

**MEDICAL SCIENCES**

УДК 616.98+616.31

**Богату Світлана Ігорівна**

к.мед.н., старший викладач

кафедри фармакології та фармакогнозії,

Одеський національний медичний університет

лікар-стоматолог

[DOI: 10.24412/2520-6990-2021-36123-6-9](https://doi.org/10.24412/2520-6990-2021-36123-6-9)**ПАРОДОНТАЛЬНІ КАРМАНИ – ПЕРМАНЕНТНИЙ РЕЗЕРВУАР КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ SARS-CoV-2****Bohatu Svitlana Ihorivna**

Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer

Department of Pharmacology and Pharmacognosy,

Odesa National Medical University,

Dentist

**PERIODONTAL POCKETS – PERMANENT RESERVOIR CORONAVIRUS DISEASE SARS-CoV-2****Анотація.**

В статті розглядається актуальне питання щодо взаємозв'язку між захворюваннями пародонта та коронавірусної хвороби COVID-19, викликані SARS-CoV-2, можливої ролі пародонтальних карманів у патогенезі коронавірусної хвороби та ролі пародонтальних карманів в якості перманентних резервуарів корона вірусної інфекції SARS-CoV-2. В публікації приведено гіпотези декількох авторів щодо участі пародонтальних карманів в розвитку та обтяженні корона вірусної хвороби. Єдиним механізмом розвитку захворювання як при пародонтиті, так і при COVID-19 є розвиток «цитокінового шторму». Також було показано, що покращена гігієна порожнини рота та регулярна професійна гігієна порожнини рота знижує прогресування або виникнення респіраторних захворювань, особливо у людей похилого віку та пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії.

**Abstract.**

The article considers the topical issue of the relationship between periodontal disease and coronavirus disease COVID-19 caused by SARS-CoV-2, the possible role of periodontal pockets in the pathogenesis of coronavirus disease and the role of periodontal pockets as permanent reservoirs of coronavirus SARS-CoV-2. The publication presents the hypotheses of several authors on the involvement of periodontal pockets in the development and aggravation of the course of the coronavirus disease. The only mechanism of disease development in both periodontitis and COVID-19 is the development of a "cytokine storm". Improved oral hygiene and regular professional oral hygiene have also been shown to reduce the progression or occurrence of respiratory diseases, especially in the elderly and patients in intensive care units.

**Ключові слова:** пародонтальні кармани, пародонтит, захворювання пародонта, коронавірусна хвороба, цитокіновий шторм

**Key words:** periodontal pockets, periodontitis, COVID-19, coronavirus, cytokine storm

**Актуальність.** Коронавірусна інфекція, або коронавірусна хвороба, викликана вірусом SARS-CoV-2, або COVID-19 – інфекційна хвороба, яка вперше виявлена у людини в грудні 2019 року в місті Ухань, Центральний Китай. Хвороба почалася як спалах, що розвинувся у пандемію. Причиною хвороби став коронавірус SARS-CoV-2, циркуляція якого в людській популяції до грудня 2019 року була невідомою.

Перші випадки хвороби діагностували лише в Китаї, в місті Ухань, провінції Хубей, проте досить швидко хвороба поширилася світом. Вже 30 січня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила надзвичайну ситуацію в сфері охорони здоров'я у зв'язку із швидким поширенням світом нового вірусного захворювання [1], а 11 лютого визначила офіційну назву інфекції, викликану новим вірусом із родини Coronaviridae, - COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). 11 березня

2020 року ВООЗ оголосила про пандемію COVID-19, яка стикнула світову медицину із новими викликами та поставила перед науковцями та медиками-практиками нові питання, відповіді на які досі не отримані. В Україні вже 12 березня 2020 року вперше був оголошений тритижневий карантин, який надалі було подовжено у зв'язку із постійним погіршенням епідеміологічної ситуації [2].

Пандемію цієї хвороби Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала надзвичайною ситуацією в галузі міжнародної охорони здоров'я та внесла заходи з боротьби проти неї до тимчасових рекомендацій згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року. Щоб уникнути стигматизації, пов'язаної з географічним регіоном, де виникли перші випадки захворювання, а також з расовою приналежністю чи певною етнічною групою,

ВООЗ затвердила зрештою офіційну назву захворювання як «коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)» [3].

