

DOI 10.11603/2311-9624.2023.4.14502
УДК 616.311:616.98:578.834.1-06]-071-092 (048)

©Н. О. Гевкалюк, Т. В. Пальчевський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua

Пост-COVID-19-синдром: діагностичні критерії, механізми патогенезу та імунна відповідь слизових оболонок. Огляд літератури

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received:
08.11.2023 р.

Ключові слова: COVID-19; пост-COVID-19-синдром; запальні захворювання; слизова оболонка порожнини рота; імунні реакції; цитокіновий шторм.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Пандемія COVID-19 і сьогодні залишається у центрі уваги світової науки, оскільки безпрецедентно вплинула на світ своїми негативними наслідками. Потенційні шляхи зараження та патогенез COVID-19 до кінця не вивчені, тому подальші дослідження можуть бути цінним для профілактики та лікування коронавірусної інфекції.

Мета дослідження – проаналізувати дані наукових джерел літератури щодо проявів постковідного синдрому, механізмів патогенезу коронавірусної інфекції, включаючи імунну відповідь слизових оболонок, зокрема, слизової порожнини рота, методів діагностики з використанням слини як багатообіцяючого діагностичного інструмента COVID-19 у стоматологічній практиці.

Матеріали і методи. У статті використано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення аналізу результатів попередніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

Результати досліджень та їх обговорення. На сьогодні важливим залишається всебічно дослідити та надати розуміння імунологічних аспектів тривалого перебігу COVID-19, явища, коли люди продовжують відчувати низку симптомів і ускладнень навіть після того, як гостра фаза інфекції COVID-19 стихла. Постковідний синдром – новий феномен, який переслідує як лікарів, так і пацієнтів, та стає новою світовою проблемою. Періодична модель симптомів «довгого хвоста» захворювань, пов'язаних із COVID-19, включає цілу низку скарг з боку різних органів і систем, включаючи зміни в стані здоров'я порожнини рота (зубів, ясен, слизової оболонки). Повідомляється про потенційні шляхи інфікування 2019-nCoV на слизовій оболонці ротової порожнини, зокрема, показано, що ACE2 експресується в порожнині рота, включаючи епітеліальні клітини, Т-клітини, В-клітини та фібробласти. Встановлено, що серед різних оральних ділянок експресія ACE2 є вищою в епітеліальних клітинах язика, ніж на слизовій оболонці щік та ясен. Попередньо ці висновки пояснили основний механізм того, що порожнина рота є потенційно високим ризиком інфекційної сприйнятливості до 2019-nCoV, що надає докази для майбутньої стратегії профілактики в стоматологічній клінічній практиці.

Висновки. Результати опрацьованих джерел літератури показали, що дані про клінічну історію COVID-19 після гострої фази дуже обмежені й мало відомо про середньо- та довгострокові результати. Тому надзвичайно важливим і вирішальним для оцінки стану пацієнтів із постковідним синдромом є мультидисциплінарний підхід, розробка та організація комплексних індивідуальних планів реабілітації.

Вступ. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу-2 (SARS-CoV-2), стала викликом для систем охорони здоров'я в усьому світі [1]. Пандемія COVID-19 привернула увагу світової науки на вірусні інфекції, й сьогодні, як ніколи, в центрі уваги актуальним є розуміння того, як імунна система захищає нас від цих інфекцій. Пандемія COVID-19 безпрецедентно вплинула на світ своїми негативними наслідками. Потенційні шляхи зараження та патогенез 2019-nCov до кінця не вивчені, тому подальші дослідження можуть бути цінними для профілактики та лікування COVID-19.

Метою дослідження було проаналізувати дані наукових джерел літератури щодо проявів постковідного синдрому, механізмів патогенезу коронавірусної інфекції, включаючи імунну відповідь слизових оболонок, зокрема, слизової порожнини рота, методів діагностики з використанням слини як багатообіцяючого діагностичного інструмента COVID-19 у стоматологічній практиці.

Матеріали і методи. У статті використано бібліосемантичний метод для з'ясування стану проблеми, вивчення аналізу результатів останніх наукових досліджень на основі джерел літератури та електронних ресурсів.

Результати досліджень та їх обговорення. На сьогодні важливим залишається всебічно дослідити та надати розуміння імунологічних аспектів тривалого перебігу COVID-19, явища, коли люди продовжують відчувати низку симптомів й ускладнень навіть після того, як гостра фаза інфекції COVID-19 стихла [2]. Результати глобального систематичного огляду, який провели дослідники Стенфордського університету, показали, що широкий спектр симптомів зберігається у понад 70 % пацієнтів із COVID-19 через кілька місяців після одужання від початкової фази захворювання [3]. Для визначення терміну «довготривалий ковід» використовують 3 послідовні етапи після інфікування збудником COVID-19 (згідно з клінічними настановами Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) «Лікування довгострокових наслідків COVID-19» (NG188) [4].

- Гострий COVID-19 – ознаки та симптоми COVID-19 протягом 4-х тижнів.

- Тривалий симптоматичний COVID-19, який продовжується, – ознаки та симптоми COVID-19 з 4-го по 12-й тиждень.

- Пост-COVID-19-синдром – ознаки та симптоми, що виникають під час або після інфікування COVID-19, тривають більш 12-ти тижнів і не пояснюються іншим діагнозом.

У багатьох пацієнтів унаслідок перенесеного захворювання на COVID-19 розвивається виражений астеничний синдром, який значно погіршує їхню якість життя й істотно знижує працездатність. У таких осіб може тривалий час зберігатися запалення низької інтенсивності в головному мозку, зниження припливу крові до мозку, аутоімунне ушкодження мозку чи поєднання цих станів.

Сьогодні існує все більше доказів «довгого хвоста» захворювань, пов'язаних із COVID-19, тому потрібно зосередити увагу на тому, як підтримати пацієнтів із затяжною хворобою. «Тривалий ковід» («Long covid»), «постковідний синдром» – новий феномен, який переслідує як лікарів, так і пацієнтів, і стає новою світовою проблемою [5, 6]. Успішна виписка з лікарні та негативний результат тесту на COVID-19 зовсім не означають, що здоров'я пацієнта, який одужав після коронавірусу, прийшло в норму. Вірус SARS-CoV-2 б'є по мішенях – найслабших місцях в організмі людини [7]. Якщо після перенесених грипу чи ГРВІ людина відновлюється через тиждень, коли проходить так званий астеничний синдром, то після COVID-19 втома та астения можуть відчуватися тривалий час. Це абсолютно нове явище, з яким медики досі не стикалися [8].

