

СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ
ПОСЛЕ COVID-19

Ядгарова Гульнора Садритдиновна

PhD, доцент кафедры хирургической стоматологии БГМИ,

Насуллоев Бекзод Болтаевич Магистр БГМИ

РЕЗЮМЕ

В биологической системе полости рта существует баланс между патогенными факторами и защитными механизмами организма. Изменения местных факторов иммунитета в полости рта у пациентов после COVID-19 может привести к появлению стоматологических проблем в виде язв, бляшек, грибковых инфекций полости рта, трещин, точечных кровоизлияний.

Цель.

Оценить состояние биологической системы полости рта на основании изменения местных факторов иммунитета и клинических проявлений на слизистой оболочке полости рта у пациентов после COVID-19.

Материалы и методы.

В исследовании приняли участие 110 человек. Исследования провели у 48 пациентов после COVID-19 и у 28 человек контрольной группы. В качестве биологического материала использовали ротовую жидкость, в которой определяли уровень sIgA, эластазы и БАПНА-амидазной активности.

Заключение.

Установлено, что у пациентов с COVID-19 происходит повышение уровня sIgA и БАП-НА-амидазной активности в ротовой жидкости, в то же время снижается уровень активности нейтро-фильной эластазы. Статистически значимое снижение уровня sIgA происходит в период реабилитации от 3 до 6 месяцев ($p=0,006$).

Ключевые слова: местные факторы иммунитета, полость рта, COVID-19.

В Узбекистане с начала пандемии COVID-19 были зарегистрированы тысячи случаев заболевания. Это новое заболевание вызвано коронавирусом и может оказывать воздействие на многие системы организма, включая биологическую систему полости рта. В данной статье мы рассмотрим состояние биологической системы полости рта у пациентов после COVID-19 в Узбекистане.

После выздоровления от COVID-19, многие пациенты сталкиваются с проблемами зубов и десен. Это может быть связано с различными факторами, одним из которых является специфическое лечение и терапия, применяемые для лечения COVID-19. Многие лекарственные препараты, используемые в терапии COVID-19, могут негативно влиять на состояние зубной эмали, вызывая ее разрушение и увеличивая риск развития кариеса.

Кроме того, COVID-19 может вызвать ряд проблем в полости рта, таких как глосситы, стоматиты или пародонтит. Коронавирус стимулирует иммунную систему к более активной работе, чем обычно. В результате этого могут возникнуть различные формы воспалительных заболеваний, включая заболевания полости рта, такие как глосситы, стоматиты или пародонтит. Симптомы этих заболеваний могут включать в себя отечность, боль и чувствительность полости рта.

Отсутствие своевременного лечения может привести к дальнейшему ухудшению состояния зубов и десен. Пациенты, перенесшие COVID-19, должны следить за здоровьем своей полости рта и проводить регулярный осмотр у стоматолога. В Узбекистане, как и в любой другой стране, важно следить за гигиеной рта и проводить регулярные осмотры у врача-стоматолога.

В Узбекистане важное значение имеет профилактика стоматологических заболеваний, в том числе и после перенесенного COVID-19. Для этого нужно следить за правильным питанием, богатым витаминами и минералами, которые способствуют укреплению иммунитета и улучшению состояния зубов и десен.

Стоит отметить, что наряду с профилактическими мерами важно обращаться к стоматологам-профессионалам для проведения требуемых процедур и лечения возникших проблем. Клиники высокого уровня продолжают работать во время пандемии и готовы предоставлять услуги пациентам после COVID-19.

Полость рта является открытой биологической системой, в норме в которой между патогенными факторами, например, вирусы, бактерии, и защитными силами организма существует постоянное равновесие. Однако столь важный баланс часто подвергается атаке, как вследствие размножения и ускоренного развития микроорганизмов и вирусов, так и из-за ослабления самих факторов общей и особенно местной иммунной защиты [3]. Иммуноглобулины и литические ферменты играют важную роль в защитной системе организма, являются составляющей иммунитета, который обеспечивает защиту против патогенов (широкого спектра бактерий, грибов, вирусов), а также участвуют в развитии процессов воспаления, поддержания и регуляции адаптивной иммунной системы. IgA - преобладающий иммуноглобулин слизистых оболочек, считается основным специфическим защитным механизмом в полости рта. Одним из важных составляющих сложного механизма врожденного иммунитета являются нейтрофилы, при активации которых патогенными или условно-патогенными микроорганизмами секретируется широкий набор противовоспалительных цитокинов, кроме того, в гранулах нейтрофилов содержатся протеолитические ферменты (эластаза). БАПНА-амидазная активность представляет собой разновидность протеолитической активности [7, 10].

