

Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID 19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование

Хабадзе З.С.¹, Соболев К. Э.², Тодуа И.М.³, Морданов О.С.⁴

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красногорская городская больница №1», Московская область, Россия

³Частная стоматологическая практика, Москва, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение состояния слизистой оболочки полости рта и обоснование ее изменений у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

Материалы и методы. Было проведено ретроспективное одноцентровое исследование пациентов, находившихся в инфекционном отделении в период с мая по июнь 2020 с первичным диагнозом при поступлении МКБ-Х: J18.9: коронавирусная инфекция. В данное исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 24 до 83 лет (52 мужчины и 38 женщин, средний возраст $53,6 \pm 9,7$ лет).

Результаты. С-реактивный белок был повышенным у 81 человека при поступлении ($44,15 \pm 31,8$ мг/дл). У 20 человек были повышенные значения фибриногена (средние значения повышенного фибриногена $5,96 \pm 1,6$ г/л). Анализ на D-димер был взят у 15 человек (среднее значение $348,6 \pm 103,68$ нг/мл), у 10 человек из которых показатели были повышенные (435 ± 24 нг/мл). Геморрагические проявления встречались у 12 (13,3%) пациентов, анамнез которых не был отягощен. Выраженная ксеродермия лицевой области и ангулярный хейлит обнаруживались у 21 (23,3%) пациентов. У 80 пациентов (88,8%) отмечался осмотр слизистой оболочки языка налет от белого, светло-желтого и до коричневого оттенка. У 36 (40%) пациентов были выявлены пигментации в области прикрепленной десны на верхней и нижней челюсти.

Выводы. При COVID 19 (SARS-CoV-2) изменения СОПР не являются первичной причиной, а проявляются в результате медикаментозного лечения и прогрессирования болезни несмотря на то, что полость рта является одним из источников входных ворот для инфекции.

Ключевые слова: COVID 19, SARS-CoV-2, слизистая оболочка полости рта, гидроксихлорохин, прямые антикоагулянты.

Статья поступила: 20.06.2020; **исправлена:** 10.07.2020; **принята:** 11.07.2020.

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Хабадзе З.С., Соболев К. Э., Тодуа И.М., Морданов О.С. Изменения слизистой оболочки полости рта и общих показателей при COVID 19 (SARS-CoV-2): одноцентровое описательное исследование. Эндодонтия today. 2020; 18(2):0-0. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-4-9.

Changes in the oral mucosa and general indicators with COVID 19 (SARS-CoV-2): a single-center descriptive study

Z.S. Khabadze¹, K.E. Sobolev², I.M. Todua³, O.S. Mordanov⁴

¹"Peoples' Friendship University of Russia" (RUDN University), Moscow, Russia

²"Krasnogorsk Municipal Hospital No. 1", Moscow region, Russia.

³Private dental practice, Moscow, Russia

⁴National Medical Research Center of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the state of oral mucosa and rationale of its changes in patients with a laboratory-confirmed diagnosis of SARS-CoV-2, moderate severity.

Materials and methods. A retrospective single-center study was conducted on patients who were in the infectious diseases department from May to June 2020 with an initial diagnosis of ICD-X: J18.9: coronavirus infection. This study included 90 patients aged 24 to 83 years (52 male and 38 female, average age 53.6 ± 9.7 years).

Results. C-reactive protein was increased in 81 individuals upon admission (44.15 ± 31.8 mg / dl). Twenty patients had increased fibrinogen values (average increased fibrinogen values were 5.96 ± 1.6 g / l). The analysis for D-dimer was held in 15 patients (average value 348.6 ± 103.68 ng / ml), 10 people from that with the increased indicators ($435 \pm$

24 ng/ml). Hemorrhagic manifestations occurred in 12 (13.3%) patients, whose history was not burdened. Pronounced xeroderma of the facial region and angular cheilitis were detected in 21 (23.3%) patients. In 80 patients (88.8%), an examination of the mucous membrane of the tongue was observed plaque from white, light yellow to brown. In 36 (40%) patients, pigmentation was detected in the area of the attached gingiva on the upper and lower jaws.

