

УДК 616.314-07 + 616.314.18-002.4 + 616.24 + 616.9  
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2022-43-1.3>

**Т.Г. Матвійків,**

кандидат медичних наук, доцент, кафедра терапевтичної стоматології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, індекс 76019, ORCID ID: 0000-0003-4860-8464, [matwey1980@yahoo.com](mailto:matwey1980@yahoo.com)

**М.М. Рожко,**

доктор медичних наук, професор, кафедра стоматології післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, індекс 76019, ORCID ID: 0000-0002-6876-2533

**В.В. Мигович,**

кандидат медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології імені С.М. Нейка, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, індекс 76019, ORCID ID: 0000-0003-0196-3979

**ОЦІНКА ВМІСТУ С-РЕАКТИВНОГО БІЛКА ТА ТУМОРНЕКРОТИЧНОГО ФАКТОРА АЛЬФА В РОТОВІЙ РІДИНІ ТА СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ**

**Мета дослідження** – оцінити вміст та динаміку змін показників С-реактивного білка та TNF- $\alpha$  сироватки крові та ротової рідини в пародонтологічних хворих залежно від способів стоматологічного лікування в постковідному періоді. **Методи дослідження.** Об'єктом дослідження стали 160 хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів розвитку (хронічний перебіг), які перехворіли коронавірусною хворобою легкого, середнього та важкого ступенів, та 20 осіб з інтактним пародонтом (здорові, контроль I (група 3)). Набір хворих та ретроспективний аналіз історій хвороб здійснювався на базі Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» на підставі схваленого та затвердженого в установленому порядку генеральними директорами клопотання, у тісній співпраці з колегами пульмонологами та сімейними лікарями. Визначення С-РБ та TNF- $\alpha$  проводилося у двох варіантах: у ротовій рідині й у плазмі крові, після виписки пацієнта зі стаціонару, у термін до проведення стоматологічного лікування, на 30-у та 180-у добу. **Наукова новизна.** Уперше вивчено й оцінено дані вмісту С-реактивного білка та TNF- $\alpha$  в сироватці крові та ротовій рідині пародонтологічних хворих після стаціонарного лікування через ускладнення коронавірусної хвороби. Установ-

лено вірогідно ( $p < 0,05$ ) підвищені, порівняно зі здоровими особами, запальні показники, у всіх групах обстежених у період перед проведенням стоматологічного лікування. Апробовано й отримано більш високу ефективність застосування запропонованого комплексу медикаментозного лікування із застосуванням курсу фотодинамічної терапії лазером "Helbo Thera Lite" у порівнянні із традиційними підходами до лікування. **Висновки.** Представлені результати імунологічного скринінгу інтерлейкіну TNF- $\alpha$  та С-реактивного білка в біологічних середовищах та клінічних спостережень за хворими в постковідному періоді свідчать про тісний етіопатогенетичний взаємозв'язок між цими захворюваннями. Отримані дані вивчених запальних маркерів можуть слугувати пусковим механізмом до загострення багатьох соматичних хронічних захворювань в часі постковідного синдрому в таких хворих, потребують подальшого контролю клініцистами.

**Ключові слова:** генералізований пародонтит, COVID-19, С-реактивний білок, туморнекротичний фактор альфа (TNF- $\alpha$ ).

**Т.І. Matviyukiv,**

Candidate of Medical Sciences, Docent at Department of Therapeutic Dentistry Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, Ukraine, postal code 76000, ORCID ID: 0000-0003-4860-8464, [matwey1980@yahoo.com](mailto:matwey1980@yahoo.com)

**М.М. Rozhko,**

Doctor of Medical Sciences, Professor at Department of Postgraduate Dental Education Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, Ukraine, postal code 76000, ORCID ID: 0000-0002-6876-2533

**V.V. Mygovych,**

Candidate of Medical Sciences, Docent at Department of Internal Medicine № 1, Clinical Immunology and Allergology, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galytska street, Ivano-Frankivsk, Ukraine, postal code 76000, ORCID ID: 0000-0003-0196-3979

**EVALUATION OF THE CONTENT OF C-REACTIVE PROTEIN AND TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN ORAL FLUID AND SERUM OF PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS IN THE POST-COVID PERIOD**

