

DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52

[М.А. Амхадова](#)¹,

д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и имплантологии

[Н.Б. Петрухина](#)²,

д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

[И.В. Сандлер](#)¹,

аспирант кафедры хирургической стоматологии и имплантологии

[В.М. Поляков](#)³,

аспирант кафедры стоматологии № 2

[А.А. Демидова](#)³,

д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской и биологической физики

[М.В. Салтовец](#)⁴,

к.м.н., доцент кафедры клинической стоматологии с курсом хирургической стоматологии и ЧЛХ

¹ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, Россия² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 119991, Москва, Россия³ РостГМУ, 344022, Ростов-на-Дону, Россия⁴ Пятигорский медико-фармацевтический институт, 357532, Пятигорск, Россия

Особенности течения хронического генерализованного пародонтита после перенесенной коронавирусной инфекции

Реферат. Вероятно, системные гипервоспалительные проявления можно считать общим патогенетическим звеном между COVID-19 и заболеваниями пародонта, взаимно ухудшающим совместное течение двух заболеваний. **Цель** — изучить направленность изменения пародонтального статуса у больных хроническим генерализованным пародонтитом (ХГП) после перенесенной коронавирусной инфекции и установить влияние лекарственной терапии COVID-19 на течение воспалительных заболеваний пародонта. **Материалы и методы.** В исследование включены 155 больных ХГП средней и тяжелой степени тяжести после перенесенного COVID-19 и длительностью постковидного этапа 3—6 месяцев (основная группа), а также 89 пациентов с ХГП при отсутствии коронавирусной инфекции в анамнезе (контрольная группа). Все 244 пациента за 6—12 месяцев до обострения ХГП были обследованы стоматологом в рамках стоматологического мониторинга. **Результаты.** Разработана оптимизированная анкета для сбора информации о пародонтальном статусе больного и об анамнестических особенностях. В основной группе прогрессивное течение установлено в 41,3% случаев, а в контрольной группе — в 18%. Среди больных основной группы с прогрессированием ХГП в 89,1% случаев наблюдали системную воспалительную реакцию в виде «цитокинового шторма», а у больных со стабильным течением ХГП системное повышение IL-6 встречалось в 53,8%. При стабильном течении ХГП применение антибактериальной терапии было чаще по сравнению с пациентами, у которых ХГП прогрессировал (84,6 против 40,6%, $p < 0,0001$). Неблагоприятное течение ХГП после вирусной инфекции сопряжено с применением глюкокортикоидов в качестве иммуносупрессоров. Прогрессирование воспалительных изменений пародонта реже всего имело место при использовании антицитокиновой терапии (3,5%) и в 15,8% случаев наблюдалось при применении ингибиторов JAK-STAT. **Заключение.** Прогрессивное течение ХГП сопряжено с новой коронавирусной инфекцией и зависит от вида лекарственной терапии COVID-19.

Ключевые слова: хронический генерализованный пародонтит, новая коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», иммуносупрессивная терапия, антибиотикотерапия

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Амхадова М.А., Петрухина Н.Б., Сандлер И.В., Поляков В.М., Демидова А.А., Салтовец М.В. Особенности течения хронического генерализованного пародонтита после перенесенной коронавирусной инфекции. — *Клиническая стоматология*. — 2023; 26 (2): 52—56. DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52

[M.A. Amkhadova](#)¹,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Surgical Dentistry and Implantology Department

[N.B. Petrukhina](#)²,

PhD in Medical Sciences, full professor of the Clinical pharmacology and internal diseases propaedeutics Department

[I.V. Sandler](#)¹,

postgraduate at the the Surgical Dentistry and Implantology Department

[V.M. Polyakov](#)³,

postgraduate at the Dentistry Department

[A.A. Demidova](#)³,

PhD in Medical Sciences, associate professor and head of the Medical and biological physics Department

Features of the course of chronic generalized periodontitis after a coronavirus infection

