

УДК 616.31-002.157.2-036.12-039.35:612.017.1:616-078
DOI <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.13>

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

Д.Р. Кутоловський,

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

ІМУНОЛОГІЧНИЙ ФЕНОТИП ПАЦІЄНТІВ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ АФТОЗНИЙ СТОМАТИТ, ЗА БІОМАРКЕРАМИ ЗАПАЛЕННЯ

Глобальне поширення хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту, широкий віковий діапазон, рецидивуючий характер і зниження якості життя хворих призвели до великої кількості досліджень щодо імунологічної відповіді при ХРАС.

Мета дослідження: охарактеризувати імунологічний фенотип за біомаркерами запалення – рівнями С-реактивного білка, D-димера та ШОЕ в пацієнтів, хворих на ХРАС.

Матеріали та методи дослідження. Проведено визначення біомаркерів запалення в сироватці крові – рівні С-реактивного білка, D-димера та швидкості осідання еритроцитів у 53 осіб, хворих на ХРАС, та у 22 здорових осіб, які склали контрольну групу.

Результати дослідження та їх обговорення. Середнє значення рівня С-реактивного білка в осіб контрольної групи становить $3,31 \pm 0,11$ мг/л. У пацієнтів, хворих на ХРАС, рівень підвищення СРБ відповідав клінічній картині захворювання. Так, при малому типі афтозу рівень СРБ складав $8,03 \pm 0,72$ мг/л, при великому типі афтозу – $11,08 \pm 1,12$ мг/л. Рівень D-димера в групі контролю становив $0,64 \pm 0,05$ мг/л. При малому афтозі показник був збільшеним ($3,21 \pm 0,12$ мг/л), в пацієнтів із великим афтозом показник перевищував показник хворих із малим афтозом в 1,66 рази. Досліджувана популяція хворих на ХРАС показала, що при малому афтозі серед осіб жіночої статі середній показник ШОЕ становив $17,33 \pm 1,29$ мм/год, серед осіб чоловічої статі – $12,67 \pm 0,98$ мм/год. У хворих на ХРАС із великим афтозом середні значення показника в жінок і чоловіків становили $28,17 \pm 2,11$ мм/год та $23,14 \pm 2,09$ та мм відповідно.

Висновки. Аналіз імунологічного фенотипу пацієнтів, хворих на ХРАС, за біомаркерами запалення – рівнями С-реактивного білка, D-димера та ШОЕ – показали підвищення рівня досліджуваних показників, які можуть впливати на специфічні та неспецифічні реакції набутої імунної системи.

Ключові слова: С-реактивний білок (СРБ), D-димер, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); запалення, біомаркер, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит.

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

D.R. Kutolovskiy,

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,
kutolovskiy_d@tdmu.edu.ua

IMMUNOLOGICAL PHENOTYPE OF PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS, BY INFLAMMATORY BIOMARKERS

The global prevalence of CRAS, wide age range, recurrent nature and reduced quality of life of patients have led to a large number of studies on the immunological response in CRAS.

The aim of the study was to characterize the immunological phenotype by inflammatory biomarkers – levels of C-reactive protein, D-dimer and ESR at the patients with CRAS.

Materials and Methods. The determination of inflammatory biomarkers in the blood serum – levels of C-reactive protein, D-dimer and erythrocyte sedimentation rate was performed at 53 patients with CRAS and at 22 healthy people who formed the control group.

Results and Discussion. The average value of the C-reactive protein level in the control group is 3.31 ± 0.11 mg/l. At patients with CRAS, the level of CRS elevation corresponded to the clinical picture of the disease. So, at a small type of aphthosis, the CRP level was 8.03 ± 0.72 mg/l, at a large type of aphthosis – 11.08 ± 1.12 mg/l. The level of D-dimer in the control group was 0.64 ± 0.05 mg/l. In case of small aphthosis, the index was increased (3.21 ± 0.12 mg/l), at patients with large aphthosis, the index exceeded the index of patients with small aphthosis by 1.66 times. The studied population of patients with CRAS showed that in the case of small aphthosis among women, the average ESR was 17.33 ± 1.29 mm/h, among men – 12.67 ± 0.98 mm/h. Accordingly, at patients with CRAS with aphthosis, the average values of the index at women and men were 28.17 ± 2.11 mm/h, 23.14 ± 2.09 and mm.

Conclusion. The analysis of the immunological phenotype of patients with CRAS by inflammatory biomarkers – levels of C-reactive protein, D-dimer and ESR – showed an increase in the level of the studied parameters, which can affect the specific and nonspecific reactions of the acquired immune system.