Захворювання пародонта – одна із головних проблем сучасної стоматології, яка значно молодшає з кожним роком, вражаючи все більше і більше активних людей молодого працездатного віку, що є не лише суто медичною проблемою, але і чинить вплив на економіку країни. Так, за даними різних авторів розповсюдженість захворювань пародонта серед населення світу складає більше 50%. Це одна з основних причин втрати зубів, яка негативно впливає на процес жування, естетиці, впевненості в собі та значно погіршує якість життя. В 2010 році світова втрата продуктивності через пародонти важкого ступеню оцінювалась в 54 мільярда доларів США за рік [4]. Нерівність із захворювань пародонту існує серед різних вікових груп, і тяжкість захворювання збільшується з віком. У ході епідеміологічного дослідження було виявлено, що найвища поширеність хронічного пародонтита була виявлена серед літнього населення (82%), за яким слідує дорослі (73%) та підлітки (59%) [5]. В Україні ця статистика не є кращою: поширеність захворювань пародонта в різних регіонах України дуже варіює: від 8,3% до 99,0% [6].

Багатьма ученими в різних дослідженнях було доведено, що в пародонтальних карманах, окрім пародонтопатогенної мікрофлори вивляються і інші бактерії, віруси та гриби, що утворюють мікробні асоціації. У дослідженнях виявлені бактерії *Helicobacter pylori* [7], цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус Епштейна-Бар [8,9].

Тому актуальним питанням сьогодення, під час пандемії коронавірусної хвороби, є дослідження ролі пародонтальних карманів в передачі та обтяженні перебігу коронавірусної інфекції.

**Мета дослідження:** аналіз літературних джерел щодо здатності пародонтальних карманів бути резервуарами для накопичення коронавірусу SARS-CoV-2 та сприяти реінфікуванню та обтяженню коронавірусної хвороби.

#### **Матеріали і методи.**

Для пошуку та вивчення даних за темою був проведений пошук інформації в базі даних PubMed та Google Scholar за ключовими словами “periodontal pockets and covid 19”, “periodontal pockets as reservoir of SARS-CoV-2”, за якими було знайдено 3770 публікацій, з яких 1210 публікацій – з 2020 року.

#### **Результати дослідження.**

Пародонтальні кармани (ПК) – це своєрідне ізольоване середовище, в якому підтримується певна вологість та температура, необхідна для розмноження та росту бактерій та вірусів. У ПК відбувається двостороння взаємодія: з одного боку – з навколишнім середовищем ротової порожнини, з іншого – з внутрішнім середовищем організму через систему кровообігу за допомогою периферичних кровоносних судин тканин пародонта. Все більше дослідників визнає, що окрім бактерій колонізувати ПК можуть і віруси, що в подальшому може

привести до інфікування всього організму та розвитку інфекційного захворювання. Можливі джерела початкового вірусного інфікування тканин пародонту можуть бути такими: пряме інфікування епітеліальних клітин ясен, що потрапили в ротову порожнину, міграція вірусу через кровотік або інфіковані імунні клітини у запальному інфільтраті пародонту [10]. Далі з пародонтальних карманів вірус може мігрувати двома шляхами: перший – через слину; другий – перехід в капілярну систему тканин пародонта, а звідти – в системний кровотік, викликаючи утворення осередку інфекції [11]

Вперше гіпотеза про те, що пародонтальні кармани можуть слугувати резервуаром для коронавірусу SARS-CoV-2 висловили *Zahi Badran et al.* [12], після того як було визначено механізм проникнення коронавірусу в організм людини через рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту II ACE2, які експресуються ротовій порожнині, переважно в слизовій оболонці язика, слинних залозах [13,14].

Pascolo et al. (2020) у своїх дослідженнях продемонстрували, що супутня експресія ACE-2 та трансмембранної сери нової протеази необхідні для проникнення вірусу в клітину. Слина містить численні віруси SARS-CoV-2, а пародонтальні кармани знаходяться в безпосередньому контакті зі слиною та ротовою рідиною [15]. Порушення цілісності епітелію, що вистилає пародонтальний карман, призводить до безпосереднього контакту з вірусом та активації імунної відповіді хазяїна з вивільненням таких прозапальних цитокінів як CL8, CXCL10, C3a, C5a, які стимулюють макрофаги, гранулоцити та натуральні клітини-кілери (NK-клітини), вивільнюючи таким чином IL-1 $\beta$ , IL -6, ИЛ-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  [16]. Це призводить до втрати сполучного епітелію, збільшення глибини пародонтального карману та погіршення перебігу пародонтиту. Аналогічна активація цитокінів відбувається і у випадку коронавірусної хвороби. Пацієнти із вираженими симптомами, що потребують госпіталізації в реанімаційне відділення, також демонструють ще вищі рівні IL-2, IL-7, IL-10, IP-10, G-CSF, MIP1A, MCP1 та TNF альфа. Підвищені відповіді шляху Th17 також спостерігалися у пацієнтів із SARS-CoV та MERS-CoV. Запальна реакція типу Th17 бере участь у прояві цитокінового шторму та несприятливих наслідків, пов'язаних з набряком легень та пошкодженням тканин при легеневих інфекціях, у тому числі викликаних SARS-CoV-2 [17]. Було продемонстровано збільшення кількості клітин, продукуючих IL-17, у тканинах пародонта пацієнтів, які страждають як на гінгівіт, так і пародонти, у порівнянні зі здоровими людьми з контрольної групи. Це підтверджує той факт, що підвищені рівні цитокінів, які виявляються в локально запалених тканинах ясен, відображають рівні цитокінів у системному кровотоку. У літературі також є дані про те, що нехірургічне лікування пародонтиту призводить до падіння рівнів IL-17 як у ясеневій рідині (локальний), так і в сироватці (системний) пацієнтів із захворюваннями пародонту [18].