Постковідний синдром COVID-19 може впливати майже на будь-яку систему органів із наслідками, включаючи розлади дихальної, серцево-судинної, нервової систем, нейрокогнітивні розлади, розлади психічного здоров'я, порушення обміну речовин, шлунково-кишкові розлади, анемію, нездужання, втому, біль в опорно-руховому апараті [9, 10]. У пацієнтів часто виникають проблеми з ендокринною, серцево-судинною, центральною та периферійною нервовою системами. Порушуються й властивості крові через підвищене її згортання, що створює високий ризик інфарктів та інсультів. З'явився феномен «тихого тромбозу», який може непомітно розвиватись, а через два-три місяці проявитись [11].

Представлення періодичної моделі симптомів може допомогти краще зрозуміти природу взаємодії вірусу та господаря в патогенезі COVID-19, а також скерувати майбутні цілі оцінки стану пацієнта з постковідним синдромом та лікування [12]. Коронавірус найбільш

часто уражає органи дихання, призводячи до двобічної пневмонії, через що згодом людина ще довгий період часу скаржитися на задишку [13]. Вірус SARS-CoV-2 інфікує організм шляхом приєднання до спеціальних рецепторів ACE2 на поверхні клітин, що вистилають верхні дихальні шляхи (найбільше їх в носових ходах). Потрапляючи всередину клітин, вірус розмножується та викликає запальну реакцію імунної системи.

У деяких пацієнтів виникають проблеми зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ). Ураження ШКТ є поширеним при COVID-19, про що свідчить частота анорексії, діареї, блювання, нудоти, болю в животі та/або шлунково-кишкової кровотечі (від 3 до 79 % відповідно до різних звітів), навіть при відсутності респіраторних проявів [10]. Так, інфекційний SARS-CoV-2 був виявлений у зразках калу, а рецептори ACE2, які вірус використовує для проникнення в клітини господаря, експресуються в слизових оболонках порожнини рота, стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишок, а також у печінці та підшлунковій залозі. Вірусні інфекції теж можуть викликати постінфекційні розлади з боку ШКТ. Крім того, на частоту розладів з боку ШКТ, підшлункової залози та гепатобіліарної системи впливають препарати із потенційними побічними ефектами, такі, як антибіотики, противірусні препарати, гідроксихлорохін та біологічні препарати, які часто використовують для лікування пацієнтів, уражених COVID-19 [14].

Роль гастроентеролога полягає у розпізнаванні розладів ШКТ при COVID-19, проведенні належної диференційної діагностики та лікування інфекційних ускладнень і побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням ліків. Масивне медикаментозне навантаження під час лікування COVID-19, тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами, супутні захворювання, є найчастішою причиною пост-COVID-19-синдрому.

Симптоми, про які повідомляють пацієнти з пост-COVID-19, включають сильну стомлюваність, тривалий кашель, м'язову слабкість, лихоманку низького ступеня, неможливість зосередитися (мозковий туман), зниження пам'яті, зміни в настрої, які іноді супроводжуються депресією та іншими проблемами психічного здоров'я, труднощі зі сном, головний біль, міалгії, арталгії, діарею та напади блювання, втрату смаку та запаху, біль у горлі та труднощі з ков-

танням, новий початок діабету та гіпертонії, гастроєзофагельну рефлюксну хворобу, шкірний висип, задишку, біль у грудях, серцебиття, проблеми з нирками, аносмію (відсутність нюху), паросмію (зміну запахів), шум у вухах, згущення крові (тромбоз глибоких вен і легеневої емболії), зміни в стані здоров'я порожнини рота (зубів, ясен, слизової оболонки) [15].

Нещодавно вчені повідомили про новий коронавірус, виділений із епітеліальних клітин дихальних шляхів людини, який отримав назву 2019-nCoV [16]. Автори дослідили потенційні шляхи інфікування 2019-nCoV на слизовій оболонці ротової порожнини (СОПР). Вони вивчали, чи експресується рецептор ACE2, що його використовує вірус для проникнення в клітини господаря, на клітинний склад у порожнині рота. Результат показав, що ACE2 міг експресуватись у ротовій порожнині, зокрема, ACE2-позитивні клітини знаходили в тканинах ротової порожнини, включаючи епітеліальні клітини (1,19 % ACE2-позитивних клітин), Т-клітини (<0,5 %), В-клітини (<0,5 %) і фібробласти (<0,5 %). Крім того, ACE2 був дуже збагачений епітеліальними клітинами, з яких 93,38 % ACE2-позитивних клітин належать до епітеліальних. Більше того, серед різних оральних ділянок експресія ACE2 була вищою на слизовій язика, ніж на слизовій оболонці щік та ясен. У цьому дослідженні аналіз загальнодоступних наборів РНК-послідувань показав, що слизова оболонка ротової порожнини може експресувати рецептор ACE2. Дані, які отримали дослідники, вказують на те, що слизова оболонка порожнини рота може бути потенційно високим ризиком для інфікування 2019-nCoV. Ці дані узгоджуються з повідомленнями Н. Zhang та ін. [17] про те, що в усіх зразках тканин ротової порожнини, отриманих від пацієнтів (середній вік 50 років) після інформованої згоди та етичного схвалення від Західнокитайської стоматологічної лікарні Сичуанського університету, за даними патологоанатомів було діагностовано гіперкератоз без дисплазії, а також збільшення кількості клітин в остистому шарі та/або в шарах базальних/парабазальних клітин без клітинної атипії на спинці язика, слизовій оболонці щік і ясен.

Відомо, що слизові оболонки, функція яких полягає у забезпеченні місцевого імунітету, внаслідок свого топографічного положення першими піддаються атаці патогенів [18]. Ротова порожнина, її слизова оболонка як найбільш відкритий відділ травного тракту та ди-

хальних шляхів, є першим механічним бар'єром для проникнення збудників інфекційних захворювань і антигенів, піддаючись постійній контамінації та формуючи мікроекологію слизової оболонки порожнини рота та відділів, що нижче лежать [19]. Контакт із антигенами відбувається в основному на поверхні слизових оболонок, тому їх зовнішні секрети беруть участь у захисних реакціях [20, 21]. В ряді досліджень показано, що клітинні імунні реакції, як і реакції вироблення антитіл у слизовій оболонці та в сироватці крові, відбуваються незалежно одна від одної [22, 23], що стало вирішальним при створенні концепції єдиної імунної захисної системи усіх слизових оболонок, в тому числі й у травному тракті. В останні роки з'явилось ряд робіт, у яких розглядається локусна патологія слизових оболонок, виходячи з концепції спільності MALT-системи (mucosa-associated lymphoid tissue) – основної ланки імунного захисту слизових оболонок [19, 24–27]. Відповідно до цієї концепції слизові оболонки діють як єдина система, по якій розповсюджуються активовані в одному її локусі лімфоцити, що мають функціональний зв'язок із системним імунітетом [23].