Key words: C-reactive protein (CRP), D-dimer, erythrocyte sedimentation rate (ESR); inflammation, biomarker; chronic recurrent aphthous stomatitis.

Постановка проблеми. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є одним із найпоширеніших виразкових уражень слизової оболонки порожнини рота (СОПР), рівень захворюваності на який в усьому світі коливається

від 0,5% до 75% [1, 2]. Рецидивуючий афтозний стоматит характеризується наявністю болючих ерозій і виразок, які з різною періодичністю з'являються на незроговілій слизовій оболонці порожнини рота. Клінічно виділяють три типи ХРАС – малий, великий і герпетичний, кожен із яких характеризується особливостями перебігу на слизовій оболонці порожнини рота [3, 4]. Глобальне поширення, висока частота, широкий віковий діапазон, рецидивуючий характер захворювання та зниження якості життя пацієнтів, хворих на ХРАС, призвели до великої кількості досліджень щодо етіології цього стану [5, 6]. Хоча етіопатогенез ХРАС не повністю вивчений, кілька досліджень показали, що основна причина його виникнення пов'язана з генетично опосередкованими імунологічними порушеннями [4, 7]. Факторами, що змінюють імунологічні відповіді при ХРАС, є генетична схильність, вірусні та бактеріальні інфекції, харчова алергія, дефіцит вітамінів і мікроелементів, системні захворювання, гормональний дисбаланс, механічні пошкодження, стрес, ін. [3].

На сьогоднішній день немає об'єднуючої гіпотези, яка б намагалася комплексно оцінити результати багатьох імунологічних досліджень хворих на ХРАС, перебіг і причини рецидивів якого визначаються імунологічними механізмами [7]. Відомо, що важливим компонентом імунної системи організму є С-реактивний білок (СРБ) – основний білок гострої фази запалення, який слугує біомаркером із високою діагностичною надійністю [8]. Сучасна література надає численні докази про потенційну роль С-реактивного білка в розвитку запалення. Вважається, що С-реактивний білок є «акредитованим еталоном» для підтвердження чи спростування стану запалення та з'ясування його плеїотропних функцій. Ряд досліджень наводять дані щодо потенційних біохімічних властивостей цього білка разом із додатковими доказами його потенційної патобіології [8]. На сьогоднішній день стало широко популярним використання СРБ як найважливішого імунохімічного маркера ряду захворювань. В сучасній літературі представлені докази його потенційної користі як біомаркера при різних захворюваннях, включаючи серцево-судинні, респіраторні, шлунково-кишкові, гепатобіліарні, дерматологічні, неврологічні, офтальмологічні, оториноларингологічні, а також стоматологічні [8-12].

Крім С-реактивного білка, часто в поєднанні з ним, клініцистами широко використовується як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах ще один неспецифічний маркер запальних станів –

швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Швидкість осідання еритроцитів відображає співвідношення фракцій білків плазми крові, зміни яких можуть служити непрямою ознакою поточного патологічного процесу, включаючи запалення. Прискорення осідання еритроцитів при гострих станах пов'язано зі зменшенням електричного заряду клітин у зв'язку з адсорбцією на їх поверхні гострофазових білків, а при хронічній інфекції – за рахунок збільшення рівнів фібриногену та імуноглобулінів. Фізіологічні принципи цих двох тестів ґрунтуються на тому, що фібриноген, для якого ШОЕ є непрямим показником, має набагато довший період напіврозпаду, ніж СРБ, що робить ШОЕ корисним у моніторингу хронічних запальних станів [9].

Визначення швидкості осідання еритроцитів як додаткового діагностичного маркера широко використовується для діагностики та моніторингу запальних, інфекційних, онкологічних, аутоімунних, інших захворювань [9, 13-18]. Використання ШОЕ та СРБ можуть бути доповненням до належного збору анамнезу та фізикального обстеження під час діагностики та моніторингу запальних станів, зокрема, запальних уражень СОПР.

Загальноприйнятим корелятом важкості захворювання, яку оцінюють клінічно та за підвищенням комплемент-реактивного білка, є D-димер – маркер фібринолізу та тромбоутворення. Підвищення його рівнів спостерігається при багатьох патологічних станах, включаючи запалення, результат якого слід оцінювати в сукупності з клінічними особливостями перебігу патології [19]. Велика кількість досліджень присвячена асоціації підвищення рівня D-димера з запаленням і дисфункцією різних органів і систем організму [20-27]. Не Q. та співавт. [28] зазначають, що параметрична модель, побудована з використанням визначення рівнів С-реактивного білка в поєднанні з D-димером може мати прогностичну цінність при визначенні ступеня важкості та перебігу патології. Про використання маркерів активації коагуляції, запалення та фібринолізу як предикторів негативних результатів у педіатричній практиці вказують Zia A. та співавт. [29].