У випадку SARS-CoV-2 відомі та передбачувані особливості спорідненості цього вірусу до конкретних мембранних рецепторів, які сумісні з передбачуваною спорідненістю до клітин пародонтального карману, серед яких зовнішня/внутрішня епітеліальна вистилка або фібробласти ясенної/пародонтальної зв'язки [12]. З іншого боку, було показано, що віруси, асоційовані з пародонтом, можуть інфікувати імунні клітини, такі як макрофаги, Т-лімфоцити тощо. Вони постійно перебувають до вогнища запалення у ПК. Це може бути ще одне потенційне джерело вірусів, виявлених у ПК. Питання, чи може SARS-CoV-2 інфікувати ці специфічні типи запальних клітин, відкритий для обговорення. Попередні дані, що стосуються SARS-CoV, показали, що останній може інфікувати та реплікуватися у мононуклеарних клітинах, але протягом обмеженого часу. Подібна модель була описана для SARS-CoV-2, що заражає Т-лімфоцити, але з тригером апоптозу інфікованих клітин. Досі неясно, чи є реплікація SARS-CoV-2 достатньою у всіх запальних клітинах. Також можливе інфікування ендотеліальних клітин SARS-CoV-2 [12].

Відповідна гіпотеза щодо можливої ролі пародонтальних карманів у патогенезі коронавірусної хвороби та можливого взаємозв'язку між пародонтитом та COVID-19 була висунута *Elisetti N. (2021)* [19]. В основу цієї гіпотези був покладений розвиток «цитокінового шторму», який виникає як при коронавірусній хворобі, так і при пародонтиті. Як і у випадку з SARS-CoV-2, основною патологією, що викликає пошкодження легень, є «цитокіновий шторм» або «синдром активації макрофагів», який є каскадами аутопідсилення імунної відповіді господаря. Рецептори ACE2 у легенях посилюють проникнення SARS-CoV-2, тим самим активуючи цитокіни, що ушкоджують респіраторний епітелій та паренхіму легень. Цитокіновий шторм пригнічує вроджений та адаптивний імунітет проти SARS-CoV-2. Було помічено, що IL-6 та TNF- $\alpha$  надмірно збільшуються у тяжкохворих госпіталізованих осіб. Можна також подумати про гіпотезу про зв'язок COVID-19 з пародонтальною кишенею, при якій цитокінові відповіді є звичайними, а підвищення цитокінів у пародонтальній кишени може ще більше посилити руйнування легеневої тканини, спричинене COVID-19. Дослідження, присвячені цьому питанню можуть додатково підтвердити достовірність гіпотези [19].

Ідею щодо цитокінового шторму як основи взаємозв'язку між захворюваннями пародонта та коронавірусною хворобою COVID-19 підтримує і *Sahni V, Gupta S. [18]*

На думку *Campisi G. et al. (2021)* двома можливими механізмами, які пояснюють зв'язок між захворюваннями пародонта та коронавірусною хворобою COVID-19, викликаною вірусом SARS-CoV-2, є: 1). прямий контакт вірусу з тканинами пародонту, також через високу експресію ACE2 і CD14 та/або 2). аналогічна надекспресія декількох цитокінів, «цитокіновий шторм» COVID-19 з підвищеними рівнями в сироватці крові IL-1 beta, IL-6, IL-7, IL-10, IL-17, IL-2, IL-8, IL-9, GM-CSF, G-CSF,

IFN-гамма, TNF альфа, MIP1A, MIP1B, MCP1 та IP10 [20].