Що стосується СОПР, то необхідно звернути увагу на імунофізіологію імунної системи слизової оболонки [28]. Відомо, що IgA відіграє життєво важливу роль у противірусному захисті в ділянках слизової оболонки, зокрема в дихальних шляхах і ШКТ, включаючи СОПР, основним антитілом якої є особлива форма IgA – секреторний IgA. Цей IgA виробляється локально плазматичними клітинами слизової оболонки, які походять від попередників, спочатку стимульованих в організованих лімфоїдних органах слизової оболонки, призначених для боротьби з антигеном. Після початкового запуску клітини-попередники проходять через регіонарні лімфатичні вузли, лімфу та кров для значного поширення між ділянками слизової оболонки [29]. Після виділення з локальної плазматичної клітини IgA зв'язується з поверхневим рецептором епітеліальної клітини, і комплекс проходить через епітеліальну клітину в секретцію, де слугує нефлогістичним імунологічним бар'єром для інгібування та поглинання антигенів [30]. Продукції IgA сприяють певні регуляторні Т-клітини, разом з тим, як синтез інших класів антитіл, зокрема, IgG, пригнічується. Ця диференційна регуляція окремих класів антитіл після впливу антигена слизової оболонки та взаємозв'язок різних

слизових оболонок організму мають важливі наслідки для захисту господаря, патогенезу різноманітних захворювань [30, 31].

На сьогодні немає жодних досліджень щодо можливої ролі ротової рідини, слини у виявленні SARS-CoV-2. Відомо, що слина – це ротова рідина, що виробляється слинними залозами і може являти собою керований зразок, який можна легко застосувати для діагностики COVID-19. Використання слини як діагностичного зразка має ряд переваг: оскільки слину можна легко отримати, для її забору не потрібен спеціалізований персонал. Крім того, комфортність процедури значно вища порівняно з процедурою мазка з носоглотки чи аналізу мокротиння [32].

Однак, перш ніж вважати слину перспективним інструментом для виявлення SARS-CoV-2, необхідно підтвердити наявність вірусу в цій рідині [33, 34]. У дослідженні С. McCormick-Baw та ін. [35] було проаналізовано зразки слини, зібрані в пацієнтів із діагностованим COVID-19 та порівняно результати з їх клінічними та лабораторними даними. Була набрана група із 25 осіб, інфікованих SARS-CoV-2 з тяжким або дуже тяжким перебігом захворювання після діагностики COVID-19 за допомогою rRT-PCR на мазках із носоглотки, при цьому SARS-CoV-2 був виявлений у слині всіх пацієнтів.

Необхідно розуміти, що вірус може виявлятися у порожнині рота, оскільки мігрує з носоглотки або нижніх дихальних шляхів у порожнину рота, проте не можна виключати, що певну роль може відігравати секреторна діяльність слинних залоз. Було висловлено припущення, що порожнина рота може відігравати активну роль у патогенезі COVID-19, і це було підкреслено китайським дослідженням, яке показало високу експресію рецепторів ACE2 на епітеліальних клітинах слизової оболонки порожнини рота [36–38].

Результати проведених досліджень показали, що ACE2 експресується на слизовій оболонці ротової порожнини. Цікаво, що цей рецептор був сильно збагачений в епітеліальних клітинах язика. Попередньо ці висновки пояснили основний механізм того, що ротова порожнина є потенційно високим ризиком інфекційної сприйнятливості до 2019-nCoV, і надали частину доказів для майбутньої стратегії профілактики в стоматологічній клінічній практиці. Отже, слина може бути багатооб'єднуючим інструментом у діагностиці COVID-19 [39].

До недавнього часу гуморальний імунітет розглядали як опору імунного захисту проти бактерійних інфекцій, і вважалося, що він менш важливий для вірусних інфекцій. Також важливим для вірусних інфекцій є клітинний імунітет, зокрема, Т-клітини та природні клітини-вбивці (NK). Результати даних літератури підтверджують, що пацієнти із загальним варіабельним імунодефіцитом (CVID) зазвичай мають рецидивні бактерійні інфекції, тоді як пацієнти з тяжким комбінованим імунодефіцитом (SCID) схильні також і до вірусних інфекцій [2]. Вірусний патогенез, звичайно, також відіграє важливу роль у розвитку будь-якої вірусної інфекції. Більшість вірусів вільно поширюється у тканинах через літичну клітинну інфекцію, але деякі можуть також поширюватись безпосередньо від клітини до клітини. Саме останні типи більш захищені впливом гуморального імунітету, і не очікується, що відсутність В-клітин суттєво впливає на їх виживання [40]. Однак це лише спрощена парадигма, і насправді імунний захист проти інфекції залежить від більш складних і взаємопов'язаних процесів. Зокрема, відомо, що антитіла мають важливе значення для нейтралізації вірусних частинок через їх участь в елімінації клітин, інфікованих вірусом, через процес опсонізації та подальшого фагоцитозу, та, відповідно, запобігання їх потраплянню в тканини людини [16].

Вірусні інфекції не такі рідкісні, як вважалося раніше, і люди з дуже низьким вмістом циркулюючих В-клітин, очевидно, схильні до несприятливого результату. Імунодефіцити з дуже низьким рівнем або відсутністю В-клітин пропонують цінну модель для вивчення ролі гуморального імунітету проти цих типів інфекцій, зокрема, у випадку зараження SARS-CoV2. Розлади імунодефіциту дають можливість зрозуміти роль гуморального імунітету в противірусному захисті. Всупереч поширеній думці, що пацієнти з гуморальними імунними дефектами схильні лише до бактерійних інфекцій, у цих пацієнтів часто повідомляють про вірусні інфекції, особливо в тих, у яких відсутні периферійні В-клітини. Вірусні інфекції, звичайно, також поширені в здорових людей, які також можуть мати незвично тяжкі або тривалі вірусні інфекції [41].

Розуміння важливості гуморального імунітету в захисті від вірусних інфекцій має важливе клінічне значення. По-перше, циркулюючі В-клітини можуть використовуватися як інструмент скринінгу для визначення ризику па-

цієнтів, інфікованих вірусами. Це може бути особливо важливим для зараження SARS-CoV2, як підкреслюють численні нещодавно опубліковані повідомлення про випадки захворювання. По-друге, лікарі повинні бути пильними з використанням В-клітинної терапії, особливо у тих пацієнтів, які мають ослаблену імунну систему. Необхідність моніторингу кількості В-клітин у цих пацієнтів рекомендували також в минулому. По-третє, може знадобитись адаптація стратегії для захисту пацієнтів із дуже низьким вмістом В-клітин у сироватці, наприклад, шляхом використання заходів контролю інфекції [40]. Оскільки наше розуміння стосовно імунітету в пацієнтів із COVID-19 розвивається щодо тривалості часу, протягом якого постковідні симптоми зберігаються, можуть виникнути подальші наслідки для здоров'я [12].