Abstract. Systemic hyperinflammatory manifestations are a likely common pathogenetic link between COVID-19 and periodontal disease, mutually worsening the joint course of the two diseases. **Aim** — to study the direction of changes in periodontal status in patients with chronic generalized periodontitis (CGP) after a coronavirus infection and to establish the effect of COVID-19 drug therapy on the course of inflammatory periodontal diseases. **Materials and methods.** The study included 155 patients with CGP of moderate and severe severity after suffering COVID-19 and the duration of the post-COVID phase of 3—6 months (main group), as well as 89 patients with CGP without a history of coronavirus infection (control group). All 244 patients 6—12 months before the exacerbation of CGP within the framework of dental monitoring were examined by a dentist and questioned to fix the state of the periodontium. **Results.** An optimized questionnaire has been developed to collect information about the patient's periodontal status and anamnestic features. In the main group, the progredient course was set at 41.3%, and in the control group at 18%. Among the patients of the main group with the progression of CGP, a systemic inflammatory reaction in the form of a cytokine storm was observed in 89.1%, and in patients with a stable course

M.V. Saltovets⁴,

PhD in Medical Sciences, associate professor of the Clinical, surgical, and maxillofacial surgery Department

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), 129110, Moscow, Russia

² Sechenov University, 119991, Moscow, Russia

³ Rostov State Medical University, 344022, Rostov-on-Don, Russia

⁴ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, 357532, Pyatigorsk, Russia

of CGP, a systemic increase in IL-6 occurred in 53.8%. In stable CGP, the use of antibiotic therapy was more frequent compared with patients in whom CGP progressed (84.6 vs. 40.6%, $p < 0.0001$). The unfavorable course of CGP after a viral infection is associated with the use of glucocorticoids as immunosuppressants. The progression of periodontal inflammatory changes was the least common with the use of anticytokine therapy (3.5%) and was observed in 15.8% with the use of JAK-STAT inhibitors. **Conclusion.** The progredient course of CGP is associated with a new coronavirus infection and depends on the type of drug therapy for COVID-19.

Key words: chronic generalized periodontitis, new coronavirus infection, cytokine storm, immunosuppressive therapy, antibiotic therapy

FOR CITATION:

Amkhadova M.A., Petrukhnina N.B., Sandler I.V., Polyakov V.M., Demidova A.A., Saltovets M.V. Features of the course of chronic generalized periodontitis after a coronavirus infection. *Clinical Dentistry (Russia)*. 2023; 26 (2): 52—56 (In Russian). DOI: 10.37988/1811-153X_2023_2_52

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит характеризуется хроническим персистирующим воспалением в ответ на дисбиоз в поддесневой биопленке [1]. Хотя первоначальной причиной пародонтита выступают патогенные микробы зубного налета, дальнейшее развитие заболевания связано с иммунными реакциями организма [2]. Периодические обострения хронического генерализованного пародонтита (ХГП) приводят к системному воспалению с повышением в крови концентрации таких цитокинов, как ФНО- α , IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-10, усилением синтеза в печени белков острой фазы воспаления С-реактивного белка и ферритина [3]. Системные гиперовоспалительные проявления являются вероятной связью, общим патогенетическим звеном между COVID-19 и заболеваниями пародонта, взаимно ухудшающим совместное течение двух заболеваний [4, 5]. Гипериммунные реакции, например «цитокиновый шторм», отмечены как один из основных механизмов повреждения тканей, запускаемых вирусом SARS-CoV-2 при COVID-19 [6].

Основным рецептором для SARS-CoV-2 является ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2), который связывается с рецепторсвязывающим доменом шиповидного белка вируса [7]. Рецепторы ACE2 экспрессируются в том числе эпителиальными клетками слизистой оболочки, фибробластами пародонтальной связки [8]. После проникновения в клетку и репликации SARS-CoV-2 приводит к пироптозу, повреждению клеток с местным высвобождением воспалительных цитокинов [9]. Однако гипериммунные реакции у некоторых пациентов приводят к «цитокиновому шторму» и общетканевому повреждению с последующим септическим шоком и полиорганным поражением [10]. При нерегулируемом системном гиперовоспалении в ответ на вирусную инфекцию применяют иммуносупрессивную терапию различными лекарственными препаратами [11]. Иммуносупрессивная терапия при COVID-19 может изменить течение ХГП.

Постоянные карантинные меры при COVID-19 и последующая экономическая рецессия значительно снизили спрос на стоматологические услуги, включая

лечение пародонтита [12]. Данные социальные условия могут служить причиной ухудшения пародонтального статуса у больных ХГП.

