

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

Бекжанова О.Е., Бабаджанова Н.Т.

**ПРОФИЛАКТИКА ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ
COVID-19**

Монография

Ташкент – 2025

УДК:

ISBN:

Авторы:

Бекжанова Есеновна	Ольга	Заведующая терапевтической государственного д.м.н., профессор	кафедры стоматологии медицинского	факультетской Ташкентского университета,
Бабаджанова Таировна	Нодира	PhD. ассистент терапевтической государственного	кафедры стоматологии медицинского	факультетской Ташкентского университета

Рецензенты:

Камилов Пазилович	Хайдар	Заведующий терапевтической государственного д.м.н., профессор	кафедры стоматологии медицинского	госпитальной Ташкентского университета,
Хайдаров Михайлович	Артур	Главный врач КБСМП, д.м.н., профессор		

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ Факторы риска, этиопатогенез гингивита у детей с SARS-CoV-2 инфекцией.....	9
1.1. Современные аспекты этиологии и эпидемиологии гингивита у детей.....	9
1.2. Стоматологическая патология у детей с SARS-CoV-2 инфекцией....	12
1.3. Механизмы коморбидных ассоциаций патологии пародонта и SARS- CoV-2 инфекции.....	15
1.4. COVID-19 как фактор риска развития патологии пародонта у детей.....	16
1.5 Перенесённый COVID-19 как фактор риска патологии пародонта у детей младшего школьного возраста.....	24
ГЛАВА II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ. Клиническое состояние и патогенетические механизмы поражения пародонта, эффективность терапии гингивита у детей младшего школьного возраста, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию.....	26
2.1. Перенесённый Ковид-19 как фактор риска патологии пародонта у детей младшего школьного возраста.....	26
2.2. Факторы риска, ассоциированные с развитием гингивита у детей младшего школьного возраста, перенёсшими SARS-CoV-2 инфекцию...	44
2.3. Детоксикационная активность альбумина и эндогенная интоксикация смешанной слюны у детей, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию.....	50

2.4. Цитокиновый профиль смешанной слюны как показатель тяжести гингивального воспаления у детей, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию.....	59
2.5. Клиническая эффективность комплексной терапии гингивита у детей, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию.....	66
2.6. Показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны в динамике терапии гингивита.....	74
2.7. Цитокиновый профиль смешанной слюны в динамике терапии гингивита.....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы монографии. Инфекция тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) стала пандемией в 2020 году и к марту 2022 года причиной более 479 миллионов случаев заражения и 6 миллионов смертей во всем мире. Известно о долгосрочных симптомах после выздоровления у инфицированных. В настоящее время признано клиническое состояние у взрослых и детей, названное постковидным синдромом. Перенесённая инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать постковидное состояние и эти симптомы снижают физическое, социальное и психологическое благополучие молодых людей (Guo CX,2020; Liu W2020 Lu X,2020).

Доказано, что у детей, перенёвших COVID-19, обнаруживаются нарушения многих патофизиологических процессов, проявляющиеся широким спектром долгосрочных симптомов и синдромов, зачастую не зависящих от тяжести острого заболевания и поэтому ускользающие от внимания и не диагностируемые специалистами (Blomberg B, 2021). Важно, что тяжесть и стойкость пост-COVID-19 состояния у детей более выражена, по сравнению с инфекцией, отличной от SARS-CoV-2, что подчеркивает необходимость оценки её влияния на патологию пародонта у детей (Roge I,2021).

Распространённость воспалительной патологии пародонта среди детей Узбекистана высока и у младшего школьного возраста достигает 31,11 – 38,29% (Даминова Ш.Б. 2019; Хайдаров А.М. 2017). К наиболее частым осложнениям после COVID-19 относят заболевания тканей пародонта, а перенесённая SARS-CoV-2 инфекция считается одним из факторов риска развития патологии пародонта (Fernandes Matuck B,2020 Koticha PB, 2020). Однако, патология полости рта, в том числе и патология пародонта, у пациентов с COVID-19 изучалась, в основном, у взрослого контингента пациентов в период госпитализации (Tenforde MW,2020; Nehme M, 2021). Отдельные публикации освещают состояние полости рта у детей в период

заболевания COVID-19 и в период самоизоляции, описывается тактика стоматологов при терапии патологии полости рта детей с COVID-19.

В этой связи важно оценить индивидуальный риск патологии пародонта после перенесённой SARS-CoV-2 инфекции у детей младшего школьного возраста и разработать метод терапии с учётом факторов риска и патогенетических механизмов её развития.

В Республике Узбекистан большое внимание уделяется здоровью подрастающего поколения, о чём свидетельствуют Постановления Президента Республики Узбекистан от 25.04.2022 г. N ПП-216 «Об усилении охраны материнства и детства» в 2022-2026 годах; от 08.11.2019 г. N ПП-4513 «О повышении качества и дальнейшем расширении охвата медицинской помощью, оказываемой женщинам репродуктивного возраста, беременным и детям»; от 07.09.2019 г. N ПП-4440 «О мерах по дальнейшему улучшению медицинской и социальной помощи детям с редкими (орфанными) и другими наследственно-генетическими заболеваниями»; от 22.04.2019 г. N ПП-4296 «О дополнительных мерах по дальнейшему усилению гарантий прав ребенка». Из анализа этих задач ясна необходимость и важность установления распространённости, тяжести и факторов риска формирования патологии пародонта у детей младшего школьного возраста в постковидный период и совершенствовании лечебно-диагностических мероприятий.

Данное монографическое исследование служит выполнению задач, сформулированных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» от 7 февраля 2017 года, № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года, в Постановлении Президента Республики Узбекистан №ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017-2021 годы» от 20 июня 2017 года и №ПП-4063 «О мерах по профилактике инфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и

повышению физической активности населения» от 18 декабря 2018 года, а также и в других нормативно-правовых документах данной сферы деятельности.

Степень изученности проблемы. Гингивит, рассматриваемый с точки зрения стоматологии, является широко распространенной формой заболевания пародонта у детей и подростков. Эпидемиологические исследования показывают, что у большинства детей наблюдаются признаки и симптомы воспаления десен [The World Oral, 2015]. Развитие гингивита у детей раннего возраста приводит к развитию тяжелого патологического процесса. Распространенность воспалительной патологии пародонта также высока среди детей Узбекистана, достигая 31,11-38,29% среди детей дошкольного возраста (Даминова Ш.Б. 2019; Хайдаров А.М. 2017). К числу наиболее частых осложнений после COVID-19 относится воспаление тканей пародонта, а перенесенная инфекция SARS-CoV-2 является одним из факторов риска развития патологии пародонта (Fernandes Matuck B., 2020; Koticha P.V., 2020). Однако патология полости рта, в том числе патология пародонта у пациентов с COVID-19, изучалась преимущественно у взрослого контингента и только в период госпитализации (Tenforde M.W., 2020; Nehme M., 2021). В отдельных публикациях описано состояние полости рта у детей в период заболевания COVID-19, а также тактика стоматологов при терапии патологии полости рта у детей, перенесших COVID-19.

Высокий риск развития пародонта у пациентов с COVID-19 или перенесших его связан с единством механизмов развития воспаления при обеих патологиях, нарушением иммунного ответа и усилением свертываемости крови [Marouf N, 2021; Coke CJ, 2021]. В локальных механизмах развития патологии пародонта важную роль играет способность молекул (ACE2, фурин, катепсин, TMPRSS2) участвовать в механизме проникновения SARS-CoV-2 в клетки пародонта и иммунные клетки слизистой оболочки полости рта, обеспечивая прямое взаимодействие между тканями пародонта и вирусом с помощью собственных рецепторов вируса

[Patel J, Woolley J 2021; Elisetti N.2021; Campisi G,2021; Jafer MA,2020]. Это повышает восприимчивость слизистой оболочки полости рта к воздействию пародонтопатогенной микрофлоры и приводит к обширному поражению пародонта [Рибовалов М.В., Павленко Т.А., 2022; Fernandes Matuck B., 2020; Badran Z., 2020].

В нашей республике проведены ряд исследований, направленных на изучение взаимосвязи стоматологической патологии и COVID-19. Согласно полученным результатам, у пациентов с COVID-19 и диагнозом глоссалгия наблюдаются изменения микробиоценоза на фоне снижения иммунитета (Комилова А.З., Ибрагимова М.Х.). На основе результатов изучения факторов местной защиты полости рта у пациентов, перенесших COVID-19, разработаны методы диагностики и лечения заболеваний пародонта у пациентов с системным васкулитом на фоне COVID-19 (Рустамова Д.А., Боймурадов Ш.А., Ризаев Ж.А.). У пациентов с COVID-19 выявлено значительное снижение основных интерферонов - ИФН- α и ИФН- γ , а также ослабление формирования местной противовирусной защиты в полости рта (Жабборова Ф.У., Исмаилова А.А., Иноятов А.Ш.). Установлено, что тяжесть и частота встречаемости стоматологических заболеваний, в том числе заболеваний слизистой оболочки полости рта и пародонта, значительно выше у пациентов с COVID-19 и выраженной степенью дисфункции слюнных желез (Каюмова В.Р., Бекжанова О.Е.).

Таким образом, несмотря на достигнутые значительные успехи, вопросы оценки тяжести гингивита, ее связи с постковидным состоянием и разработки методов ее лечения остаются актуальными, что требует проведения исследований по оптимизации диагностики и лечения патологии гингивита в период реабилитации после перенесенного COVID-19.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные аспекты этиологии и эпидемиологии гингивита у детей

Гингивит, или воспаление дёсен – одна из наиболее частых патологий полости рта у детей и подростков. Гингивит характеризуется покраснением дёсен, их отёчностью, кровоточивостью, отсутствием потери пародонтального прикрепления [12]. Течение заболевания обычно безболезненно и редко приводит к спонтанным кровотечениям, у большинства пациентов незнание болезни или неспособность распознать её приводит к развитию тяжёлого поражения пародонта [8]. Воспаление пародонта при гингивите обратимо и вызывает незначительное повреждение тканей по сравнению со взрослыми [4].

Причины и риски развития заболевания у детей также разнообразны, как и у взрослых и варьируются от местных до системных причин. Клинические исследования причин заболевания доказывают причинно-следственную связь зубного налёта и гингивита, низкой гигиены полости рта, приводящей к накоплению зубного налёта и формированию зубной бляшки, инициирующей воспаление пародонтальных тканей, уровень стоматологического здоровья полости рта, пол [13], соблюдение гигиены полости рта и социально-экономических факторов [16].

Гингивит также может быть осложнением соматической патологии самого различного генеза, на фоне нарушения обмена веществ, снижения иммунного реагирования, а также хронического приёма лекарственных препаратов побочные действия, которых эффекты включают сухость во рту [20]. Исследования стоматологического здоровья у детей в развивающихся странах доказывают связь патологии пародонта социально-экономическим уровнем семьи [34]. Хронические инфекции тканей десны у детей и подростков способны повлиять как на их будущее здоровье полости рта, так и на развитие системной патологии во взрослом возрасте [17]. Гингивит детей является фактором риска развития пародонтита взрослых [37].

Генерализованный гингивит имеет относительно низкую заболеваемость, при этом большинство из них локализованные. В исследовании 2021 года,

проведенном в провинции Гуандун, Китай, показатели распространенности локализованного гингивита и генерализованного гингивита у 12-летних детей составили 21,8% и 5,4% соответственно [54]. Оба исследования использовали те же диагностические критерии гингивита, что и в этом исследовании; однако индекс кровоточивости десен, используемый для исследования кровоточивости десен, не совпадал с критериями исследования (GI), используемыми в этом исследовании. Поэтому результаты нельзя сравнивать. Трудно сравнивать результаты различных исследований, поскольку не существует четкого метода скрининга гингивита.

Эпидемиология гингивита у детей. Гингивит, вызванный зубным налётом, является наиболее распространённой формой заболеваний пародонта у детей и подростков [28]. Эпидемиологические исследования показывают, что у большинства детей имеются признаки и симптомы воспаления дёсен [59]. По мнению Votero J.E. у молодых латиноамериканцев распространённость гингивита колеблется от 23 до 77%. Ещё более высокие показатели распространённости гингивита обнаружены среди детей в возрасте от 3 до 14 лет в стоматологическом центре Бамако в Мали где распространённость гингивита составила 87,5% этот результат сопоставим с данными с полученными при обследовании детей в Южной Иордании (70,2 %) и в Пуэрто Рико с распространённостью гингивита 80,4%. Высокую распространённость авторы связывают с прорезыванием зубов и с низкой гигиеной полости рта [54]. Развитие гингивита у детей младшего возраста приводит к развитию тяжелого патологического процесса. При обследовании дошкольников Мексики в возрасте 4,6 года распространённость гингивита составила 39%, низкий уровень гигиены обнаружен у 75,4%. Тяжесть гингивита увеличивается с возрастом. Эти результаты подтверждают необходимость исследований среди этой популяции, чтобы ограничить последствия развития заболеваний пародонта.

При изучении распространённости гингивита и его связи с социально-демографическими факторами и поведением у 7680 детей в возрасте 12-15 лет

в провинции Гуандун, Южный Судан распространённость гингивита составила 29,6%, из них 22,6% имели локальный гингивит и 7,0% – генерализованный гингивит. По результатам многомерного логистического регрессионного анализа возраст, единственный ребёнок, отсутствие регулярного ежегодного стоматологического осмотра и зубной камень определяли более высокую распространённостью гингивита (Fan W., 2021). Главной причиной зубного налёта и гингивита является бактериальная биопленка. Кальцифицированный зубной камень создаёт оптимальные условия для развития бактериальной биоплёнки и является основным этиологическим фактором возникновения и ухудшения заболеваний пародонта [16]. Обнаруживается прямая зависимость количества зубных отложений и тяжести гингивита у подростков [74]. Эпидемиологические исследования показали, что гингивит более чаще встречается у мужчин, чем у женщин [20]. Половые различия в распространённости гингивита у молодых людей обусловлены более позитивным отношением девочек к соблюдению гигиены ротовой полости [76]. Однако, отдельные авторы обнаружили у девочек значительно более высокую распространённость гингивита по сравнению с мальчиками, особенно среди девочки с ожирением [47]. Различия между полами могут быть частично объяснены действием половых стероидных гормонов на ткань дёсен. Повышенный уровень эстроген и прогестерон во время полового созревания способствует повышенному кровоснабжению дёсен и кровоточивости [14]. Высказано предположение о способности женских половых стероидных гормонов изменять реакцию тканей на микробный налёт, способствуя развитию патологии пародонта [21].

Существенными комбинированными факторами в развитии гингивита у подростков являются социально-экономические факторы. Доказана тесная ассоциация между низким социально-экономическим уровнем и высоким риском заболеваний пародонта у детей, высокой распространённостью кровоточивости дёсен, зубного камня и низкой гигиеной полости рта [23].

Эпидемиологические обследования необходимы для осуществления надзора за заболеваниями полости рта. Своевременная диагностика патологии пародонта способствует принятию адекватных мероприятий для реализации эффективных профилактических и лечебных мер достижения здоровья пародонта [49]. Одним из вновь возникших факторов риска патологии пародонта у детей является SARS-CoV-2 инфекция.

1.2. Стоматологическая патология у детей с COVID-19 инфекцией

COVID-19 (от английского COronaVirus Disease 2019) является опасной остро протекающей респираторной болезнью, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Этот патоген обладает способностью поражать различные органы, воздействуя на них как непосредственно, так и через активацию иммунной реакции организма. Ход заболевания может варьироваться от лёгкой формы до тяжёлой, и одним из наиболее частых осложнений является вирусная пневмония. Также коронавирус способен воздействовать на слизистую оболочку полости рта. Вирус, ответственный за COVID-19, относится к бета-коронавирусам и вызывает тяжёлый острый респираторный синдром, известный как SARS-CoV-2 [84,102]. У детей инфекция может протекать бессимптомно или сопровождаться лёгкими и умеренными симптомами [27].

Помимо стандартных симптомов COVID-19, таких как высокая температура, сухой кашель, дыхательные затруднения, усталость, а также потеря вкуса и обоняния [27, 34, 44], у детей часто наблюдаются кожные проявления, включая крапивницу, везикулярные и петехиальные экзантемы, которые также встречаются при других вирусных инфекциях у детей [68]. Инфекция SARS-CoV-2 может осложняться стоматологическими патологиями [100].

Стоматологические проблемы у пациентов с COVID-19 имеют многогранную этиологию и могут проявляться в различных участках полости рта [7, 29]. Причинами могут быть как сама вирусная инфекция, так и вторичные эффекты сопутствующих заболеваний или проводимого лечения [95]. Механизмы развития стоматологических патологий при инфекции SARS-

CoV-2 до конца не изучены. Однако одной из наиболее признанных гипотез является участие ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной протеазы серина 2 (TMPRSS2), которые экспрессируются в эпителии дыхательных путей и слизистых оболочек полости рта, включая язык, десны и слюнные железы [86].

Патологические изменения в полости рта у детей с COVID-19 обычно носят неспецифический характер, что связано с мягким течением заболевания у данного возраста [26]. В 45% случаев отмечаются нарушения вкусовых ощущений или обоняния, а в 24% выявляются неспецифические поражения слизистой оболочки рта (СОПР), включая белые и эритематозные бляшки, язвы, небольшие волдыри, петехии и десквамативный гингивит [92].

У детей с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдаются красные или опухшие губы в 27,3% случаев и неопределенные изменения полости рта в 19% случаев [19]. Кроме того, могут возникать хейлит, сухость и покраснение слизистых оболочек, а также отек языка [82]. В категорию полостей рта, пострадавших непосредственно от инфекции SARS-CoV-2, входят афтозные поражения и патологии слюнных желез [11,13,17]. В настоящее время обсуждаются механизмы ксеростомии при COVID-19 и возможная связь с патологическими процессами заболевания [35,36].

Оральные симптомы, такие как эритема и отёк на языке, губах, слизистой оболочке рта, сосочках языка и расщелине губ, появляются одновременно с подтверждением COVID-19 или вскоре после него [95]. В ротовой полости могут обнаруживаться везикулы и эрозии на губах, языке и слизистой оболочке щек, включая нижнюю губу, нёбо, ротоглоточную слизистую, спинку языка, десны и нёбо [70]. У детей с COVID-19 эти поражения часто сопровождаются дерматитом и конъюнктивитом [21,28]. Сообщается, что в течение 2 дней до недели перед инфекцией SARS-CoV-2 может проявляться герпес [21,24,37]. Так, распространенность псевдомембранозного кандидоза полости рта значительно превышает показатели у здоровых детей школьного возраста, составляющие от 0,80% до 3,7%. Этиопатогенез более высокой

распространенности географического языка у детей младшего возраста (0-6 лет) при COVID-19 остается неясным. Во время вирусной инфекции обложенный язык может быть частым и обратимым явлением, вызванным временными изменениями pH в полости рта, что приводит к замедлению десквамирования эпителия и способствует накоплению эпителиальных клеток и микроорганизмов на его поверхности [25].

Одним из наиболее часто упоминаемых в научных источниках признаков является нарушение вкусовых ощущений, которое может возникнуть вследствие ринита и/или заложенности носа при большинстве вирусных инфекций верхних дыхательных путей [83].

Ранее считалось, что дети переносят COVID-19 легче, чем взрослые. Однако в апреле 2020 года среди детей, инфицированных SARS-CoV-2, было выявлено новое гипервоспалительное состояние, характеризующееся сочетанием симптомов, затрагивающих различные системы организма, включая полость рта. Это состояние получило название педиатрический воспалительный мультисистемный синдром (PIMS-TS) или мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) [82]. Анализ стоматологических показателей показал, что 48,9% из них имели опухшие губы, а у 10,6% наблюдался клубнично-красный язык. В типичном течении PIMS-TS у 32,6% обследованных выявлен хейлит, а у 4,7% – отек языка [32]. У детей и подростков с COVID-19 и PIMS-TS, помимо кожных поражений, наблюдаются изменения слизистых оболочек. В группе PIMS-TS у 47% пациентов одновременно с кожной сыпью диагностирован мукозит, тогда как в группе с COVID-19 у 33% пациентов при наличии сыпи также обнаружен мукозит [82]. Ключевым морфологическим признаком поражения кожи и слизистых оболочек при PIMS-TS и инфекции SARS-CoV-2 является папилломатозное изменение языка [100].

Связь между патологиями полости рта и инфекцией COVID-19 обуславливает необходимость проведения орального скрининга и привлечения специалистов, имеющих опыт в лечении подобных патологий.

Стоматологи играют важную роль в раннем выявлении оральных проявлений MIS-C и инфекции COVID-19.

Важно учитывать, что дети часто переносят COVID-19 легче, проявляют размытые клинические симптомы и минимальное количество симптомов, поэтому поражения полости рта могут быть ключевыми для диагностики мультисистемных расстройств, связанных с инфекцией SARS-CoV-2. Связь между патологиями полости рта и перенесённой инфекцией SARS-CoV-2 должна подтверждаться с помощью полимеразной цепной реакции, серологических исследований или тестов на антигены [69]. Анализ стоматологических патологий имеет большое значение для раннего обнаружения оральных проявлений коронавирусной инфекции и системных нарушений здоровья, вызванных перенесённым COVID-19.

1.3. Механизмы коморбидных ассоциаций патологии пародонта и COVID-19 инфекции

Коронавирусная болезнь быстро распространилась, став самой опасной глобальной пандемией в современной истории с более чем 160 миллионами подтверждённых случаев и почти 3,5 миллионом смертей по состоянию на 25 мая 2021 года [49]. Хотя у большинства инфицированных COVID-19 с 2019 года болезнь протекает без выраженных симптомов сопровождается лишь незначительными проявлениями. Однако у значительного числа пациентов развивается тяжёлая форма заболевания, часто приводящая к серьёзным осложнениям и даже смерти.

«Постковидное состояние» возникает у лиц с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе и проявляется как минимум одним сохраняющимся симптомом в течение 12 недель после тестирования, который нельзя объяснить другим диагнозом. Симптомы постковидного периода могут длиться продолжительное время, рецидивировать и снижать качество жизни. Критерием для диагностики «постковидного состояния» служит положительный ПЦР-тест или наличие антител или антигенов к COVID-19 в диагностических показателях.

У пациентов с COVID-19 и тех, кто переболел этим заболеванием, выявляются общие локальные и системные факторы риска развития воспалительных процессов пародонта. Вирус, относящийся к семейству Coronaviridae, способен поражать людей всех возрастов. Основным механизмом его передачи – воздушно-капельный путь и распространение через аэрозольные частицы [1-5]. Симптомы заболевания варьируют от лёгких до крайне тяжёлых. Для большинства пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции отмечаются такие симптомы, как умеренное повышение температуры тела, лёгкий дискомфорт в горле, усталость, сухой кашель и проблемы с пищеварением. Однако у некоторых больных заболевание может быстро прогрессировать, приводя к более тяжёлым состояниям, таким как пневмония, одышка в покое, спутанность сознания, боли или давления в грудной клетке, цианоз, гипоксия и высокая температура, превышающая 38°C [55].

1.4. COVID-19 как фактор риска развития гингивита у детей

Пародонтальные заболевания представляют собой сложные воспалительные процессы, возникающие в результате нарушения нормального микробного баланса в зубном налёте и биоплёнках, что постепенно ведёт к разрушению тканей, поддерживающих зубы [39]. Наиболее тяжёлые формы, такие как пародонтит, встречаются примерно у 11% населения, что подтверждает актуальность проблемы для общественного здравоохранения и необходимость разработки эффективных методов профилактики и лечения [52].

Тяжёлые стадии пародонтита тесно связаны с развитием ряда системных заболеваний, включая сахарный диабет и патологии сердечно-сосудистой системы, что может привести к повышению вероятности летального исхода. Учитывая эти факторы, пародонтальные заболевания требуют особого внимания в контексте профилактики, диагностики и комплексного лечения, что делает их ключевым элементом в стратегиях общественного здравоохранения [103].

Вирус был выявлен в слюне, жидкостях полости рта и выделениях из пародонтальных карманов, причём его концентрация напрямую коррелировала с тяжестью протекания заболевания [61,76]. Из всех локальных факторов риска особо стоит отметить способность вируса SARS-CoV-2 инфицировать ткани ротовой полости, что делает данные поражения существенными для диагностики и понимания механизма развития коронавирусной инфекции. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований, направленных на изучение роли полости рта в распространении вируса и его связи с тяжестью течения болезни [46,86].

Процесс проникновения вируса в ткани полости рта обусловлен высокой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). Уровни этих белков в ротовой полости, включая пародонтальные карманы, сопоставимы с их концентрациями в лёгких и миндалинах, что подтверждает важность этих тканей как потенциальных мишеней для вируса. Данные исследования подчеркивают ключевую роль этих молекул в процессе инфицирования, что может объяснять определённые патологии в области полости рта, наблюдаемые при заражении SARS-CoV-2 [43,70,84].

Пародонтальные заболевания и COVID-19 объединяет ряд общих предрасполагающих факторов, включая никотиновую зависимость, возрастные изменения организма, избыточную массу тела, сахарный диабет, гипертензивные состояния и патологии сердечно-сосудистой системы. Эти взаимосвязанные факторы могут не только осложнять течение вирусной инфекции, но и усугублять состояние тканей полости рта, что свидетельствует о необходимости комплексного подхода к лечению [56,83].

