

ЕВАРНИЦКАЯ НАТАЛЬЯ РОСТИСЛАВОВНА

**ОЦЕНКА ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА
У БОЛЬНЫХ С COVID-19 ИНФЕКЦИЕЙ НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА
КАЧЕСТВЕННЫХ И КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ**

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

академик РАН, заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор

Олег Олегович Янушевич

Официальные оппоненты:

Мандра Юлия Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт стоматологии, директор института, кафедра терапевтической стоматологии и пропедевтики стоматологических заболеваний, профессор кафедры

Токмакова Светлана Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет», Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапевтической стоматологии, заведующая кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится « 16 » января 2024 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.06, созданного на базе ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, по адресу 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д.10, стр. 2) и на сайте <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Атрушкевич Виктория Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время ВЗП являются наиболее часто встречающейся патологией, которую врачи-стоматологи могут обнаружить во время клинического приема.

За последние десятилетия выросли показатели распространённости ВЗП, существенно меняясь в сторону увеличения числа более тяжёлых форм нозологии. По данным литературы, пародонтит занимает шестое место в мире среди самых распространенных заболеваний. При этом данные отечественной литературы подчеркивают, что у лиц молодого возраста в возрасте 18–24 лет, проживающих на территории Российской Федерации, распространённость данного заболевания составляет от 83,6 % до 96,6 %.

Ротовая полость представляет собой сбалансированную биологическую систему, которая отражает взаимодействие микроорганизмов через адаптацию их друг к другу. Нормальная микробная флора (нормобиота) выполняет функцию «барьера», подавляя рост транзитной микробной флоры, включая патогенную, и препятствуя их размножению в организме. Современные исследования показывают, что слюна является перспективным для диагностики секретом, позволяющим определять различные параметры состояния организма, в том числе и ВЗП.

Эпидемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (возбудитель SARS-CoV-2) стала значительным вызовом и для специалистов в области стоматологии. В нескольких доступных исследованиях инфекция COVID-19 значимо ассоциируется с пародонтитом. Представленные в нашей работе новые сведения могут способствовать пониманию биохимических отклонений в СК и РЖ у пациентов с ВЗП, а также у пациентов с ВЗП на фоне инфекции COVID-19. Так же, результаты нашего исследования свидетельствуют о потенциале оценки биохимических параметров РЖ.

Степень разработанности темы

Данные литературы демонстрируют ценность биомаркеров ротовой жидкости не только для определения наличия воспалительного процесса в полости рта, но и для дифференциальной диагностики состояния здоровья и гингивита, гингивита и пародонтита, а также для оценки степени тяжести пародонтита.

Ebersole и соавт. одни из первых сообщили об использовании нескольких биомаркеров для проведения дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний пародонта.

В работе Гильмиярова Э.М. и соавт. (2016) было отмечено, что при наличии деструктивных процессов в тканях пародонта отмечается нарушение метаболического профиля ротовой жидкости.

Несмотря на современные научные достижения в области пародонтологии, до сих пор не существуют достаточно четких утвержденных алгоритмов по диагностике воспалительных заболеваний пародонта и выявления специфики в сочетании с другими нозологиями, особенно с новой коронавирусной инфекцией.

Таким образом, данная тема остается актуальной для современной медицины, но недостаточно изученной и требующей дальнейших научных изысканий.

Цель исследования

Создание критериев ранней диагностики предклинических изменений, на основе анализа биохимических исследований сыворотки крови и ротовой жидкости, а также оценки состояния тканей пародонта в период течения инфекции COVID-19.

Задачи исследования

1. С помощью стандартных лабораторных методов провести сравнительный анализ биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта с показателями полученных результатов у практически здоровых лиц.

2. Сравнить биохимические параметры сыворотки крови и ротовой жидкости в группах пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта с наличием и отсутствием инфекции COVID-19 средней тяжести.

3. Проанализировать влияние выраженности местного воспаления в тканях пародонта и тяжести системного воспаления на биохимические маркеры ротовой жидкости.

4. Оценить динамические изменения биохимических параметров сыворотки крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции.

5. Установить корреляционные взаимосвязи пороговых значений биохимических показателей сыворотки крови и ротовой жидкости.

Научная новизна исследования

Впервые было проведено обследование состояния тканей пародонта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне течения COVID-19 инфекции средней тяжести.

Впервые было проведено подробное описание биохимических параметров сыворотки крови, ротовой жидкости, водородного показателя полости рта у здоровых лиц, у пациентов с ВЗП, а также у пациентов с ВЗП на фоне инфекции COVID-19 средней тяжести.

Путем изучения органических и неорганических веществ сыворотки крови и ротовой жидкости были получены новые данные о патофизиологических сдвигах в данных биологических жидкостях. Впервые установлено, что в РЖ у пациентов с ВЗП отмечаются значительно более высокие уровни АЛТ, креатинина, ЛДГ, общего белка, АСТ и рН, по сравнению с группой контроля.

Впервые было установлено, что индекс РМА был высоким у лиц с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19, показатели которого снижались после проведенного лечения инфекции COVID-19, что свидетельствует о том, что течение COVID-19 может служить фактором, негативно влияющим на

состояние тканей пародонта, а также приводить к обострению и/или прогрессированию уже существующего заболевания.

В результате проведенных исследований впервые выявлена корреляция между изменениями в биохимическом анализе сыворотки крови и ротовой жидкости.

Впервые были подвергнуты оценке изменения показателей биохимических параметров СК и РЖ и выявлены корреляционные зависимости между ними у пациентов с ВЗП с наличием и отсутствием COVID-19 инфекции средней тяжести, а также у здоровых людей, что представляет собой перспективу дальнейших исследований в рамках диагностики заболеваний организма в целом.

Установлено, что ротовая жидкость имеет потенциал не только в качестве метода диагностики ВЗП, но еще и как неинвазивный метод экспресс-диагностики патологических состояний организма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая ценность работы определяется подробным описанием биохимических параметров крови и ротовой жидкости, рН полости рта у здоровых лиц, пациентов с ВЗП, а также у пациентов с ВЗП на фоне инфекции COVID-19 средней тяжести.

Проведены корреляционный и многофакторный анализ взаимосвязи различных биохимических параметров с диагнозом и степенью воспаления пародонта. Полученная теоретическая база может служить основой для разработки новых методов диагностики, профилактики и лечения ВЗП.

Практическая значимость работы состоит в разработке и внедрении в учреждения практического здравоохранения неинвазивных методов комплексной экспресс-диагностики как ВЗП, так и предклинических изменений.

Методология и методы исследования

В ходе исследования применялись клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Исследование проводилось в

соответствии с Законодательством РФ и международными этическими принципами Хельсинкской Декларации. Перед началом исследования каждому участнику было предложено ознакомиться с информацией об исследовании и подписать форму информированного согласия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ВЗП на фоне COVID-19 инфекции установлены высокие значения индекса РМА, показатели которого снижаются после лечения COVID-19 инфекции, что позволяет оценить негативное влияние COVID-19 инфекции на состояние тканей пародонта.