Вивчення біомаркерів системного запалення (швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, D-димера) під час нападів ангіоневротичного набряку, проведене Gil-Serrano J. та співавт. [30] показало, що підвищення їх рівнів свідчить про поширення запалення за межі локалізованої ділянки. Це відкриття підкреслює потенційну участь шляхів запалення та вказує на необхідність подальшого дослідження їх ролі в патофізіології невідкладних станів.

Щодо патофізіології мультисистемного захворювання на ХРАС, то вона залишається невідомою, так як відсутня інформація про імунний профіль пацієнтів. Беручи до уваги ключові поняття, пов'язані з ХРАС, а саме невідома причина його виникнення, відсутність експериментальних моделей для його дослідження, неможливість запобігти рецидивам, неефективне лікування, питання рецидивуючих уражень слизової оболонки порожнини рота потребують подальших біомедичних досліджень [31].

Мета дослідження: охарактеризувати імунологічний фенотип за біомаркерами запалення – рівнями С-реактивного білка, D-димера та ШОЕ в пацієнтів, хворих на ХРАС.

Матеріали та методи дослідження. 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. Дослідження проводились на базі КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Рівненської міської ради.

В дослідженні взяло участь 75 пацієнтів віком 20-45 років. Хворі на ХРАС склали основну групу (53 особи), з числа яких у 36 осіб діагностовано ХРАС із малим афтозом, у 17 пацієнтів – із великим афтозом. Контрольну групу склали 22 здорових осіб. В обох групах проводили визначення рівнів С-реактивного білка в сироватці крові за допомогою цифрового кількісного аналізатора. Біомаркер запалення D-димер оцінювали за допомогою імунотурбідиметричного аналізу з посиленням частинок. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) вимірювали за методом Вінтроуба М. [32]. Для оцінки ступеня вірогідності отриманих результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу за допомогою Microsoft Excel 2021. Статистичне обчислення результатів лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами.

Результати дослідження та їх обговорення. Враховуючи те, що С-реактивний білок широко

проаналізований як молекула, яка відображає імунні реакції практично всіх захворювань із різними етіологічними факторами, нами проведено визначення його рівнів у пацієнтів, хворих на ХРАС, і здорових осіб [11]. С-реактивний білок вважається білком вродженої імунної системи, що забезпечує базовий захист як біомолекула розпізнавання та як модулятор захисних реакцій організму, включаючи тканинні бар'єри, судинну активацію, фагоцитарні реакції. Такі захисні механізми організму керують специфічними реакціями набутої імунної системи. Визначення С-реактивного білка, рівень якого в сироватці крові швидко та виразно змінюється у відповідь на будь-яке пошкодження тканин, пов'язане із запальною відповіддю, показало наступне.

Визначення рівня С-реактивного білка в осіб контрольної групи показало, що середнє значення його показника вкладається в діапазон нормальних значень та становить $3,31 \pm 0,11$ мг/л. У пацієнтів, хворих на ХРАС, рівень підвищення СРБ у сироватці крові відповідав клінічній картині захворювання. Так, у пацієнтів, які мали одиничні афти в порожнині рота, що клінічно оцінювалось як малий тип ХРАС, показник рівня СРБ складав у середньому по групі обстежених $8,03 \pm 0,72$ мг/л. Із збільшенням важкості ХРАС – при великому типі афтозу середній рівень СРБ становив $11,08 \pm 1,12$ мг/л, що підтверджує наявність запального процесу, який протікає в організмі хворого. Підвищення рівня СРБ у сироватці крові відповідає ступеню активного запалення, та, очевидно, й біохімічній відповіді гострої фази на ураження тканин СОПР, оскільки його функціональна біоактивність як прототипу гострофазового реагента на сьогодні визначена.

Отримані нами результати підтверджують концепцію, згідно з якою місцева запальна активація тканин, зокрема слизової оболонки порожнини рота, може призвести до конформаційного перегрупування СРБ в унікальну ізоформу з реакційною здатністю зв'язування та біоактивністю цього білка, що вимірюється в сироватці крові [11]. СРБ є фундаментальним аспектом хронічного запалення, оскільки є високостійким до протеолізу, синтезується в відповідь на прозапальні цитокіни, викликаючи активацію клітин мукроциркуляторного русла, рекрутинг моноцитів і безпосередньо стимулюючи систему комплементу [33].