**Purpose of the study** – to evaluate the content and dynamics of C-reactive protein and TNF- $\alpha$  data in serum and oral fluid of the periodontal patients, depending on the methods of dental treatment in the postcovid period. **Research methods.** The object of the study were 160 patients with generalized periodontitis of I and II degree of development, chronic course, who in past was diagnosed with mild, moderate and severe course of coronavirus disease and 20 people with intact periodontium (healthy). The recruitment of patients and retrospective analysis of case

histories was carried out on the basis of Ivano-Frankivsk OKL, City Clinical Hospital №1 IFMR on the basis of the approved application by the General Directors, in close cooperation with fellow pulmonologists and family doctors. The determination of C-RB and TNF- $\alpha$  was performed in two variants: in oral fluid and serum after discharge from the hospital, in the period before dental treatment, on the 30th and 180th day. **Scientific novelty.** For the first time, data on the content of C-reactive protein and TNF- $\alpha$  in the serum and oral fluid of periodontal patients after discharge from the hospital due to coronavirus disease were studied and revealed evaluated ranges of both inflammatory markers in the period before dental treatment. The application of the proposed complex of drug treatment with the usage of the course of photodynamic therapy with laser "Helbo Thera Lite" in comparison with traditional approaches to treatment has been tested and obtained. **Conclusions.** The results of immunological screening of interleukin TNF- $\alpha$  and C-reactive protein in biological liquids and clinical observations of patients in the postcovid period indicates about close etiopathogenetic relationship between these diseases. The data obtained from the studied inflammatory markers can probably serve as a trigger for the exacerbation of many somatic chronic diseases during the postcovid syndrome in such patients and require further monitoring by clinicians.

**Key words:** generalized periodontitis, COVID-19, C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ).

**Постановка проблеми.** Спалах коронавірусної хвороби COVID-19 у 2019 р. становить загрозу для наукових, соціальних, фінансових та медичних ресурсів у цілому світі. Багато пацієнтів, інфікованих вірусом типу SARS-CoV-2, не мають ознак чи симптомів захворювання або мають слабкі його клінічні прояви [1]. Проте зростає число пацієнтів, які страждають від важкої форми захворювання, що супроводжуються цитокіновим штормом [8–12], поліорганными ускладненнями [13; 14], порушеннями численних фізіологічних шляхів, що охоплюють фібриноліз та гомеостаз [15], супроводжуються також серйозними патологічними змінами в ротовій порожнині [2–7].

Міжнародне наукове дослідження Університету Макгілла (Канада) [16], нещодавно опубліковане в журналі "Clinical Periodontology", доводить, що інфіковані та запальні ясна і спровокований пародонт можуть призвести до більш високого рівня ускладнень і частіших летальних наслідків для людей із діагнозом «коронавірусна хвороба». Дослідження констатує факт, що діагностований, проте своєчасно не лікований генералізований пародонтит може бути пов'язаний із більш високим ризиком ускладнень від COVID-19, включаючи госпіталізацію і смерть. Зокрема, такі пацієнти у 3,5 рази частіше потрапляють у відділення інтенсивної терапії, у 4,5 рази частіше потребують апаратної штучної вентиляції легень,

у 8,8 разів частіше помирають порівняно з тими, у кого ротова порожнина санована, а генералізований пародонтит перебуває у стадії ремісії або стабілізації» [17; 18].

Під час перебування на стаціонарному лікуванні в більшості хворих, зокрема й пародонтологічних, з тяжким перебігом COVID-19 спостерігалися аномальні показники кількох запальних, гематологічних та біохімічних біомаркерів, які зараз використовуються для більш раннього визначення тяжкості COVID-19, а також для моніторингу несприятливих результатів, смертності та прогнозу одужання, що в кінцевому підсумку приведе до більш ранніх утручань та досягнення бажаного результату. Фахівцями загальномедичного профілю виділено основні лабораторні маркери, на зміни яких варто звертати увагу насамперед, а саме: співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, С-реактивний білок, туморнекротичний фактор альфа, прокальцитонін, сечовина, ферменти печінки, лактатдегідрогеназа, сироватковий амілоїд А, цитокіни, d-димер, фібриноген, феритин, тропонін, креатинінкіназа, а також кількість лімфоцитів, лейкоцитів, тромбоцитів. Ці фактори є предикторами тяжкості захворювання, а деякі з них беруть участь у патогенезі не тільки COVID-19, а й, серед іншого, генералізованого пародонтиту [9; 18–20].

Дослідження С-реактивного білка (С-РБ) та туморнекротичного фактора альфа (далі – TNF- $\alpha$ ) у біологічних середовищах широко застосовується у клінічній та науковій медичній практиці, зокрема й у стоматології [21–23]. Згідно із традиційними уявленнями, синтез С-РБ ініціюють численні чинники: антигени бактеріальної, вірусної, грибової, паразитарної, пухлинної й іншої природи, імунні комплекси, продукти пошкодження тканин, токсини [24; 25]. Його вміст у сироватці хворих із важким перебігом коронавірусної хвороби фіксують із надзвичайно високими, іноді аномальними показниками [26]. Інший, цікавий у плані вивчення поліфункціональний протизапальний цитокін туморнекротичний фактор альфа бере участь у регуляції метаболізму імунних клітин, пригнічує утворення пухлин та реплікацію вірусів, індукує продукування прозапальних цитокінів, простагландинів, активних форм кисню, оксиду азоту та матричних протеїназ, а в низьких концентраціях відіграє важливу захисну роль, стимулює антимікробну активність нейтрофілів, макрофагів і еозинофілів [22; 23]. Сучасні наукові дані свідчать про сприятливий вплив застосування препаратів інгібіторів