Conclusions. With COVID 19 (SARS-CoV-2), changes in oral mucosa are not the primary cause, but appear as a result of drug treatment and disease progression, despite the fact that the oral cavity is one of the sources of entry gates for infection.

Keywords: COVID 19, SARS-CoV-2, oral mucosa, hydroxychloroquine, direct anticoagulants.

Received: 20.06.2020; **revised:** 10.07.2020; **accepted:** 11.07.2020.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

For citation: Z.S. Khabadze, K.E. Sobolev, I.M. Todua, O.S. Mordanov. Changes in the oral mucosa and general indicators with COVID 19 (SARS-CoV-2): a single-center descriptive study. Endodontics today. 2020; 18(2):0-0. DOI: 10.36377/1683-2981-2020-18-2-4-9.

ВВЕДЕНИЕ

Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 в китайском городе Ухань (провинция Хубэй) [1] и ее тревожно быстрая передача [2] привели к тому, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всем мире. 30 января 2020 г [3]. Международный комитет по таксономии вирусов назвал вирус SARS-CoV-2 ('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2).

Коронавирусы – это одноцепочечные РНК-вирусы диаметром 80–120 нм. Существует четыре типа: α-коронавирус, β-коронавирус, δ-коронавирус и γ-коронавирус [4]. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV и MERS-CoV, является β-коронавирусом. Гомология последовательности генома SARS-CoV-2 и SARS составляет приблизительно 79%; SARS-CoV-2 ближе к коронавирусам SARS-подобных летучих мышей (MG772933), чем SARS-CoV [5]. Эпидемиологические исследования показали, что распространение вируса связано с тремя факторами: источником инфекции, путём передачи и восприимчивостью [6]. В настоящее время считается, что основным источником инфекции SARS-CoV-2 являются пациенты с COVID-19. Тем не менее, остаются споры относительно того, являются ли эти пациенты заразными в течение инкубационного периода [7].

SARS-CoV-2 вызывает острую вирусную инфекцию у людей со средним инкубационным периодом 3 дня [8]. Наиболее распространенные симптомами COVID-19 являются лихорадка (87,9%), кашель (67,7%) и усталость (38,1%) [9,10]. Наиболее распространенные отклонения в лабораторных результатах включают снижение лимфоцитов [11] и повышение АЛТ и АСТ [12,13], увеличение провоспалительные цитокинов, такие как IL-1β, IL-6 и увеличение TNF-α, D-димера, С-реактивного белка [14]. Также уровни продуктов распада фибрина и длительное протромбиновое время были связаны с плохим прогнозом у пациентов, пораженных SARS-CoV-2 [15].

Существуют четыре возможных медикаментозных лечения COVID-19: западная противовирусная медицина, китайская медицина, иммуноферментная терапия и применение вирус-специфического плазменного глобулина [16]. На сегодняшний день имеется малое количество рандомизированных двойных слепых клинических испытаний с большими размерами выборки,

чтобы определить, какие антивирусные препараты использовать в клинической практике.

На сегодняшний день имеется ограниченное количество литературы, в которой описывается слизистая оболочка полости рта (СОПР) у пациентов с поставленным диагнозом SARS-CoV-2. Таким образом, целью данного исследования являлось изучение состояния СОПР и обоснование ее изменений у пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2 средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено ретроспективное одноконтрольное исследование пациентов находившихся в инфекционном отделении в период с мая по июнь 2020 года с первичным диагнозом при поступлении МКБ-Х: J18.9: коронавирусная инфекция, не подтвержденная лабораторно, внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести. Письменное согласие на обследование было дано всеми пациентами.

Лабораторное подтверждение было проведено с использованием тест-системы «АмплиСенс® Cov-Bat-FL», Россия. Рентгенологическое обследование грудной клетки было проведено с использованием мультиспиральной компьютерной томографии. Данные о компьютерном томографе задокументированы не были. Далее пациентам при поступлении был проведен общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимия крови и скрининг системы гемостаза.