Таким чином, розуміння шляхів, залучених до виникнення запального процесу при рецидуванні афтозного стоматиту, можуть представляти біомаркери запалення, корисні як кореляти

захисту організму. Використання СРБ стало широко популярним як важливого імунохімічного маркера ряду захворювань, включаючи інфекції, аутоімунні розлади, злоякісні пухлини та інші стани [34].

Враховуючи те, що при багатьох патологічних станах, включаючи запалення, визначається підвищення рівнів D-димера, ми провели його оцінку в осіб обох досліджуваних груп. Оцінку рівнів D-димера як корелята важкості перебігу захворювання, ми проводили в сукупності з визначенням клінічних особливостей перебігу ХРАС. Нами встановлено, що рівні D-димера в сироватці крові пацієнтів, хворих на ХРАС, були збільшені в міру підвищення важкості клінічної картини захворювання порівняно з показником групи контролю.

Так, у здорових осіб рівень D-димера сироватки крові становив $0,64 \pm 0,05$ мг/л. При малому афтозі показник був збільшеним, проте середнє його значення ($3,21 \pm 0,12$ мг/л) вкладалось в діапазон референтних значень (0,17 до 4,40 мг/л). Визначення рівня D-димера в пацієнтів із великим афтозом показало, що він перевищує показник осіб групи контролю в 8,31 раза ($5,32 \pm 0,72$ мг/л) та в 1,66 раза перевищує показник хворих із малим афтозом. Ймовірно, підвищені рівні D-димера пов'язані з активацією системи згортання крові як частини відповіді організму на запалення, інфекцію, пошкодження тканин слизової оболонки рота.

Показники D-димера використовують як частину клінічних алгоритмів діагностики, в яких високі граничні значення D-димера застосовуються для отримання результату тесту, який є чутливим, хоч і неспецифічним [22]. Повідомляється про суттєву кореляцію між маркерами запальних та/або інфекційних процесів і підвищеними рівнями D-димера, що вказує на порушення коагуляції та фібринолізу. Зокрема, Zhang W. та співавт. [26], досліджуючи при COVID-19 динамічні зміни рівня D-димера, встановили, що вони можуть бути тісно пов'язані з важкістю, прогресуванням захворювання та можуть впливати на ймовірність швидкого пошкодження органів.

Отже, пацієнти, хворі на ХРАС, при різних формах важкості захворювання продемонстрували диференціальну траєкторію біомаркерів запалення, що складається з високих рівнів С-реактивного білка та D-димера. Асоціація підвищених рівнів С-реактивного білка та D-димера, пов'язані, очевидно, з вираженістю запалення, активністю захворювання та частотою рецидивування в пацієнтів із ХРАС.

Одним з високочутливих неспецифічних тестів, що вказує на активний перебіг запального процесу, не визначаючи його природи, є ШОЕ. Визначення ШОЕ є обов'язковим компонентом клінічного аналізу крові, що виконується з метою виявлення запального процесу різного характеру. ШОЕ дає можливість із великою ймовірністю при високих цифрах показника визначити характер патологічного процесу, зокрема, при гострих і хронічних інфекціях [15].

Відомо, що при запальних процесах у крові спостерігається значна кількість прозапальних факторів, включаючи білки гострої фази, які призводять до підвищення рівня ШОЕ. Враховуючи гендерні відмінності в значеннях цього показника, нами було проаналізовано його рівні в осіб чоловічої та жіночої статей. Так, у осіб групи контролю середнє значення ШОЕ становило в жінок – $11,33 \pm 1,29$ мм/год, у чоловіків – $7,18 \pm 0,29$ мм/год.

Досліджувана популяція хворих основної групи дозволила встановити відмінності в показнику ШОЕ залежно від типу афтозу при ХРАС. Так, при малому афтозі серед осіб жіночої статі середній показник ШОЕ становив $17,33 \pm 1,29$ мм/год, серед осіб чоловічої статі – $12,67 \pm 0,98$ мм/год. Щодо хворих на ХРАС із великим афтозом, то середні значення показника в цієї категорії пацієнтів у жінок і чоловіків становили $28,17 \pm 2,11$ мм/год та $23,14 \pm 2,09$ мм/год відповідно.