2. В РЖ у пациентов с ВЗП статистически значимо повышаются уровни АЛТ, креатинина, ЛДГ, общего белка, АСТ, в сравнении с пациентами, у которых не было обнаружено клинических признаков ВЗП.

3. У пациентов с ВЗП получены корреляционные зависимости пороговых показателей РЖ и СК: креатинина, ЩФ, а также обнаружена корреляция между АСТ в СК и ЩФ в РЖ.

4. В группе пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 получены корреляционные зависимости пороговых показателей: альбумина в СК с креатинином и общим белком в РЖ; креатинина в СК с С-реактивным белком и общим белком в РЖ.

5. Оценка показателей биохимических параметров СК и РЖ, а также обнаруженные корреляционные зависимости открывают перспективы дальнейших исследований в области диагностики заболеваний организма и могут быть использованы для разработки новых методов диагностики и мониторинга состояния организма.

6. РЖ обладает потенциалом в качестве метода экспресс – метода неинвазивной диагностики предклинических изменений.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор лично сформировала рабочую гипотезу, методологию и дизайн исследования, провела анализ и систематизацию литературных данных по теме исследования, научно обосновала актуальность диссертационного

исследования, организовала сбор научного материала. Автором самостоятельно было проведено обследование 165 пациентов с ВЗП, в том числе, 49 пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 средней тяжести, находящихся на стационарном лечении. Автор лично проводила анкетирование, осмотр полости рта, забор смешанной слюны.

Автором проведено: оценка пародонтологического статуса, лабораторное исследование биохимических параметров СК и РЖ, оценка водородного показателя полости рта. Автором были проведены анализ и статистическая обработка результатов, описаны результаты. предложены выводы и практические рекомендации, написаны статьи по результатам диссертационного исследования и текст диссертации.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается объемом полученных клинико-лабораторных исследований, в рамках которых: 1) проведено обследование 165 пациентов с ВЗП, в том числе и 49 пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 средней тяжести; 2) набрано 165 проб СК, 330 проб РЖ; 3) проведена статистическая обработка и анализ полученных результатов с применением современных средств обработки полученных данных их статистическим анализом.

Апробация работы

Основные положения работы доложены, обсуждены на 3-х научно-практических конференциях и симпозиумах:

1. Симпозиум "Принципы междисциплинарного подхода к диагностике, профилактике и лечению стоматологических заболеваний" в рамках 53 Московского международного стоматологического форума и выставки Дентал-Салон, 24.04.2023 (Москва);
2. Форум Университетской науки МГМСУ им. А.И. Евдокимова «Клиническая медицина и медицинские технологии», 16.05.2023 (Москва);

3. Финал конкурса постерных докладов на X Международной научно-практической конференции «Стоматология Северной столицы: наука, образование, практика», 20.06.2023, (Санкт-Петербург).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр пародонтологии, ортопедической стоматологии, пропедевтики ортопедической стоматологии стоматологического факультета НОИ «Московский институт стоматологии им. А.И. Евдокимова» и кафедры биологической химии лечебного факультета НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава Российской Федерации 23 июня 2023 года.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных публикаций, 6 из них в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и 2 статьи в журналах, индексируемых в международной базе Scopus.

Внедрение результатов

Результаты исследования внедрены в лечебный и учебный процесс кафедры пародонтологии стоматологического факультета НОИ «Московский институт стоматологии им. А.И. Евдокимова» ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Материалы диссертационной работы используются при чтении лекций, на теоретических и практических занятиях при обучении студентов, ординаторов и аспирантов, слушателей циклов последипломного образования.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы.

Общий объем диссертации изложен на 139 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 43 отечественных и 191 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 43 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Поставленные задачи выполнялись на базе КЦ челюстно-лицевой, пластической хирургии и стоматологии (г. Москва, ул. Вучетича, д. 9а), а также на базе КЦ COVID-19 МГМСУ (г. Москва, ул. Кусковская, 1а) с декабря 2020 г. по март 2022 г.

Дизайн данной работы соответствовал проспективному сравнительному неинтервенционному контролируемому исследованию во 2-й группе, исследованию одномоментного среза в 1-й и 3-й группах.

Согласно выбранным критериям, в исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет ($n = 165$). Исходя из данных анамнеза и осмотра, испытуемые были распределены на три группы: пациенты с ВЗП в стадии обострения и отсутствием в анамнезе верифицированного диагноза COVID-19 в возрасте от 19 до 54 лет ($n = 72$) – группа №1; пациенты в возрасте от 26 до 63 лет ($n = 49$), госпитализированные в стационар КЦ COVID-19 с верифицированным диагнозом инфекция COVID-19 средней тяжести - группа №2; контрольная группа - пациенты в возрасте от 20 до 22 года ($n = 44$) с отсутствием в анамнезе верифицированного диагноза COVID-19. В анамнезе пациентов 1 и 2 групп было выявлено раннее обращение к врачу-стоматологу по поводу диагностики и лечения ВЗП, в то время как в 3 группе отсутствовали клинические признаки ВЗП. Диагноз ВЗП ставился на основании визуальной оценки и инструментальной диагностики тканей пародонта.

Всего подписали ФИС 212 человек, предварительно распределенных в 3 группы. В ходе скрининга и результатов первичного обследования часть пациентов была исключена из протокола. Всего в итоге в работу было включено 165 испытуемых. В общей выборке большинство пациентов были женского пола ($n = 106$), мужчины составляли меньшую часть ($n = 55$). Средний возраст в общей выборке составил $32 \pm 13,0$ года, медиана 25,0 лет, минимально 19 лет, максимально 63 года.

Средний возраст пациентов по группам представлен в Таблице 1. Разница в возрасте между группами ожидаема, в связи с дизайном исследования.

Таблица 1 – Данные о возрасте участников по группам

Группа	Кол-во (n)	M±SD	Me [Мин–Макс]
1	73	26,0 ± 6,0	24 [19–54]
2	46	50,0 ± 9,0	52 [26–63]
3	42	21,0 ± 1,0	21,0 [20–22]

Примечания: Me – медиана; мин – минимальное значение; макс – максимальное значение, M ± SD – среднее значение и стандартное отклонение

