

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНА СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.31-002.2-039.35:616.98:578.834.1-06::616-078
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.1>

Н.О. Гевкалюк,

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри дитячої стоматології,
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
вул. Олени Теліги, 7, м. Тернопіль, Україна, індекс 46001,
gevkaluyuk@tdmu.edu.ua

Т.В. Пальчевський,

аспірант кафедри дитячої стоматології,
Тернопільський національний медичний університет,
вул. Олени Теліги, 7, м. Тернопіль, Україна, індекс 46001,
palchevskiy_t@tdmu.edu.ua

ВИКОРИСТАННЯ МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ДЛЯ СТРАТИФІКАЦІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Сучасні дослідження розглядають гематологічні порушення як фактори ризику пост-COVID-19 станів. Біомаркери крові можуть бути цінними для оцінки інтенсивності запалення слизової оболонки порожнини рота.

Метою дослідження є оцінка клінічної інформативності NLR для діагностики та стратифікації проявів пост-COVID-19-синдрому на слизовій оболонці порожнини рота порівняно з іншими лабораторними параметрами (сироватковий феритин, цитокін ІЛ-6, С-реактивний білок).

Матеріали та методи. Обстежено 47 пацієнтів із ерозивними ураженнями СОПР, із підтвердженням в анамнезі діагнозом COVID-19 в респіраторних зразках методом ПЛР. Контрольну групу склали 19 пацієнтів без ураження СОПР і без ковідної історії. Для порівняння відмінностей лабораторних маркерів використали панель із чотирьох параметрів – біомаркерів запалення: сироватковий феритин, цитокін ІЛ-6, С-реактивний білок і співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR).

Результати дослідження. Клінічне обстеження, оцінка клініко-анамнестичних даних, використання допоміжних тестів для підтвердження діагнозу в пацієнтів основної групи дозволили виявити профіль ураженої популяції: хворі на рецидивуючий герпетичний стоматит (РГС) склали 29 осіб (61,79%), на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) – 18 осіб (38,30%). Огляд порожнини рота в пацієнтів, хворих на РГС і ХРАС, дозволяв візуалізувати наявність афт, оцінити їх розміри, конфігурацію та локалізацію. Оцінка гематологічних параметрів показала, що рівень сироваткового феритину був значно вищим

у хворих на РГС, при ХРАС суттєвих відмінностей у його рівні не було виявлено. Відмічався підвищений викид цитокіна ІЛ-6, який у хворих на ХРАС в 5 разів перевищував показник здорових осіб. Концентрація С-реактивного білка в хворих на РГС перевищувала аналогічний показник осіб контрольної групи в 6 разів, у хворих на ХРАС – у понад 30 разів. Середнє значення NLR у хворих на ХРАС вдвічі перевищувало показник хворих на РГС.

Висновки. Продемонстровано клінічну інформативність NLR як маркера запалення та індикатор для розпізнавання постковідних станів у прогнозуванні рецидивування запальних захворювань СОПР у пацієнтів із постковідним синдромом.

Ключові слова: пост-COVID-19-синдром; слизова оболонка порожнини рота; рецидивуючий герпетичний стоматит; хронічний рецидивуючий афтозний стоматит; запалення; біомаркери; співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів.

N.O. Gevkaliuk,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor at the Department of Paediatric Dentistry,
Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine,
7 Oleny Teligy street, Ternopil, Ukraine, postal code 46001,
gevkaluyuk@tdmu.edu.ua

T.V. Palchevskiy,

Postgraduate Student at the Department of Pediatric
Dentistry,
Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine,
7 Oleny Teligy street, Ternopil, Ukraine, postal code 46001,
palchevskiy_t@tdmu.edu.ua

USE OF INFLAMMATORY MARKERS FOR STRATIFICATION OF ORAL MUCOSA DISEASES IN PATIENTS IN THE POST-COVID PERIOD

Current studies consider hematologic disorders as risk factors for post-COVID-19 conditions. Blood biomarkers can be valuable in assessing the intensity of oral mucosa inflammation.

The aim of the study is to evaluate the clinical informativeness of NLR for the diagnosis and stratification of post-COVID-19 syndrome manifestations on the oral mucosa compared to other laboratory parameters (serum ferritin, cytokine IL-6, C-reactive protein).