Пациентам был предписан палатный режим, оксигенотерапия. В большинстве случаев медикаментозное лечение включало в себя гидроксихлорохин 200 мг по 2 таблетки 2 раза в день в течение суток, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 7 суток; азитромицин 500 мг по 1 таблетке 1 раз в день 5 суток, антикоагулянты прямого действия:клексан, фраксипарин, гепарин. Другие лекарства включали в себя парацетамол, цефалоспорин 3 и 4 поколения, кеторол, аскорбиновую кислоту, инфибету, калетру, тоцилизумаб и назначались в зависимости от динамики заболевания. Также 10 пациентам отмечалось введение дексаметазона 12 мг внутривенно 2 раза в день от двух до трех дней.

Осмотр полости рта проводился от 7 до 15 дней после поступления пациента в отделение. Оценка включала в себя визуальный осмотр и фотодокументацию.

Односторонний тест ANOVA был предоставлен в программном обеспечении StatPlus 6 (AnalystSoft, CA,

США) для средних данных, полученных в каждой группе тестирования. Уровень значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данное исследование было включено 90 пациентов в возрасте от 24 до 83 лет (52 мужчины и 38 женщин, средний возраст $53,6 \pm 9,7$ лет). Из данных пациентов 31 пациент имел гипертоническую болезнь, 8 пациентов имели сахарный диабет, 1 пациент имел Гепатит А и 1 пациент имел хронический бронхит в перенесенных заболеваниях. Ни один из пациентов не принимал антикоагулянты до сдачи анализов. Среднее поражение легких по данным МСКТ составило $25,2 \pm 8,5\%$ (от 6,6% до 52%).

Данные биохимического анализа, коагулологического исследования и клинико-гематологии представлены в таблицах 1, 2 и 3 соответственно. Обращает на себя внимание ряд показателей. С-реактивный белок был повышенным у 81 человека при поступлении. Показатели С-реактивного белка у пациента с сахарным диабетом 1 типа составили 137,5 мг/дл. Среднее повышенное значение С-реактивного белка составило $43,3 \pm 31,5$ мг/дл.

Таблица 1. Биохимический анализ крови.

Table 1. Biochemical blood test.

Показатель	Среднее значение	Пациентов с повышенным значением (%)	Пациентов с пониженным значением (%)
АЛТ (ед/л)	$35,4 \pm 13,2$	16 (17,7%)	0
АСТ (ед/л)	$37,5 \pm 12,6$	23 (25,5%)	0
Общий белок (г/л)	$70,8 \pm 4,3$	7 (7,7%)	6 (6,6%)
Билирубин (общий) (мкмоль/л)	$11,6 \pm 3,29$	7 (7,7%)	0
Глюкоза (мМоль/л)	$7,5 \pm 2,3$	58 (64,4%)	0
Креатинин (мкмоль/л)	$87,7 \pm 15,6$	9 (10%)	0
Мочевина (мМоль/л)	$4,5 \pm 1,19$	4 (4,4%)	0
С-реактивный белок (мг/дл)	$44,15 \pm 31,8^*$	81 (90%)	0

* – статистически значимые отклонения, чем у пациентов с нормой / statistically significant deviations than in normal patients.

Таблица 2. Коагулологическое исследование.

Table 2. Coagulation testing.

Показатель	Среднее значение	Пациентов с повышенным значением (%)	Пациентов с пониженным значением (%)
Протромбиновое время (сек)	$12,5 \pm 1,2$	6 (6,6%)	0
МНО	$1,14 \pm 0,1$	17 (18,8%)	0
Протромбин по Квику (%)	$83 \pm 10,1$	2 (2,2%)	12 (13,3%)
АЧТВ (сек)	$31,8 \pm 2,16$	8 (8,8%)	0
Фибриноген (г/л)	$4,5 \pm 1^*$	20 (66,6%)	0

* – статистически значимые отклонения, чем у пациентов с нормой. / statistically significant deviations than in normal patients.

У 20 человек были повышенные значения фибриногена (средние значения повышенного фибриногена $5,96 \pm 1,6$ г/л). Анализ на D-димер был взят у 15 человек (среднее значение $348,6 \pm 103,68$ нг/мл), у 10 человек из которых показатели были повышенные (435 ± 24 нг/мл).

Также у 54 (60%) пациентов были снижены абсолютные значения эозинофилов (средние значения пониженного количества эозинофилов $0,008 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$). Незначительное повышение глюкозы рассматривается в разделе «Обсуждение» данной статьи.

