

**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

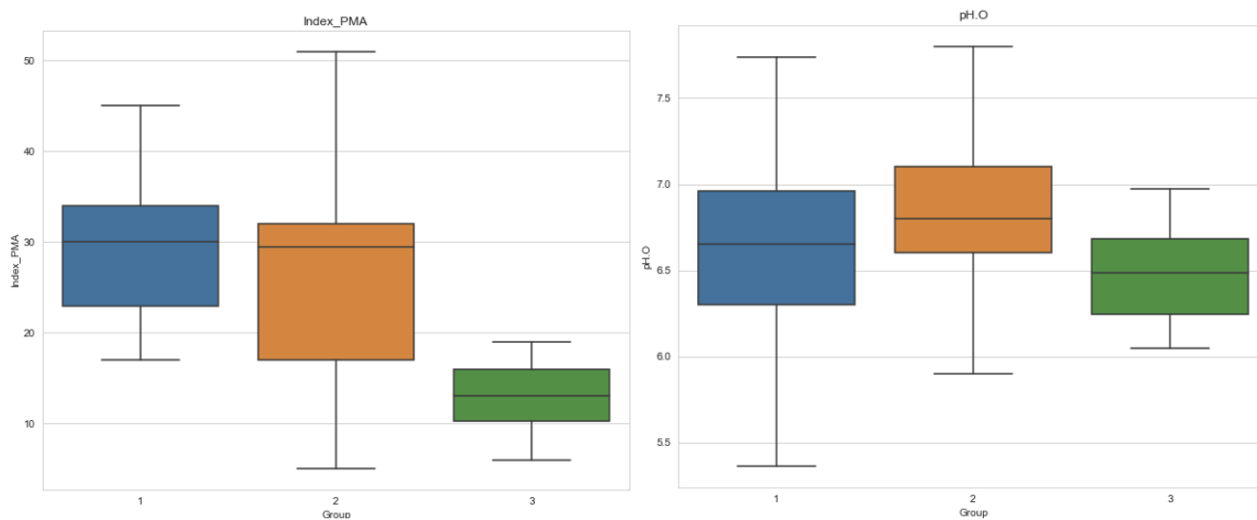
Подписавшие ФИС пациенты проходили комплекс обследований, состоящий из: клинического осмотра и сбора анамнеза; оценки пародонтологического статуса с помощью папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (РМА, Schour, Massler); биохимического исследования сыворотки крови и ротовой жидкости (ЩФ, АЛТ, АСТ, 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  $10 \pm 3$  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]	<b>0,01</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
АЛТ	16,1 [12,4; 23,8]	46,05 [30,7;72,7]	12,6 [9,63;17]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
АСТ	20,3 [16,1; 26,8]	40,65 [30,7; 54,3]	16,9 [15,18; 17,68]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Глюкоза	4,91 [4,38; 5,38]	8,52 [6,41; 11,42]	5,75 [5,45;5,99]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Креатинин	75,72 [67,73; 87,22]	82,9 [69,8; 90,7]	62,5 [43,5;71]	0,08	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Мочевина	3,98 [3,28; 4,8]	6,01 [4,35; 7,5]	4,3 [3,5;4,85]	<b>&lt; 0,001</b>	0,21	<b>&lt; 0,001</b>
ЩФ	66,0 [57,0; 88,0]	55,5 [45,6; 68,5]	55,95 [51,58;58,8]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	0,9
ЛДГ	350,0 [310,0; 387,0]	303,85[264,6; 382,23]	198,5 [189,25;205]	<b>0,01</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>
СРБ	10,1 [8,0; 12,2]	26,24 [11,2; 49,23]	4,15 [3,15;5,15]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt; 0,001</b>

*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.

