



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.8.1.005>  
УДК [616.31:612.017.1]:578.834.1



Сахарук Н.А.<sup>1</sup> ✉, Пожарицкая А.А.<sup>1</sup>, Колчанова Н.Э.<sup>2</sup>, Гречица А.С.<sup>3</sup>, Кашкина Т.А.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

<sup>3</sup> Витебский областной клинический стоматологический центр, Витебск, Беларусь

<sup>4</sup> Филиал Кобринской центральной районной больницы «Стоматологическая поликлиника», Кобрин, Беларусь

## Особенности состояния локального иммунитета полости рта у пациентов, перенесших COVID-19

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** написание текста, концепция и дизайн исследования, редактирование – Сахарук Н.А., Колчанова Н.Э.; сбор материала – Пожарицкая А.А., Гречица А.С., Кашкина Т.А.

Подана: 07.12.2023

Принята: 11.03.2024

Контакты: kaf.ter.stom@mail.ru

### Резюме

**Введение.** В данной статье изучается состояние локального иммунитета полости рта путем определения уровня sIgA, эластазы и БАПНА-амидазной активности у пациентов, перенесших COVID-19.

**Цель.** Изучить состояние локального иммунитета полости рта (уровень sIgA, эластазы, БАПНА-амидазной активности) у пациентов после COVID-19.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и УЗ «Витебский областной стоматологический центр». В исследование включены пациенты с подтвержденным методом ПЦР диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19. Для определения уровня секреторного иммуноглобулина использовали ротовую жидкость, которую забирали натошак. Содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) в ротовой жидкости определяли методом ИФА с набором тест-систем Saliva ELISA kit (Euroimmun, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения БАПНА-амидазной активности использовали бензоил-аргинин-р-нитроанилид (Sigma-Aldrich, USA), активность эластазы определяли модифицированной методикой Бэйли Дж. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica (Version 10-Index, StatSoft Inc, США) и Excel.

Объектом исследования явились пациенты с подтвержденным методом ПЦР диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19.

**Результаты.** У пациентов с COVID-19 отмечались более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс PI Silnes-Loe), высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (SBI, PI Pussel, глубина периодонтального кармана) и интенсивности кариеса (КПУ) в сравнении с контрольной группой.

Количество секреторного иммуноглобулина (sIgA) в ротовой жидкости у пациентов с COVID-19 (n=48) составило 592,67; 254,23–944,39 мкг/мл (Me; LQ–UQ), что статистически значимо выше, чем в контрольной группе (n=28) – 326,94; 175,72–551,76 мкг/мл ( $p < 0,05$ ).

При анализе уровня sIgA в динамике было установлено, что статистически значимое снижение показателей происходит в диапазоне от 3 до 6 месяцев ( $p_{2-4} = 0,006$ ;  $p_{3-4} = 0,028$ ) и более 6 месяцев ( $p_{2-5} = 0,004$ ;  $p_{3-5} = 0,032$ ), значения, полученные от пациентов в этот период, не отличались от показателей контрольной группы ( $p_{1-4} > 0,05$ ;  $p_{1-5} > 0,05$ ). В период до 1 месяца ( $p_{1-2} = 0,016$ ), а также от 1 до 3 месяцев ( $p_{1-3} = 0,013$ ) уровень sIgA сохранялся на статистически значимо высоком уровне в сравнении с контрольной группой.

В зависимости от сроков заболевания у пациентов с COVID-19 наблюдалось статистически значимое повышение показателей секреторного IgA через 7 дней ( $p_{1-2} = 0,043$ ;  $p_{1-3} = 0,038$ ;  $p_{1-4} = 0,004$ ) и через 30 дней от начала лечения ( $p_{2-3} > 0,05$ ;  $p_{2-4} = 0,019$ ;  $p_{3-4} > 0,05$ ).

Уровень активности нейтрофильной эластазы в ротовой жидкости был статистически значимо ниже у пациентов с COVID-19 ( $9,1 \times 10^{-5}$ ;  $0,7 \times 10^{-5}$ – $42,3 \times 10^{-5}$  пкат, Me, LQ–UQ), чем таковой в контрольной группе –  $90 \times 10^{-5}$ ;  $20 \times 10^{-5}$ – $13 \times 10^{-5}$  пкат ( $p < 0,001$ ).

При изучении данного показателя в зависимости от сроков заболевания и периода реабилитации статистически значимых изменений у пациентов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе показателя БАПНА-амидазной активности в динамике установлено, что БАПНА-амидазная активность статистически значимо возрастает у пациентов, сроки заболевания которых составили от 30 дней и более ( $p_{1-4} = 0,024$ ;  $p_{2-4} = 0,028$ ).

Проявления на СОПР были обнаружены у 26 (из 48) человек, что составило 54,2%. Установлено, что поражения СОПР наблюдались при значениях sIgA  $> 886,8$  мкг/мл со специфичностью 94,74% и чувствительностью 47,62%. Анализ данных позволил установить, что частота встречаемости поражений СОПР была больше у пациентов, сроки заболевания которых превышали 30 дней и на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19).