Materials and methods. Forty-seven patients with erosive lesions of the oral mucosa (OME) with a history of confirmed diagnosis of COVID-19 in respiratory samples by PCR were examined. The control group consisted of 19 patients without OME lesions and no COVID history. To compare the differences in laboratory markers, a panel

of four parameters was used – inflammatory biomarkers: serum ferritin, cytokine IL-6, C-reactive protein, and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR).

Results and Discussion. Clinical examination, assessment of clinical and anamnesis data, and the use of additional diagnostic tests to confirm the diagnosis in patients of the main group revealed the profile of the affected population: patients with recurrent herpetic stomatitis (RHS) accounted for 29 patients (61.79%), and patients with chronic recurrent aphthous stomatitis (CRAS) – 18 patients (38.30%). Examination of the oral cavity in patients with RHS and CRAS enabled visualization of the presence of aphthae, assessment of their size, configuration and localization. The assessment of hematologic parameters revealed a significantly higher level of serum ferritin in patients with OGS, while no significant differences in its level were found in patients with CRAS. There was an increased release of the cytokine IL-6, which in patients with CRAS was 5 times higher than in healthy persons. The concentration of C-reactive protein in patients with RHS was 6 times higher than in the control group, and in patients with CRAS it was more than 30 times higher. The average NLR value in patients with CRAS was twice as high as in patients with RHS.

Conclusion. The clinical value of NLR as a marker of inflammation and an indicator for recognizing post-COVID conditions in predicting the recurrence of inflammatory diseases of OME in patients with post-COVID syndrome was demonstrated.

Key words: post-COVID-19 syndrome; oral mucosa; recurrent herpetic stomatitis; chronic recurrent aphthous stomatitis; inflammation; biomarkers; neutrophil to lymphocyte ratio.

Постановка проблеми. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) призвела до глобальної пандемії, що поставило перед медичною та науковою спільнотою виклик для кращого розуміння наслідків вірусу SARS-CoV-2. COVID-19 – це системна інфекція, пов'язана зі значним впливом на кровотворну систему та гемостаз [1]. Сучасні дослідження розглядають гематологічні порушення як фактори ризику пост-COVID-19 станів. Сьогодні відомо, що перебіг COVID-19 асоційований із дисфункцією клітин ендотелію, що, відповідно, призводить до утворення тромбіну та до розвитку гіперкоагуляції крові. Для пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, характерним є мікросудинний тромбоз і розвиток запальної реакції [1]. Запалення є складним і необхідним компонентом відповіді на біологічні, хімічні або фізичні подразники, а клітинні та молекулярні зміни ініціюють і регулюють взаємодію між різними учасниками запального процесу [2]. Завдяки виробленню численних медіаторів запалення вони діють як активні неспецифічні медіатори запалення, починаючи з першої лінії захисту та демонструючи фагоцитарну та апоптотичну дію.

Відомо, що в прозапальній реакції беруть участь ліпопротеїни низької щільності, модифі-

ковані окисленням або глікацією, тоді як ліпопротеїни високої щільності виконують проти-запальні функції. Окислені ліпопротеїни низької щільності можуть посилювати запальну реакцію, стимулюючи реплікацію моноцитарних макрофагів і входження моноцитів і лімфоцитів у вогнище ураження. Тут моноцити та макрофаги виробляють різноманітні цитокіни, хемокіни та інші речовини, які можуть спричинити нейротоксичність через різноманітні запальні сигнальні шляхи, та ще більше підсилити запальний процес [3].

Про неспецифічний запальний процес свідчить кількість нейтрофілів, які є ключовими гравцями в патофізіології судинних розладів, відіграючи важливу роль в запаленні [4]. Нейтрофіли активізуються за кількістю та функціями через симпатичну активацію, тоді як парасимпатична стимуляція модулює функцію та перерозподіл лімфоцитів, що призводить до зниження їх кількості в периферичній крові. Спрацьовує активація симпатичної нервової системи, що призводить до збільшення співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів [5]. Лімфоцити, кількість яких пов'язана з фізіологічним стресом, є важливим регулюючим і захисним механізмом імунної системи [6]. Клітинно-опосередкована запальна відповідь, лімфоцити, нейтрофіли та моноцити все частіше визнаються як такі, що відіграють важливу роль у патогенезі коронавірусної хвороби та пост-COVID-19-станів.

