

Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов особенно высок, являются пациенты с коморбидной патологией. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 25 мая 2022 г., посвященный изучению связи патологии пародонта с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Найденные источники можно разделить на две группы: 1) теоретические предпосылки возможной ассоциации патологии пародонта и COVID-19; 2) клинические наблюдения. К теоретическим предпосылкам возможной ассоциации относятся: 1) коморбидность пародонтита и его тесная связь с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые сопровождаются увеличением инфицирования, тяжести течения, развитием осложнений, повышением смертности при инфекции COVID-19; 2) клетки-мишени вируса SARS-CoV-2 находятся в полости рта; 3) системное воспаление при пародонтите имеет сходные черты с COVID-19, в том числе аналогичный профиль экспрессии цитокинов; 4) возможная роль пародонтальных/пародонтальных бактерий в усугублении легочных инфекций, в том числе и COVID-19. В целом ряде исследований теоретические предпосылки о наличии ассоциации между патологией пародонта и COVID-19 получили клиническое подтверждение. Необходимо обратить внимание на практические рекомендации, указывающие на важность поддержания здоровья пародонта и необходимость соблюдения надлежащей гигиены полости рта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: патология пародонта, пародонтит, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), клиническая ассоциация.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120

Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge to healthcare systems around the world. The most vulnerable group, in which the risk of adverse outcomes is especially high, are patients with comorbid pathology. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until May 25, 2022, devoted to the study of the relationship between periodontal pathology and the new coronavirus infection COVID-19 in the PubMed and Scopus electronic search engines. The sources found can be divided into 2 groups: 1) theoretical background of a possible association periodontal pathology and COVID-19; 2) clinical observations. The theoretical prerequisites for a possible association include: 1) the comorbidity of periodontitis and its close relationship with the metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, arterial hypertension and other cardiovascular diseases, which are accompanied by an increase in infection, severity of the course, the development of complications, an increase in mortality from infection COVID-19; 2) target cells of the SARS-CoV-2 virus in the oral cavity are located in the oral cavity; 3) systemic inflammation in periodontitis has similar features to COVID-19, including a similar cytokine expression profile; 4) the possible role of periodontal / periodontal bacteria in the aggravation of pulmonary infections, including COVID-19. In a number of studies, the theoretical prerequisites for the existence of an association between periodontal pathology and COVID-19 have received clinical confirmation. In conclusion of the review, it is necessary to pay attention to practical recommendations indicating the importance of maintaining periodontal health and the need for proper oral hygiene as one of the important aspects of the prevention and treatment of COVID-19.

Key words: periodontal pathology, periodontitis, novel coronavirus infection (COVID-19), clinical association.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального

происхождения [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3].

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются различными изменениями со стороны

органов и тканей полости рта [4]. Болезни пародонта и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют много общих факторов риска: метаболический синдром и ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, артериальная гипертензия [5–8]. Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [9–11]. На наличие связи между метаболическим синдромом и заболеваниями пародонта указывает большое число обзоров и исследований [5, 6, 8].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимой группой, в которой риск неблагоприятных исходов особенно высок, являются пациенты с коморбидной патологией [12].

Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 25 мая 2022 г., посвященной изучению связи патологии пародонта с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Найденные источники можно разделить на две группы: 1) теоретические предпосылки возможной ассоциации патологии пародонта и COVID-19; 2) клинические наблюдения.

Теоретические предпосылки ассоциации пародонтита (патологии пародонта) и COVID-19

1. Коморбидность пародонтита. В целом ряде обзоров [13–16] отмечается, что болезни пародонта имеют сходные факторы риска с COVID-19 (метаболический синдром, ожирение, СД, ССЗ, артериальная гипертензия и другие), которые при COVID-19 сопровождаются увеличением инфицирования, тяжести течения, развитием осложнений, повышением смертности [12, 17].

