] // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 269-271.
101. Rico-Mesa, J.S. Outcomes in patients with covid-19 infection taking ACEI/ARB / J.S. Rico-Mesa, A. White, A.S. Anderson // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 31.
102. Ryu, S. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus / S. Ryu, B.C. Chun // *Epidemiol. Health.* – 2020. – Vol. 42. – P. e2020006.
103. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses / E. de Wit, N. van Doremalen, D. Falzarano, V.J. Munster // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2016. – Vol. 14, № 8. – P. 523-534.
104. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein / Ke Wang, Wei Chen, Yu-Sen Zhou [et al.] // *BioRxiv preprint.* – 2020. – [DOI.org/10.1101/2020.03.14.988345](https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345).
105. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome [Электронный ресурс] // GenBank / National Library of Medicine. – Bethesda, 2020. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947> (дата обращения 17.05.2020).
106. Singhal, T. A Review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // *Indian J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 87, № 4. – P. 281-286.
107. Stanton, T.B. A call for antibiotic alternatives research / T.B. Stanton // *Trends Microbiol.* – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 111-113.
108. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combatting COVID-19 / Ch. Calisher, D. Carroll, R. Colwell [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10226. – P. e42-e43.
109. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 / R. Yan, Y. Zhang, Y. Li [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 367, № 6485. – P. 1444-1448.

110. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G.R. Bernard, A. Artigas, K.L. Brigham [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, № 3. – P. 818-824.
111. The emergin G spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities / L.M. Buja, D.A. Wolf, B. Zhao // *Cardiovasc. Pathol.* – 2020. – Vol. 48. – P. 107233.
112. The intermucosal connection between the mouth and gut in commensal pathobiont-driven colitis / S. Kitamoto, H. Nagao-Kitamoto, Y. Jiao [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 182, № 2. – P. 447-462.
113. The nature and consequences of coinfection in humans / E.C. Griffiths, A.B. Pedersen, A. Fenton, O.L. Petchey // *J. Infect.* – 2011. – Vol. 63, № 3. – P. 200-206.
114. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A.E. Gorbalenya, S.C. Baker, R.S. Baric [et al.] // *Nat. Microbiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 536-544.
115. Transplantation of ACE2-Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients With COVID-19 Pneumonia / Z. Leng, R. Zhu, W. Hou [et al.] // *Aging Dis.* – 2020. – Vol. 11, № 2. – P. 216-228.
116. Understanding of COVID-19 based on current evidence / P. Sun, X. Lu, C. Xu [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 6. – P. 548-551.
117. Uthman, M.M. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV / M.M. Uthman, O.A. Uthman, I. Yahaya // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Vol. 30, № 4. – P. CD007191.
118. Vennila, K. Efficacy of 10% whole *Azadirachta indica* (neem) chip as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study / K. Vennila, S. Elanchezhiyan, S. Ilavarasu // *Indian J. Dent. Res.* – 2016. – Vol. 27, № 1. – P. 15-21.
119. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance [Электронный

ресурс] // World Health Organization. – Geneva, 2020. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501> (дата обращения 09.09.2022).

120. Yang, L. Strategies for vaccine development of COVID-19 / L. Yang, D. Tian, W. Liu // Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao. – 2020. – Vol. 36, № 4. – P. 593–604.