В поєднанні з фізикальними даними та іншими лабораторними показниками значення ШОЕ можна використовувати для скринінгу захворювання та оцінки його активності та рецидивування [35]. Для оцінки важкості захворювання, прогнозування рецидивів важливо розглядати показник ШОЕ разом з іншими біомаркерами запалення крові, оскільки зміни параметрів запалення призводять до змін рівнів білків у сироватці крові, пропорційно впливаючи на процес ШОЕ [18]. Тим не менш, запальна активність у хворих на ХРАС, яка призводить до збільшення значення ШОЕ, все ще потребує подальшого уточнення патологічного стану хворих на ХРАС із можливою анемією та гістологічними змінами.

Висновки. Інтерпретаційна діагностична цінність неспецифічних маркерів запалення, таких як С-реактивний білок, D-димер, швидкість осідання еритроцитів, вимагає глибшого розуміння локалізованих тканинних патологічних процесів, зокрема, в порожнині рота, які регулюють захисну біоактивність організму хворого. Аналіз імунологічного фенотипу пацієнтів, хворих на ХРАС, за біомаркерами запалення показав зміни деяких

захисних механізмів організму людини, які можуть впливати на специфічні та неспецифічні реакції набутої імунної системи. Отримана нами інформація може допомогти клініцистам прогнозувати рецидиви та визначати відповідне лікування хворих на ХРАС із імунною дисрегуляцією.

Перспективу подальших досліджень вбачаємо у вивченні рівнів цитокінів IL-6 і IL-1 β , оскільки вони контролюють експресію гена СРБ.

Література

1. Akintoye S.O., Greenberg M.S. Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.* 2014. Vol. 58(2). P. 281-297. doi: 10.1016/j.cden.2013.12.002
2. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent.* 2016:7278925. doi: 10.1155/2016/7278925
3. Chiang C.P., Yu-Fong Chang J., Wang Y.P., Wu Y.H., Wu Y.C., Sun A. Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.* 2019. Vol. 118(9). P. 1279-1289. doi: 10.1016/j.jfma.2018.10.023
4. Nalbantoğlu B., Nalbantoğlu A. Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ear Nose Throat J.* 2020. Vol. 99(7). P. 460-463. doi: 10.1177/0145561319882783
5. Carrozzo M., Carbone M., Gandolfo S. Recurrent aphthous stomatitis: current etiopathogenetic and therapeutic concepts. *Minerva Stomatol.* 1995. Vol. 44(10). P. 467-475.
6. Buitrón M.R.O., Calzada Gonzales N. Anti-inflammatory efficacy of eugenol against croton lechleri in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Peruvian Journal of Health Sciences*, 2019. Vol. 1(1). P. 30-35.
7. Gasmi Benahmed A., Noor S., Menzel A., Gasmi A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst.* 2021. Vol. 76(5). P. 1155-1163. doi: 10.22092/ari.2021.356055.1767
8. Førsvoll J.A., Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatr.* 2007 Vol. 96(11). P. 1670-1673. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00499.x
9. Litao M.K.S., Kamat D. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to use them in clinical practice. *Pediatric annals*, 2014. Vol. 43(10). P. 417-420.
10. Sah S.K., Khatiwada S., Pandey S., Kc R., Das B.K., Baral N., Lamsal M. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus.* 2016. Vol. 5. P. 269. doi: 10.1186/s40064-016-1933-y
11. Rajab I.M., Hart P.C., Potempa L.A. How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive

Bioactivities Affect Disease Progression. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.02126

12. Mouliou D.S. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases.* 2023. Vol. 11(4). P. 132. doi: 10.3390/diseases11040132

13. Swartz J.E., Jacobson B.F., Connor M.D., Bernstein P.L., Fritz V.U. Erythrocyte sedimentation rate as a marker of inflammation and ongoing coagulation in stroke and transient ischaemic attack. *S Afr Med J.* 2005. Vol. 95(8). P. 607-612.

14. Thakur M., Guttikonda V.R. Estimation of hemoglobin, serum iron, total iron-binding capacity and serum ferritin levels in oral submucous fibrosis: A clinicopathological study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2017. Vol. 21(1). P. 30-35. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_131_15

15. Nersesjan V., Zervides K.A., Sørensen A.L., Kjaer L., Skov V., Hasselbalch H.C. The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythaemia vera. *Eur J Haematol.* 2020. Vol. 104(1). P. 46-54. doi: 10.1111/ejh.13334

16. Abidullah M., Gaddikeri K., Anjum B., Vairagare S., Tarani K., Seethamsetty S. Evaluation of Hematological Profile in Oral Submucous Fibrosis. *Cureus.* 2022. Vol. 14(2):e21926. doi: 10.7759/cureus.21926