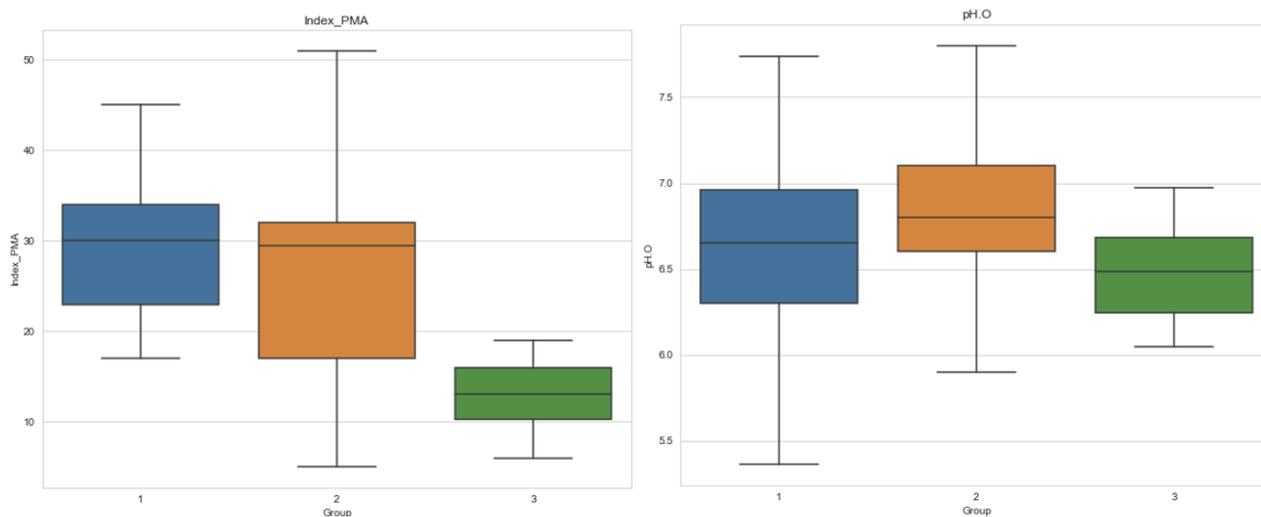
Подписавшие ФИС пациенты проходили комплекс обследований, состоящий из: клинического осмотра и сбора анамнеза; оценки пародонтологического статуса с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА, Schour, Massler); биохимического исследования сыворотки крови и ротовой жидкости (ЩФ, АЛТ, АСТ, ЛДГ, глюкоза, общий белок, мочевины, СРБ, креатинин, альбумин); рН-метрию ротовой жидкости с помощью анализатора жидкости ЭКСПЕРТ-001 в режиме «рН-метр-иономер». В 2й группе проводилось контрольное обследование через 10 ± 3 дней в момент выписки. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета IBM SPSS, version 26 и Python v3.10.4 (Pandas v1.4.2, Numpy v1.23.1, Matplotlib v3.5.2, Scipy v1.8.1, Seaborn v0.11.2).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика клинических показателей в исследуемых группах

При обследовании пародонтологического статуса пациентов было обнаружено что индекс РМА в группе 1 составил 30,0 [23,0; 34,0], группе 2 – 29,5 [17; 32], в группе 3 – 13 [10,25; 16]. При проведении межгрупповых сравнений было обнаружено, что индекс РМА был статистически значимо выше в группах 1 и 2, по сравнению с группой 3 ($p < 0,001$). Группы 1 и 2 были сопоставимы между собой по уровню воспаления в десне на основании индекса РМА ($p > 0,05$) (рисунок 1а), что является признаком ВЗП и объясняется критериями формирования групп.

Оценка рН полости рта с помощью анализатора жидкости ЭКСПЕРТ-001 выявила, что в 1-й группе уровень рН составил 6,65 [6,3; 6,96], во 2-й группе 6,8 [6,6; 7,1], в 3-й группе – 6,48 [6,24; 6,68]. Анализ на межгрупповые различия выявил, что при сравнении значений рН в группах самые большие значения обнаруживались в группах 1 и 2, группы 1 и 2 были равны ($p = 0,09$), наименьшее значение – в группе 3. Статистически значимая разница была обнаружена при сравнении групп 2 и 3 ($p < 0,001$) (рисунок 1б).



а) РМА

б) рН

Рисунок 1 (а, б) – Показатели уровня РМА и рН ротовой жидкости

Характеристика биохимических показателей сыворотки крови

Сводные результаты лабораторных исследований СК во всех трех группах и межгрупповые сравнения представлены в Таблице 2.

Между всеми группами были достигнуты статистически значимые различия по параметру «общий белок» в СК: между группой 1 и 2 ($p = 0,01$), между группами 1 и 3, а также группами 2 и 3 ($p < 0,001$). При этом наибольшая концентрация общего белка 73,2 [68,3; 77,0] отмечалась в группе 1 у пациентов с ВЗП. Анализ уровня АЛТ и АСТ СК выявил, что статистически значимые различия отмечаются во всех 3 группах ($p < 0,001$). Но, наибольшие концентрации АЛТ 46,05 [30,7; 72,7] и АСТ 40,65 [30,7; 54,3] в СК обнаружены во 2 группе, у пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19.

Между всеми тремя группами были достигнуты статистически значимые различия по таким параметрам, как СРБ и глюкоза СК, ($p < 0,001$). Максимальный уровень и СРБ 26,24 [11,2; 49,23] и глюкозы 8,52 [6,41; 11,42] отмечался во 2 группе, у пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19.

Таблица 2 – Описательные статистики и межгрупповые различия в биохимических параметрах сыворотки крови

Переменные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P 1 и 2	P 1 и 3	P 2 и 3
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]			
Общий белок	73,2 [68,3; 77,0]	69,2 [65,33; 73,0]	65,25[64,33; 66,88]	0,01	< 0,001	< 0,001
АЛТ	16,1 [12,4; 23,8]	46,05 [30,7;72,7]	12,6 [9,63;17]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АСТ	20,3 [16,1; 26,8]	40,65 [30,7; 54,3]	16,9 [15,18; 17,68]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Глюкоза	4,91 [4,38; 5,38]	8,52 [6,41; 11,42]	5,75 [5,45;5,99]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Креатинин	75,72 [67,73; 87,22]	82,9 [69,8; 90,7]	62,5 [43,5;71]	0,08	< 0,001	< 0,001
Мочевина	3,98 [3,28; 4,8]	6,01 [4,35; 7,5]	4,3 [3,5;4,85]	< 0,001	0,21	< 0,001
ЩФ	66,0 [57,0; 88,0]	55,5 [45,6; 68,5]	55,95 [51,58;58,8]	< 0,001	< 0,001	0,9
ЛДГ	350,0 [310,0; 387,0]	303,85[264,6; 382,23]	198,5 [189,25;205]	0,01	< 0,001	< 0,001
СРБ	10,1 [8,0; 12,2]	26,24 [11,2; 49,23]	4,15 [3,15;5,15]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание: Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Минимальный уровень креатинина 62,5 [43,5; 71] в СК был обнаружен в контрольной группе, в то время как максимальный 82,9 [69,8; 90,7] – во 2 группе. Между 1 и 3 группами, а также между 2 и 3 группами были достигнуты статистически значимые различия ($p < 0,001$). Группа пациентов с ВЗП (1 группа) и группа пациентов с ВЗП на фоне течения инфекции COVID-19 (2 группа) были сопоставимы между собой по высоким цифрам креатинина в СК ($p > 0,05$).