2. Клетки-мишени вируса SARS-CoV-2 в полости рта. Входные ворота возбудителя COVID-19 – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2, или ACE2 – Angiotensin Converting Enzyme 2) [17]. АПФ2 широко распространен в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и фибробластах пародонтальной связки. В тканях пародонта АПФ2 играет решающую роль между здоровьем и болезнью. Более того, отдельный альтернативный путь в ренин-ангиотензиновой системе – ось ACE2/Ang-(1-7)/MasR подавляется в дисбиотической и воспалительной пародонтальной среде [18].

АПФ2 является основным рецептором, который взаимодействует с шиповидным белком вируса SARS-CoV-2, обнаруженным в тканях слизистой оболочки полости рта [18]. Ввиду наличия рецепторов АПФ2 слизистая оболочка полости рта очень восприимчива к инфекции

SARS-CoV-2 и может выступать в качестве входных ворот для вируса [14, 18–21], а также в качестве резервуара для SARS-CoV-2 [22].

Кроме этого, фурин и катепсин L, представляющие собой провоспалительные молекулы, высвобождаемые в ходе развития пародонтита и опосредующие молекулярные пути, также могут способствовать проникновению вируса в организм [20, 21].

У пациентов с COVID-19 наблюдается коэкспрессия рецепторов АПФ2 и фермента трансмембранной протеазы SS2 (TMPRSS2), которые позволяют вирусу проникать в клетки-хозяева. TMPRSS2 и фурин могут расщеплять фуриновый белок S вируса. Этот белок также связывается с CD147 для инфицирования клеток-хозяев, таких как эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта и десен. Высокая экспрессия CD147 наблюдалась в деснах и слизистой оболочке полости рта у пациентов с COVID-19 [23].

Итальянские авторы [14] выдвинули гипотезу о том, что связь между распространенным и хроническим заболеванием полости рта у взрослых пациентов с хроническим пародонтитом и COVID-19 может осуществляться двумя путями: прямая связь через рецепторы АПФ2 и CD147, используемые вирусом для заражения клеток; и/или не прямой путь, включающий сверхэкспрессию воспалительных молекул, особенно интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-17 (ИЛ-17), поскольку экспрессия ИЛ-17 играет важную роль в развитии пародонтита.

SARS-CoV-2 обнаружен в десневой жидкости, и его уровень коррелирует с выделением вируса из образцов слюны и мазков из носоглотки [24]. Также обнаружено, что чувствительность десневой жидкости для обнаружения SARS-CoV-2 (63,64%) сопоставима с чувствительностью слюны (64,52%) [24, 25]. Кроме этого, SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах зубного налета и зубного камня [26, 27].

Таким образом, наличие патологии пародонта может влиять на кумулятивную вирусную нагрузку полости рта в силу большего накопления зубного налета, образования зубного камня и десневой жидкости, которые содержат SARS-CoV-2 [27, 28].

3. Системное воспаление при пародонтите. Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [29, 30]. В целом ряде исследований отмечен повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) при заболеваниях пародонта [31, 32]. У больных пародонтитом также отмечены более высокие уровни в плазме Е-селектина и миелопероксидазы, что является дополнительным свидетельством системного характера воспаления [33].

В ряде обзоров отмечается, что определенную роль в ассоциации между патологией пародонта и COVID-19 может играть именно повышенная выработка провос-

палительных цитокинов, характерная для пародонтита [15, 18, 21, 22, 34]. При COVID-19 отмечается сходный с пародонтитом профиль экспрессии цитокинов [35].

Высказывается предположение, что цитокины, вырабатываемые при пародонтите, могут усиливать «цитокиновый шторм», обнаруживаемый при тяжелых формах COVID-19 [21, 35, 36].

Наличие дисрегуляции иммунной системы с повышенным уровнем цитокинов [34] может вызывать изменения в структуре пародонта за счет персистирующего воспаления в пародонтальной связке, повышения уровня металлопротеаз, разрушающих опорную ткань зуба, и повышения провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и ИЛ-17; фактора некроза опухоли- α ; и СРБ.