При осмотре полости рта у 36 (40%) пациентов были выявлены пигментации в области прикрепленной десны на верхней и нижней челюсти (рис. 1 и 2) и у 2 (2,2%) пациентов пигментации только в области твердого неба. Только 3 пациента из описанных выше имели сопутствующую патологию в виде гипертонической бо-

Таблица 3. Гематологическое исследование.

Table 3. Hematologic testing.

Показатель	Среднее значение	Пациентов с повышенным значением (%)	Пациентов с пониженным значением (%)
Лейкоциты ($10^9/\text{л}$)	$5,5 \pm 1,42$	9 (10%)	16 (17,7%)
Эритроциты ($10^12/\text{л}$)	$4,67 \pm 0,25$	20 (22%)	2 (2,2%)
Гемоглобин (г/л)	$140,5 \pm 2$	9 (10%)	0
Гематокрит (%)	$41,61 \pm 2,6$	4 (4,4%)	2 (2,2%)
Средний объем эритроцитов (фл)	$87,8 \pm 4,9$	0	0
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	$210,3 \pm 63,4$	6 (6,6%)	1 (1,1%)
Средний объем тромбоцитов (фл)	$8,62 \pm 1,15$	1 (1,1%)	0
Нейтрофилы ($10^9/\text{л}$)	$3,46 \pm 1,2$	3 (3,3%)	1 (1,1%)
Нейтрофилы (%)	$61,5 \pm 9$	24 (26,6%)	0
Лимфоциты ($10^9/\text{л}$)	$1,35 \pm 0,35$	8 (8,8%)	15 (16,6%)
Лимфоциты (%)	$26,6 \pm 8$	24 (26,6%)	16 (17,7%)
Моноциты ($10^9/\text{л}$)	$0,5 \pm 0,19$	4 (4,4%)	0
Моноциты (%)	$9,2 \pm 2,5$	35 (38,8%)	0
Эозинофилы ($10^9/\text{л}$)	$0,06 \pm 0,07^*$	0	54 (60%)
Эозинофилы (%)	$0,5 \pm 0,45$	0	0
Базофилы ($10^9/\text{л}$)	$0,53 \pm 0,22$	1 (1,1%)	0
Базофилы %	$1,6 \pm 3,1$	2 (2,2%)	0

* – статистически значимые отклонения, чем у пациентов с нормой. / statistically significant deviations than in normal patients.



Рис. 1. Пигментация в области прикрепленной десны на нижней челюсти. Лентиго в области нижней губы

Fig. 1. Pigmentation in the mandibular attached gingiva. Lentigo in the lower lip



Рис. 2. Пигментация в области прикрепленной десны на верхней челюсти у другого пациента

Fig. 2. Pigmentation in the maxillary attached gingiva in another patient



Рис. 3. Петехии на слизистой щеки слева и ангулярный хейлит

Fig. 3. Petechiae on the left buccal mucosa and angular cheilitis



Рис. 4а. Ксеродермия и ангулярный хейлит

Fig. 4a. Xeroderma and angular cheilitis



Рис. 4б. Ангулярный хейлит у другого пациента

Fig. 4b. Angular cheilitis in another patient

лезни. У 10 (11,1%) пациентов встречалось лентиго в области верхней или нижней губы.

Геморрагические проявления встречались у 12 (13,3%) пациентов, анамнез которых не был отягощен. У данных больных был выражен цианоз губ, на слизистой оболочке внутренней поверхности губ отмечался выраженным сосудистый рисунок, цвет слизистой оболочки рта при привычном бледно-розовом оттенке варьировал до цианотичного. Также отмечались точечные кровоизлияния (рис. 3) на слизистой губ и щек.

Также обращала на себя внимание выраженная ксеродермия лицевой области и ангулярный хейлит у других 21 (23,3%) пациентов (рис. 4а и 4б).

У 80 пациентов (88,8%) при осмотре слизистой оболочки языка отмечался налет от белого, светло-желтого и до коричневого оттенка, который при поскабливании легко удалялся, сосочки были выражены на всей поверхности равномерно, без признаков гиперкератоза. У 76% пациентов в период наблюдения через 5-7 дней обнаруживались жалобы на извращенное восприятие вкуса и запаха, что указывало на диагноз «R43.1 Паросмия» у 70 пациентов (77,7%) и «R43.0 Аносмия» у 6 пациентов (6,6%). Диагноз «R43.2 Пара-гевзия» был установлен у 53 пациентов (58,8%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании 90 пациентов нами была проанализирована документация, включавшая данные анамнеза, рентгенологические данные, анализы крови, а также фотодокументация полости рта.