**Выводы.** 1. Уровень гигиены полости рта у пациентов, перенесших COVID-19, значительно снижен. 2. Пациенты с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией COVID-19 имели достоверно более высокие показатели sIgA в ротовой жидкости, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Наибольшие значения sIgA наблюдались у пациентов, сроки заболевания которых превысили 30 дней, а период реабилитации был менее 3 месяцев. 3. Установлено, что статистически значимое снижение уровня sIgA происходит в период реабилитации от 3 до 6 месяцев ( $p = 0,006$ ), то есть к 3-му месяцу после заболевания отмечается нормализация показателей sIgA в ротовой жидкости по отношению к контрольной группе ( $p > 0,05$ ). 4. У пациентов после COVID-19 происходит статистически значимое повышение уровня БАПНА-амидазной активности в ротовой жидкости, в то же время снижается уровень активности нейтрофильной эластазы примерно в 10 раз ( $p < 0,001$ ). 5. Поражения слизистой оболочки полости рта чаще встречались у пациентов на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19), а также у пациентов, сроки заболевания которых превышали 30 дней, при этом в обоих случаях наблюдался высокий уровень sIgA в ротовой жидкости. Встречаемость кандидоза ротовой полости у пациентов, перенесших COVID-19, достоверно выше, чем у здоровых лиц.

**Ключевые слова:** неспецифический иммунитет, ротовая жидкость, COVID-19, sIgA



Natalia A. Sakharuk<sup>1</sup> ✉, Anastasiya A. Pozharitskaya<sup>1</sup>, Natalia E. Kolchanava<sup>2</sup>, Anna S. Grechikha<sup>3</sup>, Tatiana A. Kashkina<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

<sup>3</sup> Vitebsk Regional Clinical Dental Center, Vitebsk, Belarus

<sup>4</sup> Branch of Kobrin Central District Hospital "Dental polyclinic", Kobrin, Belarus

## Features of Condition of Oral Cavity Local Immunity in Patients Who Have Had COVID-19

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** text writing, research concept and design, editing – Sakharuk N., Kolchanova N.; material collection – Pozharitskaya A., Grechikha A., Kashkina T.

Submitted: 07.12.2023

Accepted: 11.03.2024

Contacts: kaf.ter.stom@mail.ru

### Abstract

The condition of oral cavity local immunity by determining the level of sIgA, elastase and BAPNA-hydrolyzing activity in patients who have had COVID-19 is studied in this article.

**Purpose.** Studying of the condition of oral cavity local immunity (sIgA level, elastase, BAPNA- hydrolyzing activity) in patients after COVID-19.

**Materials and methods.** The research was conducted at the Chair of Therapeutic Dentistry with the course of Advanced Training and Staff Retraining of Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University", at the therapeutic department of the Health Institution "Vitebsk Regional Clinical Dental Center". The study included patients with a PCR-confirmed diagnosis of coronavirus infection COVID-19. To determine the level of secretory immunoglobulin, oral fluid was used, which was taken on an empty stomach. The content of secretory immunoglobulin (sIgA) in oral fluid was determined by ELISA with a set of test systems Saliva ELISA kit (Euroimmun, Germany) in accordance with the manufacturer's instructions. To determine BAPNA-hydrolyzing activity, benzoyl-arginine-p-nitroanilide (Sigma-Aldrich, USA) was used; elastase activity was determined by the modified Bailey J method. Statistical analysis of the study results was performed using the Statistica analytical package (Version 10-Index, StatSoft Inc, USA) and Excel.

The subjects of the study were patients with a confirmed diagnosis of coronavirus infection COVID-19 using the PCR method.

**Results.** Patients with COVID-19 have lower levels of oral hygiene (Silnes-Loe PI index), high indicators characterizing the condition of periodontal tissues (SBI, PI Pussel, periodontal pocket depth) and caries intensity (DMFT) than in the control group.

The amount of secretory immunoglobulin (sIgA) in the oral fluid of patients with COVID-19 (n=48) was 592.67; 254.23–944.39 µg/ml (Me; LQ–UQ), which is statistically significantly higher than in the control group (n=28) 326.94; 175.72–551.76 µg/ml (p<0.05).

When analyzing the level of sIgA over time, it was found that a statistically significant decrease in indicators occurs in the range from 3 to 6 months (p<sub>2-4</sub>=0.006; p<sub>3-4</sub>=0.028) and more than 6 months (p<sub>2-5</sub>=0.004; p<sub>3-5</sub>=0.032), the values obtained from patients during this period did not differ from those in the control group (p<sub>1-4</sub>>0.05; p<sub>1-5</sub>>0.05).

In the period up to 1 month ( $p_{1-2}=0.016$ ), as well as from 1 to 3 months ( $p_{1-3}=0.013$ ), the level of sIgA remained at a statistically significantly high level in comparison with the control group.

Depending on the duration of the disease, patients with COVID-19 had a statistically significant increase in secretory IgA levels after seven days ( $p_{1-2}=0.043$ ;  $p_{1-3}=0.038$ ;  $p_{1-4}=0.004$ ) and increased until 30 days from the start of treatment ( $p_{2-3}>0.05$ ;  $p_{2-4}=0.019$ ;  $p_{3-4}>0.05$ ).