Пациенты с пародонтитом демонстрируют значительно более высокий уровень воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок, и увеличенное количество нейтрофилов по сравнению с пациентами без периодонтита, что усугубляет течение системных заболеваний [57]. Кроме того, у таких пациентов фиксируется существенно увеличенное количество

нейтрофилов, что подтверждает более выраженную воспалительную активность. Уровень С-реактивного белка и нейтрофилов также оказывается выше по сравнению с пациентами, не страдающими пародонтальными заболеваниями [60]. Весомым доказательством этой взаимосвязи служит высокая активность мембранных белков, таких как ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2), в тканях ротовой полости. Эти белки обеспечивают проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки [16,33]. Их концентрация в тканях полости рта и пародонтальных карманах аналогична уровням, зафиксированным в лёгочной ткани и миндалинах, что подчёркивает важность ротовой полости как входных ворот инфекции.

Косвенное подтверждение связи инфекции SARS-CoV-2 с заболеваниями ротовой полости представляют характерные поражения, которые часто встречаются у пациентов с системными патологиями или ослабленным иммунитетом. У пациентов с COVID-19 наблюдаются характерные изменения в полости рта, включая сухость во рту, а также везикулярные, буллёзные и пустулёзные поражения. Часто встречаются случаи некроза губ, а также изменения в языке, такие как утрата сосочков или появление складчатости. Кроме того, возможны эритематозные или геморрагические повреждения слизистой оболочки рта, что подтверждает широкий спектр ротовых проявлений при этом заболевании [60].

Между COVID-19 и пародонтитом установлена прямая взаимосвязь, что было подтверждено результатами анализа данных. Согласно полученным результатам, наличие пародонтита средней и тяжёлой степени значительно увеличивает вероятность возникновения серьёзных осложнений при коронавирусной инфекции. Например, риск летального исхода возрастает в 8,81 раза, а вероятность необходимости проведения искусственной вентиляции лёгких увеличивается в 4,57 раза [66].

Помимо этого, пародонтит и другие заболевания полости рта увеличивают вероятность заражения SARS-CoV-2. При учёте таких факторов,

как курение, риск инфицирования у людей с пародонтитом возрастает в 4,7 раза [25]. Дополнительно, было зафиксировано увеличение частоты острых некротических поражений тканей пародонта у пациентов, инфицированных COVID-19, что подтверждает наличие тесной связи между состоянием полости рта и тяжестью течения вирусной инфекции [30].

Подверженность COVID-19 значительно возрастает у лиц пожилого возраста, мужчин, а также у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как ожирение, гипертония, нарушения работы сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем, хронические патологии почек и сахарный диабет [42]. Эти состояния объединяют общие патогенетические особенности, способные усугубить клиническую картину инфекции и увеличить вероятность развития осложнений. Одним из ключевых факторов, способствующих этому, является повышенная экспрессия ACE2 в организме, что ведёт к эндотелиальной дисфункции, активации провоспалительных процессов и снижению эффективности защитных иммунных реакций. С учётом повышенного риска развития воспалительных осложнений при сочетании пародонтита и COVID-19, исследователи предполагают, что наличие пародонтита может значительно повышать вероятность тяжёлого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [37]. Это подчёркивает необходимость углублённого изучения патогенетических механизмов данной ассоциации для разработки более эффективных методов лечения и профилактики [39].

В ответ на проникновение вируса активируются различные звенья иммунного ответа, что приводит к развитию так называемого «цитокинового шторма». Это состояние характеризуется резким увеличением концентраций провоспалительных цитокинов, факторов некроза опухоли и хемокинов, что сопровождается нарушением нормальной иммунной реакции организма. В процессе развивается гиперактивация иммунных клеток, что ведёт к снижению уровня Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), что ухудшает клеточный иммунитет и снижает способность организма бороться с

инфекцией. В то же время наблюдается усиление нейтрофильного воспалительного ответа, что способствует агрессии клеток иммунной системы против собственных тканей организма. Одновременно с этим активируется каскад коагуляции, что приводит к нарушению свёртываемости крови, снижению числа тромбоцитов и повышению уровня тромбоцитарных агрегатов. Это создаёт условия для формирования микроциркуляторных нарушений и тромбозов. На фоне этих патологических изменений происходит значительное повышение уровня биомаркеров, указывающих на повреждение органов, таких как аспаратаминотрансфераза, креатинин, прокальцитонин, лактатдегидрогеназа и высокочувствительный сердечный тропонин. Эти изменения свидетельствуют о поражении различных систем организма [29,58]. Системное воспаление, вызванное инфекцией, может затрагивать сердечно-сосудистую систему, почки, печень и нервную систему, что значительно увеличивает тяжесть заболевания и может приводить к развитию мультиорганной недостаточности [49]. Понимание этой взаимосвязи важно для разработки более эффективных методов диагностики и лечения, направленных не только на отдельные заболевания, но и на устранение или минимизацию общих факторов риска, которые способствуют прогрессированию заболеваний и ухудшают общее состояние здоровья [83]. Однако на сегодняшний день не существует окончательных данных, подтверждающих прямую связь между этим воспалением и тяжестью течения как COVID-19, так и пародонтита.

Воспалительные процессы играют ключевую роль как в развитии пародонтальных заболеваний, так и в патогенезе COVID-19, являясь важным общим механизмом, связывающим эти два состояния. Непрекращающееся хроническое воспаление, которое выходит из-под контроля, становится ключевым фактором, способствующим развитию и ухудшению ряда заболеваний, включая пародонтит, сердечно-сосудистые расстройства, диабет и нейродегенеративные заболевания. Такое воспаление может усилить системную воспалительную реакцию организма, что, в свою очередь, делает

его более уязвимым к инфекциям, включая коронавирусную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. Подобные процессы создают порочный круг, где хронические заболевания способствуют более тяжёлому течению инфекции, а инфекция усугубляет состояние хронических заболеваний [49,62].

Тяжесть течения COVID-19 во многом зависит от силы гипервоспалительной реакции, известной как «цитокиновый шторм». Это патологическое состояние связано с резким увеличением концентрации воспалительных молекул в крови, таких как интерлейкины (IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), что приводит к разрушению клеток и тканей организма. Кроме того, в процессе воспаления активируются молекулы, усиливающие реакцию иммунной системы, включая белки, такие как С-реактивный белок, галектин-3, воспалительный белок-1 альфа, а также различные хемоаттрактанты, такие как IP-10 и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1. Эти молекулы способствуют дальнейшему усилению воспаления, активируя макрофаги и снижая число Т-лимфоцитов, что нарушает нормальную работу иммунной системы и ухудшает прогноз заболевания. Данное состояние, вызывающее системное воспаление, может быть причиной серьёзных осложнений и ухудшения прогноза при коронавирусной инфекции [62,78]. У больных COVID-19 наблюдается повышенная активность нейтрофилов, что проявляется в усиленном фагоцитозе и окислительных реакциях. Эти процессы способствуют развитию респираторного дистресс-синдрома [32].

При пародонтите также происходит активное высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые представляют собой особую форму клеточной смерти, отличающуюся от традиционных механизмов апоптоза и некроза. Эти ловушки формируются в ответ на повышенную концентрацию воспалительных медиаторов, таких как интерферон-альфа, и играют ключевую роль в усилении воспалительного процесса. NETs содержат ферменты и молекулы, способные разрушать ткани и усиливать хроническое воспаление, что, в свою очередь, способствует

прогрессированию пародонтита и может быть связано с развитием других системных заболеваний. NETs играют важную роль в усилении воспалительных процессов и могут способствовать ухудшению как пародонтита, так и течения COVID-19 [49].

Множество исследований подтверждает наличие связи между микробиотой полости рта и заболеваниями дыхательных путей [32,41]. Микроорганизмы, находящиеся в пародонтальных карманах, могут значительно повышать вероятность развития пневмонии [66]. Это происходит из-за их способности активировать экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), который служит основным рецептором для вируса SARS-CoV-2, а также стимулировать выработку воспалительных цитокинов [70]. Кроме того, анаэробные бактерии в полости рта могут усугублять гипоксию лёгких у пациентов с COVID-19. Дополнительно грамотрицательные пародонтопатогенные микроорганизмы способны инициировать процессы старения клеток, индуцированные липополисахаридом, и способствовать репликации вируса SARS-CoV-2 в тканях лёгких [19].

COVID-19 и пародонтит объединяют схожие патогенетические механизмы, включая системное воспаление и увеличение активности свёртывающей системы крови. Оба состояния имеют общие факторы риска, такие как хронические заболевания, включая диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Все эти аспекты подчеркивают важность глубокого изучения взаимосвязи между коронавирусной инфекцией и заболеваниями пародонта. Это открывает новые перспективы для совершенствования клинической практики и интеграции подходов, которые могут способствовать не только лечению, но и профилактике этих заболеваний в контексте постковидного восстановления [39].

Существует прямая связь между системным воспалением, которое возникает при пародонтите и COVID-19, что подтверждается способностью вируса SARS-CoV-2 активировать инфламмосомы NLRP3 в макрофагах. Это приводит к усиленной продукции цитокинов, что является характерным как

для воспалительных процессов при пародонтите, так и для цитокинового шторма, наблюдаемого при тяжёлых формах COVID-19 [39]. Более того, исследования показали, что пациенты, страдающие одновременно от пародонтита и COVID-19, имеют значительно более высокие уровни воспалительных маркеров, таких как С-реактивный белок и нейтрофилы, по сравнению с теми, кто болеет только COVID-19, что ещё раз подтверждает общие патогенетические механизмы этих заболеваний [49,75,82].

У больных, страдающих пародонтитом и вирусными инфекциями, часто фиксируются изменения в генах, регулирующих циркадные ритмы. Одной из возможных причин этого является активация ядерного фактора-κВ, что, в свою очередь, оказывает влияние на снижение активности этих генов. Это активирует воспалительные процессы в организме, что способствует усугублению состояния как при пародонтите, так и при вирусных инфекциях [68].

Микроорганизмы, обитающие в полости рта, играют важную роль в развитии респираторных заболеваний [32,41]. Полость рта является значительным резервуаром для патогенов, способствующих инфекциям в дыхательных путях, особенно у пациентов с нарушенной гигиеной, пародонтитом и ослабленным иммунитетом [56]. Пародонтопатогенные микроорганизмы активируют системное воспаление, что усиливает иммунный отклик и повышает восприимчивость организма к осложнениям, вызванным вирусом SARS-CoV-2, включая инфекции дыхательных путей. Таким образом, высокий риск возникновения пародонтальных патологий у детей, перенёсших COVID-19, обусловлен общими воспалительными процессами, нарушением работы иммунной системы и повышенной свёртываемостью крови. Эти факторы способствуют угнетению процессов регенерации и изменению микробиоты пародонта. Вирус SARS-CoV-2 оказывает влияние на ткани пародонта как через локальные, так и через системные механизмы, что снижает их резистентность и делает более уязвимыми к воспалительным процессам.

Все вышеупомянутые факторы подчеркивают важность продолжения исследования патогенетических взаимосвязей между COVID-19 и заболеваниями пародонта. Это также требует усовершенствования методов диагностики и лечения стоматологических заболеваний у пациентов, перенёсших или переболевших коронавирусной инфекцией [51].

1.5. Перенесённый COVID-19 как фактор риска патологии пародонта у детей младшего школьного возраста

Дети легче болеют острым респираторным синдромом коронавирусной инфекции 2 (SARS-CoV-2) и выздоравливают в течение нескольких дней [49]. Риск госпитализации и смерти довольно низкий. Так, на 10 октября 2021 г. в США из 6 396 278 заболевших 16,6% случаев заболевания COVID-19 приходилось на детей, среди которых только 0,1-2,0% были госпитализированы и 0,00-0,03% умерли [American Academy of Pediatrics 2021]. Однако, у части детей симптомы, ассоциированные с COVID-19 не проходят быстро и могут сохраняться в течение нескольких дней или вновь появляются через недели или месяцы [62].

В настоящее время клинически определяются два последствия педиатрического COVID-19: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) и длительный COVID. MIS-C – острое и потенциально смертельное состояние, которое возникает через 2-6 недель после заражения SARS-CoV-2 в менее чем 0,1% случаев заболевания COVID-19 у детей, связано с выраженной иммунной активацией и многими механизмами иммунопатогенеза [49].

Длительный COVID диагностируется менее точно и включает в себя все постоянные или новые клинические проявления, обнаруживаемые у ранее инфицированных SARS-CoV-2, вне периода острого инфекционного заболевания, не объясняемые альтернативным диагнозом. Хотя истинная распространённость затяжного COVID в педиатрии точно не установлена, необходимо оценивать наличие симптомов, указывающих на затяжной COVID к концу острой фазы заболевания, между 4 и 12 неделями. Длительное течение

COVID у детей и подростков может быть заподозрено при постоянной головной боли и утомляемости, нарушении сна, трудностях с концентрацией внимания, абдоминальной боли, миалгия или артралгия. Постоянная боль в груди, боль в желудке, диарея, учащённое сердцебиение и кожные поражения также рассматриваются как возможные симптомы затяжного COVID-19.

Системная патология инициированные ею осложнения способны повышать восприимчивость к заболеваниям тканей пародонта за счёт усиления воспалительной нагрузки на пародонт или путём модуляции специфической пародонтальной микрофлоры [49].

Патология полости рта, в том числе и патология пародонта, у пациентов с COVID-19 изучалась, в основном у взрослых в период госпитализации [35,56,78]. В отличие от взрослых, долгое время состояние полости рта у детей в период заболевания COVID-19, а также перенёсших это заболевание освещалось недостаточно. Отдельные публикации по вопросу касаются низкой гигиены полости рта в период самоизоляции и тактики стоматологов при терапии детей с COVID-19 [43].

Отсутствуют сведения о распространённости и тяжести поражения пародонта у педиатрических пациентов после перенесённого SARS-CoV-2 и данные о долгосрочных последствиях перенесённого SARS-CoV-2 для состояния пародонта у детей младшего школьного возраста.

С учётом полиморбидности воспалительного поражения пародонта, необходима разработка чётких клинических представлений о воспалительном синдроме поражения пародонта у детей после перенесённого COVID-19, о видах и характеристиках симптомов, обосновывающих диагноз, что позволит точно сформулировать окончательную клиническую характеристику поражения пародонта после перенесённого COVID-19 [62].

ГЛАВА II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Перенесенный COVID-19 как фактор риска патологии пародонта у детей младшего школьного возраста

В мире более 3-х лет регистрируется пандемия коронавирусной болезни COVID-19, при этом значительный удельный вес среди заболевших составляют дети [21]. В настоящее время клинически определяются два последствия педиатрического COVID-19: мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C) и длительный COVID MIS-C – острое и потенциально смертельное состояние, которое возникает через 2-6 недель после заражения SARS-CoV-2 в менее чем 0,1% случаев заболевания COVID-19 у детей, связано с выраженной иммунной активацией и многими механизмами иммунопатогенеза [98].

Системная патология, такая как COVID-19 и инициированные ею осложнения способны повышать восприимчивость к заболеваниям тканей пародонта за счёт усиления воспалительной нагрузки на пародонт или путём модуляции специфической пародонтальной микрофлоры. У детей длительный COVID-19 очень распространён и может вызвать значительные долгосрочные проблемы в полости рта, независимо от критериев, используемых для оценки поражения пародонта в постковидный период [16,17].

В отличие от взрослых, долгое время состояние полости рта у детей в период заболевания COVID-19, а также перенёсших это заболевание освещалось недостаточно. Отдельные публикации по вопросу касаются низкой гигиены полости рта в период самоизоляции и тактики стоматологов при терапии детей с COVID-19 [41].

Отсутствуют сведения о распространённости и тяжести поражения пародонта у педиатрических пациентов после перенесённого SARS-CoV-2 и данные о долгосрочных последствиях перенесённого SARS-CoV-2 для состояния пародонта у детей младшего школьного возраста.

В настоящей работе осуществлена оценка влияния COVID-19 на развитие патологии пародонта детей младшего школьного возраста. Результаты углублённого обследования и опроса детей показали, что в постковидный период снижение качества жизни и общего состояния отмечено более чем у 217 (50,94%) детей, перенёсших COVID-19, для сравнения аналогичные жалобы предъявляли 56 (12,22%) детей, не болевших COVID-19.

При анализе жалоб, характерных для патологии полости рта установлено преобладание жалоб, характерных для гипосаливации (ощущение сухости в полости рта, снижение количества слюны), дети старших возрастных групп отмечали появление гиперемии и кровоточивости дёсен, появление различных, ранее не обнаруживаемых поражений слизистой оболочки и красной каймы губ, значительная часть осмотренных жаловалась на нарушение восприятия вкуса и запаха (Рис. 2.1.1).

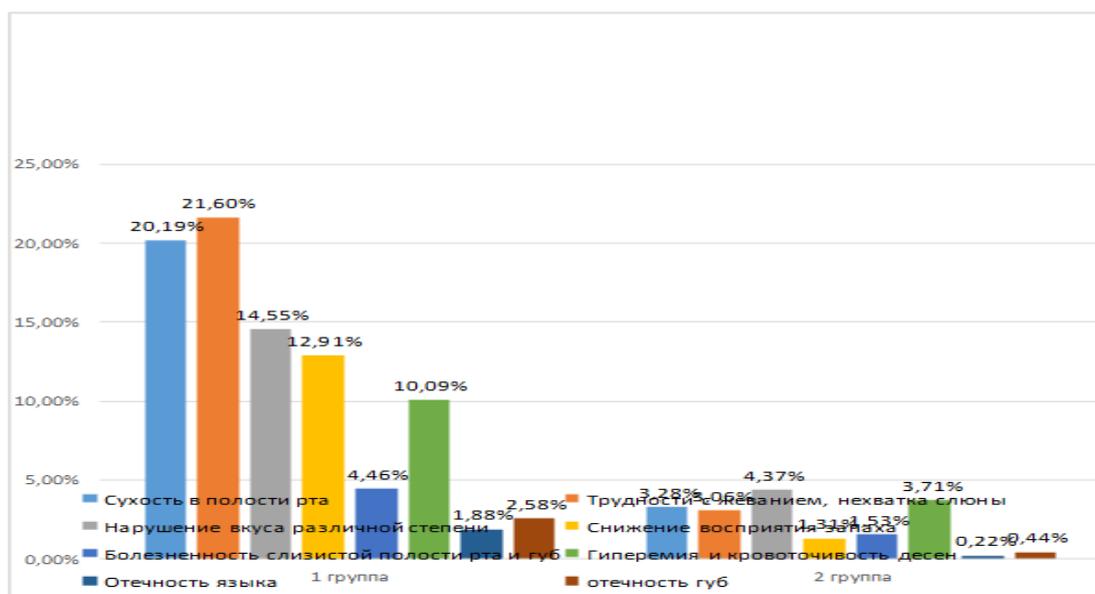


Рис. 2.1.1. Сравнительные данные распространённости (в %) жалоб на патологию полости рта в постковидный период у детей младшего школьного возраста г. Ташкента

Сравнительный анализ продемонстрировал достоверное ($P \leq 0,01$) преобладание жалоб у детей в постковидном периоде. Так, на сухость в полости рта жаловались 20,19% детей перенёсших COVID-19 против частоты аналогичных жалоб у неболевших детей 3,28% ($\chi^2=62,383$; $P \leq 0,001$); на

трудности с жеванием жаловались 21,60% детей в постковидном периоде и 3,06% неболевших ($\chi^2=71,885$; $P\leq 0,001$); соответствующие соотношения нарушений вкуса составили 14,55% против 4,37% ($\chi^2=27,217$; $P\leq 0,001$); снижение восприятия запаха соответственно 12,91% против 1,31% ($\chi^2=46,235$; $P\leq 0,001$); болезненные ощущения в полости рта и на слизистой губ – 4,46 против 1,53% ($\chi^2=6,45$; $P\leq 0,001$); гиперемиию и кровоточивость десен – 10,09% против 3,71% ($\chi^2=14,209$; $P\leq 0,001$); отечность языка – 1,88% против 0,22% ($\chi^2 = 6,032$; $P\leq 0,017$) и отечность губ – 2,58% против 0,44% ($\chi^2=7,012$; $P\leq 0,008$) (Таблица 2.1.1).

Очевидно, что частота жалоб свидетельствует о более высокой распространённости и интенсивности стоматологической патологии в постковидный период. Эти данные согласуются с исследованиями многих авторов, показавших значительное увеличение распространённости и интенсивности стоматологической патологии у пациентов, в постковидный период [62]. Эти поражения могут быть обнаружены через месяцы после перенесённого заболевания, существенно усугубляя течение патологии полости рта [77].

Из представленных на рисунке 3.1.2 данных видно, что у детей наблюдается разнообразный спектр заболеваний слизистой оболочки ротовой полости и губ. В целом после перенесённого COVID-19 у обследованного контингента пациентов, поражение слизистой оболочки губ имели 17,14% против аналогичной частоты у 3,49% неболевших ($\chi^2=45,370$; $P\leq 0,001$); при этом сравнительная распространённость гингивостоматита составила 15,49% против 4,15% ($\chi^2=32,684$; $P\leq 0,001$); хронического рецидивирующего афтозного стоматита – 16,90% против 3,49% ($\chi^2=44,265$; $P\leq 0,001$) и язвенно-некротического стоматита – 17,37% против 4,59% ($\chi^2=37,617$; $P\leq 0,001$) (Рис. 2.1.2).

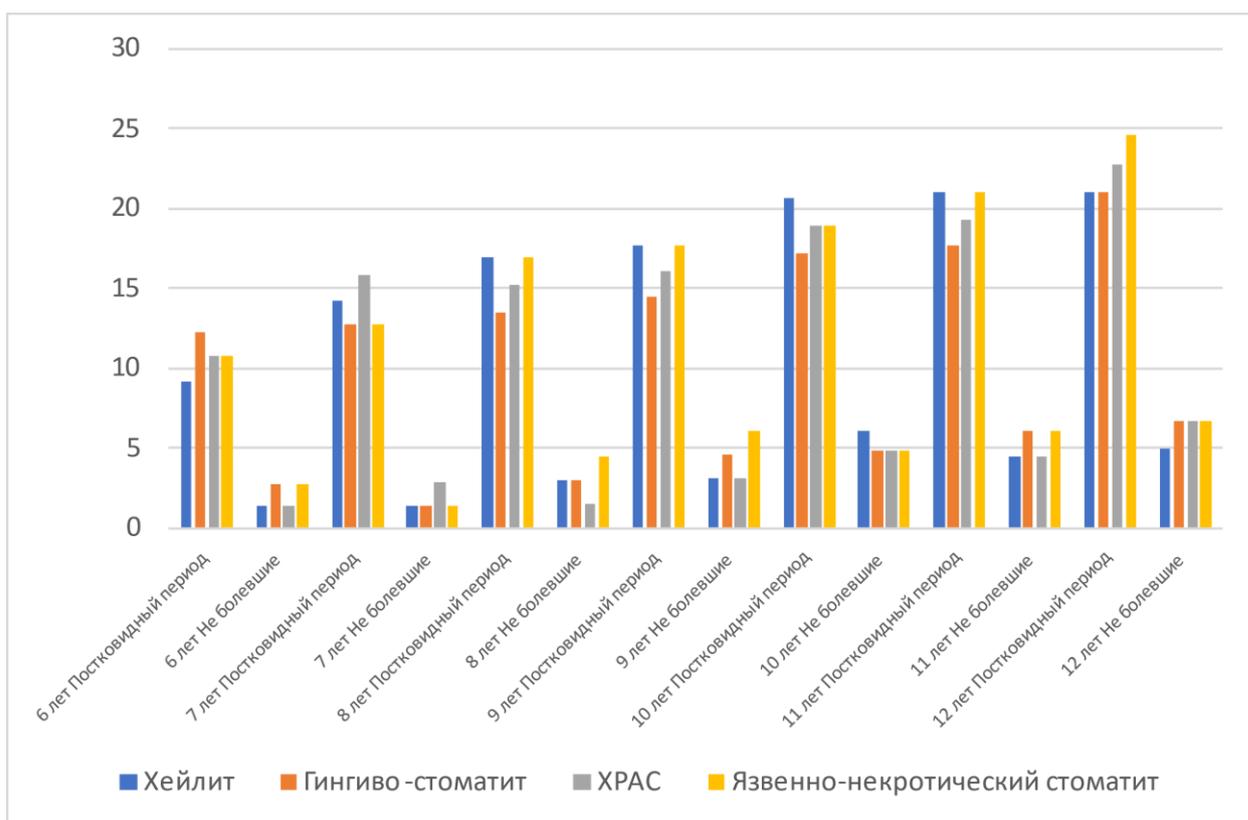


Рис. 2.1.2. Сравнительная распространённость (%) патологий слизистой оболочки полости рта и губ в постковидный период среди младших школьников Ташкента

В результате обследования установлена высокая распространённость различных клинических форм патологии пародонта среди обследованного контингента. При этом у обследованных встречались катаральный, гипертрофический и язвенно-некротический гингивиты, а также пародонтит. Распространённость патологии пародонта напрямую зависела от возраста обследованных и перенесённого COVID-19 в анамнезе (Таблица 2.1.3).