Межгрупповой анализ уровня ЛДГ в СК выявил статистически значимые различия между всеми тремя группами: между 1 и 2 группами ($p = 0,01$), между 1 и 3 группами ($p < 0,001$), и между 2 и 3 группами ($p < 0,001$). Минимальное

количество ЛДГ в СК 198,5 [189,25; 205] отмечалось в контрольной группе. Максимальный уровень ЩФ в СК 66,0 [57,0; 88,0] отмечался в 1 группе, у пациентов с ВЗП. Статистически значимо различались между собой 1 и 3 группы, а также 1 и 2 группы ($p < 0,001$).

Характеристика биохимических показателей ротовой жидкости

Сводные результаты лабораторных исследований РЖ во всех трех группах и межгрупповые сравнения представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Описательные статистики и межгрупповые различия в биохимических параметрах **ротовой жидкости**

Переменные	Группа 1	Группа 2	Группа 3	P 1 и 2	P 1 и 3	P 2 и 3
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]			
Общий белок	3,4 [2,2; 5,7]	1,9 [0,93;4,3]	0,5 [0,4;0,8]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
АЛТ	12,5 [9,9; 21,6]	8,85 [5,83;13,73]	6,2 [3,1;9,78]	0,02	< 0,001	< 0,001
АСТ	23,6 [13,0; 51,0]	18,8 [4,25; 33,9]	17,15 [15,2;24,85]	0,04	0,07	0,79
Глюкоза	0,62 [0,1; 0,98]	0,05 [0,04; 0,1]	1,03 [0,99;1,23]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Креатинин	48,76 [27,53; 66,56]	9,5 [4,33; 20,35]	5 [4,03;5,98]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Мочевина	3,0 [2,3; 4,8]	2,28 [0,82; 7,89]	5,45 [4,43;6,5]	0,12	< 0,001	0,02
ЩФ	18,0 [12,0; 31,0]	5,75 [2,55; 14,4]	19,8 [13,7;22,55]	< 0,001	0,65	< 0,001
ЛДГ	305,0 [234,0; 444,0]	57,65 [26,78; 164,95]	224 [167,25;318]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
СРБ	2,9 [2,1; 4,2]	0,06 [0,03; 0,12]	3,95 [2,7;4,98]	< 0,001	0,02	0,02

Примечание: Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Межгрупповые сравнения СРБ РЖ показали, что абсолютно все группы имеют статистически значимые различия: между 1 и 2 группами ($p < 0,001$), между 1 и 3 группами ($p = 0,02$) и между 2 и 3 группами ($p = 0,02$). И при этом, максимальные цифры СРБ 3,95 [2,7; 4,98] в РЖ были отмечены в контрольной группе.

Максимальный уровень АЛТ РЖ 12,5 [9,9; 21,6] был обнаружен среди пациентов 1 группы. Между всеми группами были достигнуты статистически значимые различия: между группами 1 и 2 ($p = 0,02$), между группами 1 и 3 ($p < 0,001$), а также группами 2 и 3 ($p < 0,001$) (рисунок 2а). Максимальный уровень АСТ в РЖ 23,6 [13,0; 51,0] был обнаружен также среди пациентов 1 группы. Однако, статистически значимые различия были достигнуты только между группами 1 и 2 ($p = 0,04$), в то время как раз показатели уровня АСТ в РЖ были сопоставимы между группами 1 и 3 ($p = 0,07$), и группами 2 и 3 ($p = 0,79$). (рисунок 2б).

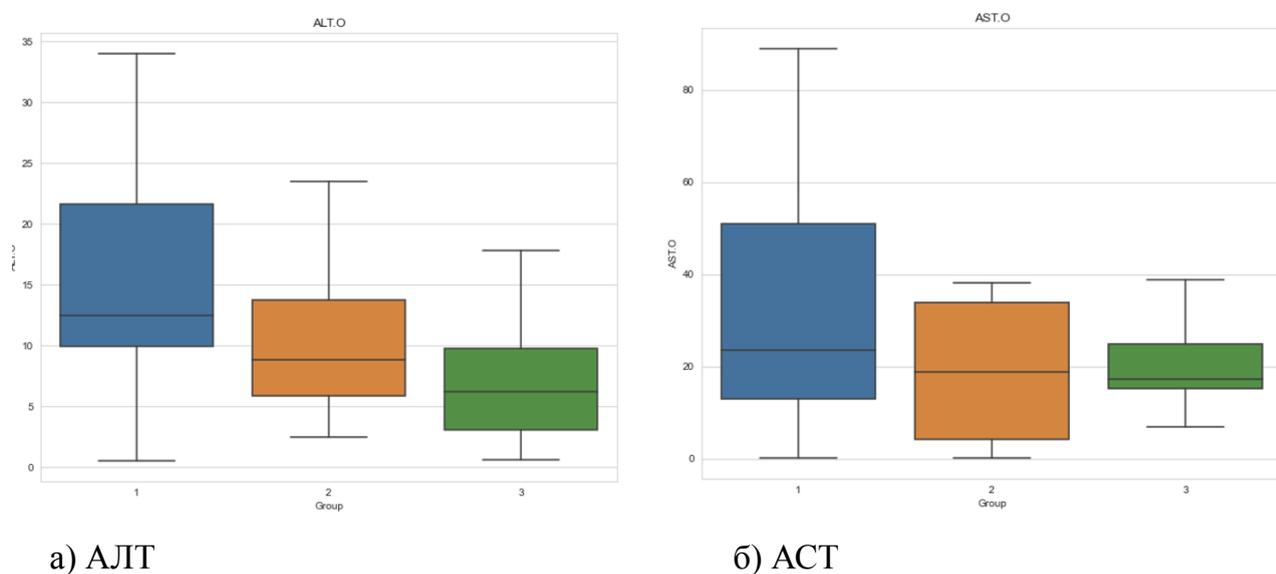


Рисунок 2 (а, б) – Показатели уровня АЛТ и АСТ в ротовой жидкости

Межгрупповой анализ уровня ЩФ в РЖ выявил статистически значимые различия между 1 и 2 группами ($p < 0,001$), между 2 и 3 группами ($p < 0,001$). 1 и 3 группа оказались сопоставимы между собой по уровню ЩФ РЖ ($p > 0,05$).

Межгрупповые сравнения таких показателей РЖ, как креатинин, общий белок, ЛДГ и глюкоза показали, что абсолютно все группы имеют статистически значимые различия ($p < 0,001$). При этом отмечается, что максимальные концентрации креатинина 48,76 [27,53; 66,56], ЛДГ 305,0 [234,0; 444,0] и общего белка 3,4 [2,2; 5,7] в РЖ отмечались в 1 группе, у пациентов с ВЗП, а максимальные цифры глюкозы были обнаружены среди пациентов 3 группы.