The level of neutrophil elastase activity in oral fluid was statistically significantly lower in patients with COVID-19 ( $9.1 \times 10^{-5}$ ;  $0.7 \times 10^{-5}$ – $42.3 \times 10^{-5}$  pcat, Me, LQ–UQ), than that in the control group –  $90 \times 10^{-5}$ ;  $20 \times 10^{-5}$ – $13 \times 10^{-5}$  pcat ( $p<0.001$ ). When studying this indicator depending on the duration of the disease and the rehabilitation period, no statistically significant changes were revealed in patients ( $p>0.05$ ).

When analyzing the BAPNA-hydrolyzing activity indicator over time, it was found that BAPNA-hydrolyzing activity increases statistically significantly in patients whose illness duration was 30 days or more ( $p_{1-4}=0.024$ ;  $p_{2-4}=0.028$ ).

Manifestations on the oral mucosa were detected in 26 (out of 48) people, which amounted to 54.2%. It was found that lesions of the oral mucosa were observed at sIgA values  $>886.8$   $\mu\text{g/ml}$  with a specificity of 94.74% and sensitivity of 47.62%. Analysis of the data made it possible to establish that the incidence of lesions of the oral mucosa was higher in patients whose illness duration exceeded 30 days and in the early stages of rehabilitation (up to 1 month after COVID-19).

**Conclusions.** 1. The level of oral hygiene in patients who have had COVID-19 is significantly reduced. 2. Patients with PCR-confirmed coronavirus infection COVID-19 had significantly higher levels of sIgA in oral fluid than in the control group ( $p<0.05$ ). The highest sIgA values were observed in patients whose illness duration exceeded 30 days, and the rehabilitation period was less than 3 months. 3. It was found that a statistically significant decrease in the level of sIgA occurs during the rehabilitation period from 3 to 6 months ( $p=0.006$ ), that is, by the 3rd month after the disease, normalization of sIgA levels in the oral fluid is observed in relation to the control group ( $p>0.05$ ). 4. In patients after COVID-19, there is a statistically significant increase in the level of BAPNA-hydrolyzing activity in the oral fluid, while at the same time the level of neutrophil elastase activity decreases by approximately 10 times ( $p<0.001$ ). 5. Lesions of the oral mucosa were more common in patients in the early stages of rehabilitation (up to 1 month after COVID-19), as well as in patients whose illness duration exceeded 30 days, while in both cases a high level of sIgA was observed in the oral fluid. The incidence of oral candidiasis in patients who have had COVID-19 is significantly higher than in healthy individuals.

**Keywords:** nonspecific immunity, oral fluid, COVID-19, sIgA

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

В 2019 г. во всем мире произошла мощная вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 (официальное название SARS-CoV-2), впервые зарегистрированной 31 декабря 2019 г. в г. Ухань, Китай. На данный момент количество зараженных в мире превысило 219 млн человек, в Республике Беларусь более 500 тыс. случаев заболевания. Недостаточно изучен патогенез новой коронавирусной инфекции. В настоящее



время отсутствуют данные о длительности и напряженности иммунитета в отношении SARS-CoV-2 [1].

В первую очередь COVID-19 вызывает поражение дыхательных путей, сопровождающееся лихорадкой, затруднением дыхания, кашлем, ринореей, общей слабостью, возможна потеря обоняния. Однако не только данные симптомы были выявлены у пациентов с коронавирусной инфекцией. Ряд исследователей установил наличие петехий, кандидоза, поражений языка и слизистых оболочек в виде язв, бляшек, трещин в полости рта у заболевших пациентов. По мнению специалистов, такие симптомы в полости рта являются вторичными проявлениями инфекции, а также могут быть спровоцированы приемом медикаментов, например, антибиотиков. Если учитывать все вышеперечисленное, в настоящее время является актуальным междисциплинарный подход в лечении COVID-19 с привлечением врачей-стоматологов. Важно отметить, что специфических стоматологических симптомов, которые характеризуют COVID-19, пока не обнаружено, но в клинической практике увеличилась частота жалоб среди пациентов, которые имеют в анамнезе коронавирусную инфекцию, на изменение цвета, жжение и болезненность слизистой оболочки полости рта.

Согласно литературным данным, дисбиоз полости рта, который вызван приемом системных антибактериальных препаратов для лечения общей патологии, провоцирует развитие хронической грибковой инфекции, другими словами, кандидоз [2]. Отягощающим фактором в данной ситуации является снижение иммунитета. Кандидоз полости рта имеет различные клинические проявления и довольно часто диагностируется врачами различных специальностей, а именно: стоматологами, терапевтами и хирургами.

Кандидоз – это хроническая антропонозная оппортунистическая грибковая инфекция, возникает, как правило, у людей со сниженным иммунитетом, отличается полиморфизмом проявлений – от бессимптомного кандидоносительства до генерализованных форм. Возбудители – условно-патогенные дрожжеподобные грибы рода *Candida* семейства *Cryptococcaceae*.

Ранее не были исследованы процент встречаемости кандидоза полости рта и особенности его течения среди пациентов, которые перенесли коронавирусную инфекцию. Если учитывать этиологию и патогенез этого заболевания, то наиболее важными аспектами в исследовании будут являться: изучение сроков возникновения заболевания, тяжести течения, предполагаемой взаимосвязи тяжести перенесенной коронавирусной инфекции и кандидоза слизистой оболочки рта, влияния гормональной и антибактериальной терапии на биологическую систему полости рта, частоту встречаемости различных клинических форм кандидозного стоматита.