Таблица 2.1.3

Сравнительные данные распространённости (в %) различных нозологических форм патологии пародонта в постковидном периоде у детей младшего школьного возраста г. Ташкента

Возраст (лет)	Соматический статус	Гингивит:			Пародонтит
		Катаральный	Гипертрофический	Язвенно-некротический	

6 лет	Постковидный период n=65	16/24,62	8/12,30	4/6,15	3/4,62
	Не болевшие n=71	4/5,63	2/2,82	1/1,41	1/1,41
χ^2 ; p		9,747 p≤0,002	4,487 p≤0,035	2,158 p≤0,047	1,223 p≤0,262
7 лет	Постковидный период n=63	17/26,98	7/11,11	8/12,70	7/11,11
	Не болевшие n=69	5/7,25	1/1,45	1/1,45	1/1,45
χ^2 ; p		9,237 p≤0,003	5,400 p≤0,021	6,559 p≤0,112	5,400 p≤0,141
8 лет	Постковидный период n=59	25/42,37	6/10,17	8/13,56	6/10,17
	Не болевшие n=66	7/10,61	2/3,03	1/1,52	1/1,52
χ^2 ; p		16,505 p≤0,001	2,651 p≤0,004	6,763 p≤0,010	4,414 p≤0,036
9 лет	Постковидный период n=62	22/35,48	8/12,90	7/11,29	6/9,68
	Не болевшие n=65	8/12,31	3/4,62	2/3,08	1/1,54
χ^2 ; p		9,447 p≤0,003	3,775 p≤0,04	3,251 p≤0,072	4,036 p≤0,045
10 лет	Постковидный период n=58	25/43,10	9/15,52	8/13,79	8/13,79
	Не болевшие n=61	9/14,75	2/3,28	3/4,92	1/1,64
χ^2 ; p		11,708 p≤0,001	5,308 p≤0,022	2,791 p≤0,095	6,282 p≤0,039
11 лет	Постковидный период n=62	27/43,55	11/17,74	10/16,13	9/14,52
	Не болевшие n=66	10/15,15	3/4,55	3/4,55	3/4,55
χ^2 ; p		12,541 p≤0,001	5,715 p≤0,017	4,701 p≤0,031	3,741 p≤0,054

12 лет	Постковидный период n=57	25/43,86	11/19,30	8/14,04	10/17,54
	Не болевшие n=60	10/16,67	3/5,0	2/3,33	3/5,0
χ^2 ; p		10,310 p≤0,001	5,673 p≤0,018	4,283 p≤0,039	4,657 p≤0,012
Всего	Постковидный период n=426	157/36,85	60/14,08	53/12,44	49/11,50
	Не болевшие n=458	53/11,57	16/3,49	13/2,84	11/2,40
χ^2 ; p n=458		77,891 p≤0,001	31,505 p≤0,001	29,460 p≤0,001	28,893 p≤0,001

Как видно из таблицы 3 наибольший удельный вес у всех обследованных приходился на катаральный гингивит, который обнаружен у 36,85% обследованных в постковидный период и 11,57% не болевших детей ($\chi^2=77,891$; $P\leq 0,001$); аналогичное соотношение гипертрофического гингивита составило 14,08% против 3,49% ($\chi=31,505$; $P\leq 0,001$); а язвенно-некротического гингивита соответственно 12,44% против 2,84% ($\chi^2=29,460$; $P\leq 0,001$); а сравнительный анализ распространённости пародонтита показал, что он обнаруживается у 11,50% переболевших COVID-19 детей и лишь у 2,40% не болевших ($\chi^2=28,893$; $P\leq 0,001$).

Таким образом, в целом у переболевших COVID-19 детей младшего школьного возраста регистрируется достоверное ($P\leq 0,001$) увеличение распространённости различных нозологических форм патологии пародонта.

Детальный анализ динамики патологии пародонта в различных возрастных группах продемонстрировал аналогичную тенденцию более высокой распространённости патологии пародонта у детей, переболевших COVID-19.

Так, в возрастной группе 6 лет распространённость катарального гингивита у переболевших составила 24,62% против 5,63% у неболевших ($\chi^2=9,747$; $P\leq 0,002$); гипертрофического гингивита соответственно 12,31% против 2,82% ($\chi^2=4,487$; $P\leq 0,035$); язвенно-некротического гингивита 6,15%

против 1,41% ($\chi^2=2,158$; $P\leq 0,047$); а пародонтита соответственно 4,62% против 1,41% ($\chi^2=1,223$; $P\leq 0,262$); в возрастной группе 7 лет соответствующие соотношения составили 26,98% против 7,25% ($\chi^2=9,237$; $P\leq 0,003$); 11,11% против 1,45% ($\chi^2=5,400$; $P\leq 0,02$); 12,70% против 1,45% ($\chi^2=6,559$; $P\leq 0,11$) и 11,11% против 1,45% ($\chi^2=5,400$; $P\leq 0,141$); в возрастной группе 8 лет происходил динамичный рост изучаемой патологии более выраженный у переболевших детей, составивший соответственно 42,37% против 10,61% ($\chi^2=16,505$; $P\leq 0,001$); 10,17% против 3,03% ($\chi^2=2,651$; $P\leq 0,004$); 13,56% против 1,52% ($\chi^2=6,763$; $P\leq 0,01$) и 10,17% против 1,52% ($\chi^2=4,414$; $P\leq 0,036$); в 9 летнем возрасте изучаемые соотношения имели вид 35,48% против 12,31% ($\chi^2=9,447$; $P\leq 0,003$); 12,90% против 4,62% ($\chi^2=2,755$; $P\leq 0,004$); 11,29% против 3,08% ($\chi^2=3,251$; $P\leq 0,07$) и 9,68% против 1,54% ($\chi^2=4,036$; $P\leq 0,045$); в возрастной группе 10 лет распространённость изучаемой патологии составила 43,10% против 14,75% ($\chi^2=11,708$; $P\leq 0,001$); 15,52% против 3,28% ($\chi^2=5,308$; $P\leq 0,022$); 13,79% против 4,92% ($\chi^2=2,791$; $P\leq 0,10$) и 13,79% против 1,64% ($\chi^2=6,282$; $P\leq 0,039$); соответствующие соотношения в возрастной группе 11 лет составили 43,55% против 15,15% ($\chi^2=12,541$; $P\leq 0,001$); 17,74% против 4,55% ($\chi^2=5,715$; $P\leq 0,017$); 16,13% против 4,55% ($\chi^2=4,701$; $P\leq 0,031$) и 14,52% против 4,55% ($\chi^2=3,741$; $P\leq 0,054$) и самом старшем возрастном периоде 12 лет соответственно 43,86% против 16,67% ($\chi^2=10,310$; $P\leq 0,001$); 19,30% против 5,00% ($\chi^2=5,673$; $P\leq 0,018$); 14,04% против 3,33% ($\chi^2=4,287$; $P\leq 0,039$) и 17,54% против 5,00% ($\chi^2=4,657$; $P\leq 0,012$) (Таблица 3.1.3).

Таким образом, детальный анализ продемонстрировал достоверное влияние перенесённого COVID-19 ($P\leq 0,05$) на увеличение распространённости различных клинических форм заболеваний пародонта у детей младшего школьного возраста в г. Ташкент.

С клинической точки зрения особое значение имеет оценка риска развития пародонтальной патологии после перенесённого COVID-19 (Таблица 2.1.4).

Таблица 2.1.4

Влияние перенесённого COVID-19 на риск развития патологии пародонта у детей младшего школьного возраста г. Ташкента

Возраст (лет)	Соматический статус	Обнаружено %	χ^2; p	OR 95% DI	EF, атрибутивный риск %	Степень COVID обусловленности
6 лет	Постковидный период n=65	31/47,69	22,012 p≤0,00 1	7,18; 2,97; 17,35	76,04	высокая
	Не болевшие n=71	8/11,27				
7 лет	Постковидный период n=63	36/57,14	30,745 p≤0,00 1	10,17 ; 4,18; 24,76	79,71	высокая
	Не болевшие n=69	8/11,59				
8 лет	Постковидный период n=65	45/76,27	44,754 p≤0,00 1	16,07 ; 6,65; 38,84	74,44	высокая
	Не болевшие n=71	11/16,67				
9 лет	Постковидный период n=65	43/69,35	29,328 p≤0,00 1	8,24; 3,70; 18,36	68,32	высокая
	Не болевшие n=71	14/21,54				
10 лет	Постковидный период n=65	50/86,21	45,540 p≤0,00 1	19,17 ; 7,44; 49,41	71,48	высокая
	Не болевшие n=71	15/24,59				
11 лет	Постковидный период n=65	57/91,94	52,850 p≤0,00 1	28,20 ; 9,79; 81,24	73,25	высокая
	Не болевшие n=71	19/28,79				
12 лет	Постковидный период n=65	54/94,74	51,757 p≤0,00 1	42,00 ; 11,60 ; 152,1	68,33	высокая
	Не болевшие n=71	18/30,0				

Всего	Постковидный период n=426	316/74,18	257,66 1	11,28 ;	72,63	высокая
	Не болевшие n=458	93/20,31	p≤0,00 1	8,23; 15,44		

Как видно из таблицы 3.1.4 в изученных возрастных группах суммарная распространённость патологии пародонта выше после перенесённого COVID-19.

Так, в младшей возрастной группе 6 лет суммарная распространённость патологии пародонта составила после перенесённого COVID-19 составила 47,69%, а у неболевших детей – 11,27% ($\chi^2=22,012$; $P\leq 0,001$); таким образом перенесённый COVID-19 повышал риск патологии пародонта более чем в 4 раза (OR=7,18; DI 2,97-17,35); при этом атрибутивный риск патологии пародонта (EF) равен 76,04%; таким образом, степень COVID-19 обусловленности патологии пародонта в младшей возрастной группе 6 лет – высокая.

Анализ 7-ми летних детей выявил аналогичную тенденцию: распространённость патологии пародонта после перенесённого COVID-19 57,14%; у неболевших детей – 11,59% ($\chi^2=30,745$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта выше более чем в 4 раза (OR=10,17; DI 4,18-24,76); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 79,71%; степень COVID обусловленности высокая.

Распространённость патологии пародонта увеличивалась с возрастом осмотренных. Так, в возрастной группе 8 лет распространённость патологии пародонта после перенесённого COVID-19 составила уже 76,27%; у неболевших детей – 16,67% ($\chi^2=44,754$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта повышен более чем в 3 раза (OR=10,17; DI 4,18-24,76); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 79,71%; степень COVID обусловленности высокая; в возрастной группе 9 лет соответствующая динамика, распространённость патологии пародонта составила 69,35% против 21,54%

($\chi^2=29,328$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта повышен более чем в 3 раза (OR=8,24; DI 3,70-18,36); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 68,32%; высокая степень COVID обусловленности; аналогичные соотношения в возрастной группе 10 лет составили 86,21% против – 24,59% ($\chi^2=45,54$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта повышен более чем в 3 раза (OR=19,17; DI 7,44-49,41); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 71,48%; высокая степень COVID обусловленности; в возрастной группе 11 лет соответственно 91,94% против 28,79% ($\chi^2=52,850$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта повышен более чем в 3 раза (OR=28,20; DI 9,79-81,24); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 73,25%; высокая степень COVID обусловленности и в возрастной группе 12 лет – 94,74% против – 30,00% ($\chi^2=51,757$; $P\leq 0,001$); риск патологии пародонта повышен более чем в 3 раза (OR=42; DI 11,6-152,1); атрибутивный риск патологии пародонта (EF) – 68,33%; высокая степень COVID обусловленности.

В целом, среди детей младшего школьного возраста, переболевших COVID-19, распространённость заболеваний пародонта достоверно значительно превышает таковую у здоровых детей, что составило 74,18% против 20,31% ($\chi^2=257,661$; $P\leq 0,001$); перенесённый COVID-19 повышал риск патологии пародонта у детей младшего школьного возраста более чем в 3 раза (OR=11,28; DI 8,23-15,44); при этом атрибутивный риск (EF) развития патологии пародонта в следствии перенесённого COVID-19 в целом у изученного контингента равен 72,63%; что составляет высокую степень COVID обусловленности патологии пародонта после перенесённого заболевания.

При оценке тяжести течения патологии пародонта крайне важна индексная оценка уровня гигиены и тяжести воспаления (Таблица 2.1.5).

Таблица 2.1.5

**Индексные показатели состояния пародонта в постковидный у
детей младшего школьного возраста г. Ташкента**

Возраст (лет)	Соматический статус	ОHI-S индекс	Индекс РМА в %	PBI индекс кровоточивости	GI – гингивальный индекс
6 лет	Постковидный период	1,25*±0,1	32,41*±1,5 6	1,2*±0,09	1,32*±0,08
	Не болевшие	0,62±0,05	15,65±0,8 5	0,54±0,07	0,61±0,07
7 лет	Постковидный период	1,35*±0,1	32,41*±1,6 6	1,41*±0,0 9	1,71*±0,07
	Не болевшие	0,77±0,05	17,32±0,9 6	0,61±0,07	0,72±0,07
8 лет	Постковидный период	1,44*±0,0 8	41,25*±1,9 7	1,56*±0,1 3	2,02*±0,11
	Не болевшие	0,8±0,07	21,08±1,0 1	0,82±0,08	0,98±0,1
9 лет	Постковидный период	2,01*±0,1 1	46,31*±2,4 9	1,92*±0,1 2	2,31*±0,17
	Не болевшие	1,21±0,1	23,62±1,3 5	0,94±0,1	1,11±0,1
10 лет	Постковидный период	2,41*±0,1 4	48,52*±2,6 7	2,14*±0,1 1	2,62*±0,15
	Не болевшие	1,35±0,11	25,03±1,2 3	1,02±0,11	1,21±0,12
11 лет	Постковидный период	3,05*±0,2	51,25*±2,5 5	2,34*±0,1 5	2,77*±0,21
	Не болевшие	1,62±0,13	28,32±1,3 2	1,14±0,1	1,35±0,11
12 лет	Постковидный период	3,41*±0,2 3	53,42*±2,6 3	2,53*±0,1 4	3,02*±0,18
	Не болевшие	1,88±0,15	21,41±0,1 6	1,22±0,1	1,47±0,14
Всего	Постковидный период	2,11*±0,0 7	43,41*±0,9 3	1,86*±0,0 5	2,23*±0,06
	Не болевшие	1,16±0,04	21,64±0,4 4	0,88±0,04	1,05±0,04

*p<0,05 по отношению к «не болевшим»

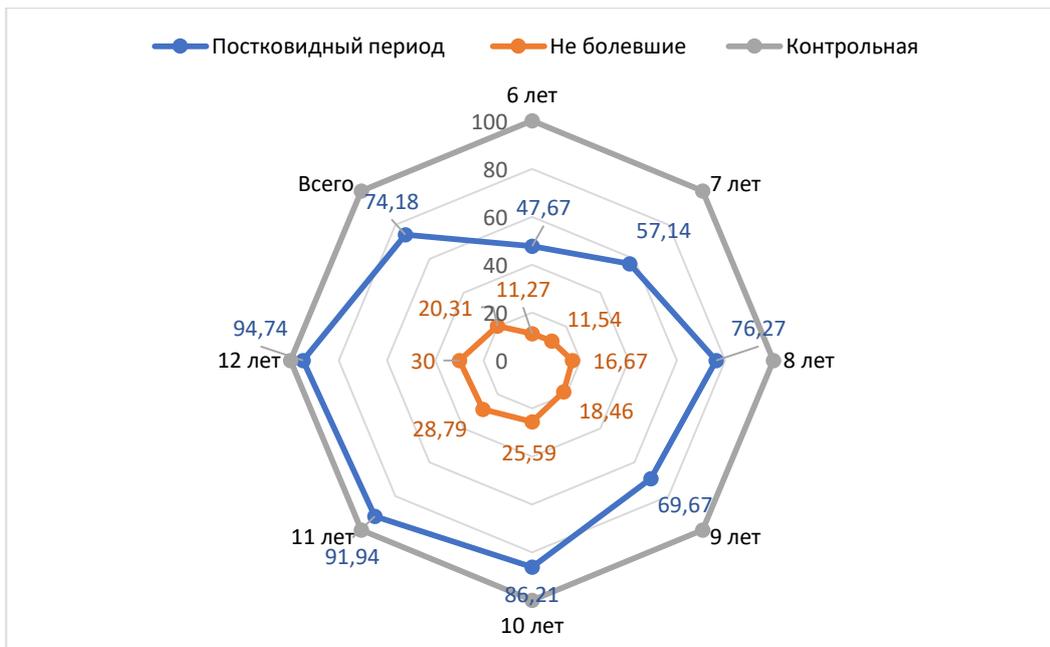


Рис. 2.1.1. Сравнительные данные распространенности (в %) гингивита у детей дошкольного возраста, переболевших COVID-19 и неболевших

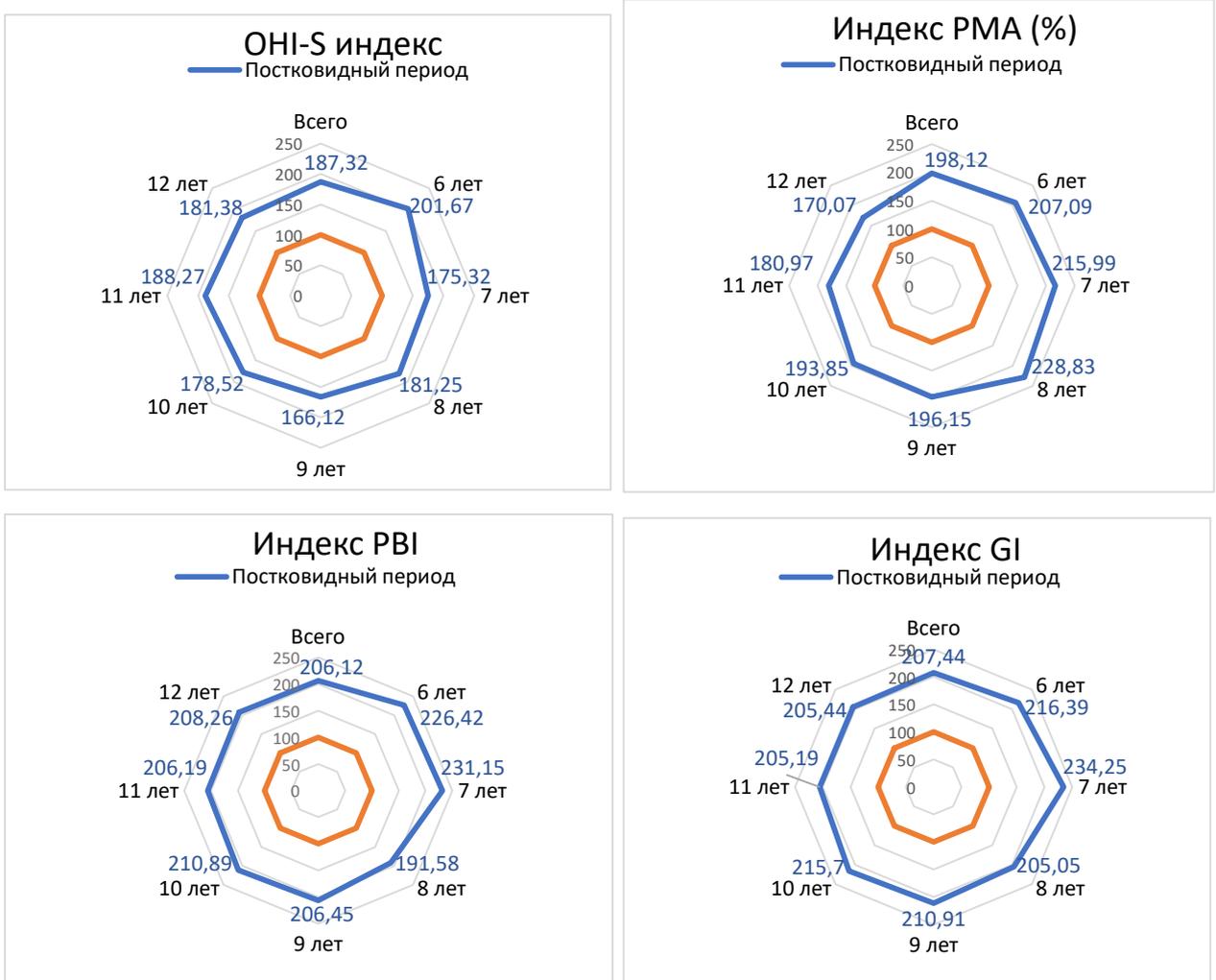


Рис. 2.1.2. Индексные показатели состояния пародонта в постковидный у детей младшего школьного возраста г. Ташкента (в % по отношению к не болевшим)

Тяжесть патологии полости рта коррелирует с уровнем гигиенических мероприятий полости рта и состоянием пародонтальных тканей у населения [56]. Для анализа связи между заболеваниями пародонта и перенесённым COVID-19 была проведена оценка уровня гигиены полости рта. Установлено, величина ОНI-S индекса у детей в постковидный период во всех обследованных возрастных группах статистически значимо превосходила таковую аналогичного контингента неболевших детей. Так, у обследованных в 6-ти летнем возрасте величина ОНI-S индекса у переболевших COVID-19 превосходил аналогичный уровень группы контроля на 87,32% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 7 лет аналогичное превышение составило 101,61% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 8 лет – 75,32% ($P \leq 0,001$); 9 лет – 66,12% ($P \leq 0,001$); 10 лет – 78,52% ($P \leq 0,001$); 11 лет – 88,27% ($P \leq 0,001$) и 12 лет – 87,38% ($P \leq 0,001$); при этом в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период гигиена полости рта была ниже неболевших на 87,32% ($P \leq 0,001$) (Рисунок 2.1.2). Полученные данные подтверждают концепцию о связи между наличием зубного налёта и воспалением десны [74].

Оценка степени воспаления десны при помощи РМА% индекса продемонстрировала увеличение уровня гингивального воспаления после перенесённого COVID-19. Так, у обследованных в 6-ти летнем возрасте величина РМА% индекса у переболевших COVID-19 превосходил аналогичный показатель группы контроля на 107,09% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 7 лет аналогичное превышение составило 115,9% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 8 лет – 127,89% ($P \leq 0,001$); 9 лет – 96,15% ($P \leq 0,001$); 10 лет – 93,85% ($P \leq 0,001$); 11 лет – 80,975% ($P \leq 0,001$) и 12 лет – 70,07% ($P \leq 0,001$); при этом в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период уровень гингивального воспаления был выше неболевших на 98,12 % ($P \leq 0,001$) (Рисунок 2.1.2).

Оценка коммунального гингивального индекса (GI) продемонстрировала повышенную заболеваемость гингивитом среди обследованных детей в постковидный период. Уровень GI у детей, перенесших COVID-19, в 6-летней группе превысил показатель контрольной группы на 116,39% ($P \leq 0,001$); в 7-летней – на 134,25% ($P \leq 0,001$); в 8-летней – на 105,05% ($P \leq 0,001$); в 9-летней – на 110,91% ($P \leq 0,001$); в 10-летней – на 115,70% ($P \leq 0,001$); в 11-летней – на 105,19% ($P \leq 0,001$) и в 12-летней – на 105,44% ($P \leq 0,001$). При этом в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период уровень гингивального воспаления превышал не болевших на 107,44% ($P \leq 0,001$) (Таблица 2.1.5, Рисунок 2.1.2).

У детей, переболевших COVID-19 отмечается высокий уровень кровоточивости дёсен. Измерения РВІ индекса показали, что уровень кровоточивости в постковидный период у 6-ти летних детей у переболевших COVID-19 превосходил аналогичный показатель группы контроля на 101,61% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 7 лет – на 126,42% ($P \leq 0,001$); в возрастной группе 8 лет – 91,58% ($P \leq 0,001$); 9 лет – 106,45% ($P \leq 0,001$); 10 лет – 110,89% ($P \leq 0,001$); 11 лет – 106,19% ($P \leq 0,001$) и 12 лет – 108,26% ($P \leq 0,001$); в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период тяжесть кровоточивости десен превышала не болевших на 106,12% ($P \leq 0,001$) (Таблица 2.1.5, Рисунок 2.1.2).

Десневой индекс кровотоечения (GBI), разработанный Ainamo and Bay в 1976 году, представляет собой инструмент для оценки наличия или отсутствия кровотоечения при мягком зондировании десневых тканей.

Благодаря простоте интерпретации, изучение этого индекса крайне важно в эпидемиологических и клинических исследованиях. Он позволяет объективно оценить степень кровоточивости и диагностировать воспаление на ранних стадиях. Особенность показателя GBI заключается в том, что кровоточивость десневой борозды обнаруживается до появления видимых изменений, включающих трансформацию цвета, структуры или формы десневой ткани. Помимо этого, индекс GBI отличается высокой степенью

согласованности в оценках, проводимых различными исследователями, что минимизирует вероятность расхождений [43,57].

Всё вышеизложенное определило необходимость исследования GVI индекса для оценки протяжённости кровоточивости дёсен. Такое исследование даст сравнительную характеристику распространённости гингивита у переболевших COVID-19 и здоровых детей младшей возрастной группы школьников, будет способствовать повышению эффективности скрининга патологии пародонта после перенесённого заболевания и даст материал для дизайна профилактических программ, направленных на снижение риска развития патологии пародонта в постковидный период.

Сравнительный анализ кровоточивости дёсен в зависимости от наличия или отсутствия COVID-19 в анамнезе представлен в таблице 2.1.6.