Воспаление пародонта на фоне пародонтита характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-6 и ИЛ-17. Известно, что ИЛ-6 также сверхэкспрессируется наряду с ИЛ-1, когда SARS-CoV-2 заражает дыхательные пути. В течение COVID-19 летальность от сопутствующей пневмонии была связана с перепроизводством ИЛ-6 и других интерлейкинов [24, 37]. Следовательно, может существовать связь между вялотекущим воспалением при хроническом пародонтите и развитием COVID-19 на фоне других коморбидных заболеваний (СД и ожирения) [14, 18].

Отмечено, что параметры крови, имеющие отношение к течению COVID-19, такие как концентрация D-димера, HbA_{1c}, витамина D, лейкоцитов и лимфоцитов, также повышены у пациентов с пародонтитом средней степени тяжести [37].

Таким образом, пациенты с пародонтитом в анамнезе могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции COVID-19 [37].

4. Пародонтопатогенные бактерии. Возможная связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием пародонтита может быть объяснена прямой ролью пародонтальных/пародонтогенных бактерий в усугублении легочных инфекций, а также косвенным влиянием пародонтита на индукцию системного воспаления и развития респираторного дистресс синдрома [36]. Пародонтопатогенные бактерии также могут играть непосредственную роль в механизме проникновения SARS-CoV-2 путем расщепления S-белка [21].

Китайские исследователи [38] отмечают, что, подобно пандемиям атипичной пневмонии и гриппа, при COVID-19 было зарегистрировано большое количество случаев коинфицирования другими бактериями, вирусами, грибами, некоторые из которых происходят из полости рта. *Capnocytophaga*, *Veillonella* и другие оральные условно-патогенные микроорганизмы были обнаружены в промывных водах бронхов (бронхоальвеолярный лаваж) у пациентов с COVID-19. Факторы риска, такие как плохая гигиена полости рта, кашель, учащенное дыхание, а также механическая вентиляция, обеспечивают путь проникновения оральных микроорганизмов в нижние дыхательные пути и, таким образом, вызывают респираторное заболевание.

Гипоксия легких, типичные симптомы COVID-19 способствуют росту анаэробов и факультативных анаэробов, происходящих из микробиоты полости рта. SARS-CoV-2 может усугубить заболевание легких, взаимодействуя с легочной или ротовой микробиотой посредством механизмов, включающих изменения цитокинов, реакции Т-клеток и влияние состояний хозяина, таких как старение и изменения микробиома полости рта из-за системных заболеваний [38].

В полости рта и легких сосуществуют многочисленные резидентные микроорганизмы. Однако изменения нормальной микрофлоры из-за заболеваний полости рта, пожилого возраста, образа жизни или стоматологических вмешательств могут способствовать аспирации пародонтопатогенных бактерий полости рта в легкие и изменению воспалительных реакций. Точно так же заболевания пародонта связаны с продолжительным снижением спирометрического объема легких [39].

Американские ученые [40] в систематическом обзоре отмечают, что диссеминация пародонтальных бактерий в нижние дыхательные пути может создать благоприятные условия для тяжелой легочной инфекции COVID-19. После колонизации тканей легкого клетки, пережившие персистентную бактериальную инфекцию, могут подвергнуться необратимому повреждению и ускоренному клеточному старению. Таким образом, некоторые морфологические и функциональные особенности стареющих клеток легких могут облегчать репликацию SARS-CoV-2.

Пародонтальные патогены могут быть занесены во время эндотрахеальной интубации и/или аспирированы в нижние дыхательные пути. По мнению авторов, выявление активного тяжелого пародонтита у пациента может быть достоверным клиническим параметром для стратификации риска у пожилых пациентов с COVID-19 [40].