Для того чтобы лучше разобраться во влиянии коронавирусной инфекции на слизистую оболочку полости рта, в своем исследовании мы использовали ротовую жидкость, а именно нас интересовали биологические маркеры [3]. На лабораторном этапе определялись следующие показатели:

- уровень sIgA;
- уровень активности эластазы;
- уровень БАПНА-амидазной активности.

Для детального изучения следует рассмотреть все эти маркеры подробнее.

Специфическими факторами местной защиты, которые направляются против конкретного агента, являются иммуноглобулины. Наибольшее количество в полости

рта имеется IgA, который состоит из двух мономеров и секреторного компонента (SC), являющегося гликопротеином. Биологическая функция SC – компенсировать устойчивость к протеолизу.

Молекула IgA синтезируется как мономер из плазмочита в виде димера, в котором субъединицы связаны J-цепью.

IgA проникает в зубную бляшку и пелликулу, после чего уменьшается фиксация микроорганизмов на поверхности зуба и повышается скорость их фагоцитоза нейтрофилами. Полимерные иммуноглобулины класса А, которые соединяются с помощью J-цепи в одну структуру с секреторным компонентом, представляют собой уникальный пример эволюционной адаптации иммуноглобулинов на слизистых покровах для того, чтобы эффективно функционировать в условиях постоянного воздействия антигенов различной природы.

Имеются данные о том, что молекулы IgA прикрепляются к слизистым покровам с помощью специфического взаимодействия с цистеином, который постоянно присутствует в слези.

Других классов иммуноглобулинов, таких как IgM, IgE, IgG, в полости рта мало, их функция проявляется в случае дефицита IgA.

Система секреторных иммуноглобулинов обеспечивает интенсивный, однако непродолжительный иммунный ответ, не формирует клеток иммунологической памяти. Данная система препятствует контакту антител с плазматическими IgG и IgM, активирует систему комплемента с образованием мембраноатакующего комплекса C5-C9.

Одним из важных составляющих сложного механизма врожденного иммунитета будут являться нейтрофилы, при их активации патогенными или условно-патогенными микроорганизмами секретруется широкий набор противовоспалительных цитокинов, вдобавок к этому в гранулах нейтрофилов содержатся протеолитические ферменты (эластаза).

В последнее время большое количество научных разработок посвящается изучению такого фермента, как эластаза. Тематика данных работ достаточно различна, потому что указанный фермент имеет несколько типов, которые участвуют в разных процессах живых организмов. В организме человека вырабатывается два типа эластазы: панкреатическая (эластаза-1) с оптимумом pH 8,8, которая является абсолютно специфичным ферментом поджелудочной железы, и нейтрофильная – с оптимумом pH 7,4. Она находится в азурофильных цитоплазматических гранулах полиморфноядерных лейкоцитов. На стадии роста гранулоцита происходит синтез нейтрофильной эластазы, а в кровотоке поступают клетки с уже готовыми ферментами. Самое большое количество нейтрофильной эластазы определяется в нейтрофилах. Небольшие концентрации определяются в моноцитах и Т-лимфоцитах [4].

Нейтрофильная эластаза принимает участие в естественной деградации матричных белков – эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Кроме этого, нейтрофильная эластаза расщепляет многие растворимые протеины – иммуноглобулины, факторы коагуляции, компоненты комплемента и многие протеазные ингибиторы.

Достаточно большое значение имеет нейтрофильная эластаза, как регулятор воспаления, причем в различных ситуациях она может выступать и как провоспалительный, и как противовоспалительный агент. Протеолитическая активность нейтрофильной



эластазы известна по отношению ко многим растворимым протеинам, в том числе цитокинам воспаления. Способность нейтрофильной эластазы *in vitro* блокировать 1-й и 3-й рецепторы комплемента снижает миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления и подавляет их адгезивные свойства. Нейтрофильная эластаза занимается расщеплением рецепторов липополисахаридов (ЛПС) CD14, что в свою очередь приводит к уменьшению экспрессии IL-8 и TNF $\alpha$  в ответ на стимуляцию ЛПС. Липополисахариды являются главными компонентами бактериальной стенки грамотрицательных бактерий. Благодаря всему вышеперечисленному, нейтрофильная эластаза снижает воспалительный ответ на внедрение микроорганизмов.

Нейтрофильная эластаза обладает противоположным противовоспалительным эффектом. Это характеризуется ее способностью усиливать воспалительные реакции. Как активный компонент иммунитета выступает фермент, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки. Длительная секреция эластазы в очагах воспаления вызывает серьезные повреждения тканей. Данная протеиназа играет важную роль в развитии разнообразных воспалительных нарушений, которые включают: эмфизему легких, сепсис, артриты, нефриты и некоторые заболевания кожи.

Нейтрофильная эластаза выступает активным компонентом антимикробного иммунитета, представляя собой небольшой катионный пептид, который образует в мембранах бактерий ионные каналы. Подобные вещества в организме человека называются дефензинами.