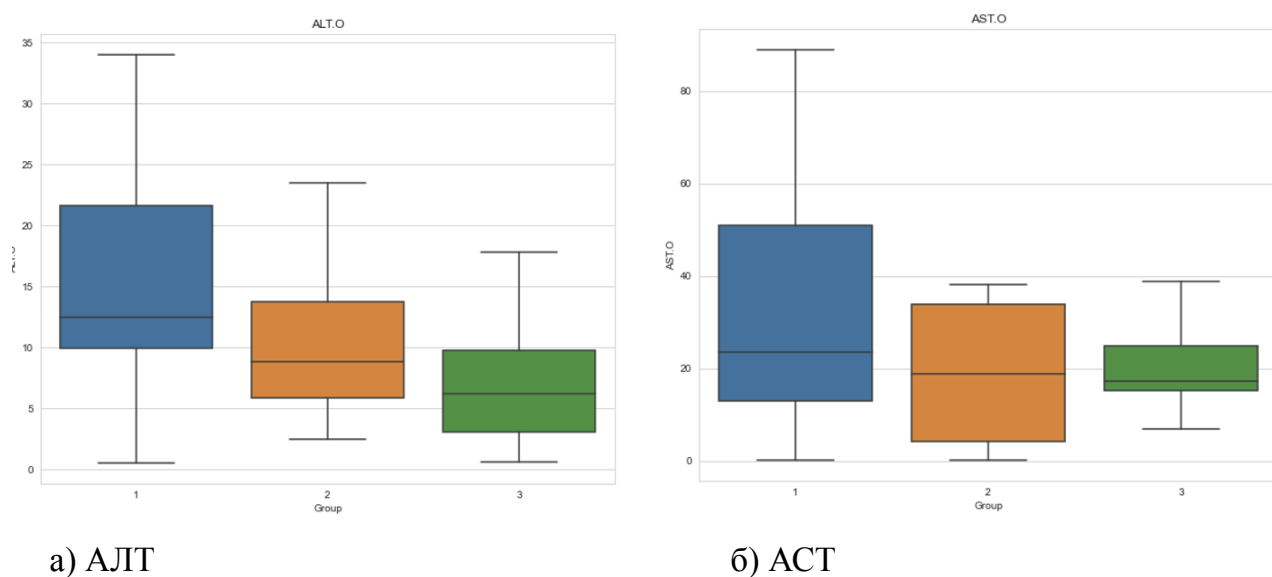
**Таблица 3** – Описательные статистики и межгрупповые различия в биохимических параметрах **ротовой жидкости**

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).



а) АЛТ

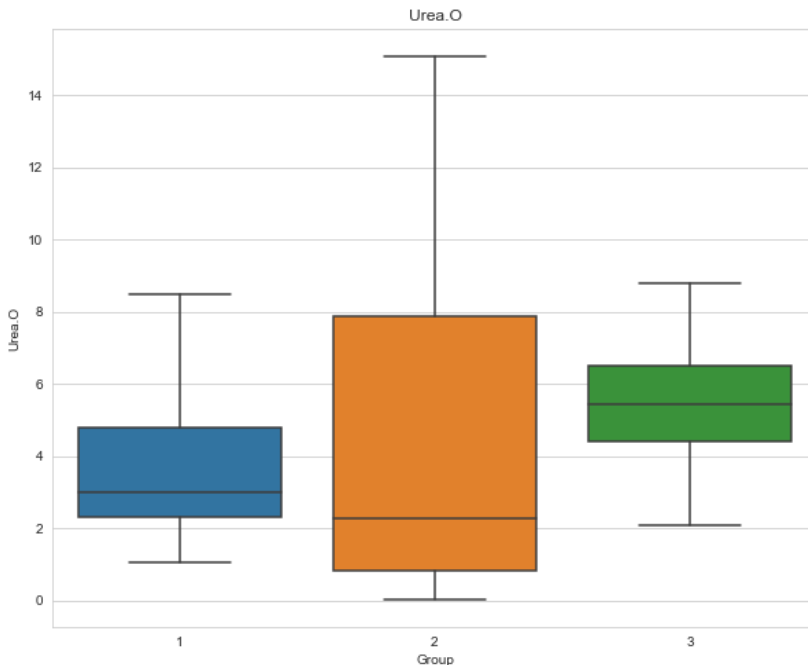
б) АСТ

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).