Из 90 пациентов 7 пациентов (7,7%) поступили в отделение без предшествующего приема каких-либо препаратов и без отягощенного анамнеза. Данным пациентам было проведено лечение с применением парацетамола

500 мг при температуре более 38 °C и внутривенным введением аскорбиновой кислоты в дозировке от 2 до 6 г в сутки. Увеличение лейкоцитов не отмечалось при поступлении. Данный протокол показал выраженное снижение симптомов у больных коронавирусной инфекции в течение 4-5 дней. Такие результаты сопоставимы с результатами внутривенного применения витамина С, показанными в систематическом обзоре 2019 года [31], для сокращения сроков пребывания в реанимационном отделении и более быстрого выздоровления пациентов с различными диагнозами.

Статистически незначимые повышенные значения глюкозы могут быть связаны с временем сдачи анализов, так как достаточно сложно проконтролировать сроки голодной паузы у пациента при поступлении в отделение.

С-реактивный белок – это воспалительный белок острой фазы, вырабатываемый печенью, который может быть повышен при нескольких состояниях, таких как воспаление, сердечно-сосудистых заболеваниях и инфекции [29]. В данном исследовании 81 (90%) пациент имел повышенные значения С-реактивного белка при поступлении, но, как показал недавний мета-анализ [30], несмотря на его ценность в прогнозировании плохого исхода при COVID-19, следует отметить, что различные факторы могут влиять на его уровни в сыворотке, включая возраст, пол, вредные привычки, вес, уровни липидов, артериальное давление и нарушения печени [29].

Гиперпигментация слизистой оболочки полости рта часто встречается у темнокожих людей из-за физиологического отложения меланина. У людей со светлой кожей это может быть ранним признаком системного заболевания или побочным эффектом лекарственной терапии [17]. В данном исследовании все пациенты



Рис. 5. Проявление цитокинового шторма в виде сыпи по всему телу у пациента с коронавирусной инфекцией

Fig. 5. The manifestation of a cytokine storm in the form of a rash throughout the body in a patient with coronavirus infection

имели светлую кожу. Данная пигментация вероятно связана с системным применением гидроксихлорохина. Подобные гиперпигментации проявляются в виде асимптоматических серо-голубых пятен на прикрепленной десне и твердом небе [17,18]. Было ранее доказано, что данные области являются наиболее частыми локализациями гиперпигментации при применении гидроксихлорохина [19,20]. Считается, что данные изменения обратны, как только происходит отмена лекарственного препарата [21]. К сожалению, дизайн исследования не позволяет на 100% установить природу данных гиперпигментации в связи с отсутствием данных о биопсии, однако выше указанные особенности позволяют исключить другие возможные причины появления данных пятен.

Также ранее было доказано, что значения фибриногена были статистически выше у пациентов с поставленным диагнозом SARS-CoV-2, чем у пациентов в контрольных группах [22]. Эти данные сопоставимы с результатами. Тромботические осложнения, по-видимому, становятся важной проблемой у пациентов с COVID-19. Предварительные отчеты о результатах пандемии COVID-19 показали, что у инфицированных пациентов обычно развивается тромбоцитопения (36,2%) и может иметь повышенный D-димер (46,4%) [23], хотя эти показатели даже выше у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 (57,7% и 59,6% соответственно) [11]. Новые данные подтверждают, что у пациентов, инфицированных данным коронавирусом, существует риск развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [11,15,23]. Такие изменения могут объяснять геморрагические изменения в СОПР. Подобный рисунок можно трактовать нарушением кровообращения микроциркуляторного звена сосудистого русла, что имеет весомое патофизиологическое обоснование со-путствующей патологии [11].

