

Коленко Ю.Г., Синько А.О., Григ Н.І.

Індекс системного імунного запалення як корисний інструмент для прогнозування хронічного афтозного стоматиту

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Актуальність. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є одним із найпоширеніших хронічних запальних захворювань порожнини рота, яким страждає приблизно від 5 до 25% населення. ХРАС є розладом з багатьма факторами, тому дослідження вказують на кілька потенційних причин, пов'язаних з його виникненням.

Мета – проаналізувати роль маркерів запалення у розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Матеріали та методи. У дослідження були залучені 80 пацієнтів: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінок (63,75%) із ХРАС, які звернулись за допомогою на кафедрі терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Для оцінки та моніторингу афт використовували оцінку тяжкості виразки (USS) за 6-ю клінічними характеристиками: кількість афт, розмір афти, тривалість афти, період без афти, біль і місце розташування афт. Значення NLR, PLR та SII розраховували за результатами загального аналізу крові. Вимірювання порівнювали статистично за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 23.0 для Windows).

Результати дослідження та їх обговорення. Середній бал USS становив $35,8 \pm 7,78$ у пацієнтів з ХРАС. Значення NLR були значно вищими у пацієнтів з ХРАС, ніж в контрольній групі ($3,59 \pm 2,9$ проти $1,76 \pm 2,4$, $p < 0,001$). Значення SII та PLR були статистично вищими у пацієнтів з ХРАС порівняно з контрольною групою (SII, $606,0 \pm 2,9$ проти $409,8 \pm 2,1$ кл/л, $p < 0,001$; PLR, $192,3 \pm 1,9$ проти $105,9 \pm 0,96$, $p = 0,01$)

Висновки. NLR, SII, PLR – дешеві та прості біомаркери, які можна використовувати як маркери запалення або тяжкості запалення у пацієнтів з ХРАС.

Ключові слова: хронічний афтозний стоматит, кров, нейтрофіли, лейкоцити, тромбоцити, запалення, індекс системного імунного запалення.

Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є одним із найпоширеніших хронічних запальних захворювань порожнини рота, яким страждає приблизно від 5 до 25% населення. Хоча розповсюдженість його може бути різною від 5% до 60% залежно від дослідження й оцінювальної чисельності населення, використаних діагностичних критеріїв та факторів зовнішнього середовища. Найчастіше вони локалізуються на слизовій оболонці щік, нижній поверхні язика та дні

ротової порожнини. Зазвичай афти проходять самостійно, вони гояться спонтанно протягом 2 тижнів без утворення рубців. Однак сильний біль і рецидив уражень слизової оболонки порожнини рота спричиняють пацієнтам значні труднощі та знижують якість життя, оскільки викликають труднощі з прийманням їжі та розмовою [1,2].

ХРАС є розладом з багатьма факторами, тому дослідження вказують на кілька потенційних причин, пов'язаних з його виникненням. Попри те, що

кілька факторів, таких як генетичні, харчові, гормональні, алергічні, психологічні, травматичні або інфекційні, а також запальні реакції, розглядаються як потенційні причини ХРАС, жоден з них не був однозначно визначений як сприятливий фактор. Наразі вважається, що ХРАС може бути ідіопатичним або виникати в результаті впливу кількох тригерних факторів. Проте, вважається, що імунологічні механізми та оксидативний стрес грають важливу роль у його патогенезі. Під час запальної реакції спостерігається підвищення рівня нейтрофілів і моноцитів у периферичній крові, тоді як рівень лімфоцитів знижується. Дія різних тригерних факторів спричиняє активацію прозапальних цитокінів, які направлені проти певних ділянок слизової оболонки порожнини рота при ХРАС. Мікроскопічне дослідження ХРАС показує значну інфільтрацію лейкоцитами, рівень якої змінюється залежно від ступеня та тяжкості захворювання [3].