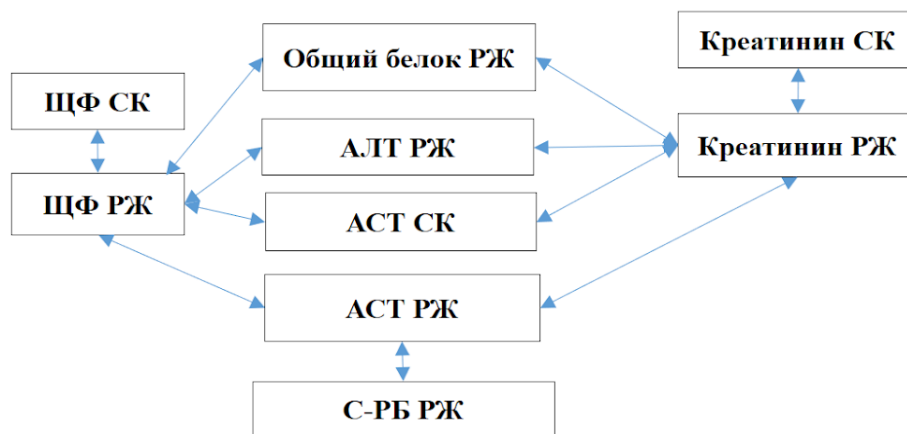
**Рисунок 3** – Показатель уровня мочевины в ротовой жидкости

### **Корреляционные зависимости между переменными**

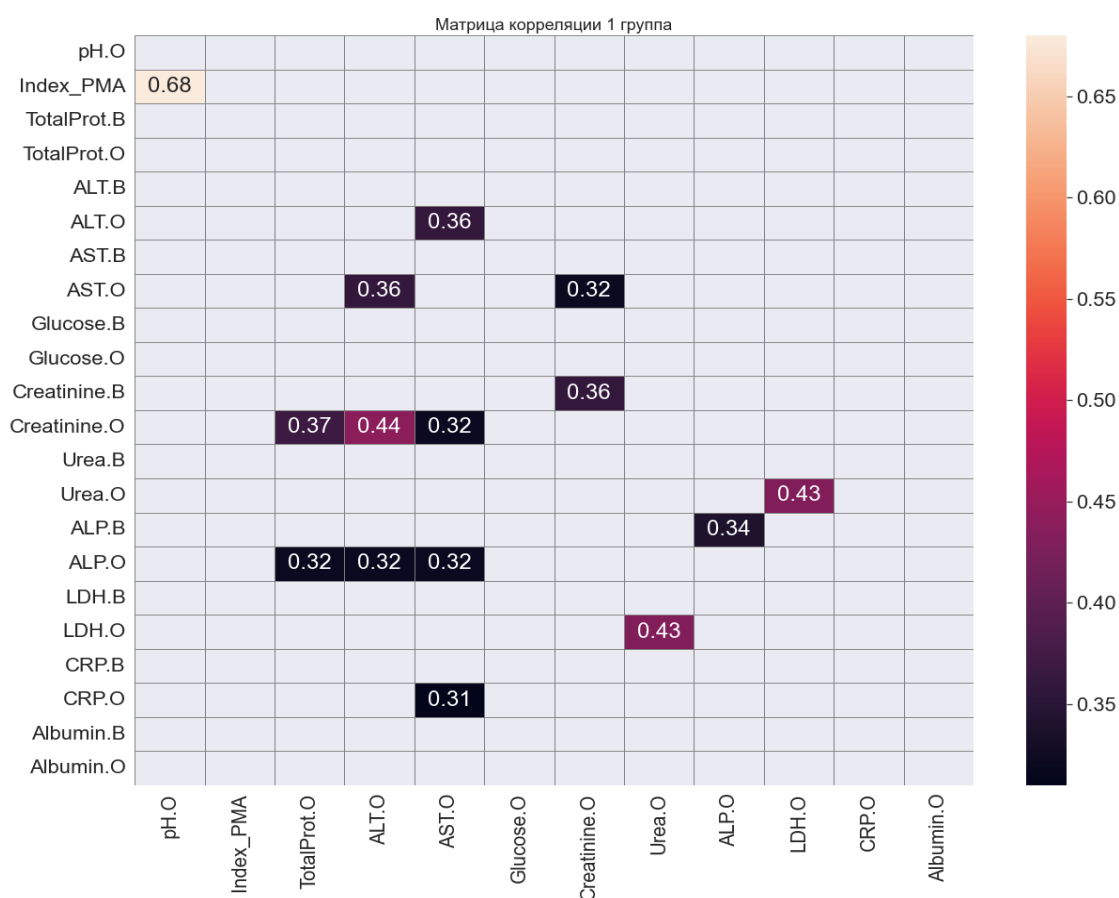
В отношении полученных данных был проведен дополнительный корреляционный анализ внутри каждой группы. С учетом неоднородности распределения переменных был использован метод непараметрической ранговой корреляции Чарльза Спирмена.