В епоху COVID-19 розуміння того, як наша імунна система реагує на вірусні інфекції, є як ніколи актуальним. COVID-19 значно вплинув на імунну систему, і розуміння імунологічних наслідків COVID-19 має важливе значення для розробки ефективних стратегій лікування [2]. В імунологічну еру після COVID-19 тривалий період пост-COVID-19-синдрому та його вплив на імунну відповідь стали серйозною проблемою. У деяких пацієнтів також повідомлялося про імунну патологію після COVID-19, включаючи аутоімунні та імуноопосередковані розлади. Розуміння складної взаємодії між імунною системою та тривалим перебігом COVID-19 має вирішальне значення для розробки цільових терапевтичних стратегій і надання оптимальної допомоги в епоху після COVID-19. А. Mohan та ін. [2] провели дослідження для розуміння тривалого перебігу COVID-19, його зв'язку з імунологічними реакціями та впливу імунної патології після COVID-19 на результати пацієнтів. Автори також проаналізували поточні та потенційні методи лікування тривалого COVID-19, включаючи імуномодулювальну терапію, програми реабілітації та підтримку психічного здоров'я, спрямовані на покращення якості життя людей із затяжним COVID-19.

На стадії спаду пандемії Фонд поліклініки Університету Агостіно Джемеллі IRCCS в Римі (Італія) заснував амбулаторну службу після гострого лікування для осіб (31 845 підтверджених випадків), виписаних з лікарні після одужання на COVID-19 [42]. Усі пацієнти, які відповідали критеріям Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо припинення каранти-

ну (відсутність температури протягом 3 днів поспіль, покращення інших симптомів та 2 негативні результати тесту на тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус-2 [SARS-CoV-2] з інтервалом у 24 год) були обстежені. Під час зарахування у дослідження було проведено зворотну транскриптазно-полімеразну ланцюгову реакцію в режимі реального часу на SARS-CoV-2 і включені пацієнти з негативним результатом тесту.

Дослідники використали візуальну аналогову шкалу EuroQoL, щоби пацієнти могли оцінити якість свого життя від 0 (найгірше уявне здоров'я) до 100 (найкраще уявне здоров'я) до COVID-19 та під час візиту. Пацієнтів попросили ретроспективно розповісти про наявність чи відсутність симптомів під час гострої фази COVID-19 і про те, чи зберігався кожен із симптомів під час візиту. Це дослідження показало, що у пацієнтів, які одужали від COVID-19, 87,4 % повідомили про збереження принаймні одного симптому [42]. Оскільки важко передбачити довгострокові наслідки нового вірусу COVID-19, вчені розглядають довгострокові ефекти споріднених вірусів, таких, як вірус, що викликає тяжкий гострий респіраторний синдром [43–45]. Якщо COVID-19 викликає довгострокові наслідки, то чи в їх основі лежать імунологічні механізми, чи викликані вони новим або рецидивним запаленням, триваючою інфекцією чи побічними ефектами імуномодулювального лікування? Можливо, що деякі з цих рецидивів є реактиваційною вірусемією чи наслідком імунної відповіді [46]. Відомо, що імунна система реагує на початкову інфекцію виробленням різних імунних клітин і молекул, включаючи антитіла, Т-клітини та цитокіни. Однак у деяких пацієнтів ця імунна відповідь порушується, що призводить до хронічного запалення та постійних симптомів [47]. Патогенез довгострокових наслідків COVID-19 на сьогодні недостатньо вивчений, хоч деякі дослідники пов'язують його з підвищеною активацією макрофагів і NK-клітин. Автокринна петля надлишкової секреції інтерлейкіну (IL)-1 β призводить до цитокінового шторму інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-18 (IL-18), феритину та інтерферону-гамма [48]. Коронавіруси можуть активувати нерегульовану імунну відповідь господаря. Так, дослідження Е. А. Соомес та ін. показали, що рівень IL-6 підвищений у випадках ускладненого перебігу COVID-19 [49].

При тяжких симптомах розвивається небезпечний для життя перебіг COVID-19, пов'язаний

із системним гіперзапаленням. Біомаркерами цього гіперзапалення є підвищені концентрації маркерів запалення, таких, як D-димер, феритин і С-реактивний білок (СРБ), а також цитокіновий шторм – надмірне вивільнення прозапальних цитокінів, включаючи інтерлейкін-1 (IL-1), IL-6 та фактор некрозу пухлини- α [50, 51]. Накопичені дані свідчать про те, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 можуть мати синдром цитокінового шторму (CSS). Відомо, що гематологічні злоякісні пухлини та аутоімунні захворювання, які викликають CSS, називаються гемофагоцитарним синдромом [52]. Вторинний гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (sHLH) – це недостатньо відомий гіперзапальний синдром, що характеризується блискавичною та фатальною гіперцитокінемією з поліорганною недостатністю. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 розвиваються глибоке запалення та поліорганна дисфункція, що узгоджується із «синдромом цитокінового шторму».

Проблема довгострокових наслідків COVID-19 є непростю й у її вирішенні повинні брати участь різні фахівці – мультидисциплінарні команди. Враховуючи постковідні симптоми, було розроблено комплексне лабораторне дослідження, яке дозволить оцінити стан організму після перенесеного COVID-19 та визначити найбільш уражені органи та системи організму. Терапевтичні заходи, вчасно застосовані після отримання результатів аналізів, можуть дозволити зменшення проявів постковідного синдрому та покращити якість життя після COVID-19 [14].

Враховуючи вищесказане, усі пацієнти, хворі на COVID-19, особливо з тяжким перебігом захворювання, повинні проходити скринінг на гіперзапалення (збільшення феритину, зниження кількості тромбоцитів або швидкості осідання еритроцитів) із використанням лабораторних даних [14] і тест на HScore (реактивний гемофагоцитарний синдром), щоби визначити та оцінити імуносупресію та діагностувати реактивний гемофагоцитарний синдром у пацієнтів [53].