Для оцінки інтенсивності інфекції/запалення та важкості захворювання різного походження одним із специфічних гематологічних параметрів є співвідношенням нейтрофілів і лімфоцитів (NLR), що відображає не тільки діяльність вегетативної нервової системи, але й імунно-запальну відповідь та є простим багатообіцяючим методом оцінки системного запалення [7, 8]. В ряді досліджень показано, що нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення є простим маркером системних запальних реакцій, які можуть передбачити важкість COVID-19 [9, 10]. Декілька досліджень показали, що прогностичним фактором важкості COVID-19 є NLR, вищі значення якого вказують на обтяження захворювання та гірший прогноз [11]. Зазначається, що незалежним предиктором внутрішньо-лікарняної смертності в пацієнтів, хворих на COVID-19, може бути NLR, оцінка якого допоможе виявити людей із високим ризиком зараження COVID-19 [11]. На NLR також можуть впливати фактори ризику, зокрема гіперхолестеринемія, метаболічний синдром, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, ішемічна

хвороба серця, онкологічні захворювання, ін. [2, 3, 12, 13, 14, 15]

NLR може бути більш інформативним, ніж інші загально відомі популярні біомаркери крові, такі як характеристики лейкоцитів чи інтерлейкінів (IL-6, TNF- α), оскільки він відображає обидва імунологічні шляхи. Зв'язок між показниками запалення і судинними захворюваннями та NLR привернув увагу завдяки своїй ролі незалежного прогностичного фактора [16]. Відношення нейтрофілів до лімфоцитів є простим, цінним, відтворюваним, легкодоступним і економічно ефективним параметром імунозапальної відповіді та важкості захворювання. NLR – корисний маркер запалення та імунології, який може допомогти краще зрозуміти роль запалення в патофізіології уражень органів порожнини рота в пацієнтів у постковідний період. Як біомаркер NLR може бути використаний в амбулаторних умовах як метод оцінки запалення в ініціації та розвитку захворювань слизової оболонки порожнини рота [14].

На сьогоднішній день, однак, існує обмежена кількість досліджень, які оцінюють NLR із іншими маркерами, що потребує подальших досліджень. Загалом дані свідчать про те, що більшість досліджених маркерів запалення здатні передбачити прогноз постковідних симптомів у довгостроковій перспективі. Враховуючи сказане вище, ми провели дане дослідження.

Метою дослідження є оцінка клінічної інформативності NLR для діагностики та стратифікації проявів пост-COVID-19-синдрому на слизовій оболонці порожнини рота порівняно з іншими лабораторними параметрами (сироватковий феритин, цитокін IL-6, С-реактивний білок).

Матеріали та методи. Дослідження проводились на базі КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Рівненської міської ради. В ході роботи дотримувались біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (прийнята 59-ою Генеральною асамблеєю, перегляд від жовтня 2008 року), Декларації етичних засад Української Гельсінської спілки з прав людини (2016), Міжнародного кодексу медичної етики та законів України (рішення комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол No 75 від 01 листопада 2023 р.). Пацієнтам, включеним у дослідження, пояснювалась мета дослідження, після чого пацієнти підписували інформовану згоду.

Нами проведено обстеження 47 пацієнтів із ерозивними ураженнями СОПР, в анамнезі яких COVID-19. Діагноз COVID-19 у кожного пацієнта був поставлений шляхом підтвердження SARS-CoV-2 інфекції в респіраторних зразках за допомогою секвенування або в реальному часі методом ПЛР. Контрольну групу склали 19 пацієнтів без ураження СОПР і без ковідної історії. При огляді порожнини ретельно вивчали стан слизової оболонки порожнини рота: визначали ступінь набряку (гідрофільності) та кровоточивості, кількість та характер висипань, наявність схильності елементів до злиття, присутність нальоту на афтах та його колір, локалізацію висипань в порожнині рота.

При афтозних симптомах для зменшення або обмеження рецидивів уражень, як показує ряд досліджень [17, 18], всім пацієнтам рекомендується гематологічний скринінг. Для порівняння відмінностей лабораторних маркерів – диференціації бактеріальних і вірусних інфекцій СОПР у постковідний період ми використали панель із чотирьох параметрів – біомаркерів запалення: сироватковий феритин, цитокін IL-6, С-реактивний білок і співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (NLR).