БАПНА-амидазная (трипсиноподобная) активность является одним из видов протеолитической активности ротовой жидкости, для изучения которой в качестве субстрата используют натрий-бензоил-DL-аргинин-4(р)-нитроанилида гидрохлорида (БАПНА). В стоматологии данный вид активности подробно не исследован. Используется при диагностике различных заболеваний как стоматологического профиля (периодонтиты), так и других отраслей медицины (например, при исследовании ЖКТ) [5].

После детального рассмотрения биологических маркеров ротовой жидкости, исследуемых в данной работе, рассмотрим причины и механизмы возникновения различных повреждений слизистой оболочки полости рта у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию.

Согласно последним исследованиям, у пациентов с COVID-19 в анамнезе все чаще выявляются поражения слизистой оболочки полости рта в виде язв, бляшек, грибковых инфекций, трещин, точечных кровоизлияний. Проблемы могут быть вызваны нарушением кровоснабжения и поступления питательных веществ к тканям зубов и периодонта. Коронавирус взаимодействует с клеточными рецепторами, повреждая эндотелиальные клетки сосудов полости рта. При тяжелом течении COVID-19 наблюдаются гиперкоагуляция и тромбообразование, которые, в свою очередь, приводят к нарушению микроциркуляции. Второй механизм связан с воспалительными реакциями в организме, которые развиваются при инфекции COVID-19 [6]. Бесконтрольное воспаление, сопровождающееся резким возрастанием уровня цитокинов в крови, может привести к повреждению собственных тканей организма иммунными клетками (цитокиновый шторм). Кроме этого, причиной возникновения патологии в полости рта может быть длительный прием медикаментозных препаратов, назначенных для лечения коронавируса.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В первичном исследовании участвовали 110 респондентов. Все пациенты, имеющие в анамнезе COVID-19-инфекцию, заполняли анкеты дистанционно с использованием электронной программы SurveyMonkey.

Согласно анкетированию, была сформирована группа пациентов из 48 человек, которая приняла участие во втором этапе исследования. Были проанализированы возраст пациентов, поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР), прием лекарственных препаратов, сроки заболевания (от начала периода первичных клинических проявлений до окончания лечения), период реабилитации. В исследование были включены пациенты с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции COVID-19 методом ПЦР.

Исследование проводилось на клинической базе кафедры терапевтической стоматологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» и УЗ «Витебский областной стоматологический центр». Была сформирована группа пациентов из 48 человек. Контрольную группу составили 28 человек без COVID-19 в анамнезе. Из исследования исключались пациенты, которые имели тяжелую соматическую патологию, первичные и вторичные иммунодефициты, хроническую патологию полости рта с частыми рецидивами до заболевания COVID-19.

Все пациенты были разделены на группы. Согласно срокам заболевания пациенты распределились на группы: 7 дней – 10 человек (17,8%); 7–14 дней – 15 человек (26,8%); 14–30 дней – 25 человек (44,6%); более 30 дней – 6 человек (10,7%). В зависимости от периода реабилитации были выделены группы: до 1 месяца – 18 человек (32,1%); от 1 до 3 месяцев – 14 человек (25%); от 3 до 6 месяцев – 12 человек (21,4%); более 6 месяцев – 12 человек (21,4%). Для оценки степени выраженности воспалительного процесса в тканях периодонта, состояния гигиены полости рта применялись индексные оценки: PI Silnes-Loe, SBI, PI Pussel, а также использовались результаты замеров глубины периодонтальных карманов и КПУ. Для определения уровня секреторного иммуноглобулина использовали ротовую жидкость, которую забирали натощак. Содержание секреторного иммуноглобулина (sIgA) в ротовой жидкости определяли методом ИФА с набором тест-систем Saliva ELISA kit (Euroimmun, Германия) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Для определения БАПНА-амидазной активности использовали бензоил-аргинин-*p*-нитроанилид (SigmaAldrich, USA), активность эластазы определяли модифицированной методикой Бэйли Дж. Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием аналитического пакета Statistica (Version 10-Index, StatSoft Inc, США) и Excel.

Забор слюны производился в стеклянные стерильные пробирки. Биологический материал хранился в морозильной камере до постановки реакций. Каждому пациенту присваивался номер, что было необходимо для удобства подсчетов.

Кроме всех вышеуказанных показателей все пациенты были обследованы на предмет выявления кандидоза слизистой рта и бессимптомного кандидоносительства, других патологических изменений на СОПР (герпес). С этой целью проводился сбор жалоб, анамнеза, осмотр полости рта с занесением данных в карту обследования пациента с заболеваниями слизистой оболочки рта. После чего в бактериологической лаборатории Витебского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья осуществлялось микробиологическое исследование высеваемой флоры.





Материал для лабораторных исследований брали утром натощак до чистки зубов и полоскания полости рта. Забор содержимого проводился стерильным зонд-тампоном с вязкозным наконечником (Ningdo Greetmed MI Co, China) и помещался на зонде в пробирку, не касаясь ее стенок. Пробу в пробирке транспортировали в лабораторию в течение 2 часов с последующим пересевом на среду Сабуро (18 г агара, 1 л дистиллированной воды, 10 г пептона, 40 г глюкозы). Далее проводили инкубацию культур в термостате в течение 72 часов при  $t$  250 °С.