Таблица 2.1.6

Распространённость различной протяжённости гингивита и среднее число зубов с кровоточивостью в постковидный у детей младшего школьного возраста г. Ташкента

Возраст (лет)	Соматический статус	Распространённость (%) гингивита			Среднее число зубов с кровоточивостью
		Локализованный			
		>10%	>10% <30%	>30,04	
6 лет	Постковидный период	24,62	13,85	9,23	5,62±0,23
	Не болевшие	5,63	4,23	1,41	1,3±0,06
$\chi^2; p$		14,752 <0,001	3,904 <0,049	4,253 <0,040	<0,001
7 лет	Постковидный период	28,457	15,87	12,70	7,31±0,36
	Не болевшие	8,70	1,44	1,44	1,54±0,22
$\chi^2; p$		8,745 <0,004	8,969 <0,003	6,559 <0,011	<0,001
8 лет	Постковидный период	18,64	33,89	23,73	8,25±0,41
	Не болевшие	6,06	9,09	1,52	2,02±0,15
$\chi^2; p$		4,671 <0,031	11,638 <0,001	13,380 <0,001	<0,001

9 лет	Постковидный период	20,97	22,58	25,81	8,84±0,31
	Не болевшие	7,69	7,69	3,08	2,32±0,11
$\chi^2; p$		4,595 <0,033	5,529 <0,019	13,477 <0,001	<0,01
10 лет	Постковидный период	25,86	25,86	34,48	9,51±0,37
	Не болевшие	8,20	8,20	8,20	2,65±0,12
$\chi^2; p$		10,007 <0,934	19,204 <0,001	12,379 <0,001	<0,01
11 лет	Постковидный период	30,65	19,35	41,94	9,92±0,41
	Не болевшие	9,09	7,58	12,12	3,01±0,13
$\chi^2; p$		13,122 <0,001	3,851 <0,05	14,508 <0,001	<0,01
12 лет	Постковидный период	17,54	26,32	50,88	10,12±0,47
	Не болевшие	6,67	6,67	16,67	3,55±0,16
$\chi^2; p$		3,283 >0,070	8,297 <0,004	15,395 <0,001	<0,01
Всего	Постковидный период	21,60	24,65	27,93	8,65±0,40
	Не болевшие	7,64	6,55	6,11	2,67±0,12
$\chi^2; p$		34,934 <0,001	58,307 <0,001	75,802 <0,001	<0,001

Средний показатель количества зубов с кровоточивостью у младших школьников, перенёсших COVID-19, составил 8,65±0,40, что существенно больше, чем у детей, не заражённых вирусом, где этот показатель равнялся 2,67±0,12 ($P \leq 0,001$). В каждой возрастной группе наблюдались значительные различия в частоте кровоточивости десен. В каждой из возрастных категорий число зубов с кровоточивостью десен было выше у детей, перенёсших COVID-19.

В возрасте 6 лет, постковидные дети имели в среднем 5,62±0,23 зуба с кровоточивостью, против 1,31±0,06 у здоровых детей ($P \leq 0,001$).

Кроме того, сравнительный анализ распространённости гингивита среди младших школьников в Ташкенте показал, что гингивит встречается у 74,18%

детей, переболевших COVID-19, и лишь у 20,30% здоровых детей. Эта тенденция сохранялась во всех возрастных группах.

Эти данные иллюстрируют значительное повышение частоты гингивита и кровоточивости десен у детей младшего школьного возраста после перенесённой инфекции COVID-19 по сравнению с теми, кто не болел. При анализе распространённости различной протяжённости гингивального кровотечения установлено, что в целом у всего осмотренного контингента локализованный гингивит с поражением $\geq 10\%$ обнаружен у 21,60% переболевших COVID-19 детей против 7,64% такого поражения у неболевших ($\chi^2=34,934$; $P \leq 0,001$); 24,65% осмотренных против 6,55% ($\chi^2=58,307$; $P \leq 0,001$) имели локализованный гингивит с поражением $\geq 10\%$ - $30\% \leq$ и 27,93% против 6,11% – генерализованный гингивит с поражением $\geq 30\%$.

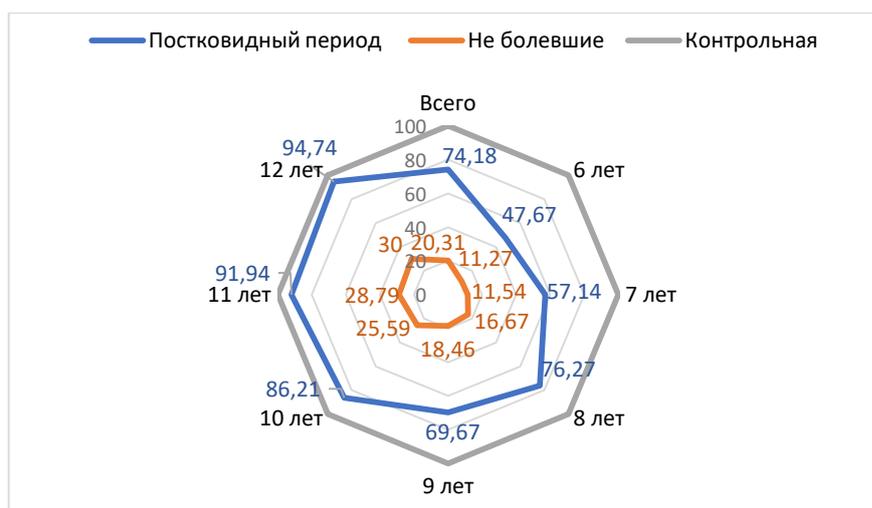


Рисунок 2.1.3. Сравнительные данные распространённости гингивального кровотечения (в %) у детей дошкольного возраста переболевших COVID-19 и не болевших.

Как и в случае среднего количества зубов с кровоточивостью дёсен, возраст влиял на распространённость гингивита. При этом число поражённых гингивитом зубов прогрессивно увеличивается с возрастом осмотренных. Во все возрастные периоды распространённость гингивита была выше у переболевших COVID-19 детей, при этом эта разница статистически значима.

Так, распространённость локализованного гингивита с поражением $\geq 10\%$; в возрастной период 6 лет составила 24,62% против 5,63% ($\chi^2=14,752$;

$P \leq 0,001$); у 7-ми летних эта разница составила уже 28,57% против 8,70% ($\chi^2=8,745$; $P \leq 0,004$); у 8-ми летних соответственно 18,64% против 6,06% ($\chi^2=4,671$; $P \leq 0,031$); у 9-ти летних – 20,97% против 7,69% ($\chi^2=4,595$; $P \leq 0,033$); в возрастном периоде 10 лет – 25,86% против 8,20% ($\chi^2=10,007$; $P \leq 0,01$); 11 лет – 30,65% против 9,09% ($\chi^2=13,122$; $P \leq 0,01$) и в 12 летнем возрасте 17,64% против 6,67% ($\chi^2=3,283$; $P \leq 0,07$).

Локализованный гингивит с поражением $\geq 10\%$ - $30\% \leq$ в возрастной группе 6 лет зарегистрирован у 13,85% против 4,23% ($\chi^2=3,904$; $P \leq 0,049$); у 7-ми летних эта разница равна уже 15,87% против 1,44% ($\chi^2=8,969$; $P \leq 0,003$); у 8-ми летних обследованных соответственно 33,89% против 9,09% ($\chi^2=11,638$; $P \leq 0,001$); у 9-ти летних – 22,58% против 7,69% ($\chi^2=5,529$; $P \leq 0,019$); в возрастном периоде 10 лет – 25,86% против 8,20% ($\chi^2=10,007$; $P \leq 0,01$); 11 лет – 19,35% против 7,58% ($\chi^2=3,851$; $P \leq 0,05$) и в 12 летнем возрасте – 26,32% против 6,67% ($\chi^2=8,297$; $P \leq 0,001$).

Аналогичная динамика генерализованного гингивита с поражением $\geq 30\%$ составила для 6 летней возрастной группы 9,23% против 1,41% ($\chi^2=4,253$; $P \leq 0,04$); у 7-ми летних – 12,70% против 1,44% ($\chi^2=6,559$; $P \leq 0,011$); у 8-ми летних обследованных соответственно 23,73% против 1,52% ($\chi^2=13,380$; $P \leq 0,001$); у 9-ти летних – 25,81% против 3,08% ($\chi^2=13,447$; $P \leq 0,001$); в возрастной группе 10 лет – 34,48% против 8,20% ($\chi^2=12,379$; $P \leq 0,001$); 11 лет – 41,94% против 12,12% ($\chi^2=14,508$; $P \leq 0,001$) и в 12 летнем возрасте – 50,88% против 16,67% ($\chi^2=15,395$; $P \leq 0,001$).

Результаты оценки ассоциаций между перенесённым Ковид-19 в анамнезе и показателями состояния полости рта, связанными с гингивитом, выявили выраженную зависимость распространённости гингивита от перенесённой коронавирусной инфекции. Достоверно более высокая распространённость гингивита и гингивального кровотечения может быть основанием для включения COVID-19 в список факторов риска развития гингивита у детей младшего школьного возраста.

2.2. Факторы риска, ассоциированные с развитием гингивита у детей младшего школьного возраста, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию

Пародонтопатогенные микроорганизмы играют ключевую роль в возникновении воспаления в тканях пародонта. Однако наличие инфекционного агента само по себе не объясняет тяжесть течения заболевания [37]. В условиях клинически здорового пародонта бактериальная инвазия практически не фиксируется. Это связано с тем, что пародонтальный комплекс сохраняет свою целостность благодаря ряду физиологических процессов, которые обеспечивают стабильность гомеостаза и эффективно препятствуют проникновению патогенных бактерий [62].

Развитие патологии пародонта у ряда пациентов остаётся высоковероятным, и это связано с уникальным сочетанием внутренних и внешних факторов риска, которые отличаются своей индивидуальной спецификой. Эти факторы могут оказывать различное влияние: у одного человека они способны значительно увеличить вероятность заболевания, а у другого – почти не проявляться. Важно отметить, что наличие фактора риска не всегда означает его непосредственную связь с развитием патологии.

Современные подходы в пародонтологии уделяют особое внимание изучению индивидуальных факторов, связанных с организмом пациента, подчёркивая их роль в усилении системных состояний, влияющих на тяжесть пародонтальных заболеваний [73]. Идентификация и анализ таких факторов, а также их грамотное управление, играют ключевую роль в профилактике или уменьшении тяжести уже имеющихся заболеваний пародонта. Под риском понимается вероятность возникновения патологии в установленный временной промежуток. Комплексное изучение факторов риска позволяет не только прогнозировать развитие заболевания, но и выделять группы пациентов, находящихся в зоне повышенной вероятности его возникновения [48]. Одним из новых системных факторов риска для патологии пародонта

является COVID-19, который ещё не был известен как фактор, влияющий на развитие заболеваний пародонта.

Для построения прогностической модели были выбраны шесть ключевых признаков и симптомов, обладающих высокой значимостью, согласно результатам многомерного статистического анализа, представленным в Таблице 3.2.1. Эти данные прошли проверку на достоверность, что позволило выделить наиболее значимые факторы, оказывающие влияние на развитие заболевания (Таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1

Оценка степени значимости показателей и симптомов, ассоциированных с развитием гингивита, у детей младшего школьного возраста в постковидный период

Показатель	χ^2 Пирсона	Достоверность
1. Тяжесть перенесенного COVID 19	257,661	P<0,001
2. Хроническая соматическая патология	41,335	P <,001
3. Наличие показателей системного воспаления в крови	26,930	P <0,001
4. Соблюдение гигиены полости рта	19,942	P <0,001
5. Наличие патологии полости рта	16, 936	P <0,001
6. Наличие вредных привычек	12,427	P <0,001

Таблица 2.2.2

Показатели, симптомы и их градации, включённые в уравнение множественной регрессии

	Показатели:	Градации признаков
1.	<u>Тяжесть перенесённого COVID 19</u> - лёгкое течение - течение средней тяжести - тяжёлое течение	1 2 3
2.	<u>Соматическая патология:</u> Отсутствует 1. Хроническое соматическое заболевание (бронхит, пиелонефрит, ревматизм, гастроэнтерит и т.д.)	0 1

	2. Хронические соматические заболевания	2
	3. СД в сочетании с хронической соматической патологией	3
3.	<u>Уровень показателей системного воспаления в крови</u> - нормальная концентрация С-реактивного белка, фибриногена, провоспалительных цитокинов N - увеличение концентрации маркеров воспаления >30,0% 60,0% - увеличение концентрации маркеров воспаления >60,0% 90,0% - увеличение концентрации маркеров воспаления >90,0%	0 1 2 3
4.	<u>Соблюдение гигиены полости рта:</u> - чистка зубов 2 раза в день - чистка зубов 1 раз в день - чистка зубов нерегулярная - не чистит зубы	0 1 2 3
5.	<u>Результаты стоматологического осмотра полости рта:</u> Норма Наличие одного из показателей: - низкая гигиена полости рта - скученность зубов, аномалии прикуса, высокая активность кариеса - сочетание 2 показателей - сочетание 3-х показателей	0 1 2 3
6.	<u>Вредные привычки</u> Отсутствие вредных привычек Наличие одной из вредных привычек: - ротовое дыхание, кусание ногтевых пластинок, скрежетание зубами, сосание пальцев, привычка брать посторонние предметы в рот - сочетание 2 вредных привычек - сочетание 3 вредных привычек	0 1 2 3

В результате проведённого анализа было получено уравнение логистической регрессии, которое помогает прогнозировать вероятность возникновения генерализованного гингивита у детей младшего школьного возраста. Для построения модели было выбрано шесть ключевых факторов, оказывающих влияние на развитие заболевания:

$$Y = -1,22 + 0,305X_1 + 0,271X_2 + 0,224X_3 + 0,156X_4 + 0,129X_5 + 0,116X_6.$$

На основании проведенного анализа можно сделать следующие выводы:

Тяжесть перенесённого COVID-19: при увеличении степени тяжести заболевания на одну единицу, распространённость гингивита возрастает в среднем на 0,305 единицы.

Хронические соматические заболевания: с увеличением количества хронических заболеваний на одну единицу вероятность развития гингивита возрастает на 0,271 единицы в среднем.

Системное воспаление: усиление процессов системного воспаления на одну единицу ведёт к повышению гингивита в среднем на 0,224 единицы.

Гигиена полости рта: недостаточное соблюдение гигиены полости рта на одну единицу повышает уровень гингивита в среднем на 0,156 единицы.

Патологии прикуса и кариес: плохая гигиена полости рта может привести к проблемам с прикусом, а также к аномалиям и повышенной активности кариеса (фактор X5). Увеличение этого фактора на одну единицу связано с ростом гингивита в среднем на 0,129 единицы.

Вредные привычки: изменение в частоте или типе вредных привычек (фактор X6) способствует увеличению вероятности возникновения гингивита. Каждый шаг в сторону повышения этого показателя ассоциируется с увеличением вероятности заболевания на 0,116.

Статистический анализ подтвердил достоверность полученных результатов: модель объясняет 92,04% общей изменчивости показателя гингивита, что свидетельствует о высокой значимости влияния перечисленных факторов.

Таким образом, результаты исследования показывают, что тяжесть перенесённого COVID-19, наличие хронических заболеваний, системное воспаление, плохая гигиена полости рта, проблемы с прикусом и вредные привычки значительно увеличивают вероятность возникновения гингивита у детей.

На основе уравнения множественной регрессии была создана специализированная программа для оценки персонализированного риска воспалений пародонта у детей, перенесших COVID-19. Программа под названием «Индивидуальная оценка риска воспалительных заболеваний пародонта в постковидный период у детей младшего школьного возраста» позволяет рассчитывать вероятность возникновения и степень тяжести заболеваний пародонта, опираясь на конкретные данные каждого пациента. Полученные результаты позволяют разрабатывать индивидуализированные терапевтические и профилактические стратегии, ориентированные на лечение и предотвращение заболеваний пародонта у детей в постковидный период. Этот подход помогает учитывать особенности каждого пациента, что способствует более эффективной настройке лечения в зависимости от личных факторов риска.

Разработанная модель оценки вероятности развития и степени тяжести гингивита у школьников в постковидный период служит важным инструментом для прогнозирования воспалительных заболеваний пародонта. Это позволяет врачам своевременно диагностировать проблему и более точно планировать терапевтические мероприятия.

Пример 1 расчёта вероятности гингивита у 8-летнего ребёнка после перенесённого COVID-19.

У ребёнка 8 лет, перенёвшего COVID-19 средней тяжести ($X_1=2$), с хроническим бронхитом ($X_2=2$), высоким уровнем С-реактивного белка в крови ($X_3=2$), чистящий зубы дважды в день, включая вечернюю чистку ($X_4=0$), без аномалий зубов и кариеса ($X_5=0$), с вредными привычками (кусание ногтей, сосание пальцев) ($X_6=2$), после ввода этих характеристик в разработанную модель, прогнозируемый результат будет следующим: $Y = -1,22 + 0,305 X_2 + 0,271X_2 + 0,224X_2 + 0,156X_0 + 0,129X_0 + 0,116X_2$

Получаем $Y=0,712$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-Y}}$$

Рассчитанный уровень риска ($P=0,67$) указывает на среднюю вероятность развития гингивита у данного ребёнка. При проведении клинического обследования был выявлен гингивит с кровоточивостью десен, затрагивающий около 30% их поверхности. Эти данные совпали с прогнозом модели, что подтверждает её точность и прогностическую ценность.

Пример 2 применения модели для прогноза риска развития гингивита.

Рассмотрим пациента, 10 лет, который перенёс тяжёлое течение COVID-19 ($X_1=3$), страдает от пиелонефрита и диабета ($X_2=3$), имеет высокий уровень С-реактивного белка и фибриногена в крови ($X_3=2$), чистит зубы всего один раз в день ($X_4=2$); не имеет патологий в полости рта ($X_5=0$); но страдает от ротового дыхания и имеет привычку брать в рот предметы ($X_6=2$). Эти показатели будут занесены в модель, позволяющую вычислить вероятность развития гингивита и оценить тяжесть воспаления в зависимости от различных факторов.

После внесения полученных данных в разработанную модель $Y = -1,22 + 0,305X_3 + 0,271X_3 + 0,224X_2 + 0,156X_2 + 0,129X_0 + 0,116X_2$

Получаем $Y=1,5$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Вычисленное значение Y составило 1,5, что указывает на высокий риск возникновения гингивита в постковидный период.

По результатам применения модели получено значение вероятности (P) 0,82, что подтверждает высокий риск развития заболевания. Во время клинического обследования у ребёнка был диагностирован гингивит с выраженной кровоточивостью десен, затрагивающей более 30% поверхности, что совпало с прогнозируемыми результатами, подтверждая точность модели и её прогностическую ценность.

Для оценки эффективности модели в диагностике было проведено тестирование на выборке из 122 детей, перенесших COVID-19 в течение

последних трёх месяцев. Результаты, отражающие точность прогнозирования на основе многомерной модели, представлены в Таблице 3.2.3.

Таблица 2.2.3.

**Диагностическая точность модели риска развития и тяжести
клинического течения гингивита у детей школьного возраста в
постковидный период**

Окончательный диагноз	Не подтверждённый диагноз	Подтверждённый диагноз	Всего
Генерализованный гингивит	4	58	62
Отсутствие гингивита	3	57	60
Итого	7	115	122
Чувствительность метода	93,55%		
Специфичность	95,00%		
Общая точность	94,26%		

На основе данных из Таблицы 3.2.3 можно отметить, что из 62 детей, для которых была предсказана вероятность развития генерализованного воспаления пародонта, у 58 был подтверждён диагноз, что свидетельствует о чувствительности метода на уровне 93,55%. Для 60 детей, у которых не было выявлено воспаления, диагноз оказался правильным в 57 случаях, что даёт специфичность 95,00%. Таким образом, у 115 из 122 обследованных детей прогноз совпал с результатами клинического осмотра, в то время как у 7 наблюдалась расхожесть данных. Общая точность прогноза составила 94,26%.

2.3. Детоксикационная активность альбумина и эндогенная интоксикация смешанной слюны в постковидный период у детей младшего школьного возраста, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию

Перенесённый COVID-19 является важным механизмом обратной связи, действующим на человека и оказывающим отрицательное влияние на все звенья гомеостаза организма, формируя неблагоприятный токсический фон, следствием чего является ухудшение системного здоровья [59]. Характерной

особенностью имеющегося и перенесённого COVID-19 у детей является увеличение тяжести и распространённости стоматологической патологии, в том числе воспалительной патологии пародонта [7].

Функционирование полости рта при заражении вирусом SARS-CoV-2, как во время первичной инфекции, так и через вещества, выделяемые слюнными железами из крови в слюну во время и после COVID-19, пока исследовано недостаточно. Это направление важно как для теоретических знаний, так и для практического применения. Метаболические показатели слюны, отражающие общие и локальные процессы в организме детей после перенесённого COVID-19, ещё не полностью изучены. Анализ комплексных метаболических показателей слюны, отражающих состояние организма в ответ на внутренние и локальные воздействия, может способствовать повышению эффективности стоматологической помощи детям, перенёвшим COVID-19 при заболеваниях тканей полости рта. Альбумин – это основной белок сыворотки крови, осуществляющий транспорт жизненно важных веществ, включая анионы, катионы, красители, ферменты, билирубин, жирные кислоты, металлы, ионы, гормоны и экзогенные препараты [78]. Альбумин слюны представляет собой ультрафильтрат сыворотки крови в ротовую жидкость. Содержание альбумина слюны является маркером тяжести воспалительного процесса [55].

Что определило необходимость сравнительной оценки детоксикационной активности альбумина и эндогенной интоксикации смешанной слюны в постковидный период у детей младшего школьного возраста с различной тяжестью гингивита.

Результаты обследования показали достоверное увеличение ($P \leq 0,05$) уровня альбумина слюны у всех детей с гингивитом относительно контроля (здоровый пародонт) (Таблица 3.3.1 и Рисунок 3.3.1). Общая концентрация альбумина (ОКА) в слюне у здоровых детей (группа контроля) составила $332,44 \pm 16,21$ мкг/мл против $460,21 \pm 20,02$ мкг/мл ($P \leq 0,001$) у детей с гингивитом, не болевших COVID-19 и $670,21 \pm 30,85$ мкг/мл ($P \leq 0,001$) у детей

в постковидном периоде (Таблица 3.3.1, Рисунок 3.3.1). У детей с гингивитом обнаружено достоверное снижение эффективной концентрации (ЭКА) и сорбционной способности альбумина (ССА), достоверно более значимое у переболевших COVID-19. Так, у детей с гингивитом, не болевших COVID-19 ЭКА была снижена на 14,89% ($P \leq 0,05$); а у переболевших COVID-19, ещё более значительно – на 27,06% ($P \leq 0,05$); соответствующее снижение ССА составило 39,39% ($P \leq 0,001$) и 69,95% ($P \leq 0,001$) (Таблица 3.3.1 и Рисунок 3.3.1).

Таблица 2.3.1

Сравнительные данные показателей эндогенной интоксикации в смешанной слюне детей с гингивитом в постковидный период ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (контроль)	Дети с гингивитом:	
		Не болевшие COVID-19	В постковидном периоде
МСМ у.е. 254	0,232±0,01	0,270±0,01*	0,460±0,02*, [∇]
МСМ 280 у.е.	0,271±0,01	0,330±0,014*	0,430±0,02*, [∇]
ОКА мкг/мл	332,44±16,21	460,21±20,02*	670,21±30,85*, [∇]
ЭКА мкг/мл	302,21±15,32	257,21±2,61*	190,20±8,65*, [∇]
ССА, %	90,91±3,65	55,10±2,33*	27,32±1,22*, [∇]
ИТ	0,105±0,01	0,81±0,50*	3,60±0,17*, [∇]
КИ ₁	7,43±0,34	10,02±0,48*	27,08±1,19*, [∇]
КИ ₂	8,78±0,41	12,44±0,60*	23,02±1,12*, [∇]

• - $P < 0,05$ по отношению к контролю

∇ - $P < 0,05$ по отношению к не болевшим

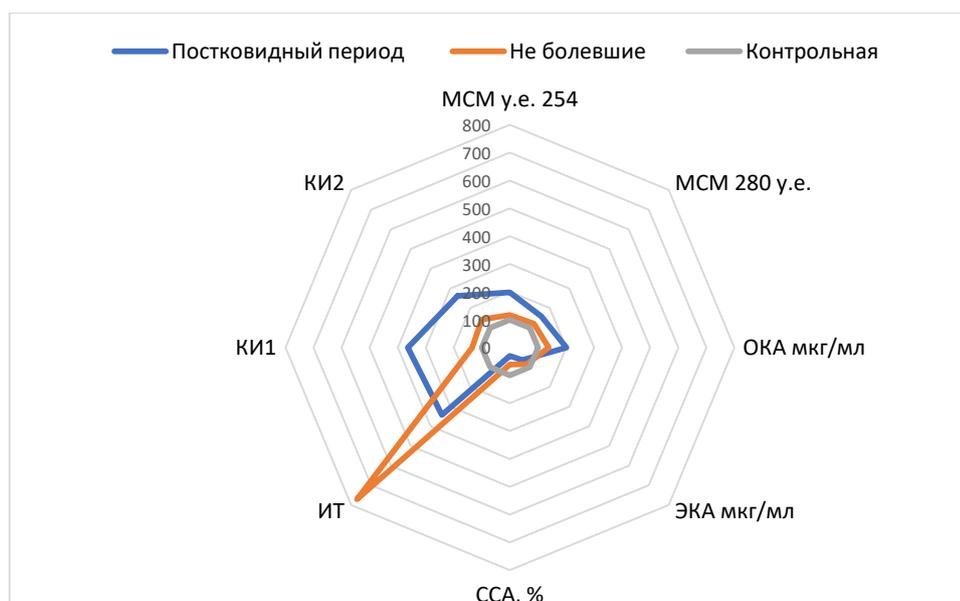


Рис. 2.3.1. Показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны в постковидный период у детей с гингивитом (в % по отношению к контролю)

Снижение функциональной активности альбумина, его сорбционной и детоксикационной способности отражает степень эндотоксикоза, являющегося патогенетическим механизмом системной и локальной эндогенной интоксикации при патологии различного генеза, в том числе и заболеваний пародонта. Необходимо отметить зарегистрированную ассоциацию тяжести гингивального воспаления и снижения функциональной активности альбумина, достоверно более выраженную у детей в постковидном периоде (Таблица 2.3.2, Рисунок 2.3.2).