Існують дослідження, що вказують на участь судинних, тромботичних та запальних процесів у розвитку ХРАС. Ендотеліальна дисфункція, хронічне запалення і тромбоз сприяють формуванню афт. Нейтрофіли та лімфоцити відіграють роль у субклінічному запальному процесі, тоді як дисфункція тромбоцитів призводить до тромбозу. Співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами (NLR) та співвідношення між тромбоцитами та лімфоцитами (PLR) виступають новими біомаркерами субклінічного запалення, і їх застосування у діагностиці та прогнозуванні різних захворювань набуває все більшої популярності як простий і практичний метод [4,5]. Середній об'єм тромбоцитів (MPV) є ще одним маркером, який відображає активність тромбоцитів і, як показали дослідження, пов'язаний із запаленням та його тяжкістю.

Індекс системного імунного запалення (SII), який був розрахований Hu et al. у 2014 році за формулою «кількість нейтрофілів / кількість тромбоцитів / кількість лімфоцитів», є новим і економічно доступним біомаркером [6,7]. Він може бути легко розрахований та відображає баланс між запальною та імунною відповідями. SII вивчали як індикатор системного запалення та прогностичний маркер для багатьох злоякісних захворювань, васкулітів, паралічу Белла, носових поліпів та астми [8,9]. Високі значення SII асоціюються з поганим прогнозом при злоякісних захворюваннях і, як правило, вказують на сильну запальну реакцію та слабку імунну відповідь. В дослідженнях астми та паралічу Белла зроблено висновок, що SII краще відображає запальну етіологію захворювання, ніж інші маркери системного запалення [10,11].

Мета дослідження – проаналізувати роль маркерів запалення у розвитку хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Матеріали та методи

У дослідження були залучені 80 пацієнтів: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінок (63,75%) із ХРАС, які звернулись за допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Вік учасників дослідження від 19 до 55 років. Діагноз ХРАС був встановлений на підставі скарг та анамнезу, історії хвороби та клінічного огляду. Усі пацієнти досліджуваної групи мали клінічні ознаки ХРАС; інтервали між появою афт були три й понад три рази на місяць. Для оцінки та моніторингу афт використовували оцінку тяжкості виразки (USS) за 6-ю клінічними характеристиками: кількість афт, розмір афти, тривалість афти, період без афти, біль і місце розташування афт. З групою дослідження була сформована здорова контрольна група відповідного віку та статі.

Критерієм включення в дослідження було встановлення у хворого ХРАС без наявності фонові патології або з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту, але без ознак загострення.

Критеріями виключення з дослідження були: особи молодше 19 років; вагітність; проведення імуннокорегуючої терапії за 2 місяці до початку дослідження, наявність в анамнезі алергічних захворювань; пацієнти з хворобою Бехчета в анамнезі; будь-які системні захворювання, включаючи серцево-судинні, ендокринні або метаболічні, аутоімунні захворювання; гематологічні захворювання, використання стероїдів або оральних контрацептивів в анамнезі, відмова пацієнта від участі в дослідженні. Крім того, з дослідження були виключені пацієнти, які вживали наркотики, алкоголь і тютюн.

Значення NLR, PLR та SII розраховували за результатами загального аналізу крові. У розрахунку використовували формули $NLR = \frac{\text{кількість нейтрофілів}}{\text{кількість лімфоцитів}}$, $PLR = \frac{\text{кількість тромбоцитів}}{\text{кількість лімфоцитів}}$ і $SII = \frac{\text{кількість нейтрофілів}}{\text{кількість тромбоцитів}} \cdot \frac{\text{кількість тромбоцитів}}{\text{кількість лімфоцитів}}$. Усі лабораторні показники групи дослідження отримані від хворих на ХРАС в активному періоді. Лабораторні показники були отримані перед початком будь-якого лікування.

Вимірювання порівнювали статистично за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 23.0 для Windows). Описову статистику представляли як частоту (відсоток) для категоріальних змінних і середнє \pm стандартне відхилення або медіану (мінімум-максимум) для кількісних змінних залежно від

Індивідуальні характеристики афт

Характеристика афт	Показник
Кількість	4,1±3,2
Розмір, мм	6,2±2,9
Тривалість, тиж.	4,4±1,8
Період без уражень, тиж.	7,1±2,2
Біль (за шкалою 0–10)	6,0±1,4
Локалізація	3,8±1,5

Примітка: P>0,05.