Японские авторы [41] отмечают, что в последние годы стала ясной взаимосвязь между хроническим пародонтитом и бактериями полости рта, особенно пародонтопатогенными и респираторными заболеваниями (например, пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких и гриппом). Имеются и сообщения об ассоциации нескольких пародонтальных патогенов с началом и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Большое влияние на рецессию и прогрессирование заболеваний ротоглотки и органов дыхания оказывает состояние гигиены полости рта [42]. Госпитализация больных пародонтитом способствует ухудшению состояния их полости рта по следующим причинам: отсутствие гигиены полости рта у госпитализированных больных, приводящее к увеличению бактериального налета из-за отсутствия качественного химико-механического контроля, интубация полости рта пациентов, последующее парентеральное питание, общее отсутствие стимуляции слюнных желез, сухость во рту и изменения бактериальной флоры [24, 37, 43–47].

Многочисленные лабораторные и клинические исследования показали, что как эукариотические, так и прокариотические вирусы в поддесневом налете и тканях пародонта влияют на воспаление пародонта, предполагаемые пародонтопатогены и иммунный ответ хозяина. Хотя связь между герпесвирусами и пародонтизом и степень, в которой эти вирусы непосредственно усугубляют повреждение тканей пародонта, остаются неясными, наличие определенной пользы для здоровья пародонта, обнаруженной при длительном применении противовирусных препаратов у лиц с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом, демонстрирует, что определенные категории пациентов, возможно, более восприимчивы к вирусным пародонтопатогенам [48].

Однако наличие проблем с обнаружением вирусов и отсутствие воспроизводимых моделей инфекции *in vitro* и *in vivo* ограничивают прогресс в понимании роли вирусов и их вклада в заболевания полости рта. Появление вируса SARS-CoV-2 и его тропность к органам и тканям полости рта, в том числе и к тканям пародонта, еще больше подчеркивает важность полости рта во взаимодействии макроорганизма и патогена [49].

Таким образом, имеются определенные теоретические предпосылки, позволяющие предполагать наличие ассоциации между болезнями пародонта, и прежде всего пародонтитом, и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Клинические исследования ассоциации пародонтита и COVID-19

Аддитивное влияние заболеваний пародонта и ожирения на исходы COVID-19 изучалось в ретроспективном продольном исследовании, в котором приняли участие 58 897 участников британского Биобанка, прошедших тестирование на COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. [50]. Показатели состояния полости рта (кровоточивость десен, болезненные десны и расшатанные зубы) рассматривались в качестве клинических проявлений патологии пародонта. С помощью индекса массы тела (ИМТ) выделены категории с нормальной массой тела (от 18,5 до 24,9 кг/м²), избыточной массой тела (от 25 до 29,9 кг/м²) и ожирением (≥ 30 кг/м²). Многопараметрическая логистическая регрессия и пропорциональные модели риска Кокса использовались для количественной оценки риска заражения COVID-19, госпитализации и смертности с поправкой на демографические данные участников и ковариаты. Из 58 897 участников 14 466 (24,6%) дали положительный результат тестирования на инфекцию COVID-19. Заражение COVID-19 было выше у участников с избыточной массой тела (отношение шансов – ОШ 1,18; 95% ДИ 1,12–1,24) и ожирением (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,26–1,41) по сравнению с участниками с нормальной массой тела.

Частота госпитализаций была на 57% выше (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,25–1,97) в группе пациентов с ожирением и

патологией пародонта, чем без сопутствующей патологии пародонта, а частота госпитализаций увеличивалась с категорией ИМТ (нормальная масса тела – 4,4%; избыточная масса тела – 6,8%, страдающие ожирением – 10,1%). Смертность также увеличивалась с категорией ИМТ (нормальная масса тела – 1,9%, избыточная масса тела – 3,17%, ожирение – 4,5%). Кроме того, для участников с ожирением уровень смертности был значимо выше (ОШ 3,11; 95% ДИ 1,91–5,06). По мнению исследователей, ожирение связано с более высокими показателями госпитализации и смертности, а наличие патологии пародонта могут усугубить это влияние [50].