фактора некрозу пухлин альфа на результати перебігу коронавірусної хвороби. Ті пацієнти, які отримували таку терапію, мали меншу ймовірність госпіталізації [27–29]. У разі хронічних запальних процесів, зокрема й під час перебігу коронавірусної хвороби, рівень цього цитокіну значно підвищується, що призводить до апоптозу та некрозу клітин [32]. TNF- $\alpha$  продукується у значній кількості у відповідь на дію бактеріального та вірусного патогену, потенційно посилює синтез цього цитокіну.

Оцінка вмісту СР-Б та туморнекротичного фактора- $\alpha$  в біологічних рідинах пародонтологічних хворих у постковідному періоді є вкрай цікавою і, на наш погляд, актуальною у плані вивчення, адже після виписки зі стаціонару патогенез та клінічний перебіг багатьох стоматопатій [30; 31], зокрема і хронічного генералізованого пародонтиту (далі – ХГП), набувають «гібридних», таких, що швидко прогресують, ознак, які потребують адекватної реакції стоматологів.

**Мета дослідження** – оцінити вміст та динаміку змін показників С-реактивного білка та TNF- $\alpha$ , сироватки крові та ротової рідини в пародонтологічних хворих залежно від способів стоматологічного лікування в постковідному періоді.

**Матеріали і методи дослідження.** Об'єктом дослідження стали 160 хворих на генералізований пародонтит I та II ступенів розвитку (ХГП), які перехворіли коронавірусною хворобою легкого, середнього та важкого ступенів, та 20 осіб з інтактним пародонтом (здорові, контроль 1 (група 3)). Набір хворих та ретроспективний аналіз історій хвороб здійснювався на базі Комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», Комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня № 1 Івано-Франківської міської ради» на підставі схваленого та затвердженого в установленому порядку генеральними директорами клопотання, у тісній співпраці з колегами пульмонологами та сімейними лікарями.

Визначення С-РБ та TNF- $\alpha$  проводилося у двох варіантах: у ротовій рідині й у плазмі крові, після виписки пацієнта зі стаціонару, у термін до проведення стоматологічного лікування, на 30-у та 180-у добу.

Дослідження С-РБ у ротовій рідині проводилося за допомогою діагностикуму латексного для виявлення С-реактивного білка ЦРП ЛАТЕКС 100, CORMAY CRP Latex, "Latex100", PZ Cormay S.A., ul. Wiosenna, 22, 05-094 Lomianky, Poland. Ротову рідину (змішану нестимульовану слину)

збирали шляхом спльовування у пробірки не раніше ніж через 2 години після прийому їжі. Зразки аналізувалися відразу після їх отримання.

Вивчення рівня С-реактивного білка в сироватці крові здійснювали за допомогою «СРБ – латекс – тест» (ТОВ НВЛ «Гранум», м. Харків, Україна).

Визначення інтерлейкіну TNF- $\alpha$  проводилось за допомогою набору реагентів фірми "Diaclone" (Франція). Забір крові для аналізу в кількості 8–10 мл здійснювали з ліктьової вени. Через 30 хвилин інкубації в кімнатній температурі після відокремлення кров'яного згортка пробірку центрифугували, сироватку збирали за допомогою пастерівської піпетки та заморожували у стерильних пластикових пробірках за температури  $-200^{\circ}\text{C}$ .