Таким образом, поражение пародонта при COVID-19 может быть обусловлено как прямым воздействием, так и посредством активации системных воспалительных реакций, а также социальными причинами. В связи с вышеизложенным **целью работы** стало изучение направленности изменения пародонтального статуса у больных ХГП после перенесенной коронавирусной инфекции и установление влияния терапии COVID-19 на течение воспалительных заболеваний пародонта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 244 больных ХГП средней и тяжелой степени тяжести в фазе обострения (K05.31). В целях исследования пациентов поделили на 2 группы:

- I — основную — 155 больных 3—6 месяцев спустя выписки из стационара после госпитализации вследствие COVID-19 средней тяжести, медианный возраст которых составил 54 года ($Q_1—Q_3=50—63$ года);
- II — контрольную — 89 пациентов без коронавирусной инфекции в анамнезе, медианный возраст которых составил 57 лет ($Q_1—Q_3=52—63$ года).

За 6—12 месяцев до обострения ХГП все пациенты проходили анкетирование и стоматологическое обследование с оценкой пародонтального статуса.

Критерии исключения: системные заболевания соединительной ткани, злокачественные заболевания, декомпенсация соматических заболеваний.

В основной и контрольной группах мужчин было немного больше, чем женщин. Большинство больных курили: 66,5% в основной группе, 75,3% в контрольной. Диабет, ожирение, сочетание двух хронических заболеваний встречались в обеих группах примерно в 1/5 случаев. У пациентов преобладала средняя степень тяжести ХГП (табл. 1).

Ввиду частого указания на перенесенную коронавирусную инфекцию на повторном исследовании при обострении ХГП анкета была оптимизирована и включала сведения о COVID-19. Сведения о тяжести течения

COVID-19, особенностях лечения коронавирусной болезни брали из выписного эпикриза после стационарного лечения и из анкеты. Для характеристики пародонтального статуса сравнивали глубину пародонтальных карманов, индекс гигиены Силнесс—Лоэ, папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс (РМА), индекс кровоточивости Мюллемана—Коуэлла. Поражение фуркаций в вертикальном направлении определяли по методу Тарноу—Флетчера (D. Tarnow, P. Fletcher, 1984).

При статистической обработке данных попарное сравнение между группами осуществляли при помощи критерия Манна—Уитни для количественных показателей и критерия Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность для частотных характеристик. Для анализа сопряжения между признаками использовали таблицы сопряженности с оценкой статистической значимости ассоциации факторов по критерию Пирсона и коэффициенту сопряженности.

Ф.И.О. _____

Пол: М Ж Возраст _____ лет Курение: Да Нет

Рост _____ см Вес _____ кг Лечение пародонтита: До После

ЖАЛОБЫ

- Подвижность зубов Дискомфорт в полости рта
 Повышенная чувствительность Оголение шеек
 Кровоточивость Боли
 Запах изо рта Гноетечение
 Язвы

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ ФАКТОР

- Отец
 Мать
 Ближайшие родственники

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- Количество зубов _____ Глубина ПК _____
 Количество зубов с пломбами _____ Индекс S-L _____
 Зубные протезы съемные _____ Индекс G-W _____
 Зубные протезы несъемные _____ Индекс Muhl _____
 Шины (есть/нет) _____ Индекс РМА _____
 Степень подвижности зубов _____ Индекс НУГ _____
 Фенотип десны _____ Поражение фуркаций _____

ДИАГНОЗ

- Норма ЖКТ
 Гингивит Сахарный диабет
 Легкая степень ХГП Легочная патология
 Средняя степень ХГП COVID-19
 Тяжелая степень ХГП Другое

Характеристика течения COVID-19

- Срок постковидного этапа _____ мес Амбулаторное лечение
 Легкое течение Стационарное лечение
 Среднее течение
 Тяжелое течение

Использование антибактер. препаратов при лечении COVID-19: Да Нет

Использование антибактер. препаратов при лечении пародонтита:

- Местно Менее 2 недель 3 месяца
 Системно От 2 до 4 недель 6 месяцев
 1 месяц 1 год

Использование иммуносупрессивной терапии при лечении COVID-19: Да Нет

- Дексаметазон
 Другой иммуносупрессор _____ (какой указать)

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Characteristics of the patients