Окончательную оценку количества выросших колоний проводили через 5 суток полуколичественным методом: результат менее  $10^3$  КОЕ/мл трактовался как косвенный признак кандидоносительства, более  $10^3$  КОЕ/мл – признак кандидоза.

Диагноз «кандидоз полости рта» ставился на основании наличия жалоб со стороны полости рта у пациентов с соответствующей клинической картиной, данных бактериологического исследования (количество грибов рода *Candida* более  $10^3$  КОЕ в мл смыва с тампона).

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с данными анкетирования у 110 респондентов основными жалобами были: потеря обоняния и вкуса – 63 (57,3 %) человека, воспаление десен (кровоточивость, гиперемия, отечность) – 37 (33,6 %) человек, чувство сухости и жжения в полости рта – 45 (40,9 %) человек, наличие герпетических высыпаний на губах и СОПР – 12 (10,9 %) человек, трещины, язвы губ и языка – 21 (19,1%) человек.

Согласно второму этапу исследования, в котором приняли участие 48 пациентов с COVID-19, средний возраст пациентов составил  $43,7 \pm 8,5$  (M $\pm$  $\sigma$ ). Были сформированы группы пациентов в зависимости от сроков заболевания: 1-я группа – 7 дней, 10 (20,8%) человек; 2-я группа – 8–14 дней, 9 (18,8%) человек; 3-я группа – 15–30 дней, 25 (52,1%) человек; 3-я группа – более 30 дней, 4 человека (8,3%). В зависимости от периода реабилитации были выделены: 1-я группа – до 1 месяца, 18 (37,5%) человек; 2-я группа – от 1 до 3 месяцев, 12 (25%) человек; 3-я группа – от 3 до 6 месяцев, 7 (14,6%) человек; 4-я группа – более 6 месяцев, 11 (22,9%) человек. Проявления на СОПР были обнаружены у 26 человек, что составило 54,2%, из них 12 (46,15 %) человек прошли курс антибактериальной терапии.

У пациентов с COVID-19 отмечаются более низкие показатели уровня гигиены ротовой полости (индекс PI Silnes-Loe), высокие показатели, характеризующие состояние тканей периодонта (SBI, PI Pussel, глубина периодонтального кармана) и интенсивности кариеса (КПУ), чем в контрольной группе (табл. 1).

В ходе исследования у пациентов после COVID-19 были диагностированы поражения слизистой оболочки полости рта: потеря вкуса, воспаление десен, чувство сухости и жжения в полости рта, наличие герпетических высыпаний на губах и СОПР, трещины, язвы губ и языка.

Количество секреторного иммуноглобулина (sIgA) в ротовой жидкости у пациентов с COVID-19 ( $n=48$ ) составило 592,67; 254,23–944,39 мкг/мл (Me; LQ–UQ), что статистически значимо выше, чем в контрольной группе ( $n=28$ ) – 326,94; 175,72–551,76 мкг/мл ( $p<0,05$ ).

Для выявления взаимосвязи между уровнем sIgA в ротовой жидкости со сроками заболевания и реабилитации был проведен сравнительный анализ. Было выявлено, что при длительной персистенции вируса в организме увеличивается уровень sIgA

Таблица 1

Значение стоматологических индексов у пациентов, перенесших COVID-19

Table 1

The importance of dental indices in patients who have had COVID-19

Индекс	Контрольная группа	Пациенты	p
PI Silnes-Loe	0,61; 0,55–0,66	1,8; 1,62–1,93	<0,001
SBI	0,37; 0,32–0,52	1,67; 1,44–1,78	<0,001
PI Pussel	0,13; 0–0,21	1,81; 1,5–2,3	<0,001
Глубина периодонтального кармана, мм	1,45; 0,73–1,75	2,7; 2,55–2,93	<0,001
КПУ	13; 8–18	19,8; 14,6–21,9	<0,001

в ротовой жидкости, в таком случае после окончания лечения уровень иммуноглобулина остается высоким, однако более продолжительный срок реабилитации приводит к снижению показателя до контрольных цифр.

При анализе уровня *slgA* в динамике было установлено, что статистически значимое снижение показателей происходит в диапазоне от 3 до 6 месяцев ( $p_{2-4}=0,006$ ;  $p_{3-4}=0,028$ ) и более 6 месяцев ( $p_{2-5}=0,004$ ;  $p_{3-5}=0,032$ ), значения, полученные от пациентов в этот период, не отличались от показателей контрольной группы ( $p_{1-4}>0,05$ ;  $p_{1-5}>0,05$ ). В период до 1 месяца ( $p_{1-2}=0,016$ ), а также от 1 до 3 месяцев ( $p_{1-3}=0,013$ ) уровень *slgA* сохранялся на статистически значимо высоком уровне в сравнении с контрольной группой (табл. 2).

В зависимости от сроков заболевания у пациентов с COVID-19 наблюдалось статистически значимое повышение показателей секреторного IgA через 7 дней ( $p_{1-2}=0,043$ ;  $p_{1-3}=0,038$ ;  $p_{1-4}=0,004$ ) и повышалось до 30-го дня от начала лечения ( $p_{2-3}>0,05$ ;  $p_{2-4}=0,019$ ;  $p_{3-4}>0,05$ ) (табл. 3).