Загальний аналіз крові проводився з диференційованим підрахунком лейкоцитів на автоматичному гематологічному аналізаторі та мікроскопією препаратів (WBC-Diff). Біохімічний аналіз крові передбачав визначення сироваткового феритину, цитокіну IL-6, С-реактивного білка. Збір крові проводився вранці натщесерце, після 8-14-годинної перерви в прийомі їжі. Маркер запалення NLR використовували як додаткову стратифікацію ризику виникнення та розвитку захворювань слизової порожнини рота в постковідний період. Значення маркера NLR розраховуються шляхом співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів (ANC) до абсолютної кількості лімфоцитів (ALC) [12, 13, 15, 18].

Результати дослідження та їх обговорення. Ретельне клінічне обстеження пацієнтів, оцінка клініко-анамнестичних даних, використання допоміжних тестів для підтвердження діагнозу в пацієнтів основної групи дозволили виявити профіль ураженої популяції. Так, із числа обстежених основної групи хворі на рецидивуючий герпетичний стоматит (РГС) склали 29 осіб (61,79 %), на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) – 18 осіб (38,30 %). Основними скаргами, про які повідомляли пацієнти з афтозними ураженнями, були печіння (63,83 %)

або поколювання (34,04 %) в місцях майбутньої появи елементів ураження. Пацієнти з рецидивуючою формою герпесу вказали на постійність локалізації висипань (65,52 %) та на правильність інтервалів між рецидивами (51,72 %). Одна особа вказала про перманентну форму захворювання.

Збір відомостей про сезонність РГС показав, що захворювання частіше зустрічається в осінньо-зимовий період (79,31 % випадків), що пацієнти пов'язують із переохолодженням, а також після перенесених інфекційних захворювань. Згадані фактори, пов'язані з сезонними змінами реактивності організму, ведуть до послаблення імунологічних реакцій, зниження опірності та захисних сил організму. Пацієнти, хворі на ХРАС, вказали, що провокуючим фактором у виникненні рецидивів були переохолодження (61,11 %), порушення в дієті (55,55 %), стресова ситуація (38,88 %), прийом медикаментів (27,78 %). В період загострення за спеціалізованою медичною допомогою звертаються 44,44 % хворих на ХРАС і лише 24,13 % хворих на РГС, решта хворих обмежуються симптоматичним самолікуванням.

При огляді порожнини рота пацієнтів, хворих на РГС, висипання являли собою 1-3 болючих ерозії округлої форми діаметром 5-10 мм на слизовій оболонці язика, щоки, губи, які, часто зливаючись, утворювали обширні ерозивні поверхні, покриті сірувато-білим або брудно-білим нальотом, при знятті якого оголювалась кровоточива ерозивна поверхня. У 48,28 % обстежених прояви патологічного процесу були лише червоною каймою губ із яскраво вираженою гіперемією, сухістю, наявністю згрупованих міхурців із серозним ексудатом чи кров'янистих кірочок.

Огляд порожнини рота в пацієнтів, хворих на ХРАС, дозволяв візуалізувати наявність одиничних афт (1-2) розміром 2-10 мм, округлої чи овальної форми, які розташовувались на будь-яких ділянках СОПР, найчастіше в ділянці слизової оболонки губ, щік, бічної поверхні язика. Афти покриті сіро-білим або жовтуватим фібринозним нальотом, не схильні до злиття, на відміну від елементів ураження при РГС. Крім того, елементи ураження розташовувались тільки в порожнині рота та не уражали червону кайму губ.

При персистуючій герпетичній інфекції гуморальні фактори противірусного імунітету неефективні, оскільки наявність вірус-нейтралізуючих антитіл у крові не попереджає виникнення рецидивів, що пов'язано з особливостями патогенезу захворювання. Тому основну роль в пригніченні активності внутріклітинних вірусів відіграють

сенсibiliзовані Т-лімфоцити, які виділяють лімфоцитотоксини, паралізуючи поділ клітин і руйнуючи їх. В цей же час продукуються інші цитокіни, а Т-лімфоцити підвищують фагоцитарну активність макрофагів.

