

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Вавилова Т.П., Островский Ю.А., Курбанова З.Т., Островская Ю.А.

СЛЮНА КАК НОВЫЙ АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЪЕКТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ D-ДИМЕРА

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ, 127473, Москва, Россия

Исследовано количество D-димера в смешанной слюне здоровых лиц и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Установлено, что уровень D-димера в слюне увеличивается с возрастом не зависимо от патологии. Самые высокие значения обнаружены у пациентов с эрозивным гастритом.

Ключевые слова: D-димер; слюна; сопутствующие заболевания.

Для цитирования: Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Вавилова Т.П., Островский Ю.А., Курбанова З.Т., Островская Ю.А. Слюна как новый аналитический объект для определения уровня D-димера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (7): 407-410. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-407-410>

Yanushevich O.O., Dukhovskaya N.E., Vavilova T.P., Ostrovskiy Y.A., Kurbanova Z.T., Ostrovskaya Yu.A.

SALIVA AS NEW ANALYTICAL OBJECT FOR D-DIMER LEVEL DETERMINATION

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127473, Russia

The amount of D-dimer in the mixed saliva of healthy individuals and patients with comorbidities has been investigated. It has been established that the level of D-dimer in saliva increases with age regardless of pathology. The highest values were found in patients with erosive gastritis.

Key words: D-dimer; saliva; comorbidities.

For citation: Yanushevich O.O., Dukhovskaya N.E., Vavilova T.P., Ostrovskiy Y.A., Kurbanova Z.T., Ostrovskaya Yu.A. Saliva as new analytical object for D-dimer level determination. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (7): 407-410 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-407-410>

For correspondence: *Dukhovskaya N.E.*, Ph.D. Sci. Med., Associate Professor at the Department propaedeutics of dental diseases; e-mail: ndukhovskay@mail.ru

Information about authors:

Yanushevich O.O., <https://orcid.org/0000-0002-4293-8465>;
Dukhovskaya N.E., <https://orcid.org/0000-0003-0533-7051>;
Vavilova T.P., <https://orcid.org/0000-0002-4255-8825>;
Ostrovskiy Y.A., <https://orcid.org/0000-0002-0096-3988>;
Kurbanova Z.T., <https://orcid.org/0000-0002-6959-8528>;
Ostrovskaya Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-4710-9172>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 16.03.2021
Accepted 22.04.2021

Введение. В настоящее время ведется поиск технологий, способствующих расширению объектов биохимического анализа. В диагностических целях в качестве биологического образца все шире используется смешанная слюна, обладающая преимуществом перед венепункцией простотой и безболезненностью получения, информативностью. Кроме того, существует гематосаливарный барьер, который не пропускает высокомолекулярные соединения, но не ограничивает проницаемость для избранных веществ, например, наркотиков.

D-димер – это крупный фрагмент, высвобождающийся при распаде фибринового сгустка в процессе фибринолиза [1]. Он стимулирует клетки моноцитарно-макрофагальной линии к секреции интерлейкина-1. Повышенные количества D-димера в плазме крови являются прямым признаком активации фибриноли-

тической системы и косвенным показателем образования тромба в организме, поскольку воспалительный процесс сопровождается образованием фибриновой пленки на поврежденном участке [2]. Поэтому, считается, что определение D-димера в плазме крови является простым, быстрым и точным диагностическим инструментом, позволяющим врачам-клиницистам оценивать фибринолитическую способность организма без применения дорогостоящего оборудования для визуализации [3, 4]. Получение слюны не является затратным и болезненным мероприятием, что особенно важно для геронтологических и педиатрических пациентов, и также не требует привлечения специалиста для сбора образца. В связи с вышеизложенным, методика сбора и обработки слюны является экономически целесообразной для проведения исследований.

Для корреспонденции: *Духовская Наталья Евгеньевна*, канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики стоматологических заболеваний; e-mail: ndukhovskay@mail.ru

Показано, что в полости рта источником фибрина могут являться малые слюнные железы и десневая жидкость [5,6]. Установлено, что последняя обладает фибринолитической активностью, так как в ней содержатся фибринолизин (плазмин), его профермент – плазминоген и активатор плазминогена [6]. M.S. Lanz и соавт. [7] выявили, что фибринолитическими свойствами в полости рта обладают *Porphyromonas gingivalis*, которые наиболее активны при воспалении пародонта. X. Zhang и соавт. [8] определили, что уровень D-димера в слюне человека превышает таковую в плазме крови в два раза. В связи с этим, вызывает интерес изучение количества D-димера в слюне с целью получения положительного предиктивного значения для диагностики системных и локальных заболеваний.