На сегодняшний день достаточно сложно выявить первичную причину ксеродермии лицевой области. Однако, следует отметить, что при этом признаков ксеростомии обнаружено не было. Следует отметить, что

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Wang C., Horby P.W., Hayden F.G., Gao G.F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395:470–473. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
2. Centers-of-Disease-Control-and-Prevention Confirmed 2019-nCoV cases globally. [(accessed on 31 January 2020)]; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html>.
3. World-Health-Organization Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee

всем пациентам была проведена оксигенотерапия, а ряд ранних исследования показал, что данная процедура помогает исключить ксеростомию [24]. Пациенты, включенные в данное исследование не сообщали о жалобах относительно ксеростомии. Freni и соавт. [25] в своем исследовании указали, что о ксеростомии сообщили 16 пациентов (32%) вместе с другими симптомами заболевания. При лечении и исчезновении симптомов, связанных с COVID, ксеростомия присутствовала только у 1 пациента (2%).

Как отмечалось выше, первичная документация, полученная для данного исследования, имеет ряд ограничений. В анализах пациента зачастую отсутствуют такие важные показатели, как D-димер, однако, другие показатели коагуляции позволяют компенсировать это.

Известно, что синдром высвобождения цитокинов (цитокиновый шторм) является важным фактором, который усугубляет прогрессирование заболевания [26]. Более высокие уровни интерлейкина (IL) -6 и IL-10 наблюдались у пациентов с COVID-19, что коррелирует с тяжестью заболевания [26,27], однако, данная документация не содержала конкретных значений относительно цитокинов. Цитокиновый шторм относится к повышенному производству воспалительных цитокинов с широким спектром биологической активности из различных тканей и клеток (главным образом, иммунных клеток), что связано с различными инфекциями и потерей отрицательной обратной связи на иммунную систему. Эти цитокины вызывают положительную обратную связь с другими иммунными клетками и продолжают привлекать их в места воспаления, вызывая экспоненциальный рост воспаления и повреждения органов. Это непрекращающаяся экстремальная активация и атака аутоиммунной системы [27].

Кортикоステроиды обычно используются для подавления воспалительных реакций, которые были основным средством иммуномодулирующей терапии во время эпидемии коронавируса [27,28], что также позволяло купировать цитокиновый шторм пациентам, при появлении соответственных симптомов. В нашем исследовании 10 пациентов проявляли признаки цитокинового шторма (пациенты, имеющие повышенные показатели D-димера), а именно комплекс симптомов: усталость, потерю аппетита, резкую боль в мышцах и суставах, тошноту, рвоту, диарею, сыпь (1 человек – Рисунок 5), учащенное дыхание, головную боль, высокую не снижающуюся медикаментозно температуру, спутанность сознания и потерю координации. Купирование симптомов было проведено с помощью дексаметазона 12 мг внутривенно 2 раза в день в течение 2-3 дней в зависимости от состояния пациента.

ВЫВОДЫ

Данное исследование показало, что при заболевании COVID 19 (SARS-CoV-2) изменения СОПР не являются первичными несмотря на то, что полость рта является одним из источников входных ворот для инфекции. Трансляция элементов поражения определяется медикаментозной терапией. Данные поражения не зависели от динамики клинического течения заболевания: реконвалесценции, прогрессирования, тяжести состояния, жалоб и общих симптомов.

regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [(accessed on 31 January 2020)]; [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

4. Chan J.F., To K.K., Tse H., Jin D.Y., Yuen K.Y. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. Trends Microbiol. 2013;21:544–555.

5. Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020;27(3):325–328.
6. Barreto M.L., Teixeira M.G., Carmo E.H. Infectious diseases epidemiology. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60:192–195.
7. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457–460.
8. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020
9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032
10. Yang Y., Lu Q., Liu M., Wang Y., Zhang A., Jalali N. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China. *medRxiv.* 2020;2020.2020.02.10.20021675.
11. W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, W.H. Liang, C.Q. Ou, J.X. He, L. Liu, H. Shan, C.L. Lei, D.S.C. Hui, B. Du, L.J. Li, G. Zeng, K.Y. Yuen, R.C. Chen, C.L. Tang, T. Wang, P.Y. Chen, J. Xiang, S.Y. Li, J.L. Wang, Z.J. Liang, Y.X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y.H. Hu, P. Peng, J.M. Wang, J.Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z.J. Zheng, S.Q. Qiu, J. Luo, C.J. Ye, S.Y. Zhu N.S. Zhong, Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China, *N Engl J Med.* (2020) [
12. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang L. C. *Science China: Life sciences:* 2020. Liu, Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury.
13. G.W. Guan, L. Gao, J.W. Wang, X.J. Wen, T.H. Mao, S.W. Peng, T. Zhang, X.M. Chen, F.M. Lu, [Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia], *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2 (2020) E002
14. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang B. Cao, Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet (London, England).* 10223 (2020) 497–506
15. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* 2020;18(4):844–847.
16. Wang L., Wang Y., Ye D., Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(6):105948.
17. Kalampalikis A., Goetze S., Elsner P. Isolated hyperpigmentation of the oral mucosa due to hydroxychloroquine. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(12):921–922.
18. Tosios KI, Kalogirou EM, Sklavounou A. Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(3):e54–e66.
19. Fernandez G., Guzman A., Vera I. Lesiones pigmentadas de la mucosa oral. Parte I. *Dermatol CMQ* 2015; 13: 139–148.
20. Chacón-Dulcey V., López-Labady J., Villarroel-Dorrego M., et al. Oral manifestations associated with antimalarial therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020;29(7):761–766.
21. De Andrade BA, Fonseca FP, Pires FR, et al. Hard palate hyperpigmentation secondary to chloroquine therapy: report of cases. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 833–838.
22. Han H., Yang L., Liu R., et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–1120.
23. Wang Y.D., Zhang S.P., Wei Q.Z., Zhao M.M., Mei H., Zhang Z.L. COVID-19 complicated with DIC: 2 cases report and literatures review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi.* 2020;41(Mar (0)):E001
24. Fox NF, Xiao C, Sood AJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of radiation-induced xerostomia: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(1):22–28
25. Freni F, Meduri A, Gazia F, et al. Symptomatology in head and neck district in coronavirus disease (COVID-19): A possible neuroinvasive action of SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jun 18]. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(5):102612.
26. Wan S., Yi Q., Fan S., Lv J., Zhang X., Guo L. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) *medRxiv.* 2020 2020.02.10.20021832.
27. Song P., Li W., Xie J., Hou Y., You C. Cytokine Storm Induced by SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *Clin Chim Acta.* 2020;509:280–287.
28. Auyeung T.W., Lee J.S.W., Lai W.K., Choi C.H., Lee H.K., Lee J.S., Li P.C., Lok K.H., Ng Y.Y., Wong W.M., Yeung Y.M. The use of corticosteroid as treatment in SARS was associated with adverse outcomes: a retrospective cohort study. *J Infection.* 2005;2:98–102.
29. Sproston NR and Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol* 2018; 9: 1–11.
30. Huang I., Pranata R., Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620937175.
31. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(4):708. Published 2019 Mar 27. doi:10.3390/nu11040708

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хабадзе З.С.¹ – к.м.н., доцент кафедры Терапевтической стоматологии ORCID ID: 0000-0002-7257-5503.

Соболев К. Э.² – главный врач

Тодуа И.М.³ – врач-стоматолог

Морданов О.С.⁴ – ординатор, ORCID ID: 0000-0002-9878-7045.

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²Государственное Бюджетное Учреждение Здравоохранения «Красногорская городская больница №1», Московская область, Россия2

³Частная стоматологическая практика, Москва, Россия.

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр стоматологии и челюстно-лицевой хирургии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

AUTHOR INFORMATION:

Khabadze Z.S.¹ – Ph.D., Associate Professor, Department of Therapeutic Dentistry ORCID ID:0000-0002-7257-5503.

Sobolev K. E.² – Head physician.

Todua I.M.³ – dentist.

Mordanov O.S.⁴ – resident student, ORCID ID: 0000-0002-9878-7045.

¹“Peoples’ Friendship University of Russia” (RUDN University), Moscow, Russia

²“Krasnogorsk Municipal Hospital No. 1”, Moscow Region, Russia.

³National Medical Research Center of Dentistry and Oral and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia.

⁴Private dental practice, Moscow, Russia.

Координаты для связи с авторами / Coordinates for communication with authors:

Хабадзе З.С. / Z.S. Khabadze, E-mail: dr.zura@mail.ru