Пацієнтів рандомізовано за віком, статтю та ступенем розвитку генералізованого пародонтита. Діагноз захворювання пародонта встановлювали за класифікацією М.Ф. Данилевського (1994 р.). Пацієнтів усіх груп навчали правил раціональної індивідуальної гігієни ротової порожнини, контролювали її якість і підбирали засоби з догляду за ротовою порожниною. Усім проводили професійну гігієну ротової порожнини, з усуненням місцевих подразнюючих чинників, травматичної оклюзії шляхом вибіркового пришліфовування та, за показанням, проводили кюретаж пародонтальних кишень, згладжування поверхонь коренів зубів, нанесення десенситайзера в разі вираженої гіперестезії. У групу протоколу **А, контроль 2 (n = 40)**, обстежених та пролікованих увійшли хворі на ХГП, які не хворіли на коронавірусну хворобу. Їм проводили традиційне лікування ХГП, згідно зі схемами терапевтичного лікування хвороб тканин пародонта з урахуванням сучасних стандартів (наказ МОЗ України № 507 від 22 грудня 2002 р.). У групу протоколу **Б (n = 40)** увійшли пацієнти, які перехворіли на коронавірусну хворобу в легкому її прояві, амбулаторно, і на момент обстеження не мали жодних постковідних ускладнень (традиційне лікування ХГП). У групу **В (n = 40)** обстежених та пролікованих увійшли пацієнти, які перехворіли коронавірусною хворобою (середній та важкий перебіг), лікувалися через її ускладнення у стаціонарі, на момент обстеження перебували на реабілітації. Їм проводили лікування ХГП за традиційною схемою. У групу **Г (n = 40)** увійшли пацієнти, у яких коронавірусна хвороба мала середній та важкий перебіг, потребувала стаціонарного лікування. Тут, окрім традиційних методик, у схему лікування ХГП додали курс фотодинамічної терапії за допомогою лазера "HELBO Thera Lite"



фірми “Bredent Medical” (Німеччина) одразу або ж наступного дня після проведення професійної гігієни ротової порожнини, призначали скоригований лікувальний комплекс. Пацієнтам цієї групи рекомендували застосовувати розчин «Резістолу» (з екстракту з коренів пеларгонії очиткової, *Pelargonium sidoides*), який попередньо розчиняли в 50 мл кип'яченої води і яким пацієнти прополіскували ротову порожнину з наступним проковтуванням за схемою: 1-й тиждень – по 30 крапель для розчину тричі на добу, 2-й тиждень – по 20 крапель тричі на добу, продовжували до 1 місяця. Після чого рекомендували нанесення на ясна гелю на основі гіалуронової кислоти «Генгігель». Пацієнти наносили гель на ясна чистими пальцями, обережно масажуючи і рівномірно розподіляючи його на поверхні слизової оболонки, 3–4 рази на день протягом 3–4 тижнів, а також застосування таблетованого препарату «Бактобліс» 1 000 мг, який містить у складі корисний штам *Streptococcus salivarius*, який відновлює бактеріальний баланс ротової порожнини та верхніх дихальних шляхів завдяки його швидкій колонізації. Даний препарат рекомендували розсмоктувати по 1 таблетці на день у ротовій порожнині до повного розсмоктування, бажано у вечірній час, перед сном, після чистки зубів, курсом 10–14 днів.

З індивідуальних засобів із догляду за ротовою порожниною пацієнтам рекомендували застосування лікувально-профілактичної зубної пасти із хлоргексидином “ELGYDIUM” і антибактеріального розчину «Хлоргексидин-Дента» 0,12% (Дента-Фарм) упродовж 14 днів, з наступною заміною на зубну пасту на основі морської солі «Пародонтас».

Після проведення комплексного пародонтологічного лікування за традиційною та запропонованою методиками хворих оглядали на 30-у та 180-у добу.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ІСН GCP (1996 р.), директиви ЄС № 609 від 24 листопада 1986 р., наказів МОЗ України № 690 від 23 вересня 2009 р., № 944 від 14 грудня 2009 р., № 616 від 3 серпня 2012 р. Для участі в дослідженні всі пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні». Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням програми Microsoft Excel і пакету прикладних програм Statistica. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (далі – М) та його статистичну похибку (далі – m). Оцінка вірогідності відмінностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням t-критерію Стьюдента. За вірогідні відмінні приймали значення p менше ніж 0,05.

**Результати та їх обговорення.** Дані вмісту С-реактивного білка у групі здорових осіб (далі – З) у сироватці крові та ротовій рідині становили  $4,54 \pm 1,37$  мг/л та  $4,21 \pm 0,29$  мг/л відповідно. Показники ж вмісту TNF- $\alpha$  для цієї групи обстежених у сироватці крові становили  $22 \pm 2,3$  пг/л, у ротовій рідині коливався в межах  $39,2 \pm 1,9$  пг/л.

Після проведення детального ретроспективного аналізу історій хворіб, фактично проведених заключень лабораторних аналізів пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні через