Пародонтит знижує захисну функцію епітеліальних клітин ротової порожнини, тим самим піддаючи пацієнтів підвищеному ризику інвазії SARS-CoV-2. Одночасно ACE2, TMPRSS2 та фури, які експресуються у вищезгаданих епітеліальних клітинах порожнини рота, та протеази, що продукуються пародонтопатичними бактеріями, можуть розщеплювати S-білок вірусу, тим самим сприяючи інфікуванню. Отже, наявність пародонтопатичних бактерій може збільшити ризик інфекції SARS-CoV-2 [20]. Різноманітні дослідження іноземних авторів показали, що підсилені епітеліальні клітини пародонтальних кишень експресують високі рівні CD147 [21,22] і, таким чином, пародонтит може сприяти інфікуванню SARS-CoV-2 через шлях CD147.

Отже, інтерлейкіни відіграють ключову роль як у патогенезі пародонтиту, так і при коронавірусній хворобі. При пародонтиті незалежно від супутньої патології підвищується рівень IL-6. Отже, незалежно від концепції, що IL-6 є причиною важких випадків COVID-19 або надійним біомаркером COVID-19, пародонтит може змінювати рівень IL-6 у пацієнтів із COVID-19. Також можна припустити, що у пацієнтів з COVID-19, які також страждають на діабет і пародонтит, можна було передбачити рівні IL-6 у кровотоку, зумовлені всіма трьома патологіями [23].

Цікавим є дослідження *Takahashi Y et al.*, які показали, що після потрапляння ферментів та токсинів пародонтопатогенів у кров, в бронхах та легенях збільшується експресія ACE2 (також у порожнині рота) через бактеріальні та патогенні фактори, такі як ендотоксини, і що ця надекспресія може збільшити ризик інфекції SARS-CoV-2 [24].

Підтвердження теоретичних гіпотез, викладених вище, отримали і лікарі-практики, провівши ретроспективний аналіз своїх клінічних випадків.

У case-control study, яке було проведено *Marouf N. Et al. (2021)* [25], всього включили 568 пацієнтів. Після поправки на можливі фактори, що впливають, пародонти був пов'язаний з ускладненням COVID-19, включаючи смерть (OR = 8.81, 95% CI 1.00–77.7), надходження у відділення інтенсивної терапії (OR = 3.54, 95% CI 1.39–9.05) та потреба в допоміжній вентиляції (OR = 4.57, 95% CI 1.19–17.4). Так само рівні лейкоцитів, D-димеру та С-реактивного білка в крові були значно вищими у пацієнтів з COVID-19 з пародонтитом.

Отже, пацієнти із пародонтитом мали більш важкий перебіг COVID-19, частіше потребували госпіталізації у реанімаційне відділення та мали летальний кінець [25].

Таким чином, покращення гігієни порожнини рота може знизити колонізацію ротоглотки та ризик респіраторних ускладнень.

Також було показано, що покращена гігієна порожнини рота та частий професійний догляд за порожниною рота знижує прогресування або виникнення респіраторних захворювань, особливо у людей похилого віку та пацієнтів у відділеннях інтен-

сивної терапії. Ця популяція також найбільш схильна до ризику серйозних ускладнень, пов'язаних з COVID-19 [26].

**Висновок.** Подальші дослідження повинні бути спрямовані на підтвердження даної гіпотези шляхом відбору відповідних клінічних випадків; розробки ефективних економічно вигідних інструментів діагностики коронавірусної інфекції за аналізом ротової рідини. Крім того, проведення пародонтальної терапії на різних етапах можна буде вважати, по-перше, вектором профілактики коронавірусної хвороби, по-друге, одним з напрямків реалізації медичної допомоги хворим на COVID-19.