При длительности гингивального воспаления менее 10,0% ОКА увеличилась у здоровых детей на 14,97%, а у перенёсших COVID-19 – на 40,27% ($P \leq 0,001$). При длительности воспаления от 10,0% до 30,0% увеличение составило 39,97% и 99,20% соответственно, а при длительности более 30,0% – 38,77% и 135,23%. Аналогичная динамика наблюдалась и в снижении ЭКА: 2,18% и 23,88%; 11,88% – 26,36%; и 28,85% – 49,71%; снижения ССА – 24,84% – 60,53%; 37,75% – 68,89% и 41,54% – 78,63% (Таблица 2.3.2 и Рис. 2.3.2).

Таблица 2.3.2

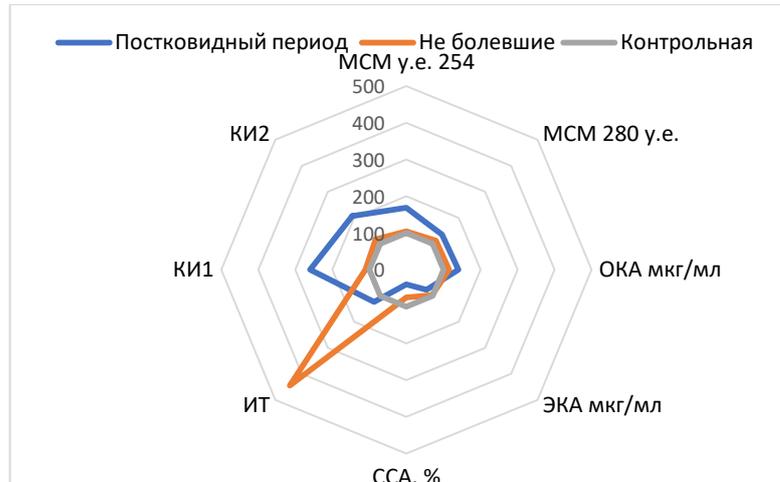
**Сравнительные данные показателей эндогенной интоксикации в
смешанной слюне детей с гингивитом различной тяжести в
постковидный период (M±m)**

Показатели	Здоровые	Дети с гингивитом, % кровоточивости					
		10%		10%>	<30%	>30%	
		Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19	Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19	Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19
МСМ у.е. 254	0,232±0,01	0,242±0,01*	0,392±0,015 [∇]	0,263±0,01*	0,452±0,02 [∇]	0,277±0,01*	0,526±0,02 [∇]
МСМ 280 у.е.	0,271±0,01	0,303±0,01*	0,368±0,018 [∇]	0,324±0,01*	0,428±0,01 [∇]	0,351±0,01*	0,425±0,02 [∇]
ОКА мкг/мл	332,44±16,21	382,21±17,32*	466,32±1,32 [∇]	465,32±20,02*	662,21±2,00 [∇]	461,32±20,55*	782,0±3,11 [∇]
ЭКА мкг/мл	302,21±15,32	295,62±13,31*	203,22±8,63 [∇]	263,31±12,31*	192,32±9,35 [∇]	245,21±11,26*	152,00±7,25 [∇]
ССА, %	90,91±3,65	68,33±2,65*	35,88±1,62 [∇]	56,59±2,65*	29,00±1,23 [∇]	53,15±2,03*	19,43±0,88 [∇]
ИТ	0,105±0,01	0,46±0,02*	1,30±0,05 [∇]	0,77±0,03*	2,45±0,11 [∇]	0,88±0,04*	4,15±0,20 [∇]
КИ ₁	7,43±0,34	8,19±2,34*	19,31±0,81 [∇]	9,99±0,44*	23,54±1,03 [∇]	11,29±0,52*	34,60±1,62 [∇]
КИ ₂	8,78±0,41	10,27±4,25*	18,12±0,92 [∇]	12,32±0,61*	22,92±0,95 [∇]	14,58±0,65*	27,95±1,33 [∇]

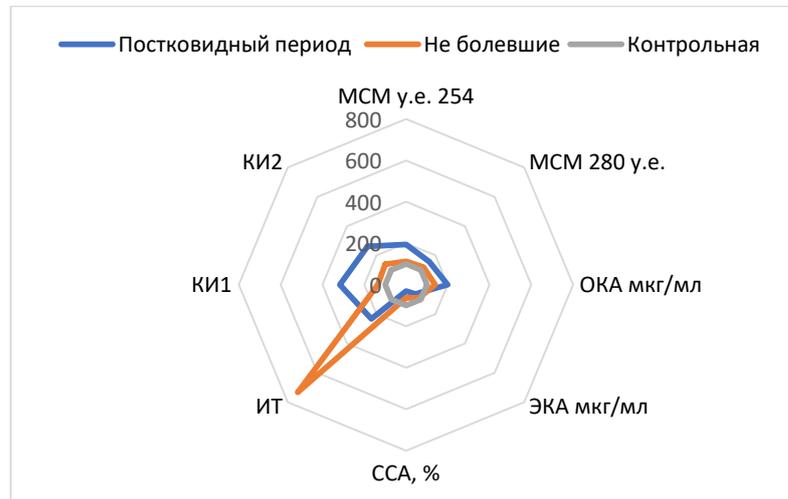
Примечание:

- - P<0,05 по отношению к здоровому пародонту;
- ∇ - P<0,05 по отношению к не болевшим COVID-19

Распространённость гингивита <10%



Распространённость гингивита >10%-30%<



Распространённость гингивита >30%

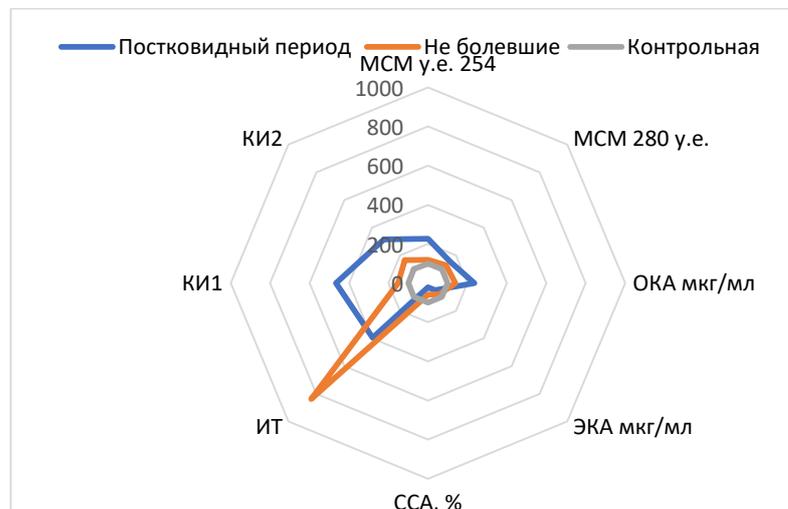


Рис. 2.3.2. Показатели эндогенной интоксикации в смешанной слюне детей с гингивитом различной тяжести в постковидный период

в % по отношению к контролю)

Объективным показателем тяжести эндогенной интоксикации является концентрация молекул средней массы (МСМ) в биологических жидкостях организма. Постковидный период у детей школьного возраста ассоциирован с катаболическими процессами и нарастанием гингивального воспаления, о чем свидетельствует рост концентрации молекул средней массы (МСМ) в смешанной слюне. При этом у детей с гингивитом, не болевших COVID-19 уровни МСМ₂₅₄ были увеличены относительно контроля на 16,35% ($P \leq 0,05$); а МСМ₂₈₀ – на 21,77% ($P \leq 0,05$); аналогичная динамика у детей в постковидном периоде составила 98,28% ($P \leq 0,001$) и 58,67% ($P \leq 0,001$). На фоне высоких концентраций маркеров эндотоксикоза отмечено увеличение индексов токсичности. Наиболее значительно возростала величина индекса токсичности (ИТ) увеличившаяся более чем в 700 раз у детей с гингивитом, не болевших COVID-19 и более чем в 3400 раз у переболевших COVID-19. Соответственно возрастали и коэффициенты интоксикации КИ. Так, КИ₁ детей с гингивитом, не болевших COVID-19 превышал значение контроля на 34,86% ($P \leq 0,01$); а у болевших – на 263,47% ($P \leq 0,001$); соответствующая динамика КИ₂ составила 41,69% ($P \leq 0,01$) и 162,87% ($P \leq 0,001$).

Установлено влияние тяжести и протяжённости гингивального воспаления на степень эндогенной интоксикации смешанной слюны. Так, при протяжённости гингивального воспаления менее 10,0% уровни МСМ₂₅₄ были увеличены относительно контроля у неболевших детей на 4,31% ($P \leq 0,05$) против 68,27% ($P \leq 0,001$) в постковидном периоде; при протяжённости гингивального воспаления более 10,0% и менее 30,00% наблюдаются значения 13,36% и 94,83%. Если же протяжённость воспаления превышает 30,0%, то соответствующие показатели составляют 19,40% и 126,72%. Динамика МСМ₂₈₀ в этом случае равна 11,81% и 35,80%; 19,56% и 57,93%; 29,52% по сравнению с 56,83% (см. Таблица 2.3.2 и Рис. 2.3.2).

Необходимо отметить увеличение изученных показателей с нарастанием протяжённости гингивального воспаления и отрицательное влияние

перенесённого COVID-19 на детоксикационную и сорбционную активность альбумина.

Несмотря на легкость клинического течения COVID-19 у детей, после клинического выздоровления в течение длительного времени у них могут наблюдаться стойкие симптомы патологии различной тяжести, ассоциированной с патологией пародонта.

Гингивит, характеризуется воспалением дёсен без потери костной ткани и клинического прикрепления. Гингивит является мультифакторной патологией и наиболее частым заболеванием полости рта у детей и подростков. Причины и риски патологии широко варьируют от местных до системных. Важнейшим местным предрасполагающим фактором является низкая гигиена полости рта, приводящая к кумуляции зубного налёта и остатков пищи в полости рта, разрастанию зубной бляшки и воспалению. Нелеченый гингивит прогрессирует в пародонтит, приводящий к разрушению опорных структур зуба.

Рутинные методы диагностики, такие как индексная оценка уровня гингивального воспаления, гигиены полости рта, уровня кровоточивости, зондирования глубины пародонтального кармана не всегда способны адекватно оценить клиническую активность заболевания [56]. Диагностические показатели должны быть специфичны и чувствительны. Белки смешанной слюны являются ценными диагностическими маркерами состояния здоровья. Неинвазивное исследование слюны имеет значительные преимущества перед анализами крови. Уровни белка и альбумины слюны считаются диагностическими показателями патологии пародонта [48].

Увеличение концентрации белка в смешанной слюне авторы связывают с различными факторами и механизмами. Считается, что при патологии полости рта снижение скорости слюноотделения приводит к повышению концентрации секрета слюнных желёз, повышенной вязкости и увеличению уровня белка в цельной слюне. При этом увеличение альбумина обусловлено повышением суммарной концентрации белка слюны.

При оценке механизмов патогенеза гиперальбуминерии в смешанной слюне высказано предположение, что пародонтопатогенные бактерии, обладая протеолитическими свойствами, вызывают повышение уровня альбумина слюны за счёт обильного образования и экссудации десневой жидкости, содержащей белки при развитии воспалительного процесса в пародонте [80]. Новиков А.А. при изучении гомеостаза полости рта рассматривает повышение количества белков при адентии как компенсаторную реакцию, направленную на связывание эндогенных и экзогенных лигандов при развитии патологии полости рта.

Полученные нами данные доказывают, что перенесённый COVID-19 отрицательно влияет на уровень альбумина смешанной слюны и его детоксикационную и сорбционную способность, что выражается в увеличении концентрации продуктов деградации белка (МСМ245 и МСМ280), увеличении концентрации общего альбумина, снижении его защитных функций и увеличении токсичности слюны. Показано, что даже при локализованном гингивите (протяженность кровоточивости менее 10,0%) показатели эндотоксикоза слюны детей в постковидном периоде достоверно ($P \leq 0,05$) превосходят таковые у неболевших детей. Увеличение тяжести эндотоксикоза слюны ассоциировано с нарастанием протяжённости гингивальной кровоточивости, что отражает участие продуктов деградации белка и альбумина в патогенезе развития деструктивных процессов в пародонте. Данный факт явился подтверждением, того, что количественные и качественные нарушения альбумина слюны после перенесённого COVID-19 у детей связаны с прогрессированием патологии пародонта, что определяет важность терапии пародонта в этот период.

Полученные нами данные совпадают с результатами других исследований, доказавших ассоциацию концентрации альбумина слюны с тяжестью патологии пародонта. Wakde et al установил увеличение концентрации альбумина с 0,86 г/мл при здоровом гингивите до 1,19 г/мл и 1,59 г/мл соответственно при пародонтите различной тяжести и обнаружил

повышение концентрации белка слюны с 0,72 г/мл при здоровом пародонте и до 1,05 г/мл и 1,16 г/мл соответственно при гингивите и пародонтите.

Таким образом, увеличение концентрации альбумина и продуктов деградации белка в слюне у детей в постковидный период, снижение сорбционной способности альбумина и нарастание индексов токсичности по сравнению с заболевшими детьми может служить диагностическим критерием оценки патологии пародонта в постковидный период. Увеличение концентрации альбумина, снижение его сорбционной способности и детоксикационной активности могут помочь в установлении объёма и направленности лечебных мероприятий при планировании терапии пародонта у детей в постковидный период.

2.4. Цитокиновый профиль смешанной слюны как показатель тяжести гингивального воспаления у детей, перенёсших COVID-19

Несмотря на то, что COVID-19 у детей и подростков протекает не так тяжело, как у взрослых, перенесённая инфекция SARS-CoV-2 может стать причиной многих вторичных заболеваний, широко варьирующих от лёгких до тяжёлых и способных эволюционировать в хроническую форму. Тяжесть отдалённых последствий инфекции SARS-CoV-2 не зависит от тяжести перенесённого заболевания.

Дети с инфекцией SARS-CoV-2 имеют более высокую распространённость и тяжесть заболеваний пародонта, чем не болевшие COVID-19. Важным фактором, инициирующим развитие заболеваний пародонта у детей, является снижение иммунного реагирования организма хозяина [31]. Нарушения иммунной системы у больных COVID-19 обусловлены дисбалансом субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, снижением Т-клеточного иммунитета, нарушением пролиферации Т-клеток, снижением фагоцитоза нейтрофилов и хемотаксиса, а также снижением специфического ответа антител во время иммунизации и увеличением продукции воспалительных медиаторов [56].

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 бета (ИЛ-1 β), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), высвобождаются в ответ на эти воспалительные и инфекционные стимулы [42]. В литературе отсутствуют сведения об уровнях цитокинов в слюне у детей, перенёсших COVID-19. Эта оценка важна, так как поражение пародонта частая патология при инфекциях SARS-CoV-2, а определение уровней и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов может указывать на наличие патологии пародонта, тяжесть воспалительного процесса и иммунологический статус полости рта [20].

Результаты исследования показали, что концентрация анализируемых цитокинов в смешанной слюне положительно коррелировала с протяжённостью гингивита (Таблица 3.4.1). При этом необходимо отметить различную направленность этих сдвигов. Так, при гингивите у детей, не болевших COVID-19 в смешанной слюне ротовой жидкости концентрации изучаемых про- и противовоспалительных цитокинов были повышены ИЛ-1 β на 95,67%; ИЛ-6 на 99,15%; TNF- α на 67,15%; ИЛ-4 на 41,67% и ИЛ-10 на 25,56%. Таким образом, при развитии гингивита без сопутствующего COVID-19 увеличению воспалительной продукции провоспалительных цитокинов противодействует увеличению продукции противовоспалительных медиаторов, в значительной степени препятствующих повреждению мягких и твёрдых опорных структур зубов. Здоровье дёсен при развитии неотягощённого COVID-19 гингивита можно охарактеризовать как состояние, характеризующееся увеличением концентрации цитокинов с провоспалительными свойствами, контролируемых противовоспалительными медиаторами, высвобождаемыми для купирования обострения воспаления (Таблица 3.4.1, Рисунок 3.4.1).

Развитие гингивита у детей, переболевших COVID-19 характеризуется увеличением продукции провоспалительных цитокинов ИЛ- ИЛ-1 β – на 234,83%; ИЛ-1 β – на 127,15% и TNF- α – на 88,95% на фоне снижения продукции

противодействующих маркеров IL-4 – на 26,25% и IL-10 – на 19,28% (Таблица 2.4.1, Рисунок 2.4.1).

Таблица 2.4.1

Сравнительные данные концентрации цитокинов в смешанной слюне детей с гингивитом в постковидный период (M±m)

Цитокины пг/мл	Здоровые (контроль)	Дети с гингивитом	
		Не болевшие COVID-19	Переболевшие COVID-19
ИЛ-1β	2,31± 0,11	4,52±0,22*	7,73±0,33* [∇]
ИЛ-6	6,52± 0,30	13,01±0,63*	14,81±0,70* [∇]
ФНО-α	10,32±0,51	17,25±0,81*	19,50±0,86* [∇]
ИЛ-4	7,20± 0,32	10,20±0,40*	5,31±0,24* [∇]
ИЛ-10	8,92±0,43	11,00±0,52*	7,20±0,30* [∇]

• - P<0,05 по отношению к контролю

∇ - P<0,05 по отношению к не болевшим

Наиболее наглядно соотношение динамики уровней цитокинов в смешанной слюне детей с гингивитом, не болевших COVID-19 и в постковидный период видно при сравнении динамики цитокинового профиля при различной тяжести гингивита (Таблица 2.4.2, Рисунок 2.4.2).

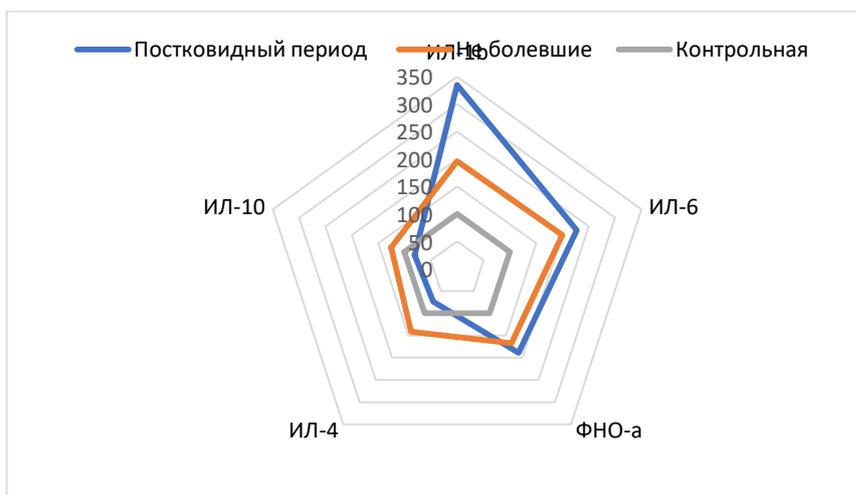


Рис. 2.4.1. Динамика уровня про- и противовоспалительных цитокинов в смешанной слюне детей с гингивитом в постковидный период не болевших и переболевших COVID-19 (в % по отношению к контролю)

Таблица 2.4.2

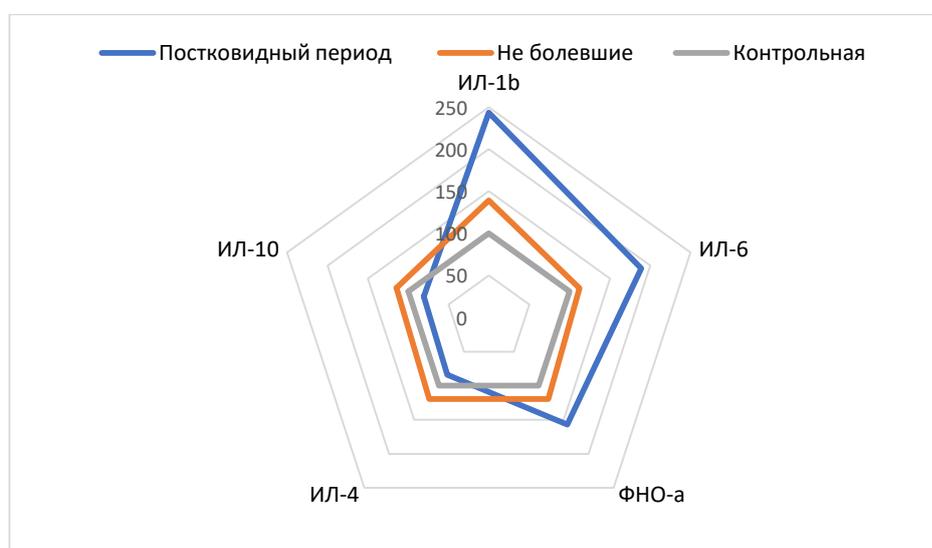
**Сравнительные данные уровней цитокинов в смешанной слюне
детей с гингивитом различной протяжённости в постковидный период
(M ± m)**

Цитокины пг/мл	Здоровые (контроль)	Дети с гингивитом, % кровоточивости					
		>10%		>10%	<30%	>30%	
		Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19	Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19	Не болевшие COVID-19	Перенёсшие COVID-19
ИЛ-1β	2,31±0,11	3,21±0,15*	5,62±0,27 [∇]	4,31±0,19*	7,88±0,33 [∇]	6,03±0,29*	10,25±0,45 [∇]
ИЛ-6	6,52±0,30	7,32±0,32*	12,31±0,59 [∇]	12,55±0,58*	14,32±0,65 [∇]	14,02±0,65*	18,63±0,77 [∇]
ФНО-α	10,32±0,51	12,32±0,61*	16,20±0,78 [∇]	14,51±0,72*	18,41±0,91 [∇]	18,25±0,71*	25,32±1,12 [∇]
ИЛ-4	7,20±0,32	8,62±0,43*	6,03±0,25 [∇]	9,31±0,44*	5,21±0,20 [∇]	10,11±0,45*	4,25±0,18 [∇]
ИЛ-10	8,92±0,42	10,21±0,50*	7,21±0,31 [∇]	12,45±0,60*	6,50±0,31 [∇]	14,32±0,66*	5,62±0,24 [∇]

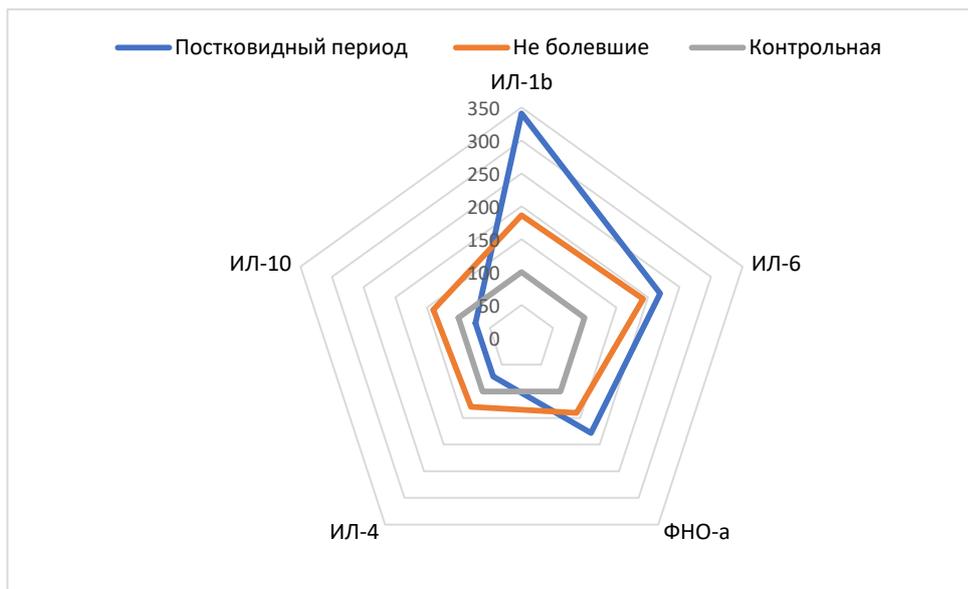
• - P<0,05 по отношению к контролю

∇ - P<0,05 по отношению к не болевшим COVID-19

Распространённость гингивального кровотечения >10%



Распространённость гингивального кровотечения >10%-30%≤



Распространённость гингивального кровотечения >30%

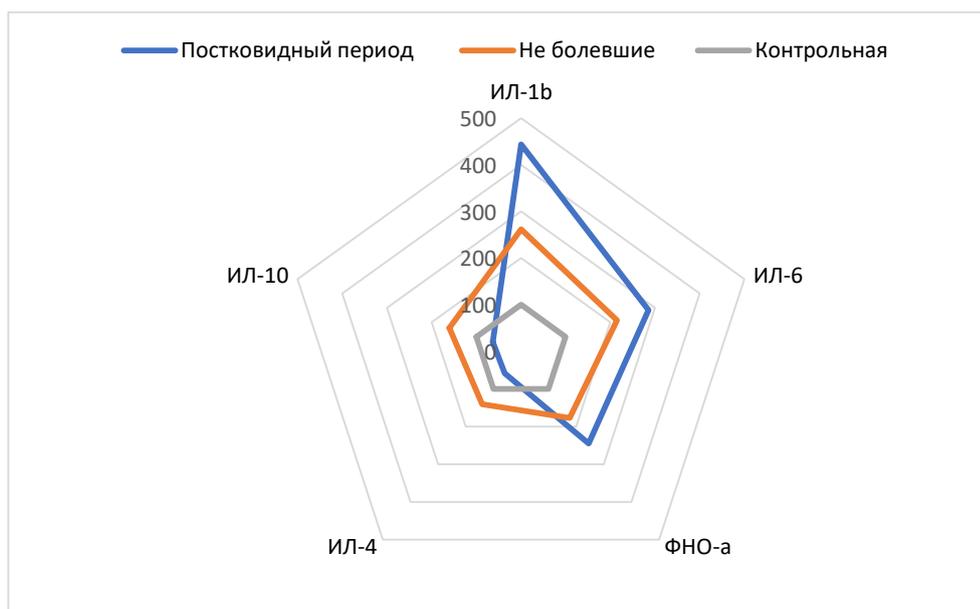


Рис 2.4.2. Уровни цитокинов в смешанной слюне детей с гингивитом различной тяжести в постковидный период не болевших и болевших COVID-19 (в % по отношению к контролю)

Как видно из представленных в Таблице 2.4.2 и Рисунке 2.4.2 данных, уровни провоспалительных цитокинов смешанной слюны детей, переболевших COVID-19 достоверно превосходят таковые у неболевших детей. При протяжённости гингивального воспаления менее 10,0% ИЛ-1β была

увеличена у неболевших детей на 38,0% ($P \leq 0,001$); а у переболевших COVID-19 – на 143,29% ($P \leq 0,001$); при протяжённости гингивального воспаления более 10,0% и менее 30,00% – соответственно на 86,58% и 241,13%; а при протяжённости гингивального воспаления более 30,0% – на 161,04% и 343,72%; аналогичная динамика увеличения ИЛ-6 составила: 12,27% и 88,80%; 92,48% – 119,63%; и 115,04% – 185,73%; увеличения концентрации ФНО-а на 19,38% – 56,98%; 40,60% – 78,39% и 76,84% – 145,35%.