Цель: исследовать содержание D-димера в смешанной слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями

Материал и методы. Сбор смешанной слюны осуществляли натошак, в утренние часы с 9.00 до 10.00, без стимуляции путем сплевывания в пластиковую мерную пробирку в течение 5 минут. Накануне, перед сбором слюны всем пациентам рекомендовалось не употреблять алкогольные напитки, и непосредственно перед ее забором не курить и не принимать лекарственные препараты. В образцах слюны определяли количество слюны и рассчитывали скорость слюноотделения в мл/мин, а также измеряли рН слюны портативным потенциометром «Наппа» («Nanna Instruments», Германия). Перед определением слюну тщательно перемешивали путем встряхивания на шейкере и методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли количество D-димера в нг/мл. Для определения D-димера использовали стандартный набор реактивов «Вектор Бест» (Россия). При оценке количества D-димера в слюне учитывался пол обследуемых, возраст, сопутствующие заболевания, состояние тканей ротовой полости, количество выделенной слюны и рН слюны, которые отражают состояние слюнных желез и наличие воспалительных процессов в ротовой полости.

Всего были обследованы 60 пациентов (26 мужчин и 34 женщины) с сопутствующими заболеваниями в возрасте от 21 до 90 лет (средний возраст 55,6±2,23 года) и 15 волонтеров без системной патологии и с санированной полостью рта. Всем пациентам выдавалась памятка о проводимом исследовании и было подписано информированное согласие. Обследованные пациенты проходили лечение в амбулаторных или стационарных условиях по основному заболеванию. Диагноз устанавливался лечащим врачом общего профиля на основании визуального и инструментального обследования. Все пациенты в зависимости от состояния органов и тканей были разделены на 5 групп: с заболеванием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС), с психотическими расстройствами (ПР), с патологией бронхолегочной системы (БЛС) и здоровые волонтеры (контрольная группа). Содержание D-димера в слюне было изучено не только по общесистемным заболева-

ниям, но и их нозологиям: гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС); параноидная шизофрения непрерывного типа течения (ПШНТ), параноидная шизофрения приступообразного типа течения (ПШПТ); атрофический гастрит (АГ), хронический гастрит (ХГ), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), эрозивный гастрит (ЭГ), катаральный колит (КК); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), саркоидоз. Распределение числа обследованных представлено в табл. 1.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента и метода корреляционного анализа по Спирмену. Достоверными считались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования выявили значительную вариабельность количества D-димера в слюне у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и эти колебания составили от 3,27 до 6161 нг/мл. В смешанной слюне здоровых волонтеров содержание D-димера в слюне не определялось.

На рис. 1 представлена гистограмма частоты распределения 60 значений количества D-димера в слюне пациентов с сопутствующими заболеваниями. На столбиках слева выявляется отрицательная асимметрия в диапазоне уровня до 1000 нг/мл и значительный провал от значений 2500 нг/мл, прерывающийся единичными показателями на уровне 3500 и 6000 нг/мл.

Статистические расчеты показали, что количество D-димера в слюне выше у лиц женского пола. При этом у женщин выявлялись самые минимальные и максимальные значения исследуемого показателя (табл. 2).

Изучение количества D-димера в слюне пациентов в зависимости от сопутствующей патологии показало, что наибольшие его значения выявлялись в группе пациентов с патологией ЖКТ, а самые низкие у пациентов с ПР по отношению к данным пациентов с другими сопутствующими заболеваниями. У паци-

Таблица 1
Распределение числа обследованных с сопутствующими заболеваниями

Группы/нозологии	n
ЖКТ	28
АГ	5
ХГ	6
ГПОД	5
ЭГ	7
КК	5
ССС	15
ИБС	7
ГБ	8
ПР	8
ПШНТ	4
ПШПТ	4
БЛС	9
ХОБЛ	5
Саркоидоз	4
Контрольная группа	15