Таблиця 1

**Показники С-реактивного білка в сироватці крові та ротовій рідині в різні терміни спостереження (М  $\pm$  m)**

Група хворих, їх кількість	До лікування	30 днів	180 днів
<b>Показники С-реактивного білка в сироватці крові, мг/л</b>			
Група А (n = 40)	$5,72 \pm 0,73$	$5,93 \pm 0,51^*$	$6,66 \pm 0,63^{\bullet\#}$
Група Б (n = 40)	$7,37 \pm 0,13$	$6,67 \pm 0,37^*$	$6,75 \pm 0,49^{\bullet\#}$
Група В (n = 40)	$7,83 \pm 0,27$	$6,78 \pm 0,17^*$	$6,64 \pm 0,57^{\bullet}$
Група Г (n = 40)	$8,19 \pm 0,17$	$5,93 \pm 0,1^*$	$5,69 \pm 0,65^{\bullet}$
<b>Показники С-реактивного білка в ротовій рідині, мг/л</b>			
Група хворих, їх кількість	До лікування	30 днів	180 днів
Група А (n = 40)	$187,02 \pm 4,20$	$9,31 \pm 0,47^*$	$10,07 \pm 0,53^{\bullet}$
Група Б (n = 40)	$201,56 \pm 5,11$	$9,51 \pm 0,47^*$	$9,43 \pm 0,37^{\bullet\#}$
Група В (n = 40)	$224,03 \pm 9,61$	$9,47 \pm 0,31^*$	$8,21 \pm 0,17^{\bullet\#}$
Група Г (n = 40)	$235,82 \pm 3,51$	$9,35 \pm 0,29^*$	$7,31 \pm 0,51^{\bullet\#}$

Примітка: \* – вірогідність відмінності між показниками в термін до лікування та через 30 днів,  $p < 0,05$ ; • – вірогідність відмінності між показниками в термін до лікування та через 180 днів,  $p < 0,05$ ; # – вірогідність відмінності між показниками через 30 та 180 днів,  $p < 0,05$ .

**Показники інтерлейкіна TNF- $\alpha$  в сироватці крові та ротовій рідині в різні терміни спостереження (M  $\pm$  m)**

Група хворих, їх кількість	До лікування	30 діб	180 діб
<b>Показники TNF-<math>\alpha</math> в сироватці крові, пг/л</b>			
<b>Група А</b> (n = 40)	31,42 $\pm$ 3,32	25,61 $\pm$ 2,80*	23,42 $\pm$ 3,62
<b>Група Б</b> (n = 40)	79,24 $\pm$ 4,10	29,10 $\pm$ 3,41*•#	25,64 $\pm$ 4,82•
<b>Група В</b> (n = 40)	196,52 $\pm$ 1,8	86,52 $\pm$ 1,2*•#	29,42 $\pm$ 3,21•#
<b>Група Г</b> (n = 40)	201,76 $\pm$ 1,63	91,26 $\pm$ 2,81*	21,88 $\pm$ 4,06•#
<b>Показники TNF-<math>\alpha</math> в ротовій рідині, пг/л</b>			
Група хворих, їх кількість	До лікування	30 діб	180 діб
<b>Група А</b> (n = 40)	46,31 $\pm$ 2,06	41,59 $\pm$ 2,12	39,29 $\pm$ 3,16
<b>Група Б</b> (n = 40)	48,52 $\pm$ 3,12	43,15 $\pm$ 1,98	42,31 $\pm$ 2,32
<b>Група В</b> (n = 40)	67,16 $\pm$ 3,42	48,24 $\pm$ 3,22	41,58 $\pm$ 4,06•#
<b>Група Г</b> (n = 40)	69,11 $\pm$ 2,10	41,2 $\pm$ 2,64*	38,21 $\pm$ 3,10•

Примітка: \* – вірогідність відмінності між показниками в термін до лікування та через 30 діб,  $p < 0,05$ ; • – вірогідність відмінності між показниками в термін до лікування та через 180 діб,  $p < 0,05$ ; # – вірогідність відмінності між показниками через 30 та 180 діб,  $p < 0,05$ .

ускладнення перебігу коронавірусної хвороби, встановили, що показники С-реактивного білка хворих із важким перебігом COVID-19, незалежно від віку і статі, у сироватці крові на час надходження у стаціонар становили від 34 до 56 мг/л. Такі пацієнти потребували обов'язкового проведення курсу оксигенотерапії, в основному через масковий режим. У більшості з них у процесі стаціонарного лікування, зазвичай на 3-ю та 5-у добу, цей показник значно зростав і міг досягати 80–90 мг/л. Починаючи із 7-ої та 10-ої доби, дані вмісту С-реактивного білка значно знижувались до показника в 10–15 мг/л. У хворих із перебігом коронавірусної хвороби з легким та середнім ступенем важкості, незалежно від віку і статі, які не потребували курсу оксигенотерапії, дані С-реактивного білка під час надходження коливались від 25–35 мг/л, подібним чином зростали на 3-ю та 5-у добу і досягали максимальних значень у межах 50 мг/л, зазвичай знижувались до 3–6 мг/л станом на 7–10 добу спостереження.