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

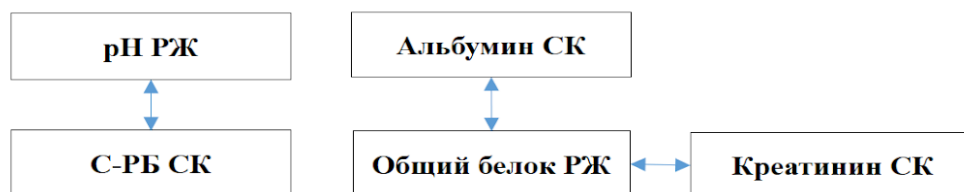


**Рисунок 5** – Корреляционные связи в группе 1 в виде тепловой карты

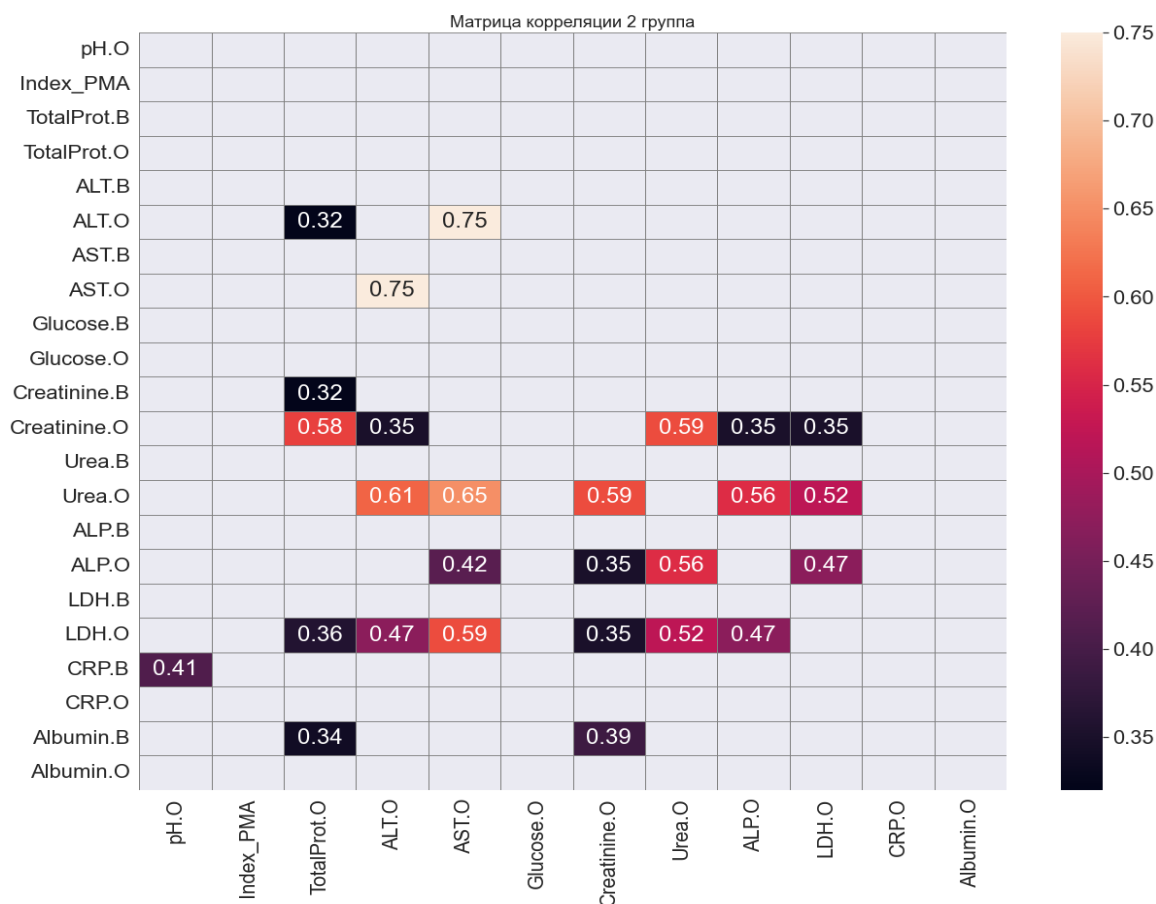
Интересно отметить в группе 1 наличие прямой связи между индексом РМА и рН РЖ ( $p$  Спирмена = 0,68;  $p < 0,001$ ). Выявлены корреляции ряда параметров в разных биологических жидкостях, таких как: креатинин в СК и РЖ ( $p < 0,001$ ), ЩФ в СК и РЖ ( $p < 0,001$ ), АСТ в СК и ЩФ в РЖ ( $p < 0,001$ ).