17. Onur H., Onur A.R. Diagnostic performance of routine blood parameters in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Clin Lab Anal.* 2023. Vol. 37(11-12):e24934. doi: 10.1002/jcla.24934

18. Pelagalli M., Tomassetti F., Nicolai E., Giovannelli A., Codella S., Iozzo M., Massoud R., Secchi R., Venditti A., Pieri M. The Role of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) in Myeloproliferative and Lymphoproliferative Diseases: Comparison between DIESSE CUBE 30 TOUCH and Alifax Test 1. *Diseases.* 2023. Vol. 11(4). P. 169. doi:10.3390/diseases11040169

19. García-Abellán J., Fernández M., Padilla S., García J.A., Agulló V., Lozano V., Ena N., García-Sánchez L., Gutiérrez F., Masiá M. Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Front Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 920627. doi: 10.3389/fimmu.2022.920627

20. Ohnishi K., Kato Y. Circulating D-dimer and thrombomodulin levels in acute febrile phase of measles. *J Infect.* 2002. Vol. 45(3). P. 180-183. doi: 10.1016/s0163-4453(02)91048-0

21. Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L., Ospina S., Arango C.M., Gómez C.I., García A., Nuñez E., Jaimes F.A. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012. Vol. 30(9). P. 1991-1999. doi: 10.1016/j.ajem.2012.04.033

22. Schutte T., Thijs A., Smulders Y.M. Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific

for serious illness. *Neth J Med.* 2016. Vol. 74(10). P. 443-448.

23. Prochaska J.H., Frank B., Nagler M., Lamparter H., Weißer G., Schulz A., Eggebrecht L., Göbel S., Arnold N., Panova-Noeva M., Hermanns I., Pinto A., Konstantinides S., Ten Cate H., Lackner K.J., Münzel T., Espinola-Klein C., Wild P.S. Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Sci Rep. J.* 2017. Vol. 7(1). P. 4591. doi: 10.1038/s41598-017-04843-x

24. Borowiec A., Dąbrowski R., Kowalik I., Rusinowicz T., Hadzik-Błaszczak M., Krupa R., Życińska K. Elevated levels of d-dimer are associated with inflammation and disease activity rather than risk of venous thromboembolism in patients with granulomatosis with polyangiitis in long term observation. *Adv Med Sci.* 2020. Vol. 65(1). P. 97-101. doi: 10.1016/j.advms.2019.12.007

25. Miri C., Charii H., Bouazzaoui M.A., Laouan Brem F., Boulouiz S., Abda N., Kouismi H., Bazid Z., Ismaili N., El Ouafi N. D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021. Vol. 27. P. 10760296211045902. doi: 10.1177/10760296211045902

26. Zhang W., Sang L., Shi J., Zhong M., Jiang L., Song B., Kang L. Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY).* 2021. Vol. 13(4). P. 4794-4810. doi: 10.18632/aging.202496

27. Hao Z., Wei J., Li X., Wei W., Pan Y., Chen C., Zhu H. Inflammation-associated D-dimer predicts neurological outcome of recent small subcortical infarct: A prospective clinical and laboratory study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024. Vol. 237. P. 108126. doi: 10.1016/j.clineuro

28. He Q., Ding J., He S., Yu Y., Chen X., Li D., Chen F. The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 34(7). P. 744-750. doi: 10.1097/MEG.0000000000002376

29. Zia A., Russell J., Sarode R., Veeram S.R., Josephs S., Malone K., Zhang S., Journeycake J. Markers of coagulation activation, inflammation and fibrinolysis as predictors of poor outcomes after pediatric venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2017. Vol. 160. P. 1-8. doi: 10.1016/j.thromres

30. Gil-Serrano J., Labrador-Horrillo M., Galvan-Blasco P., Sala-Cunill A., Bigas P., Pereira-González J., Luengo O., Cardona V., Guilarte M. Systemic inflammation biomarkers during angioedema attacks in hereditary angioedema. *Front Immunol.* 2024 Vol. 15. P. 1400526. doi: 10.3389/fimmu.2024.1400526

31. César Rivera. Essentials of recurrent aphthous stomatitis (Review). *Published online.* June 11, 2019. P. 47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221

32. Wintrobe M.M., Landsberg J.W. A standardized technique for the blood sedimentation test. *Am J*

Med Sci. 2013 Vol. 346(2). P.148-53. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31826caf12