Международной исследовательской группой было проведено исследование «случай–контроль» с использованием национальных электронных медицинских карт Государства Катар в период с февраля по июль 2020 г. [37]. Случаи были определены как пациенты с осложнениями COVID-19 (смерть, госпитализация в отделение интенсивной терапии или искусственная вентиляция легких), и в контрольную группу вошли пациенты с COVID-19, выписанные без серьезных осложнений. Состояние пародонта оценивали с помощью рентгенограмм зубов из той же базы данных. Связи между пародонтитом и осложнениями COVID-19 были проанализированы с использованием моделей логистической регрессии с поправкой на демографические, медицинские и поведенческие факторы. Всего в исследование были включены 568 пациентов. После поправки на потенциальные искажающие факторы пародонтит был связан с осложнениями COVID-19, включая смерть (ОШ 8,81, 95% ДИ 1,00–77,7), госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,54, 95% ДИ 1,39–9,05) и потребность во вспомогательной вентиляции (ОШ 4,57, 95% ДИ 1,19–17,4). Точно так же уровни лейкоцитов, D-димера и СРБ в крови были значительно выше у пациентов с COVID-19 и пародонтитом.

Таким образом, по мнению исследователей, пародонтит был связан с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии, потребностью во вспомогательной вентиляции легких и смертью пациентов с COVID-19, а также с повышенным уровнем биомаркеров в крови, связанным с худшими исходами заболевания [37].

В проспективное обсервационное исследование, проведенное бразильскими учеными, были включены 128 пациентов в возрасте от 20 до 97 лет с диагнозом COVID-19 [51]. Состояние зубов и пародонта оценивали с помощью клинических обследований, включая индекс кариеса, отсутствия и пломбирования зубов, состояние пародонта и характер потери зубов (индекс Эйхнера). Связь между показателями гигиены полости рта, тяжестью симптомов COVID-19 и конечными точками госпитализации была проверена с использованием критерия хи-квадрат и оценки коэффициента заболеваемости (IRR) с использованием обобщенной линейной модели с логарифмической регрессией Пуассона. В регрессионных моделях использовался поблочный отбор предикторов для переменных, связанных со

здоровьем полости рта, сопутствующих заболеваний и возраста пациентов. Авторами установлено, что неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта было широко распространено и ассоциировалось с критическими симптомами COVID-19, повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии и летальным исходом. Пародонтит был в значительной степени связан с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [ОШ 1,44 (95% ДИ 1,07–1,95); $p=0,017$], критические симптомы [ОШ 2,56 (95% ДИ 1,44–4,55); $p=0,001$] и риск смерти [ОШ 2,05 (95% ДИ 1,12–3,76); $p=0,020$] с поправкой на возраст и сопутствующие заболевания. Индекс Эйхнера (классы В и С) ассоциировался с госпитализацией пациентов в ОРИТ [51].

Индийскими учеными было проведено исследование «случай–контроль» с целью определения связи пародонтита и плохой гигиены полости рта с COVID-19 [52]. Пациенты, у которых были положительные результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени на инфекцию тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), были включены в группу случаев ($n=79$), а пациенты с отрицательными результатами были включены в контрольную группу ($n=1$). Обследование пародонта включало регистрацию количества зубного налета, оценки зубного камня, подвижности зубов, кровоточивости десен, глубины зондирования, рецессии и уровня клинического прикрепления (CAL).

Логистический регрессионный анализ показал значимую связь среднего балла налета ≥ 1 (ОШ 7,01; 95% ДИ 1,83–26,94), гингивита (ОШ 17,65; 95% ДИ 5,95–52,37), средний CAL ≥ 2 мм (ОШ 8,46; 95% ДИ 3,47–20,63) и тяжелый пародонтит (ОШ 11,75; 95% ДИ 3,89–35,49) с COVID-19; эти результаты были более распространены в группе случаев.

На основании вышеупомянутых наблюдений авторы делают вывод о наличии связи между тяжестью пародонтита и COVID-19. Кровоточивость десен и накопление зубного налета также чаще встречаются у пациентов с COVID-19 [52].

Исследование, проведенное международной исследовательской группой, было направлено на клиническую оценку связи между пародонтитом и исходами, связанными с COVID-19 [28].