Повышение уровня *slgA* в ротовой жидкости может быть обусловлено проявлением цитокинового шторма. Активная репликация и высвобождение вируса запускают каскад реакций в организме, что приводит к развитию воспаления. Механизм процесса воспаления усиливается большим количеством провоспалительных цитокинов, например, таких как ИЛ-6, ИЛ-1, хемокины (ИЛ-8) и др. ИЛ-6 оказывает плейотропное действие на приобретенный иммунитет, стимулируя продукцию антител В-клетками, в том числе *slgA*. В норме воспаление регулируется противовоспалительными цитокинами, нарушение регуляторного баланса приводит к значительному разрушению собственных тканей.

Уровень активности нейтрофильной эластазы в ротовой жидкости был статистически значимо ниже у пациентов с COVID-19 ( $9,1 \times 10^{-5}$ ;  $0,7 \times 10^{-5}$ – $42,3 \times 10^{-5}$  пкат, Ме,

Таблица 2

Динамика уровня *slgA* в ротовой жидкости у пациентов в зависимости от периода реабилитации

Table 2

Dynamics of *slgA* levels in oral fluid in patients depending on the rehabilitation period

Группы сравнения	Мкг/мл, Ме; LQ–UQ	p
1. Контрольная (n=28)	326,94; 175,72–551,76	$p_{1-2}=0,016$ ; $p_{1-3}=0,013$ $p_{1-4}>0,05$ ; $p_{1-5}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$ ; $p_{2-4}=0,006$ $p_{2-5}=0,004$ ; $p_{3-4}=0,028$ $p_{3-5}=0,032$ ; $p_{4-5}>0,05$
2. До 1 месяца (n=18)	849 (497,6–1403,9)	
3. От 1 до 3 месяцев (n=12)	851,9 (468,8–1037,3)	
4. От 3 до 6 месяцев (n=7)	328 (143,8–428,9)	
5. Более 6 месяцев (n=11)	230 (193,6–372,6)	

**Таблица 3**  
**Динамика уровня sIgA в ротовой жидкости у пациентов в зависимости от сроков заболевания**  
**Table 3**

**Dynamics of sIgA levels in oral fluid in patients depending on the duration of the disease**

Группы сравнения	Мкг/мл, Ме; LQ–UQ	p
1. 7 дней (n=10)	238,16; 193,6–428,9	p <sub>1-2</sub> =0,043; p <sub>1-3</sub> =0,038 p <sub>1-4</sub> =0,004; p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,019; p <sub>3-4</sub> >0,05
2. 14 дней (n=9)	635,27; 421,5–746,2	
3. 14–30 дней (n=25)	828,2; 266,47–1206,5	
4. Более 30 дней (n=4)	1476,8; 865–2156,1	

LQ–UQ), чем таковой в контрольной группе –  $90 \times 10^{-5}$ ;  $20 \times 10^{-5}$ – $13 \times 10^{-5}$  пкат ( $p < 0,001$ ). При изучении данного показателя в зависимости от сроков заболевания и периода реабилитации статистически значимых изменений у пациентов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При анализе показателя БАПНА-амидазной активности в динамике установлено, что БАПНА-амидазная активность статистически значимо возрастает у пациентов, сроки заболевания которых составили 30 дней и более ( $p_{1-4}=0,024$ ;  $p_{2-4}=0,028$ ) (табл. 4).

Проявления на СОПР были обнаружены у 26 человек (из 48), что составило 54,2%. Установлено, что поражения СОПР наблюдались при значениях sIgA >886,8 мкг/мл со специфичностью 94,74% и чувствительностью 47,62%.

Анализ данных позволил установить, что частота встречаемости поражений СОПР была больше у пациентов, сроки заболевания которых превышали 30 дней и на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19) (табл. 5).

При сборе жалоб и обследовании ротовой полости характерные для кандидоза симптомы и клинические проявления различной степени тяжести были обнаружены у 24 (45,3%) пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией. У 16 (30,2%) пациентов диагноз «кандидоз слизистой оболочки рта» был верифицирован с помощью микробиологического метода. В остальных 8 случаях пациенты отмечали

**Таблица 4**  
**Уровень БАПНА-амидазной активности в зависимости от сроков заболевания**  
**Table 4**

**Level of BAPNA-hydrolyzing activity depending on the duration of the disease**

Группы сравнения	Мкг/мл, Ме; LQ–UQ	p
1. 7 дней (n=10)	1,64; 1,36–3,09	p <sub>1-2</sub> >0,05; p <sub>1-3</sub> >0,05 p <sub>1-4</sub> =0,024; p <sub>2-3</sub> >0,05 p <sub>2-4</sub> =0,028; p <sub>3-4</sub> >0,05
2. 8–14 дней (n=8)	2,65; 1,42–3,48	
3. 15–30 дней (n=10)	3,02; 1,85–4,32	
4. Более 30 дней (n=4)	5,78; 4,41–8,93	

**Таблица 5**  
**Взаимосвязь COVID-19-инфекции с частотой встречаемости поражений слизистой оболочки полости рта**  
**Table 5**