33. Salazar J., Martínez M.S., Chávez-Castillo M., Núñez V., Añez R., Torres Y., Toledo A., Chacín M., Silva C., Pacheco E., Rojas J., Bermúdez V. C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *Int Sch Res Notices.* 2014. Vol. 2014:653045. doi: 10.1155/2014/653045

34. Mouliou D.S. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases.* 2023. Vol. 11(4). P.132. doi: 10.3390/diseases11040132

35. Ramsay, E.S., Lerman, M.A. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice.* 2015. Vol. 100(1). P. 30-36.

References:

1. Akintoye, S.O., & Greenberg, M.S. (2014). Recurrent aphthous stomatitis. *Dentistry Clinical of North America*, 58(2), 281-297. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.002>

2. Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., & Rahmani, S. (2016). Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *International Journal of Dentistry*: 7278925. <https://doi.org/10.1155/2016/7278925>

3. Chiang, C.P., Yu-Fong Chang, J., Wang, Y.P., Wu, Y.H., Wu, Y.C., & Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(9), 1279-1289. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>

4. Nalbantoğlu, B., & Nalbantoğlu, A. (2020). Vitamin D Levels in Children With Recurrent Aphthous Stomatitis. *Ear, Nose and Throat Journal*, 99(7), 460-463. <https://doi.org/10.1177/0145561319882783>

5. Carrozzo, M., Carbone, M., & Gandolfo, S. (1995). Recurrent aphthous stomatitis: current etiopathogenetic and therapeutic concepts. *Minerva Stomatologica*, 44(10), 467-475.

6. Buitrón, M. R. O., & Calzada Gonzales, N. (2019). Anti-inflammatory efficacy of eugenol against croton lechleri in the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Peruvian Journal of Health Sciences*, 1(1), 30-35.

7. Gasmi Benahmed, A., Noor S., Menzel A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Archives of Razi Institute*, 76(5), 1155-1163. <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>

8. Førsvoll, J.A., & Oymar, K. (2007). C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatrica*, 96(11), 1670-1673. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00499.x>

9. Litao, M.K.S., & Kamat, D. (2014). Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein: how best to

use them in clinical practice. *Pediatric annals*, 43(10), 417-420.

10. Sah, S.K., Khatiwada, S., Pandey, S., Kc, R., Das, B.K., Baral, N., & Lamsal, M. (2016). Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus*, 5, 269. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-1933-y>

11. Rajab, I.M., Hart, P.C., & Potempa, L.A. (2020). How C-Reactive Protein Structural Isoforms With Distinctive Bioactivities Affect Disease Progression. *Frontiers in Immunology*, 11, 2126. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02126>

12. Mouliou, D.S. (2023). C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*, 11(4), 132. <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>

13. Swartz, J.E., Jacobson, B.F., Connor, M.D., Bernstein, P.L., & Fritz, V.U. (2005). Erythrocyte sedimentation rate as a marker of inflammation and ongoing coagulation in stroke and transient ischaemic attack. *South African Medical Journal*, 95(8), 607-612.

14. Thakur, M., & Guttikonda, V.R. (2017). Estimation of hemoglobin, serum iron, total iron-binding capacity and serum ferritin levels in oral submucous fibrosis: A clinicopathological study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 21(1), 30-35. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_131_15

15. Nersesjan, V., Zervides, K.A., Sørensen, A.L., Kjaer, L., Skov, V., & Hasselbalch, H.C. (2020). The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythaemia vera. *European Journal of Haematology*, 104(1), 46-54. <https://doi.org/10.1111/ejh.13334>

16. Abidullah, M., Gaddikeri, K., Anjum, B., Vairagare, S., Tarani, K., & Seethamsetty, S. (2022). Evaluation of Hematological Profile in Oral Submucous Fibrosis. *Cureus*, 14(2):e21926. <https://doi.org/10.7759/cureus.21926>

17. Onur, H., & Onur, A.R. (2023). Diagnostic performance of routine blood parameters in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 37(11-12):e24934. <https://doi.org/10.1002/jcla.24934>

18. Pelagalli, M., Tomassetti, F., Nicolai, E., Giovannelli, A., Codella, S., Iozzo, M., Massoud, R., Secchi, R., Venditti, A., & Pieri, M. (2023). The Role of Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) in Myeloproliferative and Lymphoproliferative Diseases: Comparison between DIESSE CUBE 30 TOUCH and Alifax Test 1. *Diseases*, 11(4), 169. <https://doi.org/10.3390/diseases11040169>