Данные, касающиеся демографических данных пациентов, анамнеза, параметров крови, клинического осмотра пародонта и диагностики по месту оказания медицинской помощи, были зарегистрированы для 82 пациентов с COVID-19. В исследовании оценивались исходы, связанные с COVID-19, такие как пневмония COVID-19, смерть/выживание, типы госпитализации и потребность в искусственной вентиляции легких.

Чаще болели COVID-19 мужчины, при этом в пожилом возрасте отмечена большая связь с наличием пародонтита. Более высокая тяжесть пародонтита привела к 7,45 вероятности того, что потребуются вспомогательная вентиляция легких, 36,52 – вероятности госпитализации,

14,58 – вероятности смерти и 4,42 – вероятности пневмонии, связанной с COVID-19 [28].

Китайские ученые провели исследование менделевской рандомизации (MR) с двумя выборками и впервые исследовали возможное причинное влияние болезней пародонта на восприимчивость к COVID-19 и его тяжесть [53].

В качестве основного подхода для анализа причинно-следственных связей между патологией пародонта и COVID-19 использовался метод взвешенной обратной дисперсии (IVW). Были приняты три дополнительных метода, допускающих наличие горизонтальной плеiotропии, включая регрессию MR-Egger, методы взвешенной медианы и взвешенной моды.

Оценки MR показали, что патология пародонта была значительно связана с более высокой восприимчивостью к COVID-19 с использованием IVW (ОШ 1,024, $p=0,017$, 95% ДИ 1,004–1,045) и метода взвешенной медианы (ОШ 1,029, $p=0,024$, 95% ДИ 1,003–1,055). Кроме того, было обнаружено, что патология пародонта была в значительной степени связана с тяжестью COVID-19 на основе сравнения госпитализации с контрольной популяцией (IVW, ОШ 1,025, $p=0,039$, 95% ДИ 1,001–1,049; взвешенная медиана, ОШ 1,030, $p=0,027$, 95% ДИ 1,003–1,058) [53].

В систематический обзор [54], в котором авторами проведен поиск статей в пяти базах данных и в «серой» литературе с 1 декабря 2019 г. по 1 марта 2021 г., были включены исследования, в которых сообщалось о состоянии полости рта у участников с COVID-19 и/или изучались связи между здоровьем полости рта и COVID-19. Авторы нашли 15 статей, охватывающих 5377 участников с COVID-19 из 10 стран. Сухость во рту была наиболее распространенным симптомом (41,0%), за которым следовали поражения слизистых полости рта (38,8%), орофациальная боль (18,3%) и пародонтальные симптомы (11,7%). На основании объединенного ОШ пародонтальные симптомы не были связаны с положительным результатом на COVID-19 (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,73–1,65) или смертностью (ОШ 2,71; 95% ДИ 0,64–0,64), но были связаны с тяжестью течения COVID-19 (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,81–5,58) [54].

В целом ряде исследований продемонстрирована связь пародонтита с повышенным риском развития новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее осложнений [14, 28, 43–46, 50, 52, 55].

Бразильские исследователи провели видеоэндоскопическую минимально инвазивную посмертную биопсию в семи случаях со смертельным исходом от COVID-19, используя обычную эндоскопическую видеосистему, связанную со смартфоном, для обнаружения тканей пародонта [56]. Авторы проанализировали образцы с помощью ОТ-ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 и гистопатологического анализа. Указанные семь изученных вскрытий с положительными лабораторными тестами на COVID-19 включали 57,14% пациентов женского пола в среднем возрасте 47,4 лет (от 8 до 74 лет). В пяти случаях ткань пародонта была

положительной на SARS-CoV-2 (ОТ-ПЦР). Гистопатологический анализ показал морфологические изменения в кератиноцитах соединительного эпителия, вакуолизацию цитоплазмы и ядра и ядерный плеоморфизм [56].