При сравнении медиан значений уровня мочевины в РЖ в группах самые большие значения обнаруживались в группах 2 – 2,28 [0,82; 7,89] и 3 – 5,45 [4,43; 6,5], группы 1 и 2 были равны ($p = 0,12$), наименьшее значение – в группе 1. Статистически значимая разница была обнаружена при сравнении группы и 3 ($p < 0,001$) (рисунок 3).

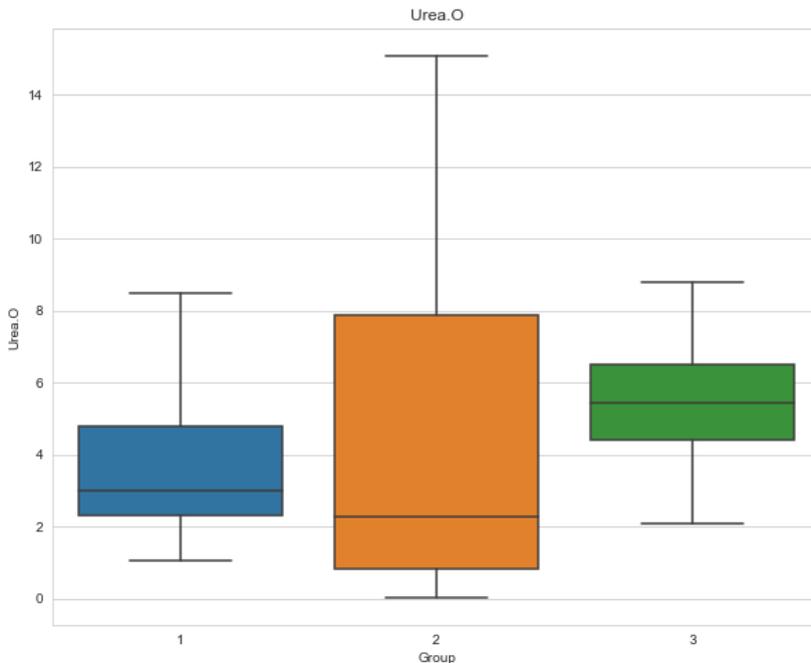


Рисунок 3 – Показатель уровня мочевины в ротовой жидкости

Корреляционные зависимости между переменными

В отношении полученных данных был проведен дополнительный корреляционный анализ внутри каждой группы. С учетом неоднородности распределения переменных был использован метод непараметрической ранговой корреляции Чарльза Спирмена.

Все корреляции в группе 1 можно представить графически (рисунки 4,5) Сильная корреляционная связь выявлена между АЛТ и АСТ в СК (r Спирмена = 0,75; $p < 0,001$).

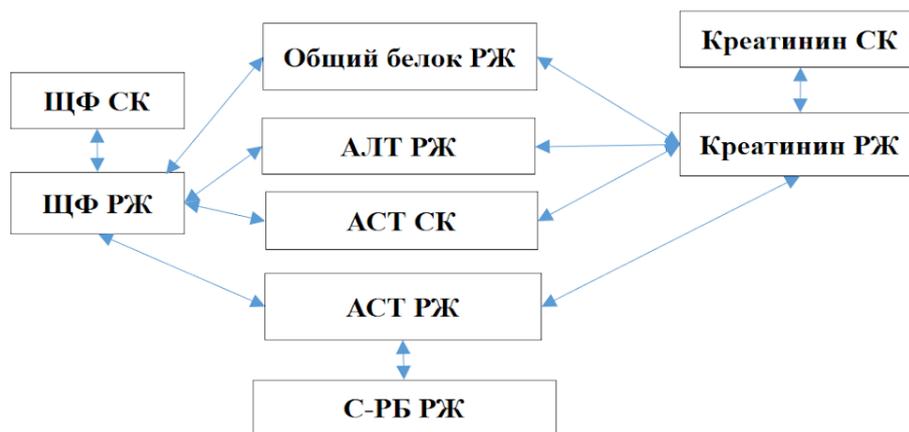


Рисунок 4 – Корреляционные связи в группе 1 в виде блок-схемы

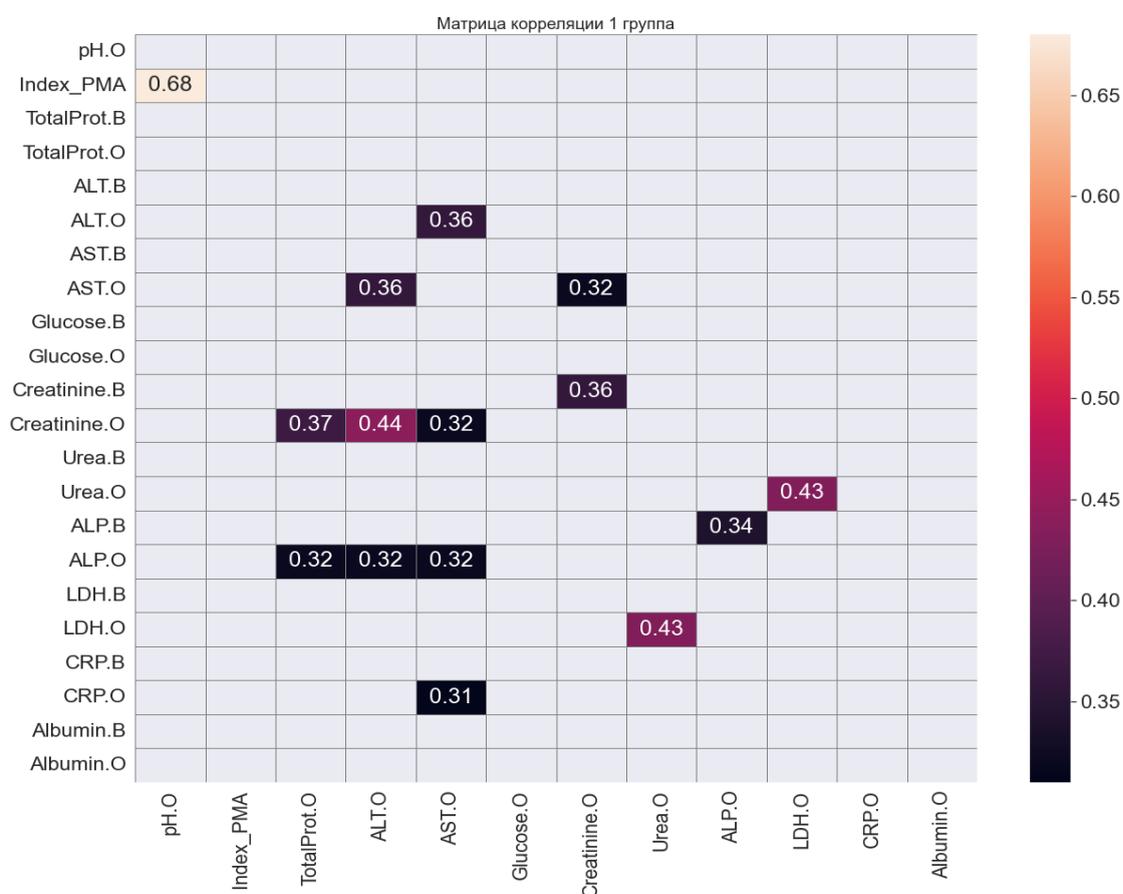


Рисунок 5 – Корреляционные связи в группе 1 в виде тепловой карты

Интересно отметить в группе 1 наличие прямой связи между индексом РМА и рН РЖ (p Спирмена = 0,68; $p < 0,001$). Выявлены корреляции ряда параметров в разных биологических жидкостях, таких как: креатинин в СК и РЖ ($p < 0,001$), ЩФ в СК и РЖ ($p < 0,001$), АСТ в СК и ЩФ в РЖ ($p < 0,001$).