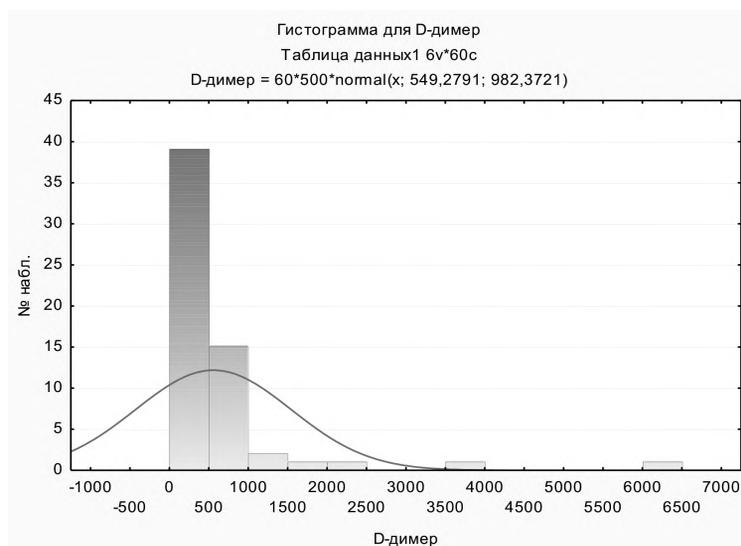


Рис. 1. Графическое изображение частотного распределения по интервалам количества D-димера в слюне.

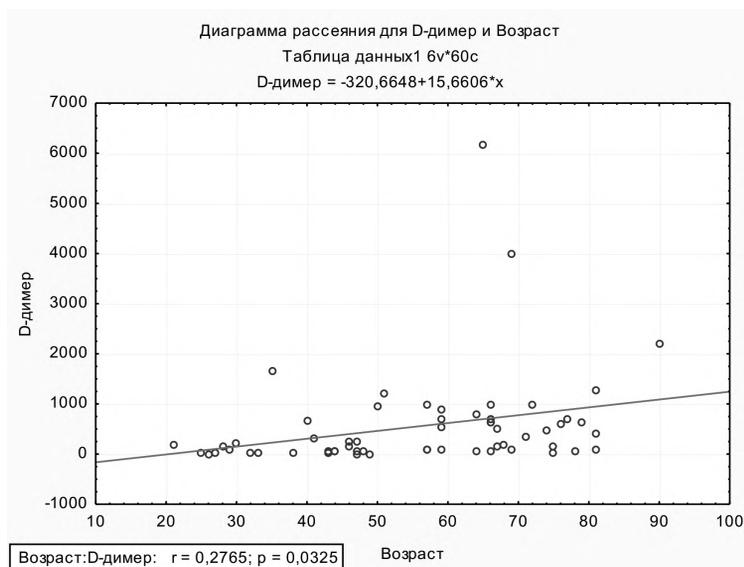


Рис. 2. График корреляционного анализа зависимости количества D-димера в слюне от возраста пациентов.

Таблица 2

Описательная статистика количества D-димера (нг/мл) в слюне пациентов с сопутствующей патологией

Показатели		n	M	min	max	m
Пол	Женщины	34	629	3,27	6161	211
	Мужчины	26	444	17,1	2211	101
	ЖКТ	28	881	4,29	6161	253
Сопутствующие заболевания	ССС	15	306	50,5	983	73,9
	ПР	8	159	3,27	965	116
	БЛС	9	270	6,91	682	94,5

ентов с заболеваниями ССС и БЛС значения уровня D-димера в слюне были практически одинаковыми.

Был проведен корреляционный анализ между уровнем D-димера в слюне, клиническими параметрами, скоростью слюноотделения, pH слюны, сопутствующими заболеваниями и полом пациентов. Результаты показали достоверную ($p < 0,05$) прямую

положительную взаимосвязь увеличения количества D-димера в слюне в зависимости от возраста (рис. 2). Самые низкие значения D-димера в слюне определялись у пациентов в возрасте от 20 до 30 лет, а самые высокие – у пациентов от 70 до 90 лет.

Наши исследования показали, что максимальное количество D-димера в слюне определялось у паци-

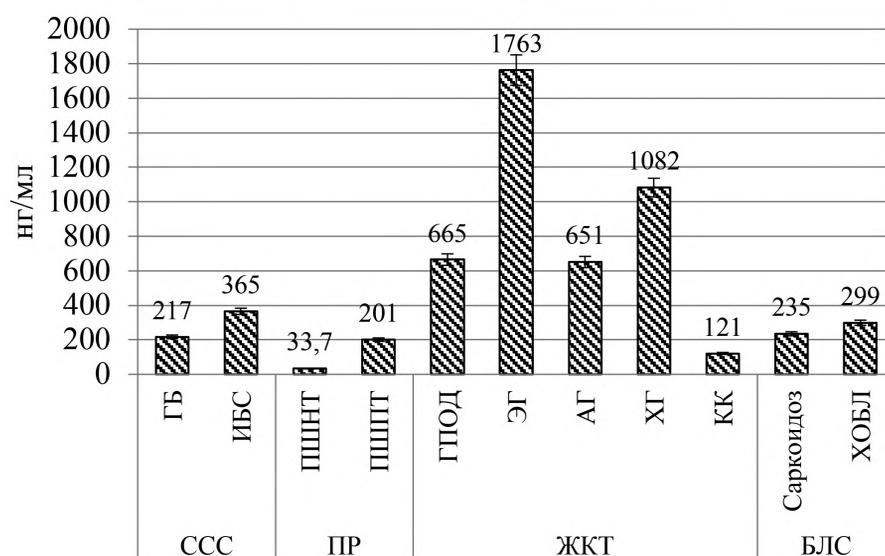


Рис. 3. Количество D-димера в слюне в зависимости от нозологии сопутствующего заболевания.