Приведенные данные клинических исследований подтверждают наличие клинической ассоциации между пародонтитом и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Результаты нескольких исследований [39] позволяют предполагать возможный положительный эффект пародонтальной терапии в улучшении функции легких с уменьшением частоты заболеваний, обострений сопут-

ствующей бронхолегочной патологии и снижением риска неблагоприятных респираторных событий. В этой связи, в заключение, необходимо обратить внимание на практические рекомендации ряда авторов [15, 21, 22, 38, 49, 52, 53], отмечающих важность поддержания здоровья пародонта и необходимость соблюдения надлежащей гигиены полости рта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19 [15, 21, 22, 38, 49, 53].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

1. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ [Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ (in Russian).]
2. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (6): e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
3. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 15–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Vzaimootnosheniia boleznei parodonta i serdechno-sosudistykh zabolovaniy. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolovaniy*. 2016; 4 (11): 15–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695> (in Russian).]
4. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Changing the organs and tissues of the oral cavity at diseases of internal organs. Moscow: Practical Medicine, 2012 (in Russian).]
5. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015; 5: 73–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Parodontit i serdechno-sosudistyie zabolovaniia: parallel'no ili v odnoi sviazke? *Consilium Medicum*. 2015; 5: 73–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> (in Russian).]
6. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 17: 12–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Nekotorye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistykh zabolovaniy. *Meditsinskii sovet*. 2015; 17: 12–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> (in Russian).]
7. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016; 19: 134–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27683715> [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh patsientov i vozmozhnye puti ikh resheniia. *Meditsinskii sovet*. 2016; 19: 134–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27683715> (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu., Ivanova D.S. Komorbidnost' zabolovaniy serdechno-sosudistoi sistemy i boleznei organov pishchevareniia s izmeneniami organov i tkanei polosti rta. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 (in Russian).]
9. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)* 2015; 145 (1): 31–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.019
10. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957> [Grishechkina I.A., Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Konshu N.V. Otsenka sostoianiia gigieny polosti rta i tkanei parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957> (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035 [Trukhan D.I., Ivanova D.S., Trukhan L.Yu. Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus. *FOCUS Endokrinologiya*. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035 (in Russian).]
12. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.И. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.I. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
13. Espinoza-Espinoza DAK, Dulanto-Vargas JA, Cáceres-LaTorre OA et al. Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent* 2021; 11 (6): 626–38. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_189_21
14. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med* 2021; 17 (1): 16. DOI: 10.1186/s13005-021-00267-1
15. Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P et al. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent* 2022. DOI: 10.1055/s-0041-1740223
16. Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontol 2000*. 2022 Jun; 89 (1): 9–18. DOI: 10.1111/prd.12430.
17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации Минздрава России. 15-я версия от 22.02.2022*. URL: https://statico.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii*. 15-ia versia ot 22.02.2022. URL: https://statico.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/VMR_COVID-19_V15.pdf (in Russian).]
18. Casillas Santana MA, Arreguín Cano JA, Dib Kanán A et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (5): 493. DOI: 10.3390/medicina57050493.
19. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021; 41 (5): 395–400. DOI: 10.14639/0392-100X-N1584
20. Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract* 2020; 21 (12): 1398–403.