Захворювання на COVID-19 та його віддалені наслідки можуть асоціюватися з вираженою запальною реакцією, в тому числі на слизовій оболонці порожнини рота. Виходячи з того, що одним із етіологічних факторів рецидивування як РГС, так і ХРАС є зміна гематологічних параметрів, наші дослідження були спрямовані на вивчення їх зв'язку. Оскільки в сироватці крові малоінформативним тестом є показник заліза в організмі, чверть якого зберігається в вигляді феритину, то його визначення проводили в комплексі досліджень. Відомо, що феритин – це складний глобулярний білок, який утримує залізо в неактивній формі. Визначення сироваткового феритину – це тест, який дає змогу оцінити кількість депонованого заліза в організмі.

Визначений нами середній рівень сироваткового феритину був значно вищим у хворих на РГС, ніж у контрольній групі обстежених, і становив $0,381 \pm 0,002$ мг/л. Разом з тим нами не було виявлено суттєвих відмінностей у середніх рівнях сироваткового феритину як функції стратифікації ХРАС. Даний показник був дещо підвищеним, хоч його значення знаходилось в межах нормативних показників і становило $0,243 \pm 0,001$ мг/л. Попри відсутність специфічних біохімічних змін при ХРАС, гематологічні аномалії, пов'язані з підвищенням рівня сироваткового феритину, дозволяють характеризувати цей стан і поставити діагноз рецидиву афтозного стоматиту [19].

Визначення продукції прозапального інтерлейкіна ІЛ-6 в хворих на РГС і ХРАС показало наявність змін імунного статусу в пацієнтів із постковідним синдромом. Нами встановлено, що загострення хронічного запалення слизової оболонки порожнини рота при РГС і ХРАС супроводжувалось підвищеним викидом інтерлейкіна прозапальної ланки – цитокіна ІЛ-6. Проте, якщо концентрація ІЛ- у хворих на РГС становила $(18,11 \pm 1,14)$ пг/мл, то аналогічний показник в осіб, хворих на ХРАС перевищував його значення в понад 5 разів і становив $(93,31 \pm 5,11)$ пг/мл. Визначення продукції прозапального інтерлейкіна ІЛ-6 в хворих із постковідним синдромом показало наявність змін імунного статусу в пацієнтів із захворюваннями на РГС і ХРАС.

Коли імунна система виробляє надмірну кількість імунних клітин, які виділяють білки-

месенджери, відомі як цитокини, це може призвести розвитку запалення при різних вірусних та бактеріальних інфекціях, включаючи й РГС і ХРАС. Отже, білок ІЛ-6 є важливим маркером «цитокінового шторму», зокрема в постковідний період, впливаючи на організм в цілому та підвищуючи ризик виникнення та розвиток хронічних запальних процесів, а також сприяючи загостренню вже існуючих хронічних захворювань. Послідовні вимірювання ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів із постковідним синдромом, очевидно, можуть успішно застосовувалися для оцінки ступеня важкості запальних захворювань СОПР.

Дуже чутливим елементом крові, який швидше за інші реагує на ушкодження тканин, зокрема при запальному процесі, індукованому проникненням в організм чужорідних мікроорганізмів – бактерій, вірусів, грибів, є С-реактивний білок. Наявність С-реактивного білка в сироватці крові, пов'язаного в комплексі з молекулами фосфатидилхоліну на поверхні багатьох бактерій, є потужним опсоніном для моноцитів крові, стимулюючи захисні реакції та активізуючи імунітет. С-реактивний білок – це маркер запалення, частина імунної відповіді організму, класифікована як білок гострої фази запалення.

Визначений нами С-реактивний білок у сироватці крові хворих на РГС і ХРАС показав наступні результати. Концентрація С-реактивного білка в хворих на РГС перевищувала аналогічний показник здорових осіб контрольної групи ($1,21 \pm 0,02$) мг/л в понад 6 разів і становила ($8,32 \pm 1,02$) мг/л. Найвищими рівні даного білка ми спостерігали при ХРАС, спровокованому, ймовірно, бактеріальним інфікуванням. Визначення концентрації С-реактивного білка в хворих на ХРАС показало, що вона перевищувала показник осіб контрольної групи пацієнтів у понад 30 разів і становила ($37,12 \pm 4,31$) мг/л. При цьому підвищена концентрація С-реактивного білка спостерігалась при обширних зонах ерозивного ушкодження тканин СОПР. Отже, зростання концентрації С-реактивного білка в сироватці крові при рецидивуванні РГС і ХРАС може служити маркером запальних процесів, і, очевидно, як показник динаміки перебігу запальних захворювань СОПР.