їх сумісності з нормальним розподілом за критерієм Колмогорова–Смірнова та графічними методами. Порівняння параметрів проводили за допомогою t-критерію Стюдента або U-критерію Манна-Уїтні. Двостороннє значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки тяжкості ХРАС враховувалися характеристики афтозних уражень за попередні 3 місяці, які були записані в стандартну форму.

Пацієнтів опитували та робили клінічний огляд, щоб з'ясувати середній розмір афт, їх кількість, період існування афти, частоту їх появи, локалізацію та інтенсивність болю, спричиненого появою та наявністю афт. Характеристики афт були переведені в цифри для отримання числової оцінки, що полегшує

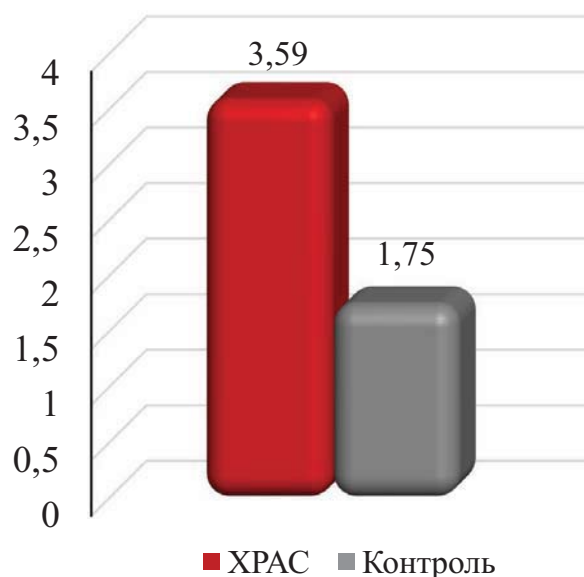


Рисунок 1. Значення показника NLR в досліджуваних групах.

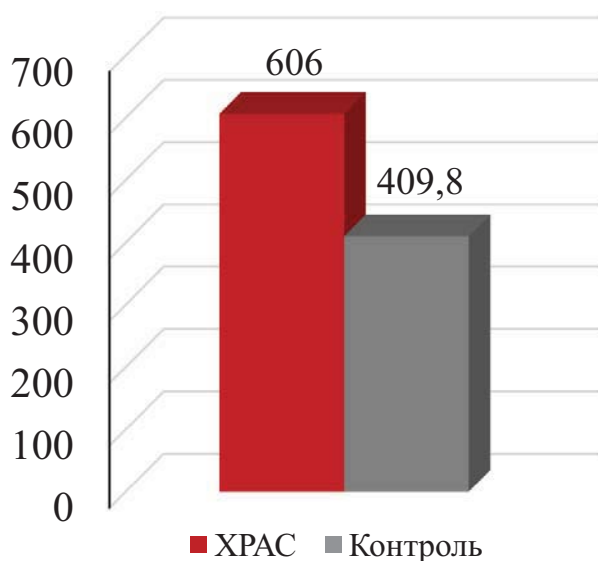


Рисунок 2. Значення показника SII в досліджуваних групах.

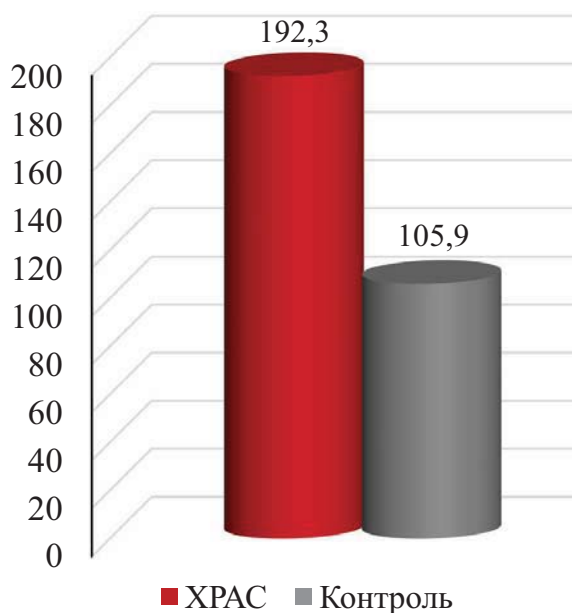


Рисунок 3. Значення показника PLR в досліджуваних групах.