Таким образом, у детей в постковидный период в смешанной слюне зарегистрирована достоверно ($P \leq 0,05$) более высокая продукция провоспалительных цитокинов, что в значительной степени обусловлено гингивальным воспалением и само по себе способно усугублять воспалительные явления.

О усугублении воспаления свидетельствует также снижение уровня противовоспалительных маркеров у детей, переболевших COVID-19. Так, при протяжённости гингивального воспаления менее 10,0% уровень ИЛ-4 был снижен на 16,25%; при протяжённости гингивального воспаления более 10,0% и менее 30,00% на 27,64% и при протяжённости гингивального воспаления более 30,0% на 40,97%; соответствующая динамика ИЛ-10 составила 19,17%; 27,13% и 30,37%. Необходимо отметить, что у детей, не болевших COVID-19 уровни провоспалительных маркеров увеличивались синхронно протяжённости гингивального воспаления: при протяжённости менее 10,0% уровень ИЛ-4 был повышен на 19,72%; а ил 10 – на 14,46%; при протяжённости воспаления более 10,0% и менее 30,00% соответственно на 29,31% и 39,57% и при протяжённости более 30,0% на 40,43% и 60,54% (Таблица 2.4.2, Рисунок 2.4.2).

Предполагается, что воспаление пародонта возникает из-за комплекса генетических, экологических и бактериальных взаимодействий, в которых критическую роль играют бактериальные факторы и факторы хозяина. Дисбаланс между этими двумя факторами приводит к переходу от состояния здоровья к воспалительному заболеванию. Дисбаланс может быть представлен

увеличением биопленки зубного налёта, снижением резистентности хозяина и повышенной вирулентностью бактерий. Современные исследования убедительно подтверждают, что локальное воспаление пародонта может инициироваться системным воспалительным процессом, связанным с инфекцией COVID-19. Воспаление может быть вызвано проникновением вируса SARS-CoV-2 в ткани ротовой полости, что связано с высокой экспрессией таких мембранных белков, как ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и трансмембранная сериновая протеаза 2 (TMPRSS2). Концентрации этих белков в тканях полости рта и пародонтальных карманах аналогичны тем, что наблюдаются в лёгких и миндалинах, что подтверждает способность вируса воздействовать на пародонтальные ткани [43].

Бактерии, обитающие в пародонте, вызывают иммунный ответ организма, что приводит к выделению медиаторов воспаления и цитокинов в тканях пародонта, способствуя развитию воспалительных процессов в этой области [57]. Качественный характер цитокинов и их непрерывное высвобождение обычно регулируются субпопуляциями Т-лимфоцитов CD4, которые называются Т-хелперными клетками. Различные субпопуляции Т-хелперов характеризуются высвобождением различных профилей цитокинов с различными функциями в иммунном ответе хозяина. В частности, клетки Th1 выделяют интерлейкины, такие как TNF- α , IL-12, IL-1, IL-2 и IFN- γ , индуцирующие клеточный иммунный ответ. Кроме того, клетки Th2 в основном продуцируют ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-13, индуцируя гуморальный иммунный ответ [26]. Цитокины, обладающие широким спектром действия, играют ключевую роль в патофизиологии периодонтита, участвуя в активации и дифференцировке остеобластов и фибробластов, стимуляции продукции коллагена и васкуляризации. Таким образом, они влияют на регуляцию воспалительной реакции при пародонтите [55]. В патогенезе пародонтита важное значение имеет выработка противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, противодействующих

развитию воспаления путём контроля активности гуморального иммунитета и активизации процесса антитело образования (IgE, IgG) [59].

Активация воспалительного иммунного ответа и подавление противодействующих маркеров является причиной более активного воспаления в тканях пародонта после перенесённого COVID-19 [36]. Динамика изменения показателей цитокинового профиля у детей с гингивитом зависит от протяжённости гингивального воспаления пародонта.

При этом у детей, не болевших COVID-19 увеличение уровней воспалительных маркеров связано с компенсаторным увеличением противовоспалительных цитокинов, что обеспечивает относительную стабильность процесса в пародонте. У детей, перенёвших COVID-19 прогрессирование гингивита ассоциировано с более высокими уровнями провоспалительных и пониженными уровнями противовоспалительных цитокинов, по сравнению с детьми, не болевшими COVID-19.

2.5. Клиническая эффективность комплексной терапии гингивита у детей, перенёвших SARS-CoV-2 инфекцию.

Исследования подтверждают эффективность комплекса лечебно-профилактических мероприятий в лечении гингивита у детей младшего школьного возраста в постковидный период.

Таблица 2.5.1

Динамика жалоб на патологию полости рта в группах сравнения

Жалобы	До лечения			После лечения		
	Основная n=30	Сравне ния n=30	χ^2 , p	Основ ная n=30	Сравне ния n=30	χ^2 , p
Сухость в полости рта	6/20,0	7/23,33	0,098; p <0,755	1/3,33	6/20,00	$\chi^2=4,073$; P≤0,045
Трудности с жеванием, нехватка слюны	7/23,33	8/26,66	0,089; p <0,766	1/3,33	5/16,67	$\chi^2=3,294$; P≥0,070

Нарушение вкуса различной степени тяжести	7/23,33	7/23,33	0,000; р <1,000	0	3/10,0	$\chi^2=3,158$; $P\leq 0,076$
Снижение восприятия запаха	4/13,33	3/10,0	0,162; р <0,688	0	1/3,33	$\chi^2=1,017$; $P\leq 0,314$
Болезненность слизистой полости рта и губ	9/30,0	8/26,33	0,082; р <0,776	2/6,67	5/16,67	$\chi^2=1,456$; $P\leq 0,228$
Гиперемия и кровоточивость десен	10/33,33	11/36,67	0,073; р <0,787	1/3,33	7/23,33	$\chi^2=5,192$; $P\leq 0,023$
Отечность языка	2/6,67	3/10,0	0,218; р <0,641	0	1/3,33	$\chi^2=1,017$; $P\leq 0,313$
Отечность губ	3/10,0	2/6,67	0,218; р <0,766	0	1/3,33	$\chi^2=1,017$; $P\leq 0,313$

в числителе – абсолютная величина;

в знаменателе – % от числа больных в группе.

Из таблицы 2.5.1 видно, что до начала лечения пациенты сообщали о жалобах, типичных для заболеваний полости рта, которые включают воспаление, кровоточивость десен и дискомфорт, частота которых в группах сравнения не имела статистически ($P\geq 0,05$) достоверных различий (Таблица 2.5.1). После курса лечения, частота жалоб уменьшилась в обеих группах сравнения, однако в основной группе, где осуществлялись комплексные лечебно-профилактические мероприятия, адаптированные к риску тяжести развития гингивита эффективность терапии была существенно выше. Так, после лечения на сухость в полости рта жаловалось 3,33% детей основной группы против 20,00% с жалобами в группе сравнения ($\chi^2=4,073$; $P\leq 0,045$); аналогичная динамика жалоб на трудности с жеванием и открыванием рта составила 3,33% против 16,67% ($\chi^2=3,294$; $P\geq 0,070$); нарушений вкуса соответственно 0 против 10,00% ($\chi^2=3,158$; $P\leq 0,076$); восприятия запаха – 0

против 3,33% ($\chi^2=1,017$; $P\leq 0,314$); болевых ощущений на слизистой оболочке полости рта и губ – 6,67% против 16,67% ($\chi^2=1,456$; $P\leq 0,228$); гиперемии и кровоточивости дёсен 3,33% против 23,33% ($\chi^2=5,192$; $P\leq 0,023$); отёчности языка – 0 против 3,33% ($\chi^2=1,017$; $P\leq 0,313$) и отёчности губ – 0 против 3,33% ($\chi^2=1,017$; $P\leq 0,313$) (Таблица 2.5.1). Таким образом, объективная оценка частоты жалоб на патологию полости рта показала, что наиболее выраженная положительная динамика жалоб установлена у детей основной группы. Достоверное более высокое лечебное действие разработанный комплекс оказал на такие субъективные ощущения как сухость в полости рта и гиперемия и отёчность дёсен.

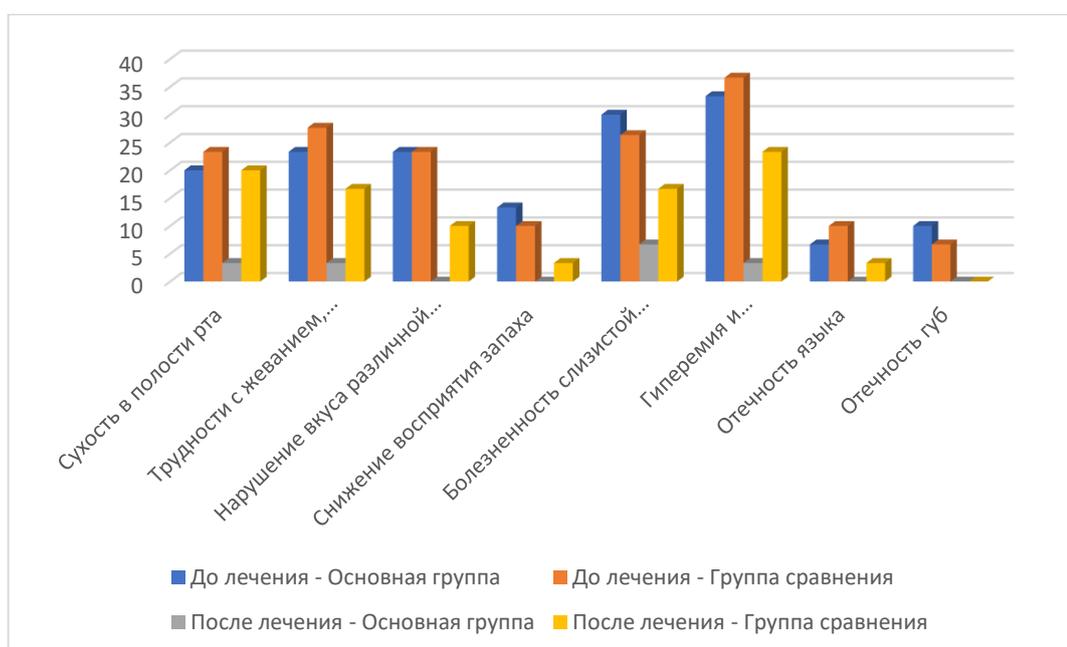


Рис. 2.5.1. Динамика снижения частоты жалоб после лечения в группах сравнения (в % по отношению к частоте до лечения)

Как показано на рисунке 2.5.1, частота возникновения всех жалоб после лечения была ниже в основной группе.

Сравнительный анализ динамики жалоб после комплексного лечения заболеваний пародонта показал, что средняя общая эффективность устранения жалоб в основной группе детей превышает таковую в контрольной группе более чем на 35,01% (Таблица 2.5.2).

Таблица 2.5.2

Средняя суммарная эффективность (в %) влияния разработанного метода терапии гингивита в постковидный период на частоту жалоб

№	Жалобы	Группа сравнения, эффективность и до лечения	Основная группа	
			Эффективность к до лечения	Средняя суммарная эффективность
1.	Сухость в полости рта	3,33	16,67	>66,65
2.	Трудности с жеванием, нехватка слюны	10,0	20,00	>33,33
3.	Нарушение вкуса различной степени тяжести	13,33	23,33	>25,00
4.	Снижение восприятия запаха	6,67	13,33	>33,33
5.	Болезненность слизистой полости рта и губ	6,67	23,33	>50,00
6.	Гиперемия и кровоточивость десен	13,33	30,00	>38,47
7.	Отечность языка	6,67	6,67	>0,0
8.	Отечность губ	6,67	3,33	>33,33
Σ сумма				280,11
М среднее				35,01
Место		2	1	

Одновременно со снижением частоты жалоб регистрировалось улучшение клинического состояния пародонта, уменьшались явления воспаления, снижение кровоточивости дёсен, что регистрировалось по уменьшению индексных показателей состояния пародонта, кровоточивости и гигиены полости рта (Таблица 2.5.3, Рисунок 2.5.2).

Таблица 2.5.3

**Динамика индексных показателей состояния пародонта в группах
сравнения**

Показатели	До лечения		После лечения	
	основная группа n 30	группа сравнения n 30	основная группа n 30	группа сравнения n 30
ОHI-S индекс	2,71 + 0,13	2,68 + 0,12	1,00* + 0,05	1,80* [∇] + 0,08
Индекс РМА, %	42,37 + 2,08	43,02 + 1,95	15,32* + 0,71	25,31* [∇] + 1,02
Индекс РВІ	2,07 + 0,09	2,04 + 0,10	1,23* + 0,05	1,62* [∇] + 0,07
Индекс GВІ	2,48 + 0,11	2,50 + 10,11	1,10* + 0,04	1,85* [∇] + 0,08

• - $P < 0,05$ по отношению к до лечения

∇ - $P < 0,05$ по отношению к группе сравнения

На начальном этапе лечения в группах сравнения были однородны по уровню гигиены полости рта, тяжести воспаления и интенсивности кровоточивости пародонта (Таблица 2.5.3), что позволило сравнивать результаты лечения. Как видно из представленных в Таблице 2.5.3 и рисунке 2.5.2 данных после завершения курса лечения изучаемые индексные показатели в обеих группах сравнения понижались до величин, имеющих достоверные ($P \leq 0,05$) различия в положительную сторону с величиной до лечения, что свидетельствует о положительном влиянии стандартной и разработанной нами схемы лечения на клиническое состояние пародонта. Однако, детальный анализ полученных результатов показал достоверное ($P \leq 0,05$) преимущество разработанной схемы комплексной терапии гингивита в постковидный период.

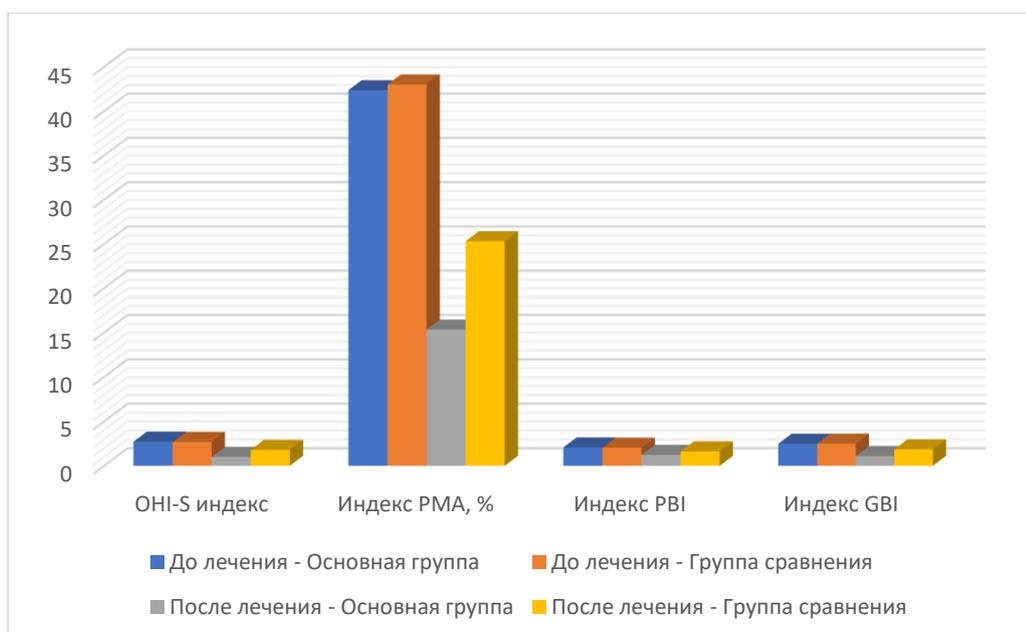


Рис. 2.5.2. Индексные показатели гигиены, воспаления и интенсивности кровоточивости в группах сравнения в динамике терапии (в % по отношению к величине до лечения)

Так, величина ОНИ-S индекса после лечения в основной группе равная $1,0 \pm 0,05$ была достоверно ниже таковой в группе сравнения – $1,80 \pm 0,08$ ($P \leq 0,01$); аналогичное соотношение индекса РМА в % составило $15,32 \pm 0,72\%$ против $25,32 \pm 1,02\%$ ($P \leq 0,01$); коммунального периодонтального индекса GI – $1,23 \pm 0,05$ против $1,62 \pm 0,07$ ($P \leq 0,01$) и индекса кровоточивости GDI соответственно $1,0 \pm 0,04$ против $1,85 \pm 0,08$ ($P \leq 0,01$) (Таблица 2.5.3).

Таким образом, доказано положительное влияние разработанной лечебной схемы, основанной на дифференцированном подходе к назначению объёма лечебных мероприятий и воздействующей на основные патогенетические механизмы развития гингивального воспаления в пародонте в постковидный период, включающие купирование явлений эндотоксикоза и восстановление баланса цитокинов в ротовой жидкости.

Таблица 2.5.4

Средняя суммарная эффективность (в %) влияния разработанного метода терапии гингивита в постковидный период на купирование клинических индексов состояния пародонта

№	Жалобы	Группа сравнения, эффективность до лечения	Основная группа	
			Эффективность к до лечения	Средняя суммарная эффективность
1.	ОНИ-S индекс	32,84	63,10	>31,54
2.	Индекс РМА	41,17	63,84	>21,59
3.	Индекс РВІ	20,59	40,58	>32,68
4.	Индекс GVI	26,0	55,65	>36,31
Σ сумма				>122,12
M среднее				>30,53
Место		2	1	

Как видно из таблицы 3.5.4 средняя суммарная эффективность разработанного метода терапии на динамику клинических индексов состояния пародонта в основной группе превосходила группу контроля более чем на 30,53% (Таблица 2.5.4).

Для оценки эффективности терапии в группах сравнения использован метод множительной оценки исходов терапии Каплана-Майера, основанный на определении удельного веса (доли детей) у которых отсутствовал рецидив гингивита в различные сроки (3, 6 и 12 месяцев) после лечения (Таблица 2.5.5).

Таблица 2.5.5

Число детей в группах сравнения, не имеющих рецидива гингивита в течение отдалённого периода наблюдения

Срок наблюдения, месяцы		3	6	12
Основная группа m=30	Без рецидива гингивита	28	27	25
	функция «здоров»	0,93	0,90	0,83
Группа сравнения	Без рецидива гингивита	22	20	18
	функция «здоров»	0,73	0,67	0,60
x ² , P		4,320 <0,038	4,812 <0,029	4,022 <0,045

Как видно из таблицы 3.5.5 удельный вес детей с отсутствием рецидива в основной группе во все изученные сроки достоверно ($P \leq 0,05$) превосходил таковой группы сравнения. Полученные результаты доказывают эффективность разработанной схемы лечения в отдалённый период времени и

послужили базой для расчёта кумулятивной частоты отсутствия рецидива (Рис 2.5.3).

С этой целью в группах сравнения в каждый изучаемый период времени рассчитывалось произведение вероятностей наступления рецидива гингивита, что позволило рассчитать кумулятивную вероятность положительных результатов терапии гингивита в группах сравнения в течении периода наблюдения (12 месяцев).

Как видно из рисунка 2.5.3 использование разработанного комплекса увеличивает кумулятивную частоту положительного эффекта лечения (отсутствия рецидива гингивита) в течение 12 месяцев после лечения более чем в 2 раза с 0,293 в группе сравнения до 0,697 в основной группе.

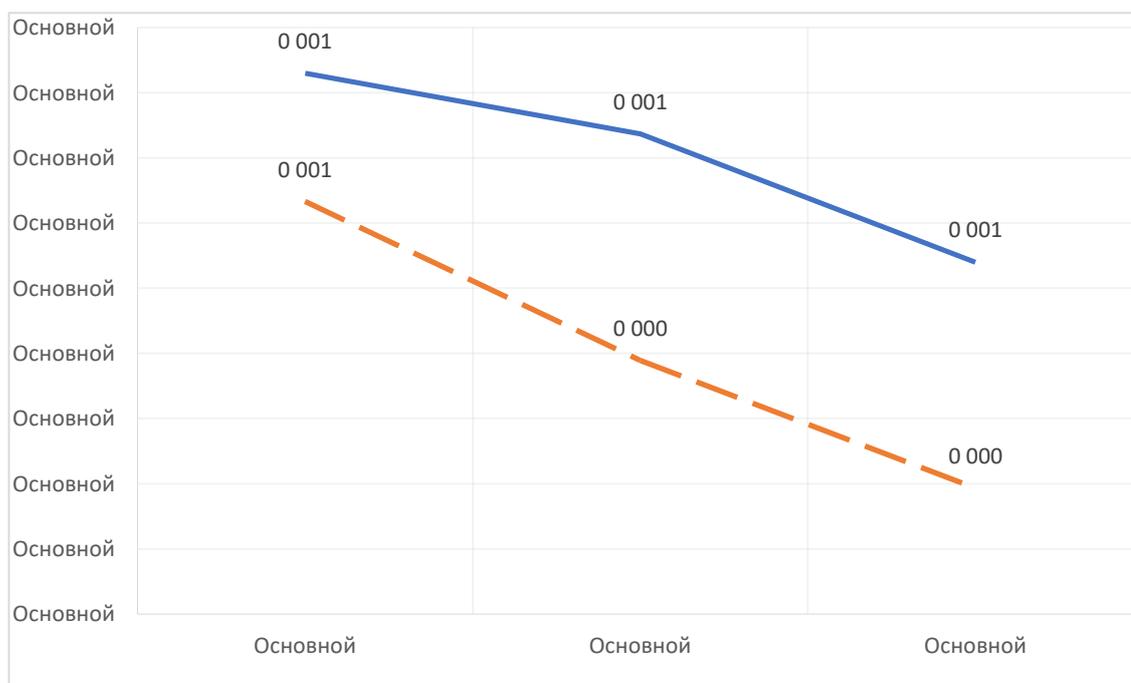


Рис. 2.5.3. Кривая Каплана Майера кумулятивной частоты вероятности положительных результатов терапии гингивита в группах сравнения в отдалённый период после лечения

Таким образом, разработанный нами метод с комплексной терапии гингивита у детей младшего школьного возраста, перенёсших COVID-19 в течении последних 3-х месяцев оказывает выраженное положительное влияние на клиническое состояние пародонта. Так, снижение частоты жалоб

превосходит стандартное лечение более чем на 35,01%; а снижение клинических индексов гигиены, воспаления и кровоточивости пародонта в более чем на 30,53%.