В группе 2 зарегистрирована сильная корреляция между АСТ и АЛТ в РЖ (p Спирмена = 0,75; $p < 0,001$). Остальные корреляции имели слабую, но

значимую степень связи (ρ Спирмена $\geq 0,3 < 0,7$; $p < 0,05$). Обращает на себя внимание прямая связь рН РЖ с СРБ СК (ρ Спирмена = 0,41; $p = 0,01$). Графически корреляции в группе 2 представлены на рисунках 6 и 7.

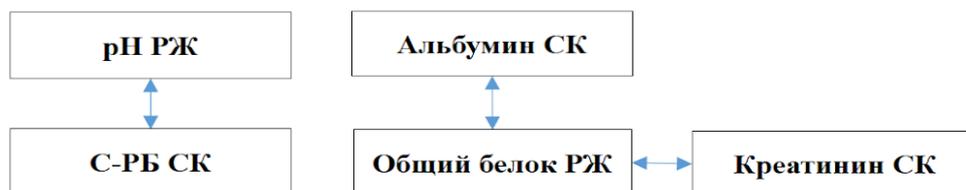


Рисунок 6 – Корреляционные связи в группе 2 в виде блок-схемы

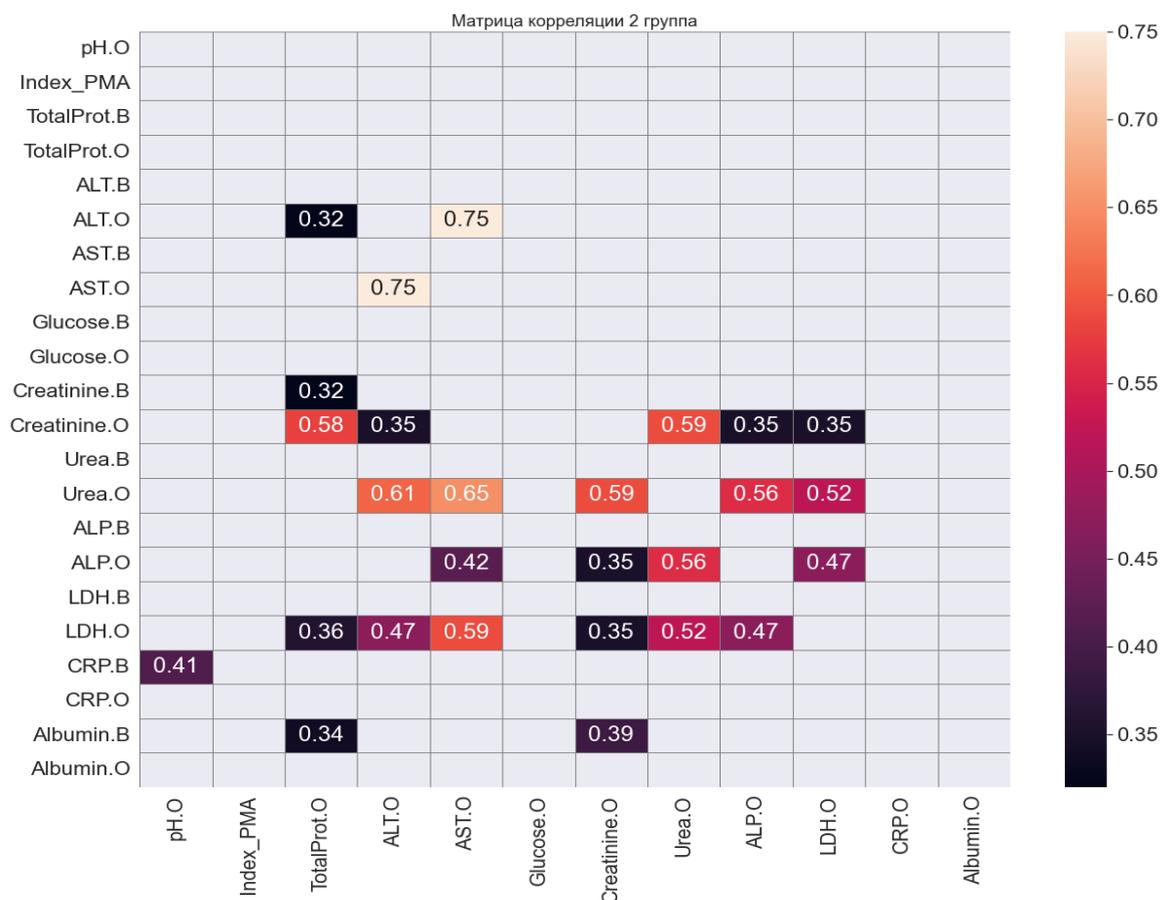


Рисунок 7 – Корреляционные связи в группе 2 в виде тепловой карты

В группе 2 также выявлены ассоциации между биохимическими параметрами в разных биологических жидкостях: альбумин СК с креатинином РЖ ($p = 0,01$) и общим белком РЖ ($p = 0,02$), креатинин СК с СРБ РЖ ($p = 0,02$) и общим белком РЖ ($p = 0,03$).

В группе 3 не было выявлено сильных корреляций (ρ -Спирмена $\geq 0,7 \leq 1$). Все ассоциации имели слабую, но значимую степень связи ($p < 0,05$).

Обнаруженные корреляционные связи в группе 3 можно представить графически (рисунок 8).