Р. Mehta та ін. [54] рекомендують ідентифікувати та лікувати гіперзапалення з використанням існуючих, затверджених методів лікування із доведеними профілями безпеки. Постковідний комплекс повинен включати такі показники: загальний аналіз крові з диференційованим підрахунком лейкоцитів, визначення аланінамінотрансферази, аспаратамі-

нотрансферази, глікованого гемоглобіну, СРБ (кількісного), D-димерів [14]. Проведення загального аналізу крові потрібне для виключення анемії при задишці, виявлення лімфопенії після тяжкого перебігу COVID-19 або лейкоцитозу за умови приєднання вторинної бактерійної інфекції, печінкових проб – для діагностування стану печінки після приймання ліків, D-димери – для оцінки процесу згортання крові та СРБ – для виявлення запальних процесів.

Хоча вже проведено значну кількість досліджень щодо короткострокових наслідків для стаціонарних пацієнтів із COVID-19, у літературі немає даних про довгострокові результати хворих, які пережили гостру фазу захворювання [55]. Дані про клінічну історію COVID-19 після гострої фази дуже обмежені та мало відомо про середньо- та довгострокові результати. Тому надзвичайно важливо, щоби були створені медичні служби для забезпечення комплексного спостереження за виписаними з лікарень та відділень невідкладної допомоги пацієнтами після перенесеного COVID-19. Спостереження за хворими також надасть надзвичайну можливість зібрати дані стандартизованим способом, щоби краще визначити глобальний вплив COVID-19, конкретні клінічні

потреби та розробити організацію комплексних та індивідуальних планів реабілітації.

Висновки. Безумовно, легені є першим органом-мішенню інфекції SARS-CoV-2, однак накопичені дані вказують на можливість поширення вірусу на інші органи. Відповідно до концепції спільності MALT-системи, слизові оболонки діють як єдина система. Результати дослідження потенційних шляхів інфікування 2019-nCov на слизовій оболонці ротової порожнини показали, що рецептор ACE2 може експресуватись в епітеліальних клітинах, Т-клітинах, В-клітинах і фібробластах, причому на оральних ділянках експресія ACE2 виявлена на слизовій язика, щік та ясен. Ці дані вказують на те, що слизова оболонка порожнини рота може бути потенційно високим ризиком для інфікування 2019-nCov. З цієї причини мультидисциплінарний підхід стає вирішальним для оцінки та спостереження за пацієнтами із захворюванням COVID-19.

Перспективи подальших досліджень будуть спрямовані на розробку диференційованих підходів до впровадження в клінічну практику адекватних методів обстеження та стоматологічного лікування пацієнтів із постковідним синдромом.

©N. O. Gevkaliuk, T. V. Palchevskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

The Post-COVID-19 syndrome: diagnostic criteria, mechanisms of pathogenesis and mucosal immune response. Literature review

Summary. The COVID-19 pandemic is still in the spotlight of the world's scientific community today, as it has had an unprecedented impact on the world with its negative consequences. The potential routes of infection and the pathogenesis of COVID-19 remain unclear, so further studies could help in the prevention and treatment of coronavirus infection.

The aim of the study – to analyze data from scientific literature sources on the manifestations of post-COVID syndrome, mechanisms of pathogenesis of coronavirus infection, including the immune response of mucous membranes, in particular the oral mucosa, diagnostic methods using saliva as a promising diagnostic tool for COVID-19 in the dental practice.

Materials and Methods. The bibliosemantic method was used to clarify the state of the problem, and to study the analysis of the results of previous scientific research based on the sources of literature and electronic resources.

Results and Discussion. Today, it remains important to fully investigate and understand the immunological aspects of the long-term course of COVID-19, a phenomenon that occurs when people continue to experience a range of symptoms and consequences even after the acute phase of COVID-19 infection has been overcome. The post-COVID syndrome is a new phenomenon that is troubling both doctors and patients and is becoming an emerging global problem. The recurrent symptom pattern of the “long tail” of COVID-19-related diseases

includes a range of complaints from different organs and systems, including changes in the state of oral health (teeth, gums, mucous membranes). Potential pathways of 2019-nCov infection on the oral mucosa have been reported, with ACE2 being expressed in the oral cavity, including epithelial cells, T cells, B cells, and fibroblasts. Among the different oral sites, ACE2 expression was found to be higher in the epithelial cells of the tongue than in the mucous membranes of the cheeks and gums. These findings provide a preliminary explanation for the underlying mechanism that makes the oral cavity a potentially high-risk zone for 2019-nCoV infection and provide evidence for future prevention strategies in dental clinical practice.

Conclusions. The results of the literature review showed that data on the clinical progression of COVID-19 after the acute phase is very limited, and little is known about the medium and long-term outcomes. Therefore, a multidisciplinary approach and the development and organization of comprehensive individual rehabilitation plans are extremely important and crucial in assessing the condition of patients with post-COVID syndrome.

Key words: COVID-19; post-COVID-19 syndrome; inflammatory diseases; oral mucosa; immune responses; cytokine storm.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. COVID-19 Data Explorer. Available online: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>.
2. Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response / A. Mohan, V. A. Iyer, D. Kumar [et al.] // *Life (Basel)*. – 2023. – Vol. 13 (11). – P. 2121. DOI: 10.3390/life13112121.
3. Stanford Medicine. Infectious Disease Division Guidance on Pharmacotherapeutics for COVID-19 Patients. 5/24/20. – Available at : <https://med.stanford.edu/id/covid19.html>.
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence reviews 6 and 7: monitoring and referral. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.). – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567265/>.
5. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥ 65 years / L. Bull-Ottersen, S. Baca, S. Saydah [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report. United States, March 2020. November 2021*. DOI: 10.15585/mmwr.mm7121e1.
6. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. Mayo Clinic. – Available at : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
7. Long COVID or post-COVID conditions. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. – Available at : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>.
8. Post-COVID conditions: Overview for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. 2022. – Available at : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
9. Al-Aly Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // *Nature (en)*. – 2021. – Vol. 594 (7862). – P. 259–264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
10. Multisystem inflammatory syndrome (MIS). Centers for Disease Control and Prevention (2022). – Available at : <https://www.cdc.gov/mis/index.html>.
11. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review / S. Saeed, M. Tadic, T. H. Larsen [et al.] // *J. Hypertens.* – 2021. – Vol. 39 (7). – P. 1282–1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819.
12. Covid-19: Prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers Comment and opinion from The BMJ's international community of readers, authors, and editors. *BMJ*. June 23, 2020. – Available at : <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
13. Patient tips: Healthcare provider appointments for post-COVID conditions. – Available at : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/post-covid-appointment/index.html>. Accessed May 24, 2022.
14. Lack of Difference in Tocilizumab Efficacy in the Treatment of Severe COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Variants / O. Oliynyk, W. Barg, S. Dubrow, Y. Oliynyk // *J. Pers. Med.* – 2022. – No. 12. – P. 1103. DOI: 10.3390/jpm12071103.
15. Yelin D. Long-term consequences of COVID-19: research needs / D. Yelin, E. Wirtheim, P. Vetter // *The Lancet. Infectious Diseases.* – 2020 – No. 10. – P. 1115–1117. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30701-5.
16. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10224). – P. 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
17. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process / H. Zhang, Z. Kang, H. Gong [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69 (6). – P. 1010–1018. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
18. Зубачик В. М. Патогенетичне значення дисфункції ендотелію судин мікроциркуляторного русла пародонту у формуванні та перебігу генералізованого пародонтиту / В. М. Зубачик, Ю. Б. Різник // *Современная стоматология*. – 2013. – № 4 (68). – С. 50–53.
19. Eyerich K. IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology / K. Eyerich, V. Dimartino, A. Cavani // *Eur. J. Immunol.* – 2017. – Vol. 47 (4). – P. 607–614. DOI: 10.1002/eji.201646723.
20. Роль цитокинового звена в воспалительном процессе / Т. Бухтиарова, З. Омеляненко, В. Хомен-