Применение разработанного комплекса лечения увеличивает кумулятивную частоту положительного результата лечения гингивита в течение 12 месяцев после лечения более чем в 2 раза с 0,293 в группе сравнения до 0,697 в основной группе.

2.6. Показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны в динамике терапии гингивита

Воспалительная патология пародонта ассоциирована с инфильтрацией лейкоцитами, потерей соединительной ткани и резорбцией альвеолярной кости. При развитии процесса в пародонте протеолитические ферменты клеток воспаления приводят к разрушению тканей и обнаруживаются в ротовой жидкости [48]. Согласно современным представлениям, ведущими агентами, определяющими общность адаптационных механизмов и патологии при воспалении, являются показатели эндогенной интоксикации [59]. Таким образом, показатели эндогенной интоксикации выступают также и как маркеры процессов регенерации.

Таблица 2.6.1

Показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны у детей в группах сравнения в динамике терапии (M±m)

Показатели	До лечения			После лечения		
	основная группа	группа сравнения	P, достоверность	основная группа	группа сравнения	P, достоверность
МСМ, у.е. 254	0,460±0,02	0,456±0,02	>0,05	0,251±0,01	0,310±0,01	<0,05
МСМ, у.е. 280	0,431±0,02	0,427±0,008	>0,05	0,285±0,01	0,350±0,012	<0,05
ОКА мкг/мл	671,21±25,62	669,25±27,31	>0,05	351,25±12,35	520,77±24,32	<0,05
ЭКА мкг/мл	191,25±8,31	190,13±9,08	>0,05	295,31±14,21	248,25±12,07	<0,05

ССА, %	27,31±1, 24	28,42±1, 40	>0,05	87,32±3, 72	55,31±2, 63	<0,05
ИТ	2,50±0,1 2	2,48±0,1 1	>0,05	0,21±0,0 1	1,03±0,0 5	<0,05
КИ ₁	24,02±1, 12	23,65±1, 35	>0,05	10,25±0, 01	15,62±0, 70	<0,05
КИ ₂	23,01±1, 03	22,77±1, 08	>0,05	9,25±0,0 4	13,88±0, 62	<0,05

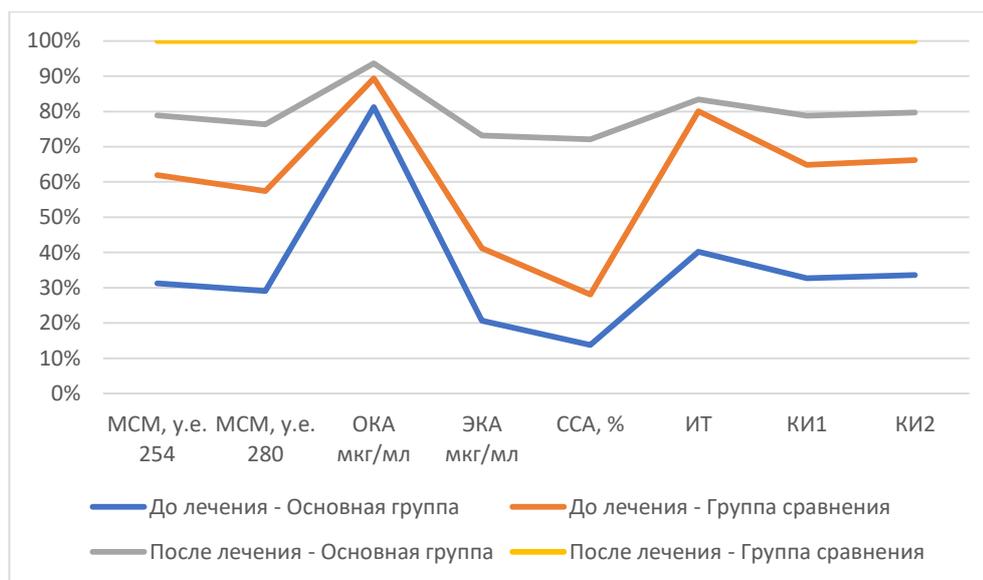


Рис. 2.6.1. Показателей эндогенной интоксикации смешанной слюны в группах сравнения в динамике терапии (в % по отношению к величине до лечения)

Из данных, представленных в таблице 2.6.1, следует, что до начала лечения все исследуемые показатели эндогенной интоксикации в сравниваемых группах были однородными и не имели между собой значимых ($P \geq 0,05$) различий. Установлен высокий эффект терапии в обеих группах сравнения, регистрируемый по достоверному снижению ($P \leq 0,05$) снижению показателей эндогенной интоксикации в обеих группах (Таблица 2.6.2, Рисунок 2.6.1). Однако, как видно их представленных на рисунке 3.6.1 данных эффективность терапии в основной группе достоверно ($P \leq 0,05$) превышала группу сравнения. Так, уровень молекул средней массы (MCM254) понизился в основной группе на 45,02%; а в группе сравнения – на 32,02%; аналогичная динамика (MCM280) составил 33,64% против 18,03%; снижение ОКА –

соответственно 37,13% против 22,19%; повышение ЭКА – 54,41% против 30,57%; при этом повышение ССА в % составило в основной группе 219,74% против соответствующей динамики в группе сравнения 94,62%; индекс токсичности понизился в основной группе на 91,60% против снижения на 58,47% в группе сравнения; величина коэффициента интоксикации КИ1 уменьшилась в основной группе на 57,33% против снижения на 33,95% в группе сравнения; аналогичная динамика КИ2 составила 59,80% против 39,04% (Рис. 2.6.1). Таким образом, созданный лечебный комплекс целенаправленно воздействует на ключевые патогенетические механизмы развития гингивита в постковидный период.

Таблица 2.6.2

Средняя суммарная эффективность (в %) влияния разработанного метода терапии гингивита в постковидный период на показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны

Показатели			
	Группа сравнения, эффективность до лечения	Основная группа, эффективность к до лечения	Средняя суммарная эффективность
МСМ, у.е. 254	32,02	45,02	>16,87
МСМ, у.е. 280	18,03	33,64	>30,21
ОКА мкг/мл	22,19	37,13	>25,19
ЭКА мкг/мл	30,57	54,41	>28,05
ССА, %	94,62	219,74	>39,80
ИТ	58,47	91,60	>22,08
КН ₁	33,95	57,33	>25,61
КН ₂	39,04	59,80	>21,00
Σ сумма			>208,80
М среднее			>26,10
Место	2	1	

Как видно из таблицы 2.6.2 средняя суммарная эффективность (в %) разработанного метода терапии гингивита в постковидный период на

показатели эндогенной интоксикации смешанной слюны в основной группе превосходит группу сравнения более чем на 26,10%.

Продукты эндогенной интоксикации являются важным фактором патогенеза патологии пародонта, блокируют синтез белка, связывают активные центры альбумина, приводят к гемолизу эритроцитов, угнетают активность многих ферментов, провоцируют иммуносупрессию, противодействуют регуляторным пептидам и снижают гуморальную регуляцию [43].

Таким образом, в итоге оценка показателей эндогенной интоксикации смешанной слюны в динамике терапии гингивита можно сделать заключение, что разработанная нами комплексная терапия гингивита способствовала более эффективной коррекции метаболических нарушений в смешанной слюне по сравнению с группой контроля.

На основании полученных результатов можно рекомендовать местное и системное применение Энтеросгеля для терапии воспалительных процессов в тканях десны у детей, перенёсших COVID-19.

2.7. Цитокиновый профиль смешанной слюны в динамике терапии гингивита

Местная концентрация цитокинов зависит от рекрутирования, взаимодействия и активации иммунокомпетентных клеток, объясняющих характер их экспрессии. Таким образом, уровни цитокинов считаются потенциальными биомаркерами отличия здоровых тканей пародонта от таковых с гингивитом и пародонтитом [68]. При воспалении пародонта интенсивность, продолжительность и разрешение воспаления зависят от смещения баланса между активностью провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления – цитокинов [47].

Таблица 2.7.1

Уровни цитокинов смешанной слюны у детей в группах сравнения в динамике терапии

Показатели	До лечения			После лечения		
	основная группа	группа сравнения	P, достоверность	основная группа	группа сравнения	P, достоверность
ИЛ-1 β	7,81 \pm 0,36	7,80 \pm 0,31	>0,05	2,55 \pm 0,12	5,31 \pm 0,20	0,05<
ИЛ-6	15,02 \pm 0,68	15,31 \pm 0,68	>0,05	6,81 \pm 0,33	9,55 \pm 0,42	0,05<
ФНО- α	19,35 \pm 0,81	20,01 \pm 1,00	>0,05	11,02 \pm 0,50	13,77 \pm 0,58	0,05<
ИЛ-4	5,27 \pm 0,24	5,15 \pm 0,23	>0,05	7,50 \pm 0,37	6,03 \pm 0,25	0,05<
ИЛ-10	7,33 \pm 0,31	7,05 \pm 0,34	>0,05	10,25 \pm 0,45	8,21 \pm 0,37	0,05<

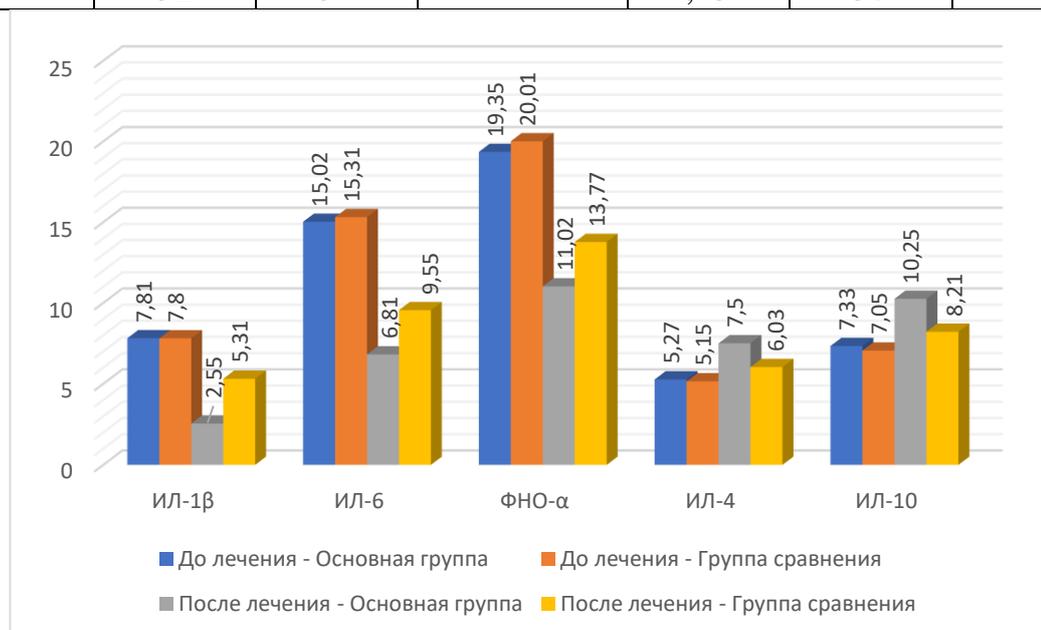


Рис 2.7.1. Уровни цитокинов смешанной слюны в группах сравнения в динамике терапии (в % по отношению к величине до лечения)

Как видно из таблицы 2.7.1 до начала терапии уровни про- и противовоспалительных цитокинов в группах сравнения были идентичны ($P \geq 0,05$), что позволило осуществить сравнение результатов лечения. Показано, что после курса лечения в обеих группах получен высокий эффект

терапии ($P \leq 0,05$), заключающийся в нормализации баланса между активностью провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (Таблица 2.7.1, Рисунок 2.7.1).

В то же время из данных рисунка 2.7.1 видно, что наиболее значимый эффект установлен в основной группе пациентов. Так, уровень провоспалительного цитокина IL 1 β понизился в основной группе на 67,35%; а в группе сравнения – на 31,92%; аналогичная динамика IL составила 54,66% против 37,63%; снижение TNF- α соответственно 43,05% против 31,18%.

При воспалении пародонта интенсивность, продолжительность и разрешение воспаления зависят от смещения баланса между активностью провоспалительных и противовоспалительных медиаторов воспаления – цитокинов [14, 15]. Снижение уровня провоспалительных медиаторов сопровождалось повышением концентраций противовоспалительных цитокинов. В основной группе уровень IL-4 увеличился на 42,31%, в то время как в группе сравнения наблюдалось увеличение на 17,09%. Уровень IL-10 в основной группе возрос на 32,84%, тогда как в группе сравнения этот показатель вырос на 16,45% (Рисунок 2.7.1).

Таблица 2.7.2

Средняя суммарная эффективность (в %) динамики цитокинов смешанной слюны в основной группе относительно группы контроля

Показатели			Средняя суммарная эффективность
	Группа сравнения, эффективность к до лечения	Основная группа, эффективность к до лечения	
ИЛ-1 β	31,92	67,35	>35,69
ИЛ-6	37,63	54,66	>18,45
ФНО- α	31,18	43,05	>15,99
ИЛ-4	17,09	42,31	>36,34
ИЛ-10	16,45	32,84	>33,29
Σ сумма			>139,76
M среднее			>27,95
Место	2	1	

Применение предложенного метода лечения гингивита в постковидный период показало более высокие результаты по показателям эндогенной интоксикации смешанной слюны в основной группе, с разницей более чем в 27,95% по сравнению с группой сравнения (Таблица 2.7.2).

Развитие воспалительной патологии пародонта приводит к высвобождению медиаторов воспаления, оказывающих разрушительное действие на ткани пародонта [66]. Иммуностимулятор Исмижен обладает широким спектром биологической активности. Применение иммуномодулятора во время лечения способно активировать макрофаги и усиливать клеточный иммунитет хозяина, формируя окончательные антиген-специфические иммунные ответы [36]. Успешная пародонтальная терапия клинически приводила к купированию воспаления, снижению кровоточивости дёсен и улучшению гигиенического состояния полости рта. Кроме того, в следствии снижения протяжённости и интенсивности гингивального воспаления в тканях пародонта происходит уменьшение субпопуляций воспалительных клеток, таких как В-клетки, Т-клетки и плазматические клетки [25], следствием чего является выявленная нами нормализация цитокинового профиля смешанной слюны.

Таким образом, разработанный нами лечебный комплекс терапии гингивита у детей в постковидном периоде с включением в комплексную терапию иммуностимулятора Исмижен оказывает более выраженное положительное действие на восстановление цитокинового профиля смешанной слюны, средняя суммарная эффективность которой превосходит стандартную терапию более чем на 27,95%.

Дети хорошо переносили лечение, нами не обнаружено побочных эффектов лечения. Положительный эффект клинического состояния пародонта, снижения явлений эндотоксикоза и восстановление иммунного профиля смешанной слюны у детей с гингивитом после перенесённого COVID-19 дает основание рекомендовать разработанный комплекс для терапии гингивита у детей в постковидный период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время важнейшей проблемой социальной программы развития общества является охрана здоровья подрастающего поколения, являющегося основой перспектив национального развития [9].

Исследования отечественных и зарубежных авторов доказывают высокую распространённость и интенсивность патологии пародонта у детей, уровень которой имеет постоянную тенденцию к увеличению [48]. Высокий уровень заболеваний пародонта у детей одна из важнейших проблем современной медицины [52]. Характер клинического течения патологии, распространённость и интенсивность гингивального воспаления в каждом конкретном случае детерминирован комбинацией системных и локальных факторов риска.

Перенесённый COVID-19 является важным механизмом обратной связи, действующим на человека и оказывающим отрицательное влияние на все звенья гомеостаза организма, формируя неблагоприятный токсический фон, следствием чего является ухудшение системного здоровья [7]. Характерной особенностью имеющегося и перенесённого COVID-19 у детей является увеличение тяжести и распространённости стоматологической патологии, в том числе воспалительной патологии пародонта. Высокий риск развития патологии пародонта у больных и переболевших COVID-19 детей обусловлен единством развития механизмов воспаления обеих патологий, нарушений иммунного ответа, повышенной свёртываемости крови. Сочетание этих факторов подавляет механизмы заживления, изменяет состав микрофлоры пародонта. COVID-19 участвует в развитии патологии пародонта за счёт локальных и системных механизмов, снижающих резистентность тканей пародонта.

В условиях чрезвычайной ситуации в области здравоохранения в период пандемии COVID-19 оценка стоматологического здоровья детей, перенёвших короновиральную инфекцию, имеет важнейшее значение. Уровень здоровья полости рта в раннем детстве определяет стоматологическое здоровье полости

рта в зрелом возрасте, а своевременная идентификация гингивита у детей способна предотвратить развитие пародонтита у взрослых [52].

При оценке влияния перенесённый COVID-19 на распространённость и интенсивность патологии пародонта у детей младшего школьного возраста.

Объём выборки исследования составил 884 ребёнка младшего школьного возраста в возрасте от 6 до 12 лет, из которых 426 детей имели подтверждённый анамнез перенесённого COVID-19, а 458 детей не болели коронавирусной инфекцией ранее.

В исследуемую группу были включены дети, у которых был подтверждён факт перенесённой COVID-19-инфекции, при этом период с момента последнего тестирования не превышал 12 недель. Для подтверждения перенесённого заболевания использовались различные диагностические методы, включая тестирование на антиген SARS-CoV-2, полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и анализы на антитела к вирусу.

Социально-экономические факторы, такие как образование родителей, экономический уровень семьи, оказание стоматологической помощи и поведение, являются комбинированными факторами развития гингивита у детей. С учётом полиморбидности патологии пародонта основная группа (после перенесённого COVID-19) и группа группы (не болевшие) были рандомизированы по половозрастному признаку, регионам проживания, образованию родителей, уровню соблюдения гигиены полости рта, употреблению сахара и сладкой пищи, а также кратности посещения стоматолога. В исследование не включали детей с обострением соматической патологии, сахарным диабетом и хронической соматической патологией, способной повлиять на распространённость и интенсивность патологии пародонта. Однородность групп сравнения позволила сравнивать результаты исследований и сделать обоснованные выводы.

Для оценки распространённости гингивита применялись стандарты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) для эпидемиологических исследований, связанных с анализом кровоточивости дёсен. В исследовании

основное внимание уделялось использованию индекса кровоточивости дёсен (GBI), который был предложен Ainamo и Bay в 1976 году как ключевой метод для диагностики и мониторинга состояния десен.

Осуществлялась индексная оценка уровня гигиены и степени воспалительного процесса в пародонте, с этой целью использовались:

- гигиенический индекс ОНI-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), используемый для определения уровня гигиены полости рта;
- комплексный периодонтальный индекс (КПИ) (П.А. Леус, 1988), позволяющий оценить состояние пародонта в целом;
- папиллярно-маргинальный-альвеолярный индекс (РМА) (Massler M., Shour I., 1947), направленный на определение степени воспаления в различных областях пародонта;
- индекс кровоточивости по Мюллеману-Саксеру (РБИ) (1975), позволяющий оценить склонность тканей десны к кровоточивости;
- гингивальный индекс (GI) (Loe and Silness, 1967), применяемый для измерения степени воспаления тканей десны.

Комплексное использование этих методов обеспечивало всестороннюю оценку уровня гигиены, выраженности воспалительного процесса и состояния пародонта у обследованных детей.

В результате осмотров у детей обнаруживается разнообразный спектр патологии слизистой оболочки полости рта и губ. В целом после перенесённого COVID-19 у обследованного контингента пациентов поражение слизистой оболочки губ имели 17,14% против аналогичной частоты у 3,44% неболевших ($\chi^2=43,444$; $P\leq 0,001$); при этом сравнительная распространённость гингивостоматита составила 15,49% против 4,15% ($\chi^2=32,684$; $P\leq 0,001$); хронического рецидивирующего афтозного стоматита – 16,90% против 3,49% ($\chi^2=44,265$; $P\leq 0,001$) и язвенно-некротического стоматита – 17,37% против 4,59% ($\chi^2=37,617$; $P\leq 0,001$).

Сравнительные данные распространённости (в%) различных нозологических форм патологии пародонта в постковидном периоде у детей

младшего школьного возраста г. Ташкента показали, что наибольший удельный вес у всех обследованных приходился на катаральный гингивит, который обнаружен у 36,85% обследованных в постковидный период и 11,57% неболевших детей ($\chi^2=77,89$; $P\leq 0,001$); аналогичное соотношение гипертрофического гингивита составило 14,08% против 3,49% ($\chi^2=31,51$; $P\leq 0,001$); а язвенно-некротического гингивита соответственно 12,44% против 2,84% ($\chi^2=29,46$; $P\leq 0,001$); а сравнительный анализ распространённости пародонтита показал, что он обнаруживается у 10,80% переболевших COVID-19 детей и лишь у 2,40% не болевших ($\chi^2=25,80$; $P\leq 0,001$).

Таким образом, в целом у переболевших COVID-19 детей младшего школьного возраста регистрируется достоверное ($P\leq 0,001$) увеличение распространённости различных нозологических форм патологии пародонта.

В целом у переболевших COVID-19 детей младшего школьного возраста распространённость патологии пародонта достоверно превосходила таковую у неболевших детей, что составило 74,18% против 20,31% ($\chi^2=257,66$; $P\leq 0,001$); перенесённый COVID-19 повышал риск патологии пародонта у детей младшего школьного возраста более чем в 3 раза ($OR=3,65$; $DI\ 3,021-4,417$); при этом атрибутивный риск (EF) развития патологии пародонта в следствии перенесённого COVID-19 в целом у изученного контингента равен 72,63%; что составляет высокую степень COVID обусловленности патологии пародонта после перенесённого заболевания.

Для оценки связи патологии пародонта с перенесённым COVID-19 был оценен уровень гигиены полости рта. Установлено, величина ОНІ-S индекса у детей в постковидный период во всех обследованных возрастных группах статистически значимо превосходила таковую аналогичного контингента неболевших детей. Оценка степени воспаления десны при помощи РМА% индекса продемонстрировала увеличение уровня гингивального воспаления после перенесённого COVID-19, при этом в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период уровень гингивального воспаления был выше неболевших на 98,12% ($P\leq 0,001$). Оценка

коммунального гингивального индекса GI также показала, что заболеваемость гингивитом была выше среди осмотренных в постковидном периоде, при этом в целом у детей младшего школьного возраста в постковидный период уровень гингивального воспаления превышал неболевших на 107,44% (P≤0,001); а тяжесть кровоточивости дёсен, по РВІ индексу, превышала неболевших на 106,12% (P≤0,001).

Оценка распространённости гингивита различной протяжённости, а также среднего количества зубов с кровоточивостью у детей младшего школьного возраста г. Ташкента в постковидный период проводилась с использованием десневого индекса кровотечения (GBI), разработанного Ainamo и Bay в 1976 году.

Данный индекс фиксирует наличие или отсутствие кровотечения при мягком зондировании тканей десны и позволяет объективно оценивать степень и протяжённость воспалительного процесса. Использование GBI обеспечило точную характеристику состояния пародонта у детей, перенёсших COVID-19, и дало возможность выявить распространённость гингивита в исследуемой группе.

Распространённость различной протяжённости гингивита и среднее число зубов с кровоточивостью в постковидный у детей младшего школьного возраста г. Ташкента оценивалась по десневому индексу кровотечения (GBI), разработанного Ainamo и Bay в 1976 году. Данный индекс фиксирует наличие или отсутствие кровотечения при мягком зондировании тканей десны и позволяет оценить протяжённость гингивита. Сравнительный анализ распространённости гингивита среди детей младшего школьного возраста в постковидном периоде г. Ташкента показал, что его частота составила 74,18% у переболевших детей и 20,30% у неболевших. Эта закономерность распространялась на все изученные возрастные периоды. При анализе распространённости различной протяжённости гингивального кровотечения установлено, что в целом у всего осмотренного контингента локализованный гингивит с поражением ≥10% обнаружен у 21,60% переболевших COVID-19

детей против 7,64% такого поражения у неболевших ($\chi^2=34,934$; $P\leq 0,001$); 24,65% осмотренных против 6,55% ($\chi^2=58,307$; $P\leq 0,001$) имели локализованный гингивит с поражением $\geq 10\%-30\%\leq$ и 27,93% против 6,11% – генерализованный гингивит с поражением $\geq 30\%$.

Таким образом, результаты анализа ассоциаций между перенесённым COVID-19 в анамнезе и переменными, отражающими состояние здоровья полости рта, выявили выраженную зависимость распространённости гингивита от факта перенесённой коронавирусной инфекции.

Достоверно более высокая распространённость гингивита с более высокой протяжённостью гингивального воспаления может быть основанием для отнесения COVID-19 к факторам риска развития гингивита среди детей младшего школьного возраста.

Функционирование полости рта, связанное с воздействием вируса SARS-CoV-2 при первичном инфицировании и последующем вторичном контакте через продукты, секретлируемые и рекретируемые слюнными железами в ротовую жидкость, во время и после COVID-19, остаётся малоизученным. Эти аспекты представляют важность как в теоретическом, так и в прикладном отношении.

Показатели метаболизма ротовой жидкости, которые отражают локальные и системные процессы организма у детей, перенёвших COVID-19, до сих пор остаются недостаточно изученными. Оценка интегральных показателей метаболизма ротовой жидкости, характеризующих реакцию организма на внутренние и внешние воздействия, может стать основой для улучшения эффективности стоматологической помощи при лечении патологий тканей полости рта в постковидный период. Слюна содержит биомаркеры, расцениваемые как индикатор оценки здоровья полости рта и тяжести системной патологии, а их уровни являются показателями тяжести клинического течения патологии полости рта, в том числе и пародонта [85]. Диапазон заболеваний и клинических ситуаций, наличие которых можно диагностировать при помощи исследования слюны, постоянно расширяется.