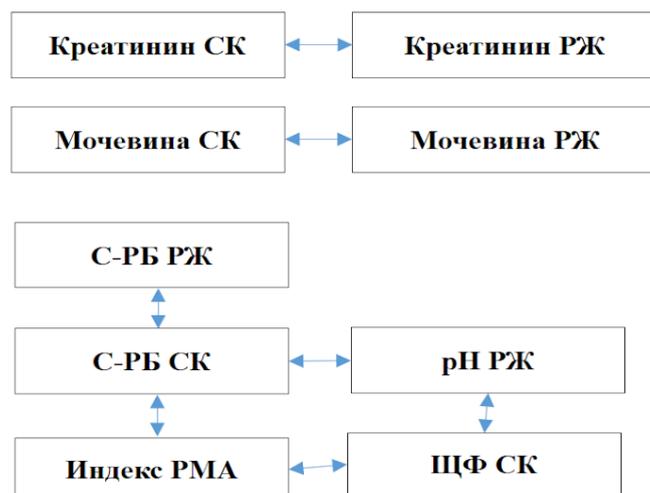


Рисунок 8 – Корреляционные связи в группе 3 в виде блок-схемы

Выявленная в группе 1 связь индекса РМА с рН РЖ подтвердилась и в группе 3 ($p = 0,05$). Как и в группе 2, в группе 3 зафиксирована положительная корреляционная связь индекса РМА с СРБ СК ($p = 0,05$). Кроме того, индекс РМА был связан с уровнем АЛТ РЖ ($p < 0,001$), креатинина ($p = 0,03$) и ЩФ ($p < 0,001$) в СК. Уровень рН коррелировал с ЛДГ РЖ ($p = 0,03$), СРБ ($p = 0,000$) и ЩФ СК ($p < 0,001$). В группе 3 тоже обнаружен ряд корреляций между биохимическими параметрами в разных биологических жидкостях: СРБ СК и РЖ ($p = 0,01$), креатинином СК и РЖ ($p < 0,001$), мочевиной СК и РЖ ($p = 0,02$), АСТ РЖ с креатинином СК ($p = 0,03$) и общим белком СК ($p = 0,04$), мочевиной РЖ с общим белком СК ($p = 0,04$), мочевиной СК с СРБ РЖ ($p < 0,001$).

Динамические изменения биохимических параметров в сыворотке крови и ротовой жидкости у лиц с воспалительными заболеваниями пародонта и COVID-19 средней тяжести на фоне лечения коронавирусной инфекции

На последнем этапе работы были проанализированы изменения параметров интереса в динамике в группе 2 в динамике на фоне лечения (при выписке в сравнении с моментом поступления в стационар). На фоне лечения

отмечалось сохранение высоких цифр СРБ ($20,88 \pm 28,31$ мг/л), АСТ ($45,03 \pm 32,56$), АЛТ ($64,94 \pm 41,94$), глюкозы ($9,55 \pm 4,29$) в СК.

С помощью двустороннего критерия знаковых рангов для зависимых выборок Уилкоксона, были выполнены межгрупповые сравнения в группе 2, оценки динамики показателей при поступлении и выписке из стационара, таблица 4.

Таблица 4 – Сравнение показателей в группе 2 в динамике

Переменные	Группа 2 до лечения	Группа 2 после лечения	P
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
рН РЖ	6,8 [6,6; 7,1]	6,7 [6,3; 7,28]	0,67
Индекс РМА	29,5 [17; 32]	25 [12,7; 29,75]	< 0,001
Общий белок СК	69,2 [65,33; 73,0]	62,11 [59,55; 67,17]	< 0,001
Общий белок РЖ	1,9 [0,93; 4,3]	1,9 [1,3; 3,17]	0,93
АЛТ СК	46,05 [30,7; 72,7]	56,91 [35,7; 84,06]	< 0,001
АЛТ РЖ	8,85 [5,83; 13,73]	8,15 [3,25; 15,05]	0,18
АСТ СК	40,65 [30,7; 54,3]	36,95 [28,32; 52,31]	0,58
АСТ РЖ	18,8 [4,25; 33,9]	18,05 [6; 39,22]	0,7
Глюкоза СК	8,52 [6,41; 11,42]	8,46 [6,42; 11,61]	0,62
Глюкоза РЖ	0,05 [0,04; 0,1]	0,05 [0,03; 0,3]	0,26
Креатинин СК	82,9 [69,8; 90,7]	75,31 [68,63; 89,31]	0,06
Креатинин РЖ	9,5 [4,33; 20,35]	10,75 [4,22; 17,93]	0,72
Мочевина СК	6,01 [4,35; 7,5]	6,17 [4,88; 6,99]	0,34
Мочевина РЖ	2,28 [0,82; 7,89]	3,37 [1,61; 7,23]	0,07
ЩФ СК	55,5 [45,6; 68,5]	66,44 [52,09; 76,66]	< 0,001
ЩФ РЖ	5,75 [2,55; 14,4]	4,6 [1,3; 7,75]	0,11
ЛДГ СК	303,85 [264,6; 382,23]	221,63 [194,63; 302,6]	< 0,001
ЛДГ РЖ	57,65 [26,78; 164,95]	49,05 [20,35; 88,92]	< 0,001
СРБ СК	26,24 [11,2; 49,23]	10,1 [4,95; 21,95]	< 0,001
СРБ РЖ	0,06 [0,03; 0,12]	0,04 [0,03; 0,09]	0,45

Примечание: Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Зафиксированы следующие статистически значимые различия между показателями при поступлении и при выписке в СК: снижение общего белка, повышение АЛТ, повышение ЩФ, снижение ЛДГ, снижение СРБ. Кроме того, снизились средние значения индекса РМА и уровни СРБ в РЖ. Все изменения имеют высокую степень достоверности ($p < 0,001$).

По аналогии с результатами при поступлении был проведен корреляционный анализ всех переменных при выписке. Не было выявлено корреляций с сильной связью (ρ -Спирмена $\geq 0,7 \leq 1$), все ассоциации имели

слабую, но значимую степень связи ($p < 0,05$). Обнаруженные корреляционные связи в группе 2 при выписке представлены графически на рисунке 9.



Рисунок 9 – Корреляционные связи в группе 2 при выписке в виде блок-схемы

Следующие параметры имели значимую корреляционную связь в разных биологических жидкостях: общий белок в СК и РЖ ($p = 0,01$), АСТ СК и СРБ РЖ ($p = 0,01$), ЛДГ СК и ЩФ РЖ ($p = 0,04$).

ВЫВОДЫ

1) Наличие у пациента воспалительных заболеваний пародонта влияет на количественные биохимические параметры ротовой жидкости. Пациенты с воспалительными заболеваниями пародонта в сравнении с практически здоровыми людьми имеют значительно более высокие показатели ($p > 0,05$) рН ($6,6 \pm 0,48$ vs $6,45 \pm 0,38$), АЛТ ($33,87 \pm 56,82$ vs $7,29 \pm 5,72$ Ед/л), АСТ ($63,96 \pm 118,45$ vs $21,26 \pm 12,23$ Ед/л), креатинина ($77,48 \pm 97,76$ vs $5,01 \pm 1,2$ мкмоль/л), ЛДГ ($356,19 \pm 171,02$ vs $248,31 \pm 101,31$ Ед/л) и общего белка ($4,86 \pm 4,93$ vs $0,61 \pm 0,37$ г/л) в ротовой жидкости.