- ко, О. Ядловский // Вісник фармакології та фармацевції. – 2010. – № 9. – С. 22–25.
21. Деньга О. В. Интегральная экспресс-оценка уровня функциональных реакций в полости рта у детей / О. В. Деньга, Э. М. Деньга // Вісник стоматології. – 2009. – № 5, спец. вип. – С. 130–148.
22. Крячок І. А. MALT-лимфома: причины возникновения, патогенез, классификация, клиническая картина / І. А. Крячок, К. О. Ульяновченко, Т. В. Каднікова // Клиническая онкология. – 2017. – № 1 (25). – С. 33–36.
23. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation / G. Hajishengallis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2015. – No 15. – P. 30–44.
24. Абатуров О. Є. Ефективність лікування респіраторних вірусних захворювань у дітей із використанням бактеріальних лізатів / О. Є. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2015. – № 1 (60). – С. 21–24.
25. Condition of non-specific resistance of oral mucous membrane in children with viral influenza stomatitis in the concept of MALT-system / N. Gevkaliuk, N. Sydliaruk, M. Pynda [et al.] // *Georgian Med. News.* – 2018. – No. 280–281. – P. 34–40. PMID : 30204091.
26. Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. / J. L. Mark Welch, B. J. Rossetti, C. W. Rieken [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2016. – Vol. 113 (6). – P. E791–E800. DOI: 10.1073/pnas.1522149113.
27. Ross K. F. Autonomous immunity in mucosal epithelial cells: fortifying the barrier against infection / K. F. Ross, M. C. Herzberg // *Microbes Infect.* – 2016. – No. 18 (6). – P. 387–398. DOI: 10.1016/j.micinf.2016.03.008.
28. New Insights Into Physiopathology of Immunodeficiency-Associated Vaccine-Derived Poliovirus Infection; Systematic Review of Over 5 Decades of Data / M. Shaghghi, S. Soleyman-jahi, H. Abolhassani [et al.] // *Vaccine.* – 2018. – Vol. 36. – P. 1711–1719. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.059.
29. Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19 / C. Cervia, J. Nilsson, Y. Zurbuchen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 147 (2). – P. 545–557.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
30. Salivary and serum IgA and IgG responses to SARS-CoV-2-spike protein following SARS-CoV-2 infection and after immunization with COVID-19 vaccines / D. Li, R. Calderone, T. M. Nsouli [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2022. – Vol. 43 (5). – P. 419–430. DOI: 10.2500/aap.2022.43.220045.
31. Lamm M. E. The IgA mucosal immune system / M. E. Lamm // *Am. J. Kidney Dis.* – 1988. – No. 12 (5). – P. 384–387. DOI: 10.1016/s0272-6386(88)80030-1.
32. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2 / E. Williams, K. Bond, B. Zhang [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – No. 58 (8). – P. e00776–e007720. DOI: 10.1128/JCM.00776-20.
33. Sample collection and stabilization from saliva samples for SARS-CoV-2 detection by qPCR. *Biotechniques.* – 2020. – No. 69 (3). – P. 237. DOI: 10.2144/btn-2020-1001ap.
34. Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay for the Detection of SARS-CoV-2 in Oropharyngeal Swab Specimens / H. Hou, J. Chen, Y. Wang [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – Vol. 58 (8). – P. e01288–e01300. DOI: 10.1128/JCM.01288-20.
35. Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 / C. McCormick-Baw, K. Morgan, D. Gaffney [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2020. – No. 58 (8). – P. e01109–e01120. DOI: 10.1128/JCM.01109-20.
36. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa / H. Xu, L. Zhong, J. Deng, J. Peng // *Int. J. Oral. Sci.* – 2020. – No. 12 (1). – P. 1–5. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.
37. Wudan Y. Their Teeth Fell Out. Was It Another Covid-19 Consequence? / Y. Wudan // *The New York Times (en-US).* – 2020. – P. 11–26. ISSN 0362-4331.
38. Levison M. E. Commentary: What we know so far about post-COVID syndrome. *Merck Manual Professional Version (2020).* – Available at : <https://www.merckmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome>.
39. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. *Mayo Clinic.* – Available at : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
40. Grammatikos A. Peripheral B Cell Deficiency and Predisposition to Viral Infections: The Paradigm of Immune Deficiencies / A. Grammatikos, M. Donati, S. L. Johnston, M. M. Gompels // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 731643. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731643.
41. Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period / N. Kryukova, I. Baranova, N. Abramova [et al.] // *Sci. Rep.* – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 7162. DOI: 10.1038/s41598-023-32670-w.
42. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Post-COVID-19 Global health care strategies: the need for an interdisciplinary approach // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2020. Published online June 11. DOI: 10.1007/s40520-020-01616-x.
43. Callard F. How and Why Patients Made Long Covid / F. Callard, E. Perego // *Soc. Sci. Med.* – 2021. – Vol. 268. – P. 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
44. Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). *National Institute for Health Research.* – Available at : <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Nov. 10, 2020.
45. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. *Centers for Disease Control and Prevention.* – Available at : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Oct. 20, 2021.
46. Rayner C. COVID-19: a prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers / C. Rayner, A. U. Lokugamage, M. Molokhia. – Available at : <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
47. Siddiqi H. K. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal / H. K. Siddiqi, M. R. Mehra // *J. Heart Lung Transplant.* – 2020. – Vol. 39 (5). – P. 405–407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
48. Karakike E. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis / E. Karakike, E. J. Giamarellos-Bourboulis // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.