Альбумин – это основной белок сыворотки крови, осуществляющий транспорт жизненно важных веществ, включая анионы, катионы, красители, ферменты, билирубин, жирные кислоты, металлы, ионы, гормоны и экзогенные препараты.

Нарушения иммунной системы у больных COVID-19 обусловлены дисбалансом субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, снижением Т-клеточного иммунитета, нарушением пролиферации Т-клеток, снижением фагоцитоза нейтрофилов и хемотаксиса, а также снижением специфического ответа антител во время иммунизации и повышенной продукцией медиаторов воспаления [15]. В литературе отсутствуют сведения об уровнях цитокинов в слюне у детей, перенёсших COVID-19. Эта оценка важна, так как поражение пародонта частая патология при инфекции SARS-CoV-2, а определение уровней и соотношения про- и противовоспалительных цитокинов может указывать на наличие патологии пародонта, тяжесть воспалительного процесса и иммунологический статус полости рта. Что обусловило исследования детоксикационной активности альбумина и цитокинового профиля смешанной слюны в постковидный период у детей младшего школьного возраста с различной тяжестью гингивита. С этой целью изучена смешанная слюна детей со здоровым пародонтом (45 детей) и детей с гингивитом, в том числе 43 ребёнка переболевшие COVID-19 и 47 детей, неболевших COVID-19.

В исследовании участвовали дети со здоровым пародонтом и гингивитом различной протяжённости, имеющие 20 зубов. В исследования не включали детей с обострением хронической системной патологии, а также при наличии заболеваний, влияющих на выработку слюны (сахарный диабет, ревматоидный артрит, синдром Дауна и синдром Шегрена), от исследований отстранялись дети с наличием острых инфекционных заболеваний слизистой полости рта (герпетический стоматит, кандидоз СОПР).

Результаты обследования показали достоверное увеличение ($P \leq 0,05$) уровня альбумина слюны у всех детей с гингивитом относительно контроля

(здоровый пародонт). Общая концентрация альбумина (ОКА) в слюне у здоровых детей (группа контроля) составила $332,44 \pm 16,21$ мкг/мл против $460,21 \pm 20,02$ мкг/мл ($P \leq 0,001$) у детей с гингивитом, неболевших COVID-19 и $670,21 \pm 30,85$ мкг/мл ($P \leq 0,001$) у детей в постковидном периоде. Снижение эффективной концентрации (ЭКА) и сорбционной способности альбумина (ССА) было достоверно более значимо у переболевших COVID-19. У детей с гингивитом, неболевших COVID-19, ЭКА была снижена на 14,89% ($P \leq 0,05$); а переболевших COVID-19 – ещё более значительно, на 27,06% ($P \leq 0,05$); соответствующее снижение ССА составило 39,39% ($P \leq 0,001$) и 69,95% ($P \leq 0,001$).

В постковидный период у школьников наблюдаются катаболические процессы и усиление воспаления десен, что подтверждается повышением концентрации молекул средней массы (МСМ) в смешанной слюне. При этом у детей с гингивитом, неболевших COVID-19 уровни МСМ254 были увеличены относительно контроля на 16,35% ($P \leq 0,05$); а МСМ280 – на 21,77% ($P \leq 0,05$); аналогичная динамика у детей в постковидном периоде составила 98,28% ($P \leq 0,001$) и 58,67% ($P \leq 0,001$). На фоне высоких концентраций маркеров эндотоксикоза отмечено увеличение индексов токсичности. Наиболее значительно возрастала величина индекса токсичности (ИТ) увеличившаяся более чем в 700 раз у детей с гингивитом, неболевших COVID-19 и более чем в 3400 раз у переболевших COVID-19. Соответственно возрастали и коэффициенты интоксикации КИ. Так, КИ1 детей с гингивитом, неболевших COVID-19 превышал значение контроля на 34,86% ($P \leq 0,01$); а у болевших – на 263,47% ($P \leq 0,001$); соответствующая динамика КИ2 составила 41,69% ($P \leq 0,01$) и 162,87% ($P \leq 0,001$).

Установлено влияние тяжести и протяжённости гингивального воспаления на степень эндогенной интоксикации смешанной слюны. При сравнительной оценке цитокинового профиля смешанной слюны в постковидный период у детей младшего школьного возраста установлено, что концентрация анализируемых цитокинов в смешанной слюне коррелировала с

наличием гингивита. При этом необходимо отметить различную направленность этих сдвигов. Так, при гингивите у детей, неболевших COVID-19 в смешанной слюне ротовой жидкости концентрации изучаемых про- и противовоспалительных цитокинов были повышены IL-1 β – на 95,67%; IL-6 – на 99,15%; TNF- α – на 67,15%; IL-4 – на 41,67% и IL-10 – на 25,56%. Таким образом, при развитии гингивита без перенесённого COVID-19 увеличению воспалительной продукции провоспалительных цитокинов противодействует увеличение продукции противовоспалительных медиаторов, в значительной степени препятствующих повреждению мягких и твёрдых опорных структур зубов. Здоровье дёсен при развитии неотягощенного COVID-19 гингивита можно охарактеризовать как состояние, характеризующееся увеличением концентрации цитокинов с провоспалительными свойствами и компенсаторным увеличением противовоспалительных цитокинов, что обеспечивает относительную стабильность процесса в пародонте.

Развитие гингивита у детей, переболевших COVID-19 характеризуется увеличением продукции провоспалительных цитокинов IL- IL-1 β – на 234,83%; IL-1 β – на 127,15% и TNF- α – на 88,95% на фоне снижения продукции противодействующих маркеров IL-4 – на 26,25% и IL-10 – на 19,28%, что способствует усугублению воспалительного процесса в пародонте. Активация воспалительного иммунного ответа и подавление противодействующих маркеров является причиной более активного воспаления в тканях пародонта после перенесённого COVID-19. Нарушение соотношения уровней про- и противовоспалительных цитокинов в смешанной слюне детей с гингивитом в постковидный период усугубляется синхронно тяжести гингивального воспаления.

Нами установлено, что патогенетические механизмы развитие гингивита после перенесённого COVID-19 заключаются в нарушении иммунного профиля смешанной слюны детей, проявляющегося высокими уровнями провоспалительных цитокинов интерлейкина IL-6 и IL-1 β , TNF- α ,

действующих как медиаторы воспалительной реакции в организме и снижением уровней противовоспалительных IL-4 и IL-10 цитокинов. Развитие гингивита в постковидный период усугубляется более активным воспалительно-деструктивным поражением пародонта, регистрируемым по увеличению маркеров эндогенной интоксикации. При назначении терапии важно целенаправленное воздействие на эти факторы.

До начала терапии все дети, имеющие в анамнезе COVID-19, были обследованы на предмет наличия гингивита. После подтверждения диагноза, дети получали профессиональную гигиену полости рта и обучение правилам гигиенического ухода за полостью рта. Всем детям осуществлена профессиональная чистка зубов, для удаления налёта и зубного камня. Детей обучали правилам чистки зубов два раза в день по две минуты с использованием зубной нити один раз в день. Рекомендована чистка зубов после сладкой или содержащей углеводы пищи. Даны разъяснения по использованию жидкостей для ополаскивания полости рта, содержащих противомикробные средства, а также необходимости использования зубных паст с противовоспалительным эффектом с прополисом. А также использование мазей комбинированного противовоспалительного и антимикробного действия. Детям назначался курсовой приём поливитаминов, а также консультации профильных специалистов. После осуществления профессиональной гигиены полости рта и обучения правилам гигиенического ухода за полостью рта, дети с гингивитом были разделены на две группы – основную группу и группу сравнения.

Группы сравнения при терапии гингивита у детей в постковидный период были однородны по гендерному распределению детей, тяжести перенесённого COVID-19, риску развития воспалительного поражения пародонта и наличию хронической соматической патологии, что явилось основанием для объективной оценки результатов разработанного метода комплексной терапии гингивита у детей в постковидный период

Лечение **основной группы** детей с гингивитом было адаптировано к уровню прогноза риска развития гингивита у детей, переболевших COVID-19. Для этого применялась «Модель персонифицированной оценки рисков развития воспалительных заболеваний пародонта в постковидный период у детей младшего школьного возраста», что обеспечивало индивидуализированный подход к лечению на основе анализа специфических факторов риска каждого пациента.

Для детей с **минимальной** вероятностью (0-0,29) возникновения воспаления тканей пародонта осуществлялся полный комплекс лечебно-профилактических мероприятий, 3-х кратное нанесение на дёсны противовоспалительных мазей. Лечение было дополнено курсовым приёмом иммуностимулятора.

Детям со **средним** (0,30-0,69) риском развития воспалительной патологии пародонта для снижения интоксикации и удаления продуктов деградации белка, комплексная терапия гингивита дополнялась нанесением на дёсны не менее 3-х раз в день детоксикационного средства и приём иммуностимулятора.

Детям с **высоким** (более 0,70) риском воспалительной патологии пародонта в комплексную терапию гингивита одновременно с нанесением на дёсны детоксикационного геля, назначался приём препарата энтеросорбент внутрь 3 раза в сутки и приём иммуностимулятора.

Оценка результатов терапии осуществлялась по завершению курса лечения, через месяц после завершения курса лечения, а также в отдаленный период – через 3, 6 и 12 месяцев.

Наше исследование показало улучшение клинического состояния пародонта по сравнению с базовой терапией. У всех больных зарегистрировано улучшение клинического состояния дёсен. Повышение гигиены полости рта и снижение значений индексов состояния пародонта и кровоточивости. Таким образом, разработанный нами метод с комплексной терапией гингивита у детей младшего школьного возраста перенёсших

COVID-19 в течении последних 3-х месяцев оказывает выраженное положительное влияние на клиническое состояние пародонта. Так, снижение частоты жалоб превосходит стандартное лечение более чем на 35,01%; а снижение величин клинических индексов гигиены, воспаления и кровоточивости пародонта в более чем на 30,53%.

Применение разработанного комплекса лечения увеличивает кумулятивную частоту положительного результата лечения гингивита в течение 12 месяцев после лечения более чем в 2,37 раза с 0,293 в группе сравнения до 0,697 в основной группе. В ходе терапии установлено восстановление цитокинового профиля ротовой жидкости превосходящее группу сравнения более чем на 26,10% и снижения показателей эндогенной интоксикации смешанной слюны более чем на 26,10%.

Таким образом, разработанный нами лечебный комплекс терапии гингивита у детей в постковидном периоде с включением в комплексную терапию иммуностимулятора Исмижен и энтеросорбента Энтеросгель оказывает выраженное положительное действие на ведущие патогенетические механизмы развития гингивального воспаления, не оказывает побочного влияния на состояние пациентов.

Развитие воспалительной патологии пародонта приводит к высвобождению медиаторов воспаления, оказывающих разрушительное действие на ткани пародонта. Иммуностимулятор Исмижен обладает широким спектром биологической активности. Применение иммуномодулятора во время лечения способно активировать макрофаги и усиливать клеточный иммунитет хозяина, формируя окончательные антиген-специфические иммунные ответы. Успешная пародонтальная терапия клинически приводила к купированию воспаления, снижению кровоточивости дёсен и улучшению гигиенического состояния полости рта. Кроме того, в следствии снижения протяженности и интенсивности гингивального воспаления в тканях пародонта происходит уменьшение субпопуляций воспалительных клеток, таких как В-клетки, Т-клетки и плазматические

клетки, следствием чего является выявленная нами нормализация цитокинового профиля смешанной слюны.

Таким образом, разработанный нами лечебный комплекс терапии гингивита у детей в постковидном периоде с включением в комплексную терапию иммуностимулятора Исмижен оказывает более выраженное положительное действие на восстановление цитокинового профиля смешанной слюны, средняя суммарная эффективность которой превосходит стандартную терапию более чем на 26,10%.

Дети хорошо переносили лечение, нами не обнаружено побочных эффектов лечения. Положительный эффект клинического состояния пародонта, снижения явлений эндотоксикоза и восстановление иммунного профиля смешанной слюны у детей с гингивитом после перенесённого COVID-19 даёт основание рекомендовать разработанный комплекс для терапии гингивита у детей в постковидный период.

ВЫВОДЫ:

1. У детей младшего школьного возраста, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, распространённость гингивита увеличивается более чем в три раза по сравнению с не болевшими – до 74,18% против 20,31% соответственно (OR=3,65; 95% ДИ 3,021-4,417) ($\chi^2=257,66$; $P\leq 0,001$). Атрибутивный риск (EF) развития гингивита составил 72,63%, что указывает на высокую степень обусловленности COVID-19. Среднее число зубов с кровоточивостью на одного осмотренного возрастает с $2,67\pm 0,12$ у не болевших до $8,65\pm 0,40$ после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 ($P\leq 0,001$). Кроме того, генерализованный гингивит с кровоточивостью более чем на 30% зубов наблюдался у 6,11% не болевших и у 27,93% переболевших детей ($\chi^2=75,802$; $P\leq 0,001$).

2. У школьников, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, развитие гингивита на местном уровне связано с повышением эндогенной интоксикации и снижением сорбционной способности альбумина в смешанной слюне. Эти изменения коррелируют с тяжестью заболевания и статистически значимо ($P\leq 0,05$) превышают показатели у детей, не болевших COVID-19: MCM254 увеличен в 1,77 раза, MCM280 – в 1,30 раза; отмечается повышение ОКА в 1,46 раза; снижение ЭКА и ССА соответственно в 1,35 и 2,02 раза. Также наблюдается закономерное увеличение индексов токсичности ИТ, КИ1 и КИ2 в 4,44; 2,70 и 1,85 раза соответственно.

3. Распространённость и активность гингивита у детей, перенёвших SARS-CoV-2 инфекцию, характеризуется дисфункцией цитокинового профиля смешанной слюны, проявляющегося в гиперактивации провоспалительных цитокинов и снижении уровней противовоспалительных медиаторов: увеличение уровней провоспалительных цитокинов превышало аналогичные показатели не болевших детей – IL-6 – на 234,83%; IL-1 β – на 127,15% и TNF- α – на 88,95%; соответствующее снижение противовоспалительных маркеров составило – IL-4 на 26,25% и IL-10 на 19,28%.

4. На основании показателей и симптомов, которые достоверно ($P \leq 0,01$) связаны с развитием гингивита у детей младшего школьного возраста в постковидный период, был разработан «Метод прогнозирования риска развития гингивита у детей, переболевших COVID-19». В 92,04% случаев результат прогноза определяется изменениями выбранных факторов; чувствительность метода составляет 93,55%, специфичность – 95,00%, общая точность – 94,26%.

5. Включение в комплексную терапию гингивита у детей, перенёсших SARS-CoV-2 инфекцию энтеросорбента и иммуностимулятора оказывает более эффективное положительное воздействие на снижение уровней эндогенной интоксикации и восстановление цитокинового баланса смешанной слюны: средняя суммарная эффективность разработанного метода превышает общепринятую терапию по динамике показателей эндогенной интоксикации смешанной слюны более чем на 26,10%; по нормализации баланса показателей цитокинового профиля более чем на 27,95%. Разработанная схема лечения, которая включает в себя устранение признаков эндо токсикоза и восстановление цитокинового баланса в ротовой жидкости, демонстрирует среднюю суммарную клиническую эффективность, превышающую стандартную терапию на более чем 30,53%. Кроме того, она увеличивает кумулятивную частоту положительного эффекта в отдалённый период (до 12 месяцев после лечения) более чем в два раза – с 0,293 до 0,697.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Профилактика и эффективное лечение гингивита у детей, перенесших COVID-19, требует комплексного подхода, включающего регулярную гигиену полости рта, сбалансированное питание, профессиональную стоматологическую помощь и междисциплинарное сотрудничество специалистов. Внимательное отношение к здоровью полости рта у этой группы детей способствует улучшению их общего самочувствия и качества жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артющкевич А.С. Заболевания пародонта. – М.: Медицина, 2006. – с. 328
2. Бекжанова О.Е., Каюмова В.Р., Ибрагимова Д.И. Особенности иммунного реагирования кандидозной инфекции полости рта при COVID-19 // Актуальные проблемы детской стоматологии и ортодонтии. – Хабаровск, 15 октября 2021. – С. 19-20.
3. Болезни пародонта. Патогенез, диагностика, лечение / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, Н.А. Рабухина, О.А. Фролова. – М.: МИА, 2004. – 320 с.
4. Герберт Вольф Ф. Пародонтология / Вольф Ф. Герберт, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак. – 2010. – 541 с.
5. Грудянов А.И. Заболевания пародонта. – М., 2009. – 331 с.
6. Даминова Ш.Б., Хамидов И.С., Казакова Н.Н. Цитологическая оценка состояние тканей пародонта при хроническом катаральном гингивите у детей// Евразийский вестник педиатрии. – 2019; 2 (2): 96-100.<https://cutt.ly/ycD84OL>.
7. Диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Методические рекомендации. – Москва; 2020. [Diagnostika, lechenie i profilaktika novoy koronavirusnoy infektsii (COVID19): Metodicheskie rekomendatsii. Moscow; 2020. (in Russ.)].
8. Муртазаев С., Абдуазимова Л., Мухторова М., Саидахмедова Н. (2019). Распространенность заболеваний пародонта у детей в пубертатный период. *Stomatologiya*, 1(4(77)), 43-44. извлечено от <https://inlibrary.uz/index.php/stomatologiya/article/view/1487>.
9. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. // Архивъ внутренней медицины – 2020. – Т.10. – №2 – С.87-93.
10. Персин Л.С. Стоматология детского возраста / Л.С. Персин, В.М. Елизарова, С.В. Дьякова. – М.: Медицина, 2006. – 640 с.
11. Полушина Л.Г., Светлакова Е.Н., Семенцова Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В. Клинико-патогенетическое значение некоторых цитокинов при пародонтите // *Медицинская иммунология*. 2017;19(6):803-806.
12. Хайдаров А.М. Распространенность и частота заболеваний пародонта у детей, проживающих в городах с различной экологической обстановкой. *Journal of biomedicine and practice*. 2017, vol. 1, issue 1, pp. 32-37.
13. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т.25. – №3. – С. 3801.

14. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations // *O Periodontol* 2018;89(Suppl 1): S183-S203.
15. Al-Maweri SA, Halboub E, Warnakulasuriya S. Impact of COVID-19 on the early detection of oral cancer: a special emphasis on high risk populations. *Oral Oncol.* 2020 Jul.
16. Alwafi H.A., Ali S.S., Kotha S.B., Abuljadayel L.W., Ibrahim M., Elahi I.R.N., Alwafi H.A., Almuhayawi M.S., Finkelman M.D., El-Shitany N.A. Elevated Salivary Inflammatory Biomarkers are Associated with SARS-CoV-2 Infection Severity. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2022 Aug 4;2022:1543918. doi: 10.1155/2022.
17. Amorim Dos Santos O6 Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis.* 2020; 97: 326-328.
18. Ansari R, Gheitani M, Heidari F. Oral cavity lesions as a manifestation of the novel virus (COVID-19): a letter-to-editor. *Oral Dis.* 2020.
19. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM, Gajendran M, Bansal P, Goyal H. Taste changes (dysgeusia) in Covid-19: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3).
20. Bashirian S, Seyedzadeh-Sabounchi S, Shirahmadi S, Soltanian AR, Karimi-Shahanjarini A, Vahdatinia F. Socio-demographic determinants as predictors of oral hygiene status and gingivitis in schoolchildren aged 7–12 years old: a cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0208886.
21. Biadsee A, Biadsee A, Kassem F, Dagan O, Masarwa S, Ormianer Z. Olfactory and oral manifestations of covid-19: sex-related symptoms: a potential pathway to early diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Oct;163(4):722-8.
22. Blicher B, Joshipura K, Eke P. Validation of self-reported periodontal disease: a systematic review. *J Dent Res.* 2005;84(10):881–90.
23. Castilho LS, Abreu MHNG, Souza DH, Souza e Silva ME, Resende VLS. Factors associated with gingivitis in children with developmental disabilities. *Braz Res Pediatr Dent Integr Clin* 2016; 16(1):441-8. doi: 10.4034/PBOCI.2016.161.46.
24. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of covid-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg.* 2020;26(2).
25. Clerehugh V. Periodontal diseases in children and adolescents. *Br Dent J.* 2008;204(8):469–71.
26. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID- 19 disease? *Spec Care Dentist.* 2020; 40(6): 555- 60.

27. Daouda C, Abdoulaye D, Lo Cheikh MM, Omar M, Massamba D, Daouda F, et al. Etat parodontal chez les élèves de 15 ans aux Comores. Available at: https://www.sfsp.fr/manifestations/congres2011/donnees/ensavoirplus/fs_tout_rev ue.htm.
28. Dental plaque-induced gingival diseases, *Annals of periodontology*, 1999. – PubMed.
29. Diawara O, Sidibé TP, Ba B, Niang A, Ba M, Kané AST, et al. Dental and periodontal disorders in schoolchildren in Bamako. *Health Sci Dis* 2018; 19(2):1-5.
30. Ebersole JL, Nagarajan R, Kirakodu Sand Gonzalez OA (2021) Oral Microbiome and Gingival GeneExpression of Inflammatory Biomolecules With Aging and Periodontitis // *Front. Oral. Health* 2:725115.doi: 10.3389/froh.2021.725115.
31. Elias-Boneta AR, Ramirez K, Rivas-Tumanyan S, Murillo M, Toro MJ. Prevalence of gingivitis and calculus in 12-year-old Puerto Ricans: A cross-sectional study. *BMC Oral Health* 2018; 18 (1):13. doi: 10.1186/s12903-017-0471-5.
32. Fan W., Liu C., Zhang Y., Yang Z., Li J., Huang S. Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: a cross-sectional study Fan et al. // *BMC Oral Health* (2021) 21:311 <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01666-1>.
33. Fan, W., Liu, C., Zhang, Y. *et al.* Epidemiology and associated factors of gingivitis in adolescents in Guangdong Province, Southern China: a cross-sectional study. *BMC Oral Health* 21, 311 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01666-1>Китай.
34. Furuta M, Ekuni D, Irie K, Azuma T, Tomofuji T, Ogura T, Morita M. Sex differences in gingivitis relate to interaction of oral health behaviors in young people. *J Periodontol.* 2011;82(4):558–65.
35. Gianotti R, Zerbi P, Dodiuk-Gad RP. Clinical and histopathological study of skin dermatoses in patients affected by COVID-19 infection in the Northern part of Italy. *J Dermatol Sci.* 2020; 98(2): 141-143.
36. Gopinath V, Shivakumar V, Fatema SI, Dede RA, Maindad SD, Palla S. A comparative evaluation of salivary albumin levels in periodontally healthy and chronic periodontitis patients: A clinicobiochemical study *J Adv Clin Res Insights* 2019;6:159-162.
37. Gora K., Soni S., Gupta K K. Agarwal C. A comparative evaluation of serum and salivary albumin in normal, gingivitis and periodontitis patients- A clinico biochemical study // *International Journal of Periodontology and Implantology.* – 2019. - 4(2):53-55.

38. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. [Epub ahead of print] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
39. Havdar SG, Tercan A, Uckan S, Gurakan B.L. Congenital gum synechiae as an isolated anomaly: a case report. *ClinPediatric Dent*. 2003;28(1):81–83. - PubMed.
40. Hedou M, Carsuzaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on “Cutaneous manifestations in covid-19: a first perspective” by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jul;34(7) 299-300.
41. Iranmanesh B., Khalili M., Amiri R., Zartab H., Affiliations M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article // *Dermatol Ther*. - 2020 Nov 25.
42. Izquierdo-Pujol J., Moron-Lopez S., Dalmau J., Gonzalez-Aumatell A., Carreras-Abad C., Mendez M., Rodrigo C. and Martinez-Picado J. (2022) Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front. Pediatr*. 10:894204. doi: 10.3389/fped.2022.894204.
43. Janem W.F., Scannapieco F.A., Sabharwal A., Tsompana M., Berman H.A., et al. (2017) Correction: Salivary inflammatory markers and microbiome in normoglycemic lean and obese children compared to obese children with type 2 diabetes. *PLOS ONE* 12(8): e0183600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183600> View correction.
44. Karthiga DG, Geetha RV, Vishnu Priya V, Gayathri R. Comparative analysis of salivary protein in individuals with and without periodontitis. *Int J Pharm Sci Rev Res* 2017;43:23-4.
45. Ketabi M., Tazhibi M., Mohebrasool S. The Prevalance and Risk Factors of Gingivitis Among the Children Referred to Isfahan Islamic Azad University Dental School, In Iran. *Dental Research Journal*. Spring – Summer 2006;Vol. 3(No.1).
46. Krisdapong S., Prasertsom P., Rattananangsim K., Sheiham A., Tsakos G. The impacts of gingivitis and calculus on Thai children’s quality of life. *J Clin Periodontol*. 2012;39(9):834-43.
47. Lang NP, Schatzle MA, Loe H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 2009;36(Suppl):3-8.
48. Lechien JR, Chetrit A, Chekkoury-Idrissi Y, Distinguin L, Circiu M, Saussez S, et al. Parotitislike symptoms associated with COVID-19, France, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9).
49. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.

50. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res.* 2020; 220: 1-13.