**The relationship between COVID-19 infection and the incidence of lesions of the oral mucosa**

Сроки заболевания	СОПР, %	p	Период реабилитации	СОПР, %	p
7 дней (n=10)	20	p <sub>1-2</sub> =0,08	До 1 месяца (n=18)	61	p <sub>1-2</sub> <0,001
8–14 дней (n=8)	55,6	p <sub>1-3</sub> =0,005	От 1 до 3 месяцев (n=12)	50	p <sub>1-3</sub> <0,001
15–30 дней (n=10)	56	p <sub>1-4</sub> =0,02	От 3 до 6 месяцев (n=7)	42	p <sub>1-4</sub> <0,001
>30 дней (n=4)	100	p <sub>2-3</sub> =0,16	>6 месяцев (n=11)	45	p <sub>2-3</sub> =0,5

жалобы в анамнезе, что позволило нам предположить появление эпизодов кандидоза на слизистой рта во время коронавирусной инфекции.

При анализе связи тяжести коронавирусной инфекции с заболеваниями слизистой рта установлено, что при легком течении коронавирусной инфекции не выявлено ни одного случая появления кандидоза слизистой оболочки рта. При коронавирусной инфекции средней и тяжелой степени тяжести у пациентов отмечалось появление кандидозной инфекции полости рта.

## ■ ВЫВОДЫ

1. Уровень гигиены полости рта у пациентов, перенесших COVID-19, значительно снижен.
2. Пациенты с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной инфекцией COVID-19 имели достоверно более высокие показатели sIgA в ротовой жидкости, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Наибольшие значения sIgA наблюдались у пациентов, сроки заболевания которых превысили 30 дней, а период реабилитации был менее 3 месяцев.
3. Установлено, что статистически значимое снижение уровня sIgA происходит в период реабилитации от 3 до 6 месяцев ( $p = 0,006$ ), то есть к 3-му месяцу после заболевания отмечается нормализация показателей sIgA в ротовой жидкости по отношению к контрольной группе ( $p > 0,05$ ).
4. У пациентов после COVID-19 происходит статистически значимое повышение уровня БАПНА-амидазной активности в ротовой жидкости, в то же время снижается уровень активности нейтрофильной эластазы примерно в 10 раз ( $p < 0,001$ ).
5. Поражения слизистой оболочки полости рта чаще встречались у пациентов на ранних сроках реабилитации (до 1 месяца после COVID-19), а также у пациентов, сроки заболевания которых превышали 30 дней, при этом в обоих случаях наблюдался высокий уровень sIgA в ротовой жидкости. Встречаемость кандидоза ротовой полости у пациентов, перенесших COVID-19, достоверно выше, чем у здоровых лиц.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kashkina T., Grechiha A. (2021) Analiz nespecificeskogo immuniteta rotovoj polosti u pacientov posle COVID-19 [Analysis of nonspecific immunity of the oral cavity in patients after COVID-19]. *Studencheskaya medicinskaya nauka XXI veka. VI Forum mlodezhnyh nauchnyh obshchestv: materialy XXI mezhdunar. nauch.-prakt. kon. studentov i molodyh uchenyh i VI Foruma mlodezh. nauch. obshchestv* (Vitebsk, 27–28 okt. 2021 g.), pp. 709–713. (in Russian)
2. Kashkina T., Dorofeenko E. (2021) Vliyaniye infekcii COVID-19 na slizistuyu obolochku polosti rta [Effect of COVID-19 infection on the oral mucosa]. *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoj mediciny: Sbornik nauchnyh statej XIII Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem studentov i molodyh uchenyh (Gomel', 6–7 maya 2021 goda)*, vol. 7, pp. 29–30. (in Russian)
3. Pozharitskaya A., Sakharuk N., Kashkina T. (2021) Kandidoz polosti rta u pacientov, perenessih koronavirusnyuyu infekciju [Oral candidiasis in patients who have had coronavirus infection]. *Stomatologiya. Estetika. Innovacii*, vol. 5, pp. 30–37. (in Russian)
4. Kabanova A., Okulich V., Goncharova A. et al. (2014) Elastaznaya aktivnost' rotovoj zhidkosti pacientov s gnojno-vospalitel'nymi processami chelyustno-licevoj oblasti [Elastase activity of oral fluid of patients with purulent-inflammatory processes in the maxillofacial area]. *Izvestiya vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki*, vol. 2, pp. 68–75. (in Russian)
5. Kolchanova N., Okulich V., Denisenko A. (2015) Uroven' beta-1-defenzina, BAPNA-amidaznoj i elastaznoj aktivnosti rotovoj zhidkosti u pacientov s hronicheskim periodontitom [Levels of beta-1-defensin, BAPNA- hydrolyzing and elastase activity of oral fluid in patients with chronic periodontitis]. *Vestn. VGMU*, vol. 15, no 2, pp. 105–112. (in Russian)
6. Varadhachary Atul, Chatterjee Dev, Garza Javier, et al. (2021) Salivary anti-SARS-CoV-2 IgA as an accessible biomarker of mucosal immunity against COVID-19. *MedRxiv pre-print*, pp. 1–26, doi: 10.1101/2020.08.07.20170258