#### Список літератури

1. Абатуров А.Е. Патогенез COVID-19 / А.Е. Абатуров, Е.А.Агафонова, Е.Л.Кривуша, А.А.Никulina // *Здоров'я дитини*. – 2020. –Т.15. – №2. – С.133-144.
2. Саидов С. С. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19 / С. С.Саидов, Н. С.Сметнева, С. С.Давыдова, Н. Н.Калинина, Д. А. Чекальников // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. – 2021. – №3 (51). – С.5-12.
3. COVID-19 coronavirus pandemic [Electronic resource]. – Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
4. Nazir M., Al-Ansari A., Al-Khalifa K., Alhareky M, Gaffar B, Almas K. Global Prevalence of Periodontal Disease and Lack of Its Surveillance // *ScientificWorldJournal*. – 2020. – doi:10.1155/2020/2146160
5. Tadjoeidin F. M. The correlation between age and periodontal diseases // *Journal of International Dental and Medical Research*. – 2017. – Vol.10(2). – P.327.
6. Малий Д.Ю. Епідеміологія захворювань пародонта: віковий аспект /Д.Ю.Малий, М.Ю.Антоненко // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2013. – №4. – С.41-43.
7. Богату С.І. Сучасні методи діагностики діагностики інфекції *Helicobacter pylori* у шлунку та порожнині рота / С.І.Богату, О. А. Любченко,Т.В. Кравець, С.А.Шнайдер // *Вісник стоматології*. – 2018. – №3. –С.6-14.
8. Cappuyns I., Gugerli P., Mombelli A. Viruses in periodontal disease – a review // *Oral Dis*. – 2005. – Vol.11. – P.219–229.
9. Aggarwal T., Lamba A.K., Faraz F., Tandon S. Viruses: bystanders of periodontal disease // *Microb Pathog*. – 2017. – Vol.102. – P.54–58.
10. Miller C.S. Viruses: are they really culprits for periodontal disease? A critical review? // *J Investig Clin Dent*. – 2014. – Vol.5. – P.243.
11. Slots J. Focal infection of periodontal origin. *Periodontol*. 2000 // 2019. – Vol.79. – P.233–235.
12. Badran Z., Gaudin A., Struillou X., Amador G., Soueidan A. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? // *Med Hypotheses*. – 2020. – doi: 10.1016/j.mehy.2020.109907.
13. Pastrian, S. G. Presence and expression of ACE2 receptor (Target of SARS-CoV-2) in human

tissues and oral cavity. Possible routes infection in oral organs // *Int. J. Odontostomat*. – 2020. – Vol.14(4). – P.501-507.

14. Xu H. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H.Xu, L.Zhong, J.Deng [et al.] // *Int J Oral Sci*. – 2020. – Vol.12. – P.8.

15. Pascolo, L., Zupin, L., Melato, M., Tricarico, P. M., Crovella, S. (2020). TMPRSS2 and ACE2 Co-expression in SARS-CoV-2 Salivary Glands Infection // *Journal of dental research*. – 2020. – Vol. 99(10). – P.1120–1121. – <https://doi.org/10.1177/0022034520933589>

16. Ebersole J.L., Graves C.L., Gonzalez O.A. Aging, inflammation, immunity and periodontal disease // *Periodontol 2000*. – 2016. – Vol.72(1). – P.54–75. – doi: 10.1111/prd.12135

17. Wu D., Yang X.O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib // *J Microbiol Immunol Infect*. – 2020. – doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.005.

18. Sahni V., Gupta S.. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection // *Med Hypotheses*. – 2020. – Vol.144. – P.109908. – doi:10.1016/j.mehy.2020.109908

19. Elisetti N. Periodontal pocket and COVID-19: Could there be a possible link? // *Med Hypotheses*. – 2021. – Vol.146. – P.110355. – doi:10.1016/j.mehy.2020.110355

20. Campisi G., Bizzoca M.E., Lo Muzio, L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association // *Head Face Med*. – 2021. – <https://doi.org/10.1186/s13005-021-00267-1>

21. Feldman M., La V.D., Lombardo Bedran T.B., Palomari Spolidorio D.M., Grenier D. Porphyromonas gingivalis-mediated shedding of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) by oral epithelial cells: a potential role in inflammatory periodontal disease // *Microbes Infect*. – 2011. – Vol.13(14–15). – P.1261–9.

22. Wang J., Yang D., Li C., Shang S., Xiang J. Expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation and caveolin-1 in healthy and inflamed human gingiva // *J Periodontal Res*. – 2014. – Vol. 49(2). – P.197–204.

23. Wang C., Fei D., Li X., Zhao M., Yu K. IL-6 may be a good biomarker for earlier detection of COVID-19 progression // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol.46(7). – P.1475–6.

24. Takahashi Y., Watanabe N., Kamio N., Kobayashi R., Iinuma T., Imai K. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19 // *J Oral Sci*. – 2020. – Vol.63(1). – P.1-3.

25. Marouf N., Cai W., Said K.N., Daas H., Diab H., Chinta V.R., Hssain A.A., Nicolau B., Sanz M., Tamimi F. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study // *J Clin Periodontol*. – 2021. – Vol.48(4). – P.483-91.

26. Botros N., Iyer P., M.Ojcius D. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? // *Biomedical Journal*. – 2020. – Vol.43 (4). – P.325-327.