В настоящее время во всем мире врачи столкнулись с коронавирусной инфекцией COVID-19 (официальное название SARS-CoV-2). Следует отметить, что COVID-19, в первую очередь, вызывает поражение дыхательных путей, которое может проявляться как в легкой форме с ринореей, потерей обоняния и/или вкуса, так и в более тяжелой - с пневмонией, лихорадкой и летальным исходом [9]. Согласно результатам последних исследований, COVID-19 сопровождается появлением у пациентов стоматологических проблем: инфекция может проявляться в виде язв, бляшек, грибковых инфекций полости рта, трещин губ и языка, точечных кровоизлияний, увеличения лимфатических узлов. Подобные проблемы могут быть следствием нарушения крово-снабжения и поступления питательных веществ к тканям зубов и периодонта, так как коронавирус взаимодействует с клеточными рецепторами, повреждая эндотелиальные клетки сосудов полости рта, а при тяжелом течении COVID-19 наблюдается гиперкоагуляция и тромбообразование, что приводит к нарушению микроциркуляции. Второй механизм связан с воспалительными реакциями в организме, которые развиваются при инфекции COVID-19. Неконтролируемое воспаление, которое сопровождается резким возрастанием уровня цитокинов в крови, может привести к повреждению собственных тканей организма иммунными клетками (цитокино-вый шторм). Кроме того, причинами возникновения патологии в полости рта могут быть длительный прием медикаментозных препаратов, назначенных для лечения коронавируса [8, 11, 12].

Своевременная диагностика COVID-19 с использованием дополнительных микробиологических и иммунологических методов, а также активное сотрудничество с врачом-стоматологом помогут избежать развития нежелательных стоматологических симптомов у пациентов на этапах лечения и последующей реабилитации, назначение ранней симптоматической терапии повысит качество жизни пациентов с COVID-19 [4].

Цель исследования - оценить состояние биологической системы полости рта на основании изменения местных факторов иммунитета (уровень sIgA, эластазой и БАПНА-амидазой активности) и клинических проявлений на слизистой оболочке полости рта у пациентов после COVID-19.

Материал и методы:

Исследование проводилось на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК ВГМУ и Витебского областного стоматологического центра в два этапа. В первичном исследовании участвовали 110 респондентов. Все пациенты, имеющие в анамнезе инфекцию COVID-19, заполняли анкеты дистанционно с использованием электронной программы «SurveyMonkey». Согласно анкетированию была сформирована группа пациентов из 48 человек, которая приняла участие во втором этапе исследования. У данных пациентов проводился забор ротовой жидкости для

определения уровня биологически активных веществ в полости рта. Контрольную группу составили 28 человек без COVID-19 в анамнезе. Для оценки состояния биологической системы полости рта изучена взаимосвязь между изменением местных факторов иммунитета в ротовой жидкости (уровень sIgA, эластазой и БАПНА-амидазной активности) и проявлениями коронавирусной инфекции в ротовой полости. Проанализированы возраст пациентов, поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР), прием лекарственных препаратов, сроки заболевания (от начала периода первичных клинических проявлений до окончания лечения), период реабилитации.

В исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом коронавиральной инфекции CO¹⁹ методом ПЦР. Из исследования исключались лица с тяжелой соматической патологией, первичным и вторичным иммунодефицитом, хронической патологией полости рта с частыми рецидивами до заболевания CO¹⁹.

Для определения уровня секреторного иммуноглобулина и ферментов использовали ротовую жидкость, которую забирали натошак. После забора ротовую жидкость центрифугировали в лаборатории на центрифуге M1KЯO 120 (ИэМсЬ, (ермания) в режиме 1000 оборотов в мин (200 д) в течение 10 мин, собирали над-осадок и хранили при температуре -70 °С до постановки реакции. Содержание секреторного иммуноглобулина (э1дА) в ротовой жидкости определяли методом ИФА с набором тест-систем Saliva ELISA kit (Euroimmun, (ермания) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения БАПНА-амидазной активности ротовой жидкости в качестве субстрата использовали бензоил-аргинин-р-нитроанилид (Sigma-Aldrich, USA) [1, 2]. Для определения активности эластазы использовалась модифицированная методика Дж. Бэйли [2, 5]. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и Excel.