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 ( $\rho$  Спирмена  $\geq 0,3 < 0,7$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание прямая связь рН РЖ с СРБ СК ( $\rho$  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

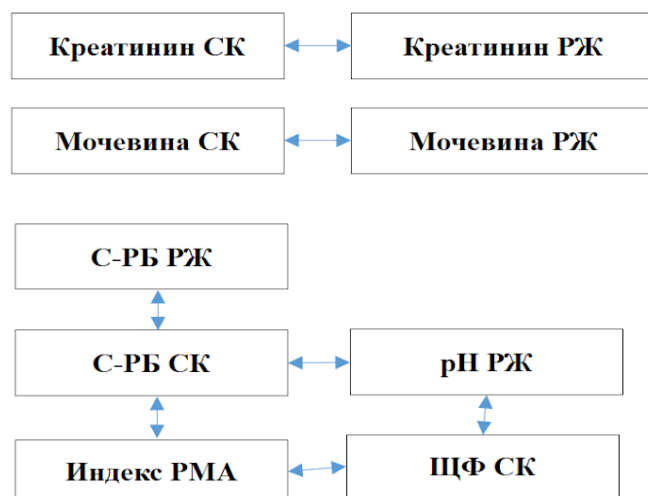


**Рисунок 7** – Корреляционные связи в группе 2 в виде тепловой карты

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 ( $\rho$ -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

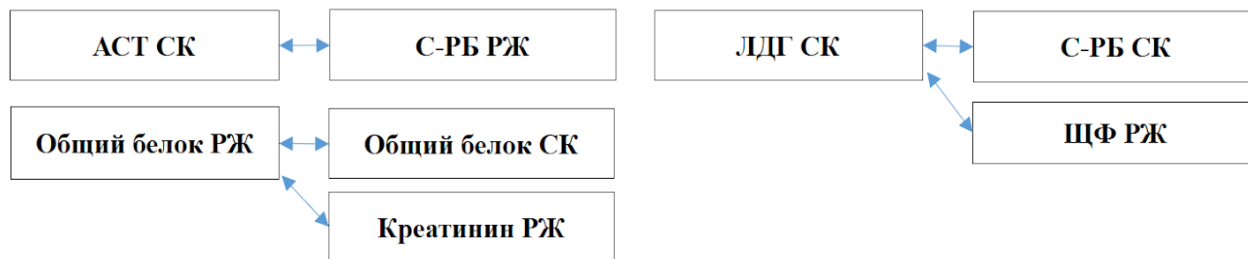
Переменные	Группа 2 до лечения	Группа 2 после лечения	P
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
рН РЖ	6,8 [6,6; 7,1]	6,7 [6,3; 7,28]	0,67
Индекс РМА	29,5 [17; 32]	25 [12,7; 29,75]	< <b>0,001</b>
Общий белок СК	69,2 [65,33; 73,0]	62,11 [59,55; 67,17]	< <b>0,001</b>
Общий белок РЖ	1,9 [0,93; 4,3]	1,9 [1,3; 3,17]	0,93
АЛТ СК	46,05 [30,7; 72,7]	56,91 [35,7; 84,06]	< <b>0,001</b>
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]	< <b>0,001</b>
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]	< <b>0,001</b>
ЛДГ РЖ	57,65 [26,78; 164,95]	49,05 [20,35; 88,92]	< <b>0,001</b>
СРБ СК	26,24 [11,2; 49,23]	10,1 [4,95; 21,95]	< <b>0,001</b>
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 ( $\rho$ -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](http://www.reglet.ru)