Показатель	Основная группа (n=155)		Контрольная группа (n=89)		P
	абс.	%	абс.	%	
Пол					
• мужской	89	57,4	55	61,8	>0,05
• женский	66	42,6	36	38,2	
Курение	103	66,5	67	75,3	>0,05
Диабет	34	21,9	20	22,5	>0,05
Коморбидность					
• 1—2 заболевания	38	24,5	21	23,6	>0,05
• более 2 заболеваний	28	18,1	14	15,7	
Ожирение	31	20	18	20,2	>0,05
Тяжесть ХГП					
• средняя	108	69,7	71	79,8	>0,05
• тяжелая	47	30,3	18	20,2	

Оптимизированная анкета для сбора информации о пародонтальном статусе больного и об анамнестических особенностях представлена на рисунке.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе прогрессивное течение было установлено у 64 (41,3%) человек, а в контрольной группе — у 16 (18%) пациентов. Доля пациентов с прогрессивным течением ХГП после перенесенной коронавирусной инфекции была статистически значимо выше по сравнению с больными, которые не болели COVID-19 ($p=0,0002$). Следовательно, прогрессивное течение ХГП было сопряжено с новой коронавирусной инфекцией, а не с социальными причинами в виде карантинных мер и экономическими затруднениями.

Характеристики пародонтального статуса пациентов сравнивали с учетом тяжести ХГП (табл. 2). В основной группе по сравнению с контрольной индекс РМА, глубина пародонтальных карманов и поражение фуркаций в вертикальном направлении были увеличены только у пациентов со средней степенью тяжести ХГП (табл. 2). Следовательно, после коронавирусной инфекции при ХГП средней тяжести поражение пародонта выражено в большей мере. При тяжелой степени ХГП пародонтальный статус в основной и в контрольной группах был сходным.

Среди больных основной группы с прогрессивным течением ХГП

у 57 (89,1%) человек из 64 согласно выписному эпикризу наблюдали системную воспалительную реакцию в виде «цитокинового шторма», а у больных со стабильным течением ХГП системное повышение IL-6 встречалось у 49 (53,8%) из 91 пациента. Прогрессирующее течение ХГП статистически значимо было сопряжено с явлением «цитокинового шторма» при COVID-19. На данное обстоятельство указывали высокое значение критерия Пирсона ($\chi^2=21,4$), достоверно превышающее критическую величину ($p<0,0001$), а также высокое значение коэффициента сопряженности, равного 0,348.

Частота прогрессирующего течения ХГП у пациентов основной группы зависела от применения антибактериальной терапии при COVID-19 (табл. 3). При стабильном течении ХГП применение антибактериальной терапии было чаще по сравнению с пациентами, у которых ХГП прогрессировал (84,6 против 40,6%, $p<0,0001$). Коэффициент сопряженности составил 0,406.

При «цитокиновом шторме», наблюдающемся при COVID-19, для ограничения гипериммунных реакций применяют иммуносупрессивную терапию [13]. В качестве иммуносупрессоров используют глюкокортикоидную терапию (дексаметазон), антицитокиновую терапию (антитела к IL-6 или антагонисты рецепторов IL-6) или ингибиторы сигнального пути JAK-STAT (ингибиторы янус-киназы 1 и 2). В патогенезе «цитокинового шторма» важную роль играет IL-6 [10]. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 избирательно индуцирует секрецию IL-6 иммунокомпетентными клетками, тысячекратно повышая концентрацию IL-6. Чрезмерная концентрация IL-6 может привести к лимфопении, иммунопараличу и смерти при COVID-19 [14]. IL-6 играет особо важную роль и в патогенезе заболеваний пародонта, его концентрация коррелирует с клинической тяжестью заболеваний пародонта [15]. Поскольку IL-6 играет ведущую роль в системном воспалении как при пародонтите, так и при COVID-19, применение иммуносупрессоров при лечении вирусной инфекции может сказаться на течении ХГП. Оценка сопряженности между прогрессирующим течением ХГП у пациентов основной группы и видом иммуносупрессивной терапии при COVID-19 представлена в табл. 4.