49. Coomes E. A. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *Rev. Med. Virol.* – 2020. – Vol. 30 (6). – P. 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
50. The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection / A. Copaescu, O. Smibert, A. Gibson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – No. 146 (3). – P. 518–534.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.001.
51. Chukwuma I. F. Mechanisms and potential therapeutic targets of hyperinflammatory responses in SARS-CoV-2 / I. F. Chukwuma, V. O. Apeh, O. F. Chiletugo // *Acta Virol.* – 2021. – Vol. 65 (1). – P. 3–9. DOI: 10.4149/av_2021_102.
52. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes / J. T. England, A. Abdulla, C. M. Biggs [et al.] // *Blood Rev.* – 2021. – No. 45. – P. 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
53. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome / L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – No. 66 (9). – P. 2613–2620. DOI: 10.1002/art.38690. PMID: 24782338.
54. Mehta P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown // *Lancet.* – 2020. – No. 395. – P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
55. A health system response to COVID-19 in long term care and post-acute care: a three-phase approach / G. Kim, M. Wang, H. Pan [et al.] // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2020. – No. 68 (6). – P. 1155–1161. DOI: 10.1111/jgs.16513.

REFERENCES

1. COVID-19 Data Explorer. Retrieved from: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>.
2. Mohan, A., Iyer, V.A., Kumar D, Batra, L., & Dahiya, P. (2023). Navigating the Post-COVID-19 Immunological Era: Understanding Long COVID-19 and Immune Response. *Life (Basel)*, 13(11), 2121. DOI: 10.3390/life13112121.
3. Stanford Medicine. Infectious Disease Division Guidance on Pharmacotherapeutics for COVID-19 Patients. 5/24/20. Retrieved from: <https://med.stanford.edu/id/covid19.html>.
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence reviews 6 and 7: monitoring and referral. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.). Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567265/>.
5. Bull-Otterson L, Baca, S., Saydah, S., Boehmer, T.K., Adjei, S., Gray, S., & Harris, A.M. (2022). Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥ 65 years - United States, March 2020 - November 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. DOI: 10.15585/mmwr.mm7121e1.
6. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects (2022). *Mayo Clinic*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
7. Long COVID or post-COVID conditions. Centers for Disease Control and Prevention (2022). Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>.
8. Post-COVID conditions: Overview for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention (2022). Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
9. Al-Aly, Z., Xie, Y., & Bowe, B. (2021). High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature (en)*, 594(7862), 259-264. DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.
10. Multisystem inflammatory syndrome (MIS). Centers for Disease Control and Prevention (2022). Retrieved from: <https://www.cdc.gov/mis/index.html>.
11. Saeed, S., Tadic, M., Larsen, T.H., Grassi, G., & Mancia G. (2021). Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J. Hypertens.*, 39(7), 1282-1292. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002819.
12. Covid-19: Prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers Comment and opinion from The BMJ's international community of readers, authors, and editors (2020). *BMJ*. Retrieved from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
13. Patient tips: Healthcare provider appointments for post-COVID conditions (2022). Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/post-covid-appointment/index.html>.
14. Oliynyk, O., Barg, W., Dubrow, S., & Oliynyk, Y. (2022). Lack of Difference in Tocilizumab Efficacy in the Treatment of Severe COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Variants. *J. Pers. Med.*, 12, 1103. DOI: 10.3390/jpm12071103.
15. Yelin, D., Wirtheim, E., Vetter, P., Kalil, A.C., Bruchfeld, J., Runold, M., Guaraldi, G., & Mussini, C. (2020). Long-term consequences of COVID-19: research needs. *The Lancet. Infectious Diseases*, 20(10), 1115-1117. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30701-5.
16. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B, Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395(10224), 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
17. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., ... Xu, H. (2020). Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69(6), 10101018. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320953.
18. Zubachyk, V.M., & Riznyk, Yu.B. (2013). Patohenetyczne znaczenia dysfunktsii endoteliiu sudyn mikrotsyrukuliatornoho rusla parodontu u formuvanni ta perebihu heneralizovanoho parodontytu [Pathogenetic significance of the dysfunction of the endothelium of vessels of the periodontal microcirculatory bed in the formation and course of generalized periodontitis].