Результаты и обсуждение

В соответствии с данными анкетирования у 110 респондентов основными жалобами были следующие: потеря обоняния и вкуса - у 63 (57,3%) человек, воспаление десен (кровоточивость, гиперемия, отечность) - у 37 (33,6%), чувство сухости и жжения в полости рта - у 45 (40,9%), наличие герпетических высыпаний на губах и СОПР - у 12 (10,9%), трещины, язвы губ и языка - у 21 (19,1%) человека.

Согласно данным второго этапа исследования, в котором приняли участие 48 пациентов с COVID-19, средний возраст составил $43,7 \pm 8,5$ (M \pm a) года. Были сформированы группы пациентов в зависимости от сроков заболевания: 1 группа - 7 дней, 10 (20,8%) человек; 2 группа - 8-14 дней, 9 (18,8%); 3 группа - 15-30 дней, 25 (52,1%); 4 группа - более 30 дней, 4 (8,3%) человека. В зависимости от периода реабилитации были выделены:

I группа - до 1 месяца, 18 (37,5%) человек; 2 группа - от 1 до 3 месяцев, 12 (25%); 3 группа - от 3 до 6 месяцев, 7 (14,6%); 4 группа - более 6 месяцев,

II (22,9%) человек. Проявления на СОПР были обнаружены у 26 обследованных, что составило 54,2%, из них 12 (46,15%) человек прошли курс антибактериальной терапии.

Медиана количества секреторного иммуноглобулина (sIgA) в ротовой жидкости у пациентов после COVID-19 (n=48) составила 592,67; 254,23944,39 мкг/мл (Me; LQ-UQ), что статистически значимо выше, чем в контрольной группе (n=28) 326,94; 175,72-551,76 мкг/мл (p<0,05). Анализ данных показал, что между уровнем sIgA и периодом реабилитации существует отрицательная корреляционная связь средней силы (r=-50, p<0,001), а также сроками заболевания положительная корреляционная связь средней силы (r=0,30, p<0,001). Корреляции уровня sIgA с возрастом пациентов выявлено не было. Изученные данные указывают на то, что при длительной персистенции вируса в организме увеличивается уровень sIgA в ротовой жидкости, даже после окончания лечения уровень иммуноглобулина остается высоким, однако более продолжительный срок реабилитации приводит к постепенному снижению показателя у пациентов до значений контрольной группы.

При анализе уровня sIgA в ротовой полости у пациентов в зависимости от сроков реабилитации было установлено, что статистически значимое снижение показателей происходит в диапазоне от 3 до 6 месяцев (p1-3=0,006; p2-3=0,028) и более 6 месяцев (p1-4=0,004; p2-4=0,032), значения, полученные в этот период, не отличались от показателей контрольной группы (p0-3>0,05; p0-4>0,05). В период до 1 месяца (p0-1=0,016), а также от 1 до 3 месяцев (p0-2=0,013) уровень sIgA сохранялся на статистически значимо высоком уровне в сравнении с контрольной группой (табл. 1, рис. 1).

В зависимости от сроков заболевания у пациентов с COVID-19 (табл. 2) наблюдалось статистически значимое повышение показателей секреторного IgA через семь дней (p1-2=0,043; p1-3=0,038; p1-4=0,004) и повышалось до 30-го дня от начала лечения (p2-3>0,05; p2-4=0,019; p3-4>0,05).

Повышение уровня sIgA в ротовой жидкости может быть обусловлено проявлением «цитокинового шторма». Активная репликация и высвобождение вируса запускают каскад реакций в организме, что приводит к развитию воспаления. Механизм процесса воспаления усиливается большим количеством провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-6, ИЛ-1, хемокинов (ИЛ-8) и др. ИЛ-6 оказывает плейотропное действие на приобретенный иммунитет, стимулируя продукцию антител В-клетками, в том числе sIgA. В норме воспаление регулируется противовоспалительными цитокинами, нарушение регуляторного баланса приводит к значительному разрушению собственных тканей [6].

Определение уровня литических ферментов важен в качестве маркеров системной активации нейтрофилов, при мониторинге течения инфекционных и воспалительных процессов [7, 10]. Проанализирован уровень активности нейтрофильной эластазы в ротовой жидкости, который был статистически значимо ниже у пациентов с COVID-19, чем таковой в контрольной группе ($p < 0,001$). При изучении данного показателя в зависимости от сроков заболевания и периода реабилитации статистически значимых изменений у пациентов не выявлено ($p > 0,05$).