На відміну від багатьох інших запальних маркерів і біологічних аналізів, NLR є недорогим і легкодоступним маркером, який забезпечує додатковий рівень стратифікації ризику запальних захворювань, зокрема й СОПР. Кількість нейтрофілів і лімфоцитів при РГС і ХРАС у пацієнтів після перенесеного захворювання на COVID-19, демонструє

значну часову варіацію, що свідчить про те, що NLR є «динамічною» змінною [20, 21]. У нашому дослідженні NLR – простий маркер запалення, забезпечив додатковий рівень стратифікації ризику в пацієнтів, хворих на РГС і ХРАС у постковідний період. Нами було оцінено потенційне застосування співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів для розпізнавання бактеріальних і вірусних інфекцій. Так, NLR було оцінено в 18 пацієнтів із ХРАС, 29 хворих на вірусну герпетичну інфекцію та 22 здорові особи групи контролю.

Нами встановлено, що середнє значення фізіологічного діапазону NLR у здорових осіб становить $1,15 \pm 0,08$. Медіани NLR у хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, викликаний, ймовірно, бактеріальною мікрофлорою, становили $7,23 \pm 0,22$. При вірусній інфекції, спричиненій вірусом простого герпесу в хворих на РГС, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів становило $3,12 \pm 0,18$, тобто в 2,3 рази менше, ніж у хворих на ХРАС. Ці результати свідчать про діагностичний потенціал для NLR для диференціації між вірусним та бактеріальними інфекціями.

Отже, підвищений NLR в постковідний період асоціювався з рецидивуванням запальних захворювань СОПР, більш вираженим у пацієнтів, хворих на ХРАС. NLR як маркер запалення СОПР зі швидкими, зручними характеристиками може бути використаний як прогностичний індикатор для раннього розпізнавання постковідних станів та сприяти своєчасному виявленню та лікуванню стоматологічних проявів. Маркер NLR простий, його легко отримати та розрахувати, легко інтегрувати в щоденну медичну практику та без додаткових витрат.

Таким чином, співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів є новим імунним параметром, який можна використовувати окремо або разом з іншими біомаркерами, такими як рівень сироваткового феритину, концентрації ІЛ-6 та С-реактивного білка для скринінгу, діагностики та лікування пост-COVID-19-станів у пацієнтів із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота.

Висновки. В дослідженні зроблено спробу встановити вплив маркерів запальної відповіді на перебіг захворювань слизової оболонки порожнини рота, переглянувши докази чотирьох системних маркерів запалення для стратифікації за ризиком виникнення та обтяження існуючих уражень СОПР у пацієнтів із постковідним синдромом. Результати дослідження продемонстрували клінічну інформативність, високу ефективність використання маркера запалення – співвідно-

шення нейтрофілів і лімфоцитів у прогнозуванні рецидивування та перебігу запальних захворювань СОПР у пацієнтів із постковідним синдромом. Лонгітудинальна оцінка динаміки кількості лімфоцитів і нейтрофілів як маркерів запалення після перенесеного захворювання на COVID-19, дозволить допомогти виявити випадки з несприятливим прогнозом і дасть змогу вчасного втручання з метою покращення результатів лікування.

Перспективи подальших досліджень.

Завдяки доступності аналізу гемограми перспективним є використання NLR у майбутніх рандомізованих контрольованих дослідженнях із вивчення запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота в пацієнтів із постковідним «хвостом».