Дані вмісту С-реактивного білка в сироватці крові хворих в період перед проведенням стоматологічного лікування в усіх групах обстежених залишались значно підвищеними порівняно зі здоровими. Після проведення лікування вони вірогідно знижувались на 30-у добу в усіх групах протоколу, а станом на 180-у добу спостереження продовжували вірогідно знижуватись у групах протоколу В та Г, а у групах хворих А та Б вірогідно підвищились порівняно з терміном на 30-добу. Подібним чином реагували показники С-реактивного білка і в ротовій рідині, проте вони були вищими у групах хворих В та Г у 5,5 та 6 разів відповідно, порівняно зі здоро-

вими, та приблизно в 5 разів у групі протоколу А та 4,5 рази у групі протоколу Б. Можна констатувати факт, що після стаціонарного лікування стосовно ускладнень коронавірусної хвороби запальна реакція в ротовій порожнині залишається на високому рівні, а вивчення власне в ротовій рідині є чутливим діагностичним маркером. Під впливом комплексного стоматологічного лікування показники достовірно знижувались на 30-добу спостереження в усіх групах хворих, проте найкращі показники щодо вихідних даних отримали у групах протоколу В та Г, як на 30-у, так і на 180-у добу спостереження. Зазначимо, що як традиційне лікування, так і скорегований терапевтичний комплекс та додаткове призначення курсу фотодинамічної терапії за допомогою лазера "Helbo Thera Lite" дозволили досягти позитивної динаміки в лікуванні, проте найменших та найбільш наближених до рівня здорових осіб значень на 180-у добу, як у сироватці крові (5,69  $\pm$  0,65 мг/л), так і в ротовій рідині (7,31  $\pm$  0,51 мг/л) вдалось досягти у групі протоколу Г (табл. 1, 2.)

Щодо оцінки показників TNF- $\alpha$  в сироватці крові в термін до початку стоматологічного лікування, то вони були суттєво підвищеними порівняно зі здоровими особами: у 9 разів у групі Г, у 8 разів у групі протоколу В, у 4 рази у групі Б, в 1,5 рази у групі А обстежених. Цей інтерлейкін залишався суттєво підвищеним і в ротовій рідині в усіх групах, проте найвищі його показники фіксували у групах протоколу В та Г, 67,16  $\pm$  3,42 пг/л та 69,11  $\pm$  2,10 пг/л відповідно. Під впливом комплексного стоматологічного лікування показники TNF- $\alpha$  в сироватці крові достовірно знижу-

вались на 30-добу спостереження в усіх групах хворих, були вірогідними між показниками через 30 та 180 діб у групах протоколу В та Г, а також вірогідно нижчими між показниками в термін до лікування та через 180 діб у групах Б, В та Г обстежених та пролікованих. Дані вмісту інтерлейкіну TNF- $\alpha$  у ротовій рідині суттєво та вірогідно знижувались, подібно до результатів С-реактивного білка, особливо на 180-у добу, з найменшим досягнутим результатом, порівняно з іншими групами, у групі протоколу Г (табл. 1, 2).

**Висновки.** Отримані нами результати дослідження свідчать про те, що існує тісний етіопатогенетичний взаємозв'язок між захворюваннями тканин пародонта та перебігом коронавірусної хвороби, власне з акцентом на запальну реакцію, як у ротовій порожнині, так і в організмі людини загалом. Дані вивчених запальних маркерів залишаються досить високими навіть після виписки зі стаціонару та, імовірно, можуть слугувати пусковим механізмом до загострення багатьох соматичних хронічних захворювань в часі постковідного синдрому в таких хворих, отже, потребують подальшого контролю клініцистами.

Представлені результати імунологічного скринінгу інтерлейкіну TNF- $\alpha$  та С-реактивного білка в біологічних середовищах та клінічних спостережень за хворими в постковідному періоді засвідчують більш високу ефективність застосування запропонованого комплексу медикаментозного лікування із застосуванням курсу фотодинамічної терапії лазером “Helbo Thera Lite” у лікуванні генералізованого пародонтиту I–II ступенів розвитку (хронічний перебіг) порівняно із традиційними підходами.

### Література:

1. World Health Organization. *Novel Coronavirus (2019-nCoV)* : Situation report. 2020. № 22. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991>.
2. Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19 / Y. Takahashi et al. *J Oral Sci*. 2020. № 63. P. 1–3.
3. Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? / Z. Badran et al. *Med Hypotheses*. 2020. № 143. P. 109907.
4. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid / S. Gupta et al. *J Dent Res*. 2020. 0022034520970536.
5. Periodontal tissues are targets for SARS-CoV-2: A post-mortem study / B. Matuck Fernandes et al. *J Oral Microbiol*. 2021. № 13. 1848135.
6. Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? / V. Pitones-Rubio et al. *Med Hypotheses*. 2020. № 144. 109969.

7. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic / H. Larvin et al. *Front Med (Lausanne)*. 2020. № 7. 604980.
8. Cron R., Behrens E.M. *Cytokine Storm Syndrome*. 1 ed. Cham : Springer Nature Switzerland AG ; Springer International Publishing, 2019.
9. Into the eye of the cytokine storm / J.R. Tisoncik et al. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012. № 76. P. 16–32.
10. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA*. 2020. № 323. 1061–9.
11. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan et al. *N Engl J Med*. 2020. № 382. 1708–20.
12. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen et al. *J Clin Invest*. 2020. № 130. 2620–9.
13. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu et al. *J Exp Med*. 2005. № 202. P. 415–24.
14. Laenger, FPulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann et al. *N. Eng. J. Med*. 2020. № 383. P. 120–128.
15. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study / N. Chen et al. *Lancet*. 2020. № 395. P. 507–513.
16. Good oral health reduces risk of fatal outcomes from COVID-19. URL: <https://www.mcgill.ca/newsroom/channels/news/good-oral-health-reduces-risk-fatal-outcomes-covid-19-330275>.
17. Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection / L. Bao et al. *Frontiers in Microbiology*. 2020. № 11. 1840. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01840.
18. Botros N., Iyer P., Ojcius D.M. Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*. 2020. № 43 (4). P. 325– 327. DOI: 10.1016/j.bj.2020.05.016.
19. Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection / L. Bao et al. *Frontiers in Microbiology*. 2020. № 11. P. 1840. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01840.
20. Cron R., Behrens E.M. *Cytokine Storm Syndrome*. 1 ed. Cham : Springer Nature Switzerland AG ; Springer International Publishing, 2019.
21. Мудра В. М. Вивчення рівня прозапальних цитокінів (ФНП $\alpha$ , iL-1 $\beta$ ) у сироватці крові та їхньої продукції в культурах мононуклеарів хворих на хронічний генералізований пародонтит, які потребують дентальної імплантації. *Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія*. 2008. № 2. С. 11–13.
22. Посібник з лабораторної імунології / Л.Є. Лаповець та ін. Львів, 2008. 266 с.
23. Цитокіни: діагностичні можливості і перспективи використання в хірургічній стоматології / В.П. Цюрик та ін. *Галицький лікарський вісник*. 2002. Т. 9. № 1. С. 144–150.



24. Slade G.D. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research*. 2000. Vol. 79. Issue 1. P. 49–57.

25. Gabay C. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999. Vol. 340. Issue 6. P. 448–454.

26. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19 / X. Luo et al. *Clin Infect Dis*. 2020. № 71. P. 2174–2179.

27. Systematic review with meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments / G. Kokkotis et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022. Jan. № 55 (2). P. 154–167.

28. The potential for repurposing anti-TNF as a therapy for the treatment of COVID-19 / P.C. Robinson et al. *Med (N Y)*. 2020. № 1 (1). P. 90–102.

29. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry / E.J. Brenner et al. *Gastroenterology*. 2020. № 159 (2). P. 481–491.

30. Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review / J. Amorim dos Santos et al. *Journal of Dental Research*. 2021. № 100. P. 141–154.

31. Anaya Saavedra G. Oral manifestations accompanying and related to COVID-19: Overlooking the obvious. *Oral Diseases*. 2021.

32. Increased Serum Levels of Soluble TNF- $\alpha$  Receptor Is Associated With ICU Mortality in COVID-19 Patients / E. Mortaz et al. *Front Immunol*. 2021. Apr. 22. № 12. 592727.

### References:

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) : Situation report, 22. 2020; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330991>.

2. Takahashi, Y., Watanabe, N., Kamio, N., et al. (2020). Aspiration of periodontopathic bacteria due to poor oral hygiene potentially contributes to the aggravation of COVID-19. *J Oral Sci*; 63: 1–3.

3. Badran, Z., Gaudin, A., Struillou, X., et al. (2020). Periodontal pockets: A potential reservoir for SARS-CoV-2? *Med Hypotheses*; 143: 109907.

4. Gupta, S., Mohindra, R., Chauhan, P.K., et al. (2020). SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *J Dent Res*: 0022034520970536.

5. Fernandes Matuck, B., Dolhnikoff, M., Maia, G.V., et al. (2021). Periodontal tissues are targets for SARS-CoV-2: A post-mortem study. *J Oral Microbiol*; 13: 1848135.

6. Pitones-Rubio V., Chávez-Cortez, E.G., Hurtado-Camarena, A., et al. (2020). Is periodontal disease a risk factor for severe COVID-19 illness? *Med Hypotheses*; 144: 109969.

7. Larvin, H., Wilmott, S., Wu, J., et al. (2020). The impact of periodontal disease on hospital admission

and mortality during COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)*; 7: 604980.