19. García-Abellán, J., Fernández, M., Padilla, S., García, J.A., Agulló, V., Lozano, V., Ena, N., García-Sánchez, L., Gutiérrez, F., & Masiá, M. (2022). Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration. *Frontiers in Immunology*, 13, 920627. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920627>

20. Ohnishi, K., & Kato, Y. (2002). Circulating D-dimer and thrombomodulin levels in acute febrile phase of measles. *Journal of Infection*, 45(3), 180-183. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(02\)91048-0](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(02)91048-0)

21. Rodelo, J.R., De la Rosa, G., Valencia, M.L., Ospina, S., Arango, C.M., Gómez, C.I., García, A., Nuñez, E., & Jaimes, F.A. (2012). D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *American Journal of Emergency Medicine*, 30(9), 1991-1999. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.033>

22. Schutte, T., Thijs, A., & Smulders, Y.M. (2016). Never ignore extremely elevated D-dimer levels: they are specific for serious illness. *Netherlands Journal of Medicine*, 74(10), 443-448.

23. Prochaska, J.H., Frank, B., Nagler, M., Lamparter, H., Weißer, G., Schulz, A., Eggebrecht, L., Göbel, S., Arnold, N., Panova-Noeva, M., Hermanns, I., Pinto, A., Konstantinides, S., Ten Cate, H., Lackner, K.J., Münzel, T., Espinola-Klein, C., & Wild, P.S. (2017). Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scientific Reports journal*, 7(1), 4591. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04843-x>

24. Borowiec, A., Dąbrowski, R., Kowalik, I., Rusinowicz, T., Hadzik-Błaszczyk, M., Krupa, R., & Życińska, K. (2020). Elevated levels of d-dimer are associated with inflammation and disease activity rather than risk of venous thromboembolism in patients with granulomatosis with polyangiitis in long term observation. *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 97-101. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.12.007>

25. Miri, C., Charii, H., Bouazzaoui, M.A., Laouan Brem, F., Boulouiz, S., Abda, N., Kouismi, H., Bazid, Z., Ismaili, N., & El Ouafi, N. (2021). D-dimer Level and Diabetes in the COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211045902. <https://doi.org/10.1177/10760296211045902>

26. Zhang, W., Sang, L., Shi, J., Zhong, M., Jiang, L., Song, B., & Kang, L. (2021). Association of D-dimer elevation with inflammation and organ dysfunction in ICU patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective observational study. *Aging (Albany NY)*, 13(4), 4794-4810. <https://doi.org/10.18632/aging.202496>

27. Hao, Z., Wei, J., Li, X., Wei, W., Pan, Y., Chen, C., & Zhu, H. (2024). Inflammation-associated D-dimer predicts neurological outcome of recent small subcortical infarct: A prospective clinical and laboratory study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 237, 108126. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro>

28. He, Q., Ding, J., He, S., Yu, Y., Chen, X., Li, D., & Chen, F. (2022). The predictive value of procalcitonin combined with C-reactive protein and D-dimer in moderately severe and severe acute pancreatitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 34(7), 744-750. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002376>

29. Zia, A., Russell, J., Sarode, R., Veeram, S.R., Josephs, S., Malone, K., Zhang, S., & Journeycake, J.

(2017). Markers of coagulation activation, inflammation and fibrinolysis as predictors of poor outcomes after pediatric venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*, 160, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.thromres>

30. Gil-Serrano, J., Labrador-Horrillo, M., Galvan-Blasco, P., Sala-Cunill, A., Bigas, P., Pereira-González, J., Luengo, O., Cardona, V., & Guilarte, M. (2024). Systemic inflammation biomarkers during angioedema attacks in hereditary angioedema. *Frontiers in Immunology*, 15, 1400526. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400526>

31. César, Rivera. (2019). Essentials of recurrent aphthous stomatitis (Review). *Published online*. June 11, 47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221

32. Wintrobe, M.M., & Landsberg, J.W. (2013). A standardized technique for the blood sedimentation test.

American Journal of The Medical Sciences, 346(2). 148-53. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31826caf12>

33. Salazar, J., Martínez, M.S., Chávez-Castillo, M., Núñez, V., Añez, R., Torres, Y., Toledo, A., Chacín, M., Silva, C., Pacheco, E., Rojas, J., & Bermúdez, V. (2014). C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation. *International Scholarly Research Notices*, 2014:653045. <https://doi.org/10.1155/2014/653045>

34. Mouliou, D.S. (2023). C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*, 11(4), 132. <https://doi.org/10.3390/diseases11040132>

35. Ramsay, E. S., & Lerman, M. A. (2015). How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, 100(1), 30-36.