- Sovremennaiia stomatolohyia – Modern dentistry*, 4(68), 50-53 [in Ukrainian].
19. Eyerich, K., Dimartino, V., & Cavani, A. (2017). IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology. *Eu.r J. Immunol.*, 47(4), 607-614. DOI: 10.1002/eji.201646723.
20. Bukhtyarova, T., Omelianenko, Z., Khomenko, V., & Yadlovskiy, O. (2010). Rol tsytokynovoho zvena v vospalytelnom protsesse [The role of the cytokine link in the inflammatory process]. *Visnyk farmakolohii ta farmatsii – Herald of pharmacology and pharmacy* 9, 22-25 [in Russian].
21. Denha, O.V., & Denha, E.M. (2009). Intehralna ekspres-otsinka rivnia funktsionalnykh reaktsii v porozhnyni rota u ditei [Integral express evaluation of the level of functional reactions in the oral cavity in children]. *Visnyk stomatolohii – Journal of dentistry*, 5, 130-148 [in Ukrainian].
22. Kriachok, I.A., Ulianchenko, K.O., & Kadnikova, T.V. (2017). MALT-lymfoma: prichyny vznikhovenyia, patogenez, klasyfikatsyia, klinycheskaia kartyna [MALT-lymphoma: causes, pathogenesis, classification, clinical picture]. *Klynycheskaia onkolohyia – Clinical oncology*, 1(25), 33-36 [in Russian].
23. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 30-44.
24. Abaturov, O.Ye. (2015). Efektyvnist likuvannia respiratornykh virusnykh zakhvoriuvan u ditei iz vykorystanniam bakterialnykh lizativ [Effectiveness of treatment of respiratory viral diseases in children with the use of bacterial lysates]. *Zdorove rebenka – Child's health*, 1(60), 21-24 [in Ukrainian].
25. Gevkaliuk, N., Sydliaruk, N., Pynda, M., Pudiak, V., & Krupey, V. (2018). Condition of non-specific resistance of oral mucous membrane in children with viral influenza stomatitis in the concept of MALT-system. *Georgian Med. News*, 280-281, 34-40. PMID: 30204091.
26. Mark Welch, J.L., Rossetti, B.J., Rieken, C.W., Dewhirst, F.E., & Borisy, G.G. (2016). Biogeography of a human oral microbiome at the micron scale. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 113(6), E791-800. DOI: 10.1073/pnas.1522149113.
27. Ross, K.F., & Herzberg, M.C. (2016). Autonomous immunity in mucosal epithelial cells: fortifying the barrier against infection. *Microbes. Infect.*, 18(6), 387-398. DOI: 10.1016/j.micinf.2016.03.008.
28. Shaghghi, M., Soleyman-jahi, S., Abolhassani, H., Yazdani, R., Azizi, G., & Rezaei, N. (2018). New Insights Into Physiopathology of Immunodeficiency-Associated Vaccine-Derived Poliovirus Infection; Systematic Review of Over 5 Decades of Data. *Vaccine*, 36, 1711-1719. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.059.
29. Cervia, C., Nilsson, J., Zurbuchen, Y., Valaperti, A., Schreiner, J., Wolfensberger, A., ... Boyman, O. (2021). Systemic and mucosal antibody responses specific to SARS-CoV-2 during mild versus severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 147(2), 545-557.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.040.
30. Li, D., Calderone, R., Nsouli, T.M., Reznikov, E., & Bellanti, J.A. (2022). Salivary and serum IgA and IgG responses to SARS-CoV-2-spike protein following SARS-CoV-2 infection and after immunization with COVID-19 vaccines. *Allergy Asthma Proc.*, 1, 43(5), 419-430. DOI: 10.2500/aap.2022.43.220045.
31. Lamm, M.E. (1988). The IgA mucosal immune system. *Am. J. Kidney Dis.*, 12(5), 384-387. DOI: 10.1016/s0272-6386(88)80030-1.
32. Williams, E., Bond, K., Zhang, B., Putland, M., & Williamson, D.A. (2020). Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.*, 23, 58(8), e00776-20. DOI: 10.1128/JCM.00776-20.
33. (2020). Sample collection and stabilization from saliva samples for SARS-CoV-2 detection by qPCR. *Biotechniques.*, 69(3), 237. DOI: 10.2144/btn-2020-1001ap.
34. Hou, H., Chen J., Wang, Y., Lu, Y., Zhu, Y., Zhang, B., ... Sun, Z. (2020). Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 Assay for the Detection of SARS-CoV-2 in Oropharyngeal Swab Specimens. *J. Clin. Microbiol.*, 23, 58(8), e01288-20. DOI: 10.1128/JCM.01288-20.
35. McCormick-Baw, C., Morgan, K., Gaffney, D., Caza-res, Y., Jaworski, K., Byrd, A., Molberg, K., & Cavuoti, D. (2020). Saliva as an Alternate Specimen Source for Detection of SARS-CoV-2 in Symptomatic Patients Using Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2. *J. Clin. Microbiol.*, 23, 58(8), e01109-20. DOI: 10.1128/JCM.01109-20.
36. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., & Peng, J. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral. Sci.*, 12(1), 1-5. DOI: 10.1038/s41368-020-0074-x.
37. Wudan, Y. (2020). Their Teeth Fell Out. Was It Another Covid-19 Consequence? *The New York Times (en-US)*. ISSN 0362-4331. Retrieved from: <https://www.summitdentalclinic.org/blog/loose-teeth>.
38. Levison, M.E. (2020). Commentary: What we know so far about post-COVID syndrome. Merck Manual Professional Version. Retrieved from: <https://www.merckmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome>.
39. COVID-19 (coronavirus): Long-term effects. *Mayo Clinic*. Retrieved from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/coronavirus-long-term-effects/art-20490351>.
40. Grammatikos, A., Donati, M., Johnston, S.L., & Gompels, M.M. (2021). Peripheral B Cell Deficiency and Predisposition to Viral Infections: The Paradigm of Immune Deficiencies. *Front. Immunol.*, 30, 12, 731643. DOI: 10.3389/fimmu.2021.731643.
41. Kryukova, N., Baranova, I., Abramova, N., Khromova, E., Pachomov, D., Svitich, O., Chuchalin, A., & Kostinov, M. (2023). Mucosal immunity in health care workers' respiratory tracts in the post-COVID-19 period. *Sci. Rep.*, 13(1), 7162. DOI: 10.1038/s41598-023-32670-w.
42. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Post-COVID-19 Global health care strategies: the need for an interdisciplinary approach (2020). *Aging Clin. Exp. Res.* DOI: 10.1007/s40520-020-01616-x.
43. Callard, F., & Perego, E., (2021). How and Why Patients Made Long Covid. *Soc. Sci. Med.*, 268, 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
44. National Institute for Health Research (2020). Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). Retrieved from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>.
45. Post-COVID conditions: Information for health-care providers. Centers for Disease Control and Prevention (2021). Retrieved from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.

46. Rayner, C., Lokugamage, A.U., & Molokhia M. (2020). COVID-19: a prolonged and relapsing course of illness has implications for returning workers. Retrieved from: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/06/23/covid-19-prolonged-and-relapsing-course-of-illness-has-implications-for-returning-workers/>.
47. Siddiqi, H.K., & Mehra, M.R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.*, 39(5), 405-407. DOI: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
48. Karakike, E., & Giamarellou-Bourboulis, E.J. (2019). Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front. Immunol.*, 10, 55. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00055.
49. Coomes, E.A., & Haghbayan, H. (2020). Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol.*, 30(6), 1-9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
50. Copaescu, A., Smibert, O., Gibson, A., Phillips, E.J., & Trubiano, J.A. (2020). The role of IL-6 and other mediators in the cytokine storm associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 146(3), 518-534.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.07.001.
51. Chukwuma, I.F., Apeh, V.O., & Chiletugo, O.F. (2021). Mechanisms and potential therapeutic targets of hyperinflammatory responses in SARS-CoV-2. *Acta Virol.*, 65(1), 3-9. DOI: 10.4149/av_2021_102.
52. England, J.T., Abdulla, A., Biggs, C.M., Lee, A.Y.Y., Hay, K.A., Hoiland, R.L., ... Chen, L.Y.C. (2021). Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.*, 45, 100707. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100707.
53. Fardet, L., Galicier, L., Lambotte, O., Marzac, C., Aumont, C., Chahwan, D., Coppo, P., & Hejblum, G. (2014). Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.*, 66(9), 2613-2620. DOI: 10.1002/art.38690.
54. Mehta, P., McAuley, D.F., & Brown, M. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 395, 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
55. Kim, G., Wang, M., Pan, H., Davidson, G., Roxby, A.C., Neukirch, J., Lei, D., Hawken-Dennis, E., Simpson, L., & Ong, D.T. (2020). A health system response to COVID-19 in long term care and post-acute care: a three-phase approach. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 68(6), 1155-1161. DOI: 10.1111/jgs.16513.