21. Basso L, Chacun D, Sy K et al. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent* 2021; 15 (4): 768–75. DOI: 10.1055/s-0041-1729139
22. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health* 2022; 2: 801815. DOI: 10.3389/froh.2021.801815
23. Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol* 2022; 12: 789681. DOI: 10.3389/fphar.2021.789681
24. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK et al. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *J Dent Res* 2021; 100 (2): 187–93. DOI: 10.1177/0022034520970536
25. Sahni V. SARS CoV-2 load in periodontal disease. *SARS CoV-2 load in periodontal disease. J Am Dent Assoc* 2022; 153 (1): 14. DOI: 10.1016/j.adaj.2021.10.010
26. Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol* 2021; 48 (7): 880–5. DOI: 10.1111/jcpe.13471
27. Berton F, Rupel K, Florian F, et al. Dental calculus: a reservoir for detection of past SARS-CoV-2 infection. *Clin Oral Investig* 2021; 25 (8): 5113–4. DOI: 10.1007/s00784-021-04001-8
28. Gupta S, Mohindra R, Singla M et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig* 2022; 26 (2): 1361–74. DOI: 10.1007/s00784-021-04111-3
29. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S51–69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
30. Badran Z, Struillou X, Verner C et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses* 2015; 84 (6): 555–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.02.013
31. Kodovazenitis G, Pitsavos C, Papadimitriou L et al. Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *J Dent* 2011; 39 (12): 849–54. DOI: 10.1016/j.jdent.2011.09.005
32. Kalburgi V, Sravya L, Warad S et al. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4 (3): 388–92. DOI: 10.4103/2141-9248.133465
33. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J* 2014; 59 (1): 29–36. DOI: 10.1111/adj.12139
34. Ghosh A, Joseph B, Anil S. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res* 2022; May 17. DOI: 10.1002/cre2.584
35. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109908. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109908
36. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res* 2021; 49 (3): 3000605211002695. DOI: 10.1177/03000605211002695
37. Marouf N, Cai W, Said KN et al. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol* 2021; 48 (4): 483–91. DOI: 10.1111/jcpe.13435
38. Bao L, Zhang C, Dong J et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol* 2020; 11: 1840. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01840
39. Kouanda B, Sattar Z, Geraghty P. Periodontal Diseases: Major Exacerbators of Pulmonary Diseases? *Pulm Med* 2021; 2021: 4712406. DOI: 10.1155/2021/4712406
40. Aquino-Martínez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J Clin Med* 2021; 10 (2): 279. DOI: 10.3390/jcm10020279
41. Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev* 2021; 57: 224–30. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.10.003
42. Boyapati R, Dhulipalla R, Kolaparthi LK, Bodduru R. COVID-19 and oral implications: An updated review. *J Oral Maxillofac Pathol* 2021; 25 (3): 400–3. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_198_21
43. Magán-Fernández A, O'Valle F, Abadía-Molina F et al. Characterization and Comparison of Neutrophil Extracellular Traps in Gingival Samples of Periodontitis and Gingivitis: A Pilot Study. *J Periodontol Res* 2019; 54 (3): 218–24. DOI: 10.1111/jre.12621
44. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674
45. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109968. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109968
46. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F et al. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells* 2020; 9 (6): 1494. DOI: 10.3390/cells9061494
47. 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. DOI: 10.3389/fmed.2020.604980
48. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol-2000* 2021; 87 (1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398
49. Thakkar P, Banks JM, Rahat R et al. Viruses of the oral cavity: Prevalence, pathobiology and association with oral diseases. *Rev Med Virol* 2021; e2311. DOI: 10.1002/rmv.2311
50. Larvin H, Wilmott S, Kang J et al. Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res* 2021; 100 (11): 1228–35. DOI: 10.1177/00220345211029638
51. Costa CA, Vilela ACS, Oliveira SA et al. Poor oral health status and adverse COVID-19 outcomes: a preliminary study in hospitalized patients. *J Periodontol* 2022; 10.1002/JPER.21-0624. DOI: 10.1002/JPER.21-0624
52. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol* 2022; 93 (4): 584–90. DOI: 10.1002/JPER.21-0272
53. Wang Y, Deng H, Pan Y et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med* 2021; 19 (1): 528. DOI: 10.1186/s12967-021-03198-2
54. Doceda MV, Gavriloglou M, Petit C, Huck O. Oral Health Implications of SARS-CoV-2/COVID-19: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent* 2022; 20 (1): 207–18. DOI: 10.3290/j.ohpd.b2960801
55. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N et al. Aspiration of Periodontopathic Bacteria Due to Poor Oral hygiene Potentially Contributes to the Aggravation of COVID-19. *J Oral Sci* 2020; 63 (1): 1–3. DOI: 10.2334/josnusd.20-0388
56. Fernandes Matuck B, Dolhnikoff M, Maia GVA et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol* 2020; 13 (1): 1848135. DOI: 10.1080/20002297.2020.1848135

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-1597-1876

Сулимов Анатолий Филитович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Anatoly F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук., врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.06.2022