8. Cron, R., Behrens, E.M. (2019). Cytokine Storm Syndrome. 1 ed. Cham: Springer Nature Switzerland AG; Springer International Publishing.

9. Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R., Katze, M.G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 76:16–32.

10. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323: 1061–9.

11. Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382: 1708–20.

12. Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., et al. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 130: 2620–9.

13. Gu, J., Gong, E., Zhang, B., Zheng, J., Gao, Z., Zhong, Y., et al. (2005). Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 202: 415–24.

14. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., et al. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N. Eng. J. Med*. 383, 120–128.

15. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., et al. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet* 395, 507–513.

16. Good oral health reduces risk of fatal outcomes from COVID-19. URL: <https://www.mcgill.ca/newsroom/channels/news/good-oral-health-reduces-risk-fatal-outcomes-covid-19-330275>.

17. Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1840. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840>.

18. Botros, N., Iyer, P., & Ojcius, D.M. (2020). Is there an association between oral health and severity of COVID-19 complications? *Biomedical Journal*, 43(4), 325– 327. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.016>.

19. Bao, L., Zhang, C., Dong, J., Zhao, L., Li, Y., & Sun, J. (2020). Oral microbiome and SARS-CoV-2: Beware of lung co-infection. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1840. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840>.

20. Cron, R., Behrens, E.M. (2019). Cytokine Storm Syndrome. 1 ed Cham: Springer Nature Switzerland AG; Springer International Publishing.

21. Mudra, V.M. (2008). Vyvchennya rivnia prozapalnyh cytokiniv (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) u syrovatci krovi ta yihnoi produkcii v kulturah momonecleariv hvorych na hronichniy heneralizovanyi parodontyt, yaki potrebyut dentalnoyi implantacii [Study of the level

of proinflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , iL-1 $\beta$ ) in serum and their products in mononuclear cultures of patients with chronic generalized periodontium who require dental implantation]. *Implantologiya, Parodontologiya, Osteologiya*, 2. 11–13 [in Ukrainian].

22. Lapovec, L.E., Lutsyk, B.D., Lebed, G.B., Akimova, V.M. (2008). *Posibnyk z laboratornoyi imunologii [Manual on laboratory immunology]*, Lviv [in Ukrainian].

23. Pyuryk, V.P., Nechyporchuk G.P., Grekulyak, V.V., Mulyk I.B. (2002). Cytokiny: daignostychni mozlyvosti i perspektyvy vykorystannya v hirurhichniy stomatologii [Cytokines: diagnostic capabilities and prospects for use in surgical dentistry]. *Galytskyi likarskui visnyk*, 9 (1). 144–150 [in Ukrainian].

24. Slade, G. D. (2000). Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *Journal of Dental Research*. Vol. 79, Issue 1. P. 49–57.

25. Gabay, C. (1999). Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England Journal of Medicine*. Vol. 340, Issue 6. P. 448–454.

26. Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B., Yang, W. (2020). Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 71: 2174–2179.

27. Kokkotis, G., Kitsou, K., Xynogalas, I., Spoulou, V., Magiorkinis, G., Trontzas, I., Trontzas, P., Poulakou, G., Syrigos, K., Bamias, G. (2022). Systematic review with

meta-analysis: COVID-19 outcomes in patients receiving anti-TNF treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. Jan; 55 (2): 154–167.

28. Robinson, P.C., Liew, D.F.L., Liew, J.W., et al. (2020). The potential for repurposing anti-TNF as a therapy for the treatment of COVID-19. *Med (N Y)*; 1 (1): 90–102.

29. Brenner, E.J., Ungaro, R.C., Geary, R.B., et al. (2020). Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an international registry. *Gastroenterology*; 159 (2): 481–491.

30. Amorim dos Santos, J., Normando, A.G.C., Carvalho da Silva, R.L., Acevedo, A.C., De Luca Canto, G., Sugaya, N., Guerra, E.N.S. (2021). Oral manifestations in patients with COVID-19: a living systematic review. *Journal of Dental Research*, 100, 141–154.

31. Anaya Saavedra, G. (2021). Oral manifestations accompanying and related to COVID-19: Overlooking the obvious. *Oral Diseases*.

32. Mortaz, E., Tabarsi, P., Jamaati, H., Dalil Roofchayee, N., Dezfuli, N.K., Hashemian, S.M., Moniri, A., Marjani, M., Malekmohammad, M., Mansouri, D., Varahram, M., Folkerts, G., Adcock, I.M. (2021). Increased Serum Levels of Soluble TNF- $\alpha$  Receptor Is Associated with ICU Mortality in COVID-19 Patients. *Front Immunol*. Apr. 22; 12: 592727.