об'єктивне порівняння тяжкості стану (таб.1).

Середній бал USS становив $35,8 \pm 7,78$ у пацієнтів з ХРАС. Середнє значення лейкоцитів становило $7,42 \pm 1,43 \cdot 10^9/\text{л}$ у пацієнтів з ХРАС і $6,69 \pm 0,85 \cdot 10^9/\text{л}$ у контрольній групі ($P > 0,05$). Середнє значення тромбоцитів становило $278,5 \pm 50,3 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у пацієнтів з ХРАС і $253 \pm 45,1 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у контрольній групі ($P < 0,05$). Середнє значення гемоглобіну становило $125,2 \pm 15,3 \text{ г/л}$ у пацієнтів із ХРАС і $153,7 \pm 11,7 \text{ г/л}$ у контрольній групі ($P > 0,05$). Середнє значення нейтрофілів становило $4,57 \pm 1,54 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у пацієнтів з ХРАС і $3,07 \pm 1,45 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у контрольній групі ($P < 0,05$). Середнє значення лімфоцитів становило $2,21 \pm 0,58 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у пацієнтів з ХРАС і $2,17 \pm 0,8 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ у контрольній групі ($P < 0,05$).

NLR є новим біомаркером, який вказує на наявність запалення. NLR служить індикатором системного запалення у пацієнтів з різними захворюваннями, включаючи серцево-судинні захворювання [5,6] і виразковий коліт [7]; це також прогностичний маркер для багатьох типів раку [8-10]. Значення NLR були значно вищими у пацієнтів з ХРАС, ніж в контрольній групі ($3,59 \pm 2,9$ проти $1,76 \pm 2,4$, $p < 0,001$) (рис.1).

SII є новим і недорогим біомаркером, який можна розрахувати за допомогою кількості тромбоцитів, нейтрофілів і лімфоцитів. Він показує баланс між запальною та імунною відповідями. Значення SII та PLR були статистично вищими у пацієнтів з ХРАС порівняно з контрольною групою (SII, $606,0 \pm 2,9$ проти $409,8 \pm 2,1 \text{ кл/л}$, $p < 0,001$; PLR, $192,3 \pm 1,9$

проти $105,9 \pm 0,96$, $p = 0,01$) (рис. 2, 3).

Нами виявлено, що рівень NLR та PLR у пацієнтів з ХРАС був статистично значно вищим, ніж в контрольній групі. Підвищення рівня NLR та PLR у хворих на ХРАС свідчить про участь судинних, тромботичних та запальних процесів у його активації. Також відомо, що збільшення NLR корелює зі збільшенням активності захворювання.

Дослідження підтверджують при активації ХРАС значну участь приймають судинні, тромботичні та запальні процеси. Розвитку афт сприяють хронічний запальний процес, дисфункція ендотелію та утворення тромбів. У неявному запальному процесі відіграють роль нейтрофіли та лімфоцити, тоді як порушення функціонування тромбоцитів призводить до утворення тромбів. Останнім часом, відношення між кількістю нейтрофілів та лімфоцитів (NLR) і відношення між кількістю тромбоцитів та лімфоцитів (PLR) часто використовуються як індикатори, що вказують на присутність та важкість субклінічного запалення. В ході нашого дослідження, що підтверджує результати літературних даних.