У пациентов с прогрессирующим течением ХГП при проведении иммуносупрессивной терапии в преобладающем количестве случаев (80,7%) использовали дексаметазон. Глюкокортикоиды блокируют синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов [16]. Однако при этом глюкокортикоиды подавляют экспрессию белка $\beta 1$ -интегрин на мембране остеобластов, что, в свою очередь, приводит к снижению способности

Таблица 2. Пародонтальный статус пациентов с учетом тяжести ХГП

Table 2. Periodontal status of patients regarding CGP severity

Показатель	Основная группа (после COVID-19)		Контрольная группа		p
	Me	Q ₁ —Q ₃	Me	Q ₁ —Q ₃	
ХГП средней степени тяжести					
Индекс Силнесс—Лоэ, баллы	2,7	2,5—2,9	2,5	2,3—2,8	0,95
Индекс Мюллемана, баллы	2,7	2,4—2,9	2,2	2,0—2,4	0,91
Индекс РМА, %	60,5	56—63	51,3	48—55	0,007
Глубина пародонтальных карманов, мм	4,8	4,6—5,0	3,7	3,5—4,1	0,02
Вертикальное поражение фуркаций, мм	5,5	5,1—5,9	4,2	3,7—4,4	0,01
ХГП тяжелой степени					
Индекс Силнесс—Лоэ, баллы	2,9	2,6—3,0	2,8	2,5—3,0	0,96
Индекс Мюллемана, баллы	2,8	2,5—3,0	2,6	2,4—2,9	0,91
Индекс РМА, %	78,9	73—85	74,5	70—82	0,88
Глубина пародонтальных карманов, мм	7,1	6,6—7,4	7,0	6,7—7,3	0,98
Вертикальное поражение фуркаций, мм	7,2	6,8—7,6	6,9	6,4—7,3	0,83

osteoblastов прикрепляться к белкам костного матрикса, ослаблению минерализации и, вероятно, к снижению синтеза коллагена 1-го типа [17]. Кроме того, имеются данные о способности глюкокортикоидов влиять на активность и образование остеокластов. Так, например, обнаружено, что глюкокортикоиды могут усиливать активность зрелых остеокластов [18, 19].

Прогрессирование воспалительных изменений пародонта реже всего имело место при использовании

Таблица 3. Сопряженность между прогрессирующим течением ХГП и применением антибактериальной терапии при COVID-19

Table 3. Correlation between progression of CGP and use of antibiotic therapy in COVID-19

Антибактериальная терапия	Прогрессирующее течение ХГП		Стабильное течение ХГП		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Да	26	40,6	77	84,6	32,4	<0,0001
Нет	38	59,4	14	15,4		
Всего	64	100	91	100		

Таблица 4. Сопряженность между прогрессирующим течением ХГП и видом иммуносупрессивной терапии при COVID-19

Table 4. Correlation between progression of CGP and type of COVID-19 immunosuppressive therapy

Иммуносупрессивная терапия	Прогрессирующее течение ХГП		Стабильное течение ХГП		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Дексаметазон (n=51)	46	80,7	5	10,2	58,9	0,0001
Антицитокины (n=33)	2	3,5	31	63,3		
Ингибиторы JAK-STAT (n=22)	9	15,8	13	26,5		
Всего	57	100	49	100		

антицитокиновой терапии (3,5%) и в 15,8% наблюдалось при применении ингибиторов JAK-STAT.

Таким образом, в проведенном исследовании установлено, что через 3–6 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции у больных ХГП в 41,3% наблюдается прогрессирование заболевания. Неблагоприятное течение ХГП после вирусной инфекции сопряжено с системной воспалительной реакцией в виде «цитокинового шторма» при COVID-19 и применением в качестве иммуносупрессоров глюкокортикоидов. Антибиотикотерапия при COVID-19 способствовала стабилизации воспалительных изменений пародонта на постковидном этапе.

ВЫВОДЫ

1. Через 3–6 месяцев после перенесенного COVID-19 средней тяжести с госпитальным лечением у пациентов,

страдающих ХГП, в 41,3% случаев выявлено прогрессирование воспалительных изменений пародонта

2. У пациентов с прогрессирующим течением ХГП после коронавирусной инфекции в 89,1% случаев наблюдалась системная воспалительная реакция в виде «цитокинового шторма» при COVID-19, в 80,8% случаев в качестве иммуносупрессора применяли дексаметазон.
3. Стабильное течение ХГП на постковидном этапе отмечалось после антибиотикотерапии в сочетании с приемом антицитокиновых иммуносупрессоров — ингибиторов JAK-STAT.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 27.02.2023 Принята в печать: 16.04.2023