ентов с заболеваниями ЖКТ. Распределение в зависимости от нозологии заболевания ЖКТ показало, что наибольшее количество D-димера в слюне определялось у пациентов с эрозивным гастритом (1763 ± 234 нг/мл), средние значения при атрофическом гастрите ($651 \pm 72,0$ нг/мл) и ГПОД ($665 \pm 82,3$ нг/мл), а самое низкое содержание D-димера в слюне выявлялось при катаральном колите ($121 \pm 32,1$ нг/мл) (рис. 3).

Исследование количества D-димера в слюне у пациентов с нозологиями ССС показало, что эти значения значительно меньше, чем у пациентов с заболеваниями ЖКТ. У пациентов с ИБС количество D-димера в слюне было выше, чем при ГБ.

Очень важно определять количество D-димера не только при заболевании ССС и тромбообразовании, но и заболеваниях легких, которые в последнее время определяют в плазме крови пациентов с COVID-19. Однако, при определении D-димера в слюне у пациентов с легочной патологией не было выявлено существенных отличий между саркоидозом и ХОБЛ. При психотическом расстройстве непрерывного течения ($33,7 \pm 5,67$ нг/мл) количество D-димера в слюне было самым низким среди всех изученных нозологических форм.

Заключение. У здоровых людей количество D-димера в слюне не определяется, и выявляется у пациентов с соматическими заболеваниями. Установлено, что уровень D-димера в слюне увеличивается с возрастом и не зависит от вида патологии. Наибольшие значения D-димера в слюне были получены у пациентов с эрозивным гастритом, что является существенным диагностическим критерием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1-2, 4-9 см. REFERENCES)

3. Дибиров М.Д., Вавилова Т.П., Минаев А.В. Исследование биохимических показателей в биоптатах стенок вен нижних конечностей при варикозной болезни. *Флебология*. 2019; 13(2): 141-5.

REFERENCES

1. Bizzarro S., Nicu E.A., van der Velden U., Laine M.L., Loos B.G. Association of serum immunoglobulin G (IgG) levels against two periodontal pathogens and prothrombotic state: a clinical pilot study. *Thromb*. 2010; 8:16.
2. Shorr A.F., Thomas S.J., Alkins S.A., Fitzpatrick T.M., Ling G.S. D-Dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest*. 2002; 121:1262-8.
3. Dibirov M.D., Vavilova T.P., Minaev A.V. Biochemical Examination of Varicose Veins Wall Specimens in Patients with Chronic Venous Disease. *Flebologiya*. 2019;13(2):141-5. (in Russian)
4. Ibañez C., Perdomo J., Calvo A., Ferrando C., Reverter C.J., Tassies D., Blasi A. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *Thromb. Thrombolysis*. 2020; 15:1-5.
5. Zeher M., Szegedi G., Csiki Z., Cseh A., Adany R. Fibrinolysis-Resistant Fibrin Deposits in Minor Labial Salivary Glands of Patients with Sjögren's Syndrome. *Immunopathology*. 1994; 71(2):149-55.
6. Toyman U., Tüter G., Kurtiş B., Kıvrak E., Bozkurt Ş., Yücel A.A., Serdar M. Evaluation of gingival crevicular fluid levels of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 2, matrix metalloproteinase-3 and interleukin 1-β in patients with different periodontal diseases. *Periodontal Res*. 2015; 50(1):44-51.
7. Lantz M.S., Allen R.D., Bounelis P., Switalski L.M., Hook M. *Bacteroides gingivalis* and *Bacteroides intermedius* recognize different sites on human fibrinogen. *Bacteriol*. 1990; 172:716-26.
8. Zhang X., Wan Y., Cooper-White J., Dimeski G., Atherton J., Punyadeera C. Quantification of D-dimer levels in human saliva. *Bioanalysis*. 2013; 5(18):2249-56.

Поступила 16.03.21

Принята к печати 22.04.21