Висновки

1. NLR, SII, PLR – дешеві та прості біомаркери, які можна використовувати як маркери запалення або тяжкості запалення у пацієнтів з ХРАС.
2. Збільшення індексів NLR, SII, PLR вказує на те, що судинні, тромботичні та запальні процеси є важливими в патогенезі ХРАС.

ПОСИЛАННЯ

1. Kolenko Yu.H., Hryh N.I., Synko A.O. Retsydyvuiuchy aftoznyi stomatyt: doslidzhennia mozhlyvykh etiopatohenychnykh faktoriv // Suchasna stomatolohiia. - №6, 2023. s. 4-8.
2. Kolenko, Yu.H., Synko A.O. Vplyv khronichnykh zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota na yakist zhyttia patsiientiv // Suchasna stomatolohiia. - №4, 2023. s. 4-9.
3. Sánchez J, Conejero C, Conejero R. Recurrent aphthous stomatitis. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2020;111(6):471-80.
4. Terzi S., Dursun E., Ozgur A., Yigit E., Ozergin-Coskun Z., Celebi-Erdivanli O., et al. Status of neutrophils, lymphocytes and platelets in patients with recurrent aphthous stomatitis: a retrospective study. // Iran J Otorhinolaryngol. 2016; 28:421-424.
5. Tanacan E, Dinçer Rota D, Oktem R, Erdogan FG. The correlation of systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, derived neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio with disease severity in recurrent aphthous stomatitis. J Cosmet Dermatol. 2022; 21:4858-63.
6. Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension. Clin Exp Hypertens. 2013; 35:570–573. doi: 10.3109/10641963.2013.764893.
7. Muhmmed Suliman MA, Bahnacy Juma AA, Ali Almadhani AA, Pathare AV, Alkindi SS, Uwe Werner F. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. Arch Med Res. 2010; 41:618-622. doi: 10.1016/j.arcmed.2010.11.006.
8. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zarsarsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. J Clin Lab Anal. 2013; 27:72-76.
9. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol. 2005; 91:181-184.
10. Peng B, Wang YH, Liu YM, Ma LX. Prognostic significance of the neutrophil to lymphocyte ratio in patients with non-small cell lung cancer: a systemic review and meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015; 8:3098-3106.
11. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. Springerplus. 2015; 4:255.

Systemic immune inflammation index as a useful prognostic indicator in the prediction of chronic aphthous stomatitis

Kolenko Y., Sinko A., Gryg N.

Bogomolets National Medical University

Relevance. Chronic recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common chronic inflammatory diseases of the oral cavity, which affects approximately 5 to 25% of the population. RAS is a multifactorial disorder, and studies have pointed to several potential causes associated with its occurrence.

The aim is to analyse the role of inflammatory markers in the development of chronic recurrent aphthous stomatitis.

Materials and methods. The study involved 80 patients: 29 men (36.25%) and 51 women (63.75%) with RAS who sought help at the Department of Therapeutic Dentistry of the Bogomolets National Medical University. The ulcer severity score (USS) was used to assess and monitor the ulcers according to 6 clinical characteristics: number of ulcers, size of ulcers, duration of ulcers, period without ulcers, pain and location of ulcers. NLR, PLR and SII values were calculated from the results of a complete blood count. The measurements were compared statistically using SPSS software (version 23.0 for Windows).

Study results and discussion. The mean USS score was 35.8 ± 7.78 in patients with RAS. NLR values were significantly higher in patients with RAS than in the control group (3.59 ± 2.9 vs. 1.76 ± 2.4 , $p < 0.001$). The values of SII and PLR were statistically higher in patients with RAS compared with the control group (SII, 606.0 ± 2.9 vs. 409.8 ± 2.1 k/l, $p < 0.001$; PLR, 192.3 ± 1.9 vs. 105.9 ± 0.96 , $p = 0.01$).

Conclusions. NLR, SII, PLR are cheap and simple biomarkers that can be used as markers of inflammation or severity of inflammation in patients with RAS.

Key words: chronic aphthous stomatitis, blood, neutrophils, leukocytes, platelets, inflammation, systemic immune inflammation index.

Коленко