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

Received: 27.02.2023 Accepted: 16.04.2023

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Curtis M.A., Diaz P.I., Van Dyke T.E. The role of the microbiota in periodontal disease. — *Periodontol* 2000. — 2020; 83 (1): 14—25. [PMID: 32385883](#)
2. Ramseier C.A., Anerud A., et al. Natural history of periodontitis: Disease progression and tooth loss over 40 years. — *J Clin Periodontol*. — 2017; 44 (12): 1182—1191. [PMID: 28733997](#)
3. Acharya A.B., Thakur S., Muddapur M.V., Kulkarni R.D. Cytokine ratios in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. — *Diabetes Metab Syndr*. — 2017; 11 (4): 277—278. [PMID: 27989515](#)
4. Sahni V., Gupta S. COVID-19 & periodontitis: The cytokine connection. — *Med Hypotheses*. — 2020; 144: 109908. [PMID: 32534336](#)
5. Elisetti N. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? — *Med Hypotheses*. — 2021; 146: 110355. [PMID: 33183854](#)
6. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19. — *J Med Virol*. — 2021; 93 (1): 250—256. [PMID: 32592501](#)
7. Descamps G., Verset L., Trelcat A., Hopkins C., Lechien J.R., Journe F., Saussez S. ACE2 protein landscape in the head and neck region: The conundrum of SARS-CoV-2 infection. — *Biology (Basel)*. — 2020; 9 (8): 235. [PMID: 32824830](#)
8. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. — *Int J Oral Sci*. — 2020; 12 (1): 8. [PMID: 32094336](#)
9. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L., MacAry P.A., Ng L.F.P. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. — *Nat Rev Immunol*. — 2020; 20 (6): 363—374. [PMID: 32346093](#)
10. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. — *Rev Med Virol*. — 2020; 30 (6): 1—9. [PMID: 32845568](#)
11. Отделенов В.А., Цветов В.М., Сычев Д.А. Возможность применения препарата барицитиниб у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». — *Качественная клиническая практика*. — 2020; S4: 11—14 [Otdelenov V.A., Tsvetov V.M., Sychev D.A. Possibility to use barycytinib in patients with COVID-19, including for treatment of "cytokine storm". — *Good Clinical Practice*. — 2020; S4: 11—14. (In Russian)]. [eLibrary ID: 44121038](#)
12. Larvin H., Wilmott S., Wu J., Kang J. The Impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. — *Front Med (Lausanne)*. — 2020; 7: 604980. [PMID: 33330570](#)
13. Nasonov E., Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. — *Biomed Pharmacother*. — 2020; 131: 110698. [PMID: 32920514](#)
14. Mazzone A., Salvati L., et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. — *J Clin Invest*. — 2020; 130 (9): 4694—4703. [PMID: 32463803](#)
15. Rudick C.P., Lang M.S., Miyamoto T. Understanding the pathophysiology behind chairside diagnostics and genetic testing for IL-1 and IL-6. — *Oral Dis*. — 2019; 25 (8): 1879—1885. [PMID: 30614160](#)
16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P., Lim W.S., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. — *N Engl J Med*. — 2021; 384 (8): 693—704. [PMID: 32678530](#)
17. Murray R.D., Ekman B., et al. Management of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency shows notable heterogeneity — data from the EU-AIR. — *Clin Endocrinol (Oxf)*. — 2017; 86 (3): 340—346. [PMID: 27801983](#)
18. Løvås K., Gjesdal C.G., Christensen M., Wolff A.B., Almås B., Svartberg J., Fougner K.J., Syversen U., Bollerslev J., Falch J.A., Hunt P.J., Chatterjee V.K., Husebye E.S. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. — *Eur J Endocrinol*. — 2009; 160 (6): 993—1002. [PMID: 19282465](#)
19. Юкина М.Ю., Чернова М.О., Нуралиева Н.Ф., Еремкина А.К., Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Влияние заместительной терапии глюкокортикоидами на костный обмен при надпочечниковой недостаточности. Обзор литературы. — *Ожирение и метаболизм*. — 2020; 4: 357—368 [Yukina M.Yu., Chernova M.O., Nuralieva N.F., Eremkina A.K., Troshina E.A., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G. Effect of glucocorticoids on bone metabolism in replacement therapy of adrenal insufficiency. Literature review. — *Obesity and Metabolism*. — 2020; 4: 357—368 (In Russian)]. [eLibrary ID: 44805015](#)