Література:

1. Kanatas A., Hart P., Mücke T. Hypercoagulability following COVID-19 infection: at what stage is it safe to do a free flap? *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020. Vol. 58(10). P. 232-233. doi: 10.1016/j.bjoms.2020.08.092
2. Faria S.S., Fernandes P.C., Silva M.J., Lima V.C., Fontes W., Freitas-Junior R., Eterovic A.K., Forget P. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2016. Vol. 10. P. 702. doi: 10.3332/ecancer.2016.702
3. Papa A., Emdin M., Passino C., Michelassi C., Battaglia D., Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008. Vol. 395(1-2). P. 27-31. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019
4. Öztürk A.H.M.E.T., Şahan E., Mirçik A.B., Deveci E., Yilmaz O., Kirpinar I. Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio decrease in patients with depression with antidepressant treatment. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo).* 2019. Vol. 46(1). P. 9-13.
5. Zahorec R., Hulin I., Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratisl Lek Listy.* 2020. Vol. 121(7). P. 466-470. doi: 10.4149/BLL_2020_077
6. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F., Torbey E., Lacossiere K., Gaddam S., Gobunsuy R., Jadonath S., Baldari D., McCord D., Lafferty J. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010. Vol. 106(4). P. 470-476. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062
7. de Jager Cornelis P.C., van Wijk P.T.L., Mathoera Rejiv B., de Jongh-Leuvenink J., van der Poll T., Wever P.C. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care.* Vol. 14(5). R192. doi: 10.1186/cc9309
8. Fu J., Kong J., Wang W., Wu M., Yao L., Wang Z., Jin J., Wu D., Yu X. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis*

Research. 2020. Vol. 192. P. 3-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.006

9. Levy Y., Derazne E., Shilovsky A., Kagansky D., Derkath A., Chepelev V., Mazurek E., Stambler I., Kagansky N. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. *Front Med (Lausanne).* 2023. Vol. 10. P. 1222692. doi: 10.3389/fmed.2023.1222692

10. Karimi A., Shobeiri P., Kulasinghe A., Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Marker to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 741061. doi: 10.3389/fimmu.2021.741061

11. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020. Vol. 81(1). P. 6-12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002

12. Balta S., Celik T., Mikhailidis D.P., Ozturk C., Demirkol S., Aparci M., Iyisoy A. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016. Vol. 22(5). P. 405-411. doi: 10.1177/1076029615569568

13. Templeton A.J., McNamara M.G., Šeruga B., Vera-Badillo F.E., Aneja P., Ocaña A., Leibowitz-Amit R., Sonpavde G., Knox J.J., Tran B., Tannock I.F., Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014. Vol. 106(6). P. 124. doi: 10.1093/jnci/dju124

14. Ghafari S.S., Yousefi Z., Bakhtiari E., Mohammadi Mahdiabadi Hasani M.H., Hassanzadeh G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for early diagnosis of depression: A narrative review. *Brain Behav Immun Health.* 2024. Vol. 36. P. 100734. doi: 10.1016/j.bbih.2024.100734

15. Tokgoz S., Kayrak M., Akpinar Z., Seyithanoğlu A., Güney F., Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 22(7). P. 1169-1174. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011

16. Al-Mazedi M.S., Rajan R., Al-Jarallah M., Dashti R., Al Saber A., Pan J., Zhanna K.D., Abdelnaby H., Aboelhassan W., Almutairi F., Alotaibi N., Al Saleh M., AlNasrallah N., Al-Bader B., Malhas H., Ramadhan M., Brady P.A., Al-Zakwani I., Setiya P., Abdullah M., Alroomi M., Tse G. Neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among patients with SARS-CoV-2: A retrospective study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022. Vol. 82. P. 104748. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104748

17. Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.* 2016. Vol. 34(4). P. 475-481. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.020

18. Gomes C.C., Gomez R.S., Zina L.G., Amaral F.R. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016. Vol. 21(2). P. 187-91. doi: 10.4317/medoral.20872

19. Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017. Vol. 10(3). P. 26-36.

20. Preeti L., Magesh K., Rajkumar K., Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011. Vol. 15(3). P. 252-256. doi: 10.4103/0973-029X.86669

21. Naess A., Nilssen S.S., Mo R., Eide G.E., Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. 2017. Vol. 45(3). P. 299-307. doi: 10.1007/s15010-016-0972-1

References:

1. Kanatas, A., Hart, P., & Mücke, T. (2020). Hypercoagulability following COVID-19 infection: at what stage is it safe to do a free flap? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(10), 232-233. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.092>

2. Faria, S.S., Fernandes, P.C., Silva, M.J., Lima, V.C., Fontes, W., Freitas-Junior, R., Eterovic, A.K., & Forget, P. (2016). The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*, 10, 702. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.702>

3. Papa, A., Emdin, M., Passino, C., Michelassi, C., Battaglia, D., & Cocci, F. (2008). Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*, 395(1-2), 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.04.019>

4. Öztürk, A.H.M.E.T., Şahan, E., Mirçik, A.B., Deveci, E., Yilmaz, O., & Kirpınar, I. (2019). Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio decrease in patients with depression with antidepressant treatment. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 46(1), 9-13.