В ходе исследования была установлена прямая корреляционная связь средней силы между уровнем БАПНА-амидазной активностью и sIgA ($r = 0,58$, $p < 0,001$). Между уровнем sIgA и эластазной активностью, а также эластазой и БАПНА-амидазной активностью корреляций не выявлено. БАПНА-амидазная активность у пациентов имела положительную корреляционную связь средней силы со сроками заболевания ($r = 0,36$; $p < 0,05$), с остальными критериями корреляционной связи не выявлено. Уровень БАПНА-амидазной активности статистически значимо не отличался от контрольной группы ($p > 0,05$). В контрольной группе ($n = 28$) медиана данного показателя составила 2,6; 1,593,79 пкат (Me; LQ-UQ), у пациентов перенесших CO¹⁹, - 2,9; 1,46-3,99 пкат (табл. 4, рис. 2). При анализе данного показателя в динамике установлено, что БАПНА-амидазная активность статистически значимо возрастает у пациентов, сроки заболевания которых составили от 30 дней и более ($p_{1-4} = 0,024$; $p_{2-4} = 0,028$). Повышение уровня БАПНА-амидазной активности может быть связано с присоединением вторичной бактериальной инфекции на фоне covid-19.

В ходе исследования у пациентов после COVID-19 были диагностированы поражения слизистой оболочки полости рта: потеря вкуса, воспаление десен, чувство сухости и жжения в полости рта, наличие герпетических высыпаний на губах и СОПР трещины, язвы губ и языка

Анализ данных позволил установить, что частота встречаемости поражений СОПР была больше у пациентов, сроки заболевания которых превышали 30 дней и на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19). Уровень sIgA в ротовой жидкости в эти периоды был статистически значимо выше показателей контрольной группы

Для определения взаимосвязи поражений слизистой оболочки полости рта с уровнем биологических маркеров в ротовой жидкости (^{1}dA , эластазная и БАПНА-амидазная активности) был проведен ROC-анализ полученных данных. Установлено, что поражения СОПР наблюдались при значениях sIgA $> 886,8$ мкг/мл (специфичность - 94,74%, чувствительность - 47,62%); при уровне БАПНА-амидазной активности $> 3,1$ пкат (специфичность - 66,67%, чувствительность - 75%); а также уровнем эластазной активности $< 90 \times 10^{-5}$ пкат (чувствительность - 90,91% и специфичность - 30%).

При определении диагностических значений sIgA у пациентов с COVID-19 на основании проведенного ROC-анализа установлено, что при показателях уровня sIgA в ротовой жидкости выше 705,3 мкг/мл (специфичность - 100% и чувствительность - 41,67%) при наличии сопутствующей симптоматики можно предполагать, что пациент перенес COVID-19 (рис. 5).

Выводы:

В заключение, мы можем сказать, что COVID-19 воздействует на биологическую систему полости рта, что может привести к различным заболеваниям. Важно проводить регулярный осмотр у врача-стоматолога и следить за гигиеной рта, чтобы предотвратить возникновение проблем. Пациенты, перенесшие COVID-19, должны быть особенно внимательны к своему здоровью и обращаться за помощью к профессионалам в случае необходимости.

1. Наличие в организме пациентов подтвержденной коронавирусной инфекции COVID-19 приводит к статистически значимому повышению уровня sIgA и БАПНА-амидазной активности в ротовой жидкости, в то же время снижается уровень активности нейтрофильной эластазы примерно в 10 раз ($p < 0,001$).

4. Элиминация вируса и последующая адекватная реабилитация приводит к статистически значимому снижению уровня sIgA до показателей контрольной группы. Установлено, что статистически значимое снижение уровня sIgA происходит в период реабилитации от 4 до 6 месяцев ($p = 0,006$), то есть к 4-му месяцу после заболевания отмечается нормализация показателей sIgA в ротовой жидкости в сравнении с показателями в контрольной группе ($p > 0,05$).

4. Поражения слизистой оболочки полости рта чаще встречались у пациентов на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19), а также у лиц, сроки заболевания которых превышали 40 дней, при этом в обоих случаях наблюдался высокий уровень sIgA в ротовой жидкости.

4. Уровень sIgA в ротовой жидкости выше 705,4 мкг/мл при наличии сопутствующей симптоматики характерен для пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, таким образом, динамика показателей секреторного иммуноглобулина sIgA в ротовой жидкости открывает возможность использовать его в качестве биологического маркера для неинвазивной экспресс-диагностики коронавирусной инфекции COVID-19.