2) При присоединении инфекции COVID-19 средней тяжести, у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта на первый план выходят признаки синдрома системного воспаления: в крови повышается содержание СРБ, АСТ, АЛТ, глюкозы (до $38,47 \pm 38,46$ мг/л, $45,58 \pm 24,13$ Ед/л $57,69 \pm 40,54$ Ед/л, $9,84 \pm 5,26$ ммоль/л, соответственно). При этом, параллельно с увеличением их содержания в крови, в ротовой жидкости снижаются уровни АЛТ ($18,68 \pm 28,5$ Ед/л), АСТ ($43,22 \pm 67,13$ Ед/л), креатинина ($17,72 \pm 22,82$ мкмоль/л), ЛДГ ($126,14 \pm 160,64$ Ед/л), общего белка ($3,09 \pm 3,18$ г/л), СРБ ($0,23 \pm 0,6$ мг/л), глюкозы ($0,37 \pm 0,93$ ммоль/л) и мочевины ($5,62 \pm 7,39$ ммоль/л).

3) На основании проведенного корреляционного анализа можно предположить, что уровень таких показателей, как ЩФ, СРБ, креатинин и рН ротовой жидкости – ассоциирован с выраженностью воспалительного процесса в тканях пародонта ($p < 0,05$).

4) Лечение коронавирусной инфекции приводит к улучшению биохимической картины: в крови достоверно снижается уровень общего белка (с $69,71 \pm 5,64$ до $64,06 \pm 8,31$ г/л), ЛДГ (с $327,36 \pm 102,81$ до $255,25 \pm 84,75$ Ед/л) и СРБ (с $38,47 \pm 38,46$ до $20,88 \pm 28,31$ мг/л), $p < 0,05$. Кроме того, снизился ЛДГ в ротовой жидкости (с $126,14 \pm 160,64$ до $75,06 \pm 80,86$ Ед/л) и улучшился индекс РМА (с $26,26 \pm 11,4$ до $22,78 \pm 12,22$), что подтверждает негативный вклад COVID-19 в течение воспалительных заболеваний пародонта.

5) В результате исследования получены корреляционные зависимости пороговых показателей ротовой жидкости и сыворотки крови: в группе с воспалительными заболеваниями пародонта: креатинин в сыворотке крови и ротовой жидкости ($p < 0,001$), ЩФ в сыворотке крови и ротовой жидкости ($p < 0,001$), АСТ в сыворотке крови и ЩФ в ротовой жидкости ($p < 0,001$); в группе с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта: альбумин сыворотке крови – креатинин ротовой жидкости ($p = 0,01$) и общий белок ротовой жидкости ($p = 0,02$), креатинин сыворотки крови с СРБ ротовой жидкости ($p = 0,02$) и общий белок ротовой жидкости ($p = 0,03$). Выявлена связь рН ротовой жидкости с СРБ сыворотки крови ($p = 0,01$) и индексом РМА ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Для врача-стоматолога-пародонтолога исследование комплекса биомаркеров в ротовой жидкости, а также измерение рН ротовой жидкости могут служить важным дополнением к клиническому осмотру, опросу и оценке индексов гигиены полости рта в рамках программы скрининга и своевременного выявления воспалительных заболеваний пародонта в общей популяции, а также мониторинга эффективности лечения и оценки риска рецидивов заболевания у лиц с существующей патологией.

2) Возможное сочетание новой коронавирусной инфекции и воспалительных заболеваний пародонта требует большего внимания от специалистов здравоохранения и своевременного выявления заболевших, поскольку они подвержены высокому риску развития осложнений COVID-19, наравне с высоким риском обострения и прогрессирования патологии пародонта.

3) Исследование комплекса биомаркеров ротовой жидкости и измерение ее pH может быть использовано в качестве диагностического инструмента в группе лиц с инфекцией COVID-19 и наличием факторов риска заболеваний пародонта для быстрой и неинвазивной диагностики.

4) Назначение своевременного лечения воспалительных заболеваний пародонта у лиц с новой коронавирусной инфекцией и соблюдение правил гигиены полости рта является основополагающим моментом профилактики обострения и прогрессирования пародонтальной патологии в данной группе, а также косвенно снижает риск тяжелых осложнений и летальных исходов COVID-19.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В изданиях, рекомендованных ВАК

1. Янушевич, О.О. Показатели смешанной слюны у лиц с соматической патологией. / О.О. Янушевич, Н.Е. Духовская, Т.П. Вавилова, И.Г. Островская, **Н.Р. Еварницкая**. // **DENTAL FORUM**. – 2019. – Т. 71, №1. – С. 2–5.

2. Янушевич, О.О. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные российской университетской клиники. / О.О. Янушевич, И.В. Маев, Н.И. Крихели, **Н.Р. Еварницкая** [и др.]. // **Терапевтический архив**. – 2021. – Т. 93, №8. – С. 853–861. (Scopus Indexed) DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200977

3. **Еварницкая, Н.Р.** Особенности течения воспалительных заболеваний пародонта в сочетании с новой коронавирусной инфекцией. Систематический обзор. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич // **Инфекционные**

болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12, №1. – С. 90–96. (Scopus Indexed) DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-1-90-96

4. **Еварницкая, Н.Р.** Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова. // Инфекция COVID-19: стоматологические аспекты и корреляции биохимических показателей. **Пародонтология.** – 2023. – Т. 28, №2. – С. 143–151. DOI: 10.33925/1683-3759-2023-28-2-143-151

5. Янушевич, О.О. Исследование маркеров слюны при воспалительных заболеваниях пародонта / О.О. Янушевич, **Н.Р. Еварницкая**, С.Н. Ермольев, Р.А. Айвазова. // **Российская стоматология.** – 2023. – Т. 16, №2. – С. 46–50. DOI: 10.17116/rosstomat20231602146

6. **Еварницкая, Н.Р.** Диагностические возможности анализа ротовой жидкости у лиц с инфекцией COVID-19 на фоне воспалительных заболеваний пародонта. / Н.Р. Еварницкая, О.О. Янушевич, Р.А. Айвазова, Т.М. Стурова. // **КАФЕДРА. Стоматологическое образование.** – 2023. – Т. 84, №2. – С. 36–41.

В других изданиях:

1. **Еварницкая, Н.Р.** Оценка особенностей течения воспалительных заболеваний пародонта на основе анализа качественных и количественных показателей ротовой жидкости / Н.Р. Еварницкая. // Сборник научных трудов, XXXX Юбилейная итоговая научная конференция молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2018. – С. 13–14.

2. **Еварницкая, Н.Р.** Разработка методики компьютерной рН-метрии слюны / Н.Р. Еварницкая. //Сборник научных трудов, XXXXI Юбилейная итоговая научная конференция молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2019. – С. 11–12.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВЗП – воспалительные заболевания пародонта, СК – сыворотка крови, РЖ – ротовая жидкость, рН – водородный показатель, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок, РМА – папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, КЦ – клинический центр

Подписано в печать: 17.10.2023
Объем: 1,0 усл.п.л.
Тираж: 100 экз. Заказ № 1611
Отпечатано в типографии «Реглет»
119571, г. Москва, ул. Вернадского, 86А
(495) 973-28-32 www.reglet.ru