5. Zahorec, R., Hulin, I., & Zahorec, P. (2020). Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratislavské lekárske Listy*, 121(7), 466-470. https://doi.org/10.4149/BLL_2020_077

6. Azab, B., Zaher, M., Weiserbs, K.F., Torbey, E., Lacossiere, K., Gaddam, S., Gobunsuy, R., Jadonath, S., Baldari, D., McCord, D., & Lafferty, J. (2010). Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 106(4), 470-476. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.03.062>

7. de Jager Cornelis, P.C., van Wijk, P.T.L., Mathoera Rejiv, B., de Jongh-Leuvenink, J., van der Poll, T., & Wever, P.C. (2010). Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care*, 14(5). R192. <https://doi.org/10.1186/cc9309>

8. Fu, J, Kong, J, Wang W, Wu, M, Yao, L, Wang, Z, Jin, J, Wu, D, & Yu, X. (2020). The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*, 192, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>

9. Levy, Y., Derazne, E., Shilovsky, A., Kagansky, D., Derkath, A., Chepelev, V., Mazurek, E., Stambler, I., & Kagansky, N. (2023). Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, 10:1222692. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1222692>

10. Karimi, A., Shobeiri, P., Kulasinghe, A., & Rezaei, N. (2021). Novel Systemic Inflammation Markers

to Predict COVID-19 Prognosis. *Frontiers in Immunology*, 12, 741061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.741061>

11. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H.H.X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>

12. Balta, S., Celik, T., Mikhailidis, D.P., Ozturk, C., Demirkol, S., Aparci, M., & Iyisoy, A. (2016). The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 22(5), 405-411. <https://doi.org/10.1177/1076029615569568>

13. Templeton, A.J., McNamara, M.G., Šeruga, B., Vera-Badillo, F.E., Aneja, P., Ocaña, A., Leibowitz-Amit, R., Sonpavde, G., Knox, J.J., Tran, B., Tannock, I.F., & Amir, E. (2014). Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 106(6), 124. <https://doi.org/10.1093/jnci/dju124>

14. Ghafari, S.S., Yousefi, Z., Bakhtiari, E., Mohammadi, M.H., & Hassanzadeh, G. (2024). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for early diagnosis of depression: A narrative review. *Brain, Behavior, and Immunity – Health*, 36, 100734. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100734>

15. Tokgoz, S., Kayrak, M., Akpınar, Z., Seyithanoğlu, A., Güney, F., & Yürüten, B. (2013). Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 22(7), 1169-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.01.011>

16. Al-Mazedi, M.S., Rajan, R., Al-Jarallah, M., Dashti, R., Al-Saber, A., Pan, J., Zhanna, K.D., Abdelnaby, H., Aboelhassan, W., Almutairi, F., Alotaibi, N., Al Saleh, M., Al-Nasrallah, N., Al-Bader, B., Malhas, H., Ramadhan, M., Brady, P.A., Al-Zakwani, I., Setiya, P., Abdullah, M., Alroomi, M., & Tse, G. (2022). Neutrophil to lymphocyte ratio and in-hospital mortality among patients with SARS-CoV-2: A retrospective study. *Annals of Medicine and Surgery (Lond)*, 82, 104748. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104748>

17. Cui, R.Z., Bruce, A.J., & Rogers, R.S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clinical Dermatology*, 34(4), 475-481. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.02.020>

18. Gomes, C.C., Gomez, R.S., Zina, L.G., Amaral, F.R. (2016). Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(2), 187-191. <https://doi.org/10.4317/medoral.20872>

19. Edgar, N.R., Saleh, D., & Miller, R.A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. Vol. 10(3). P. 26-36.

20. Preeti, L., Magesh, K., Rajkumar, K., & Karthik, R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 15(3), 252-256. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.86669>

21. Naess, A., Nilssen, S.S., Mo, R., Eide, G.E., & Sjørusen, H. (2017). Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*, 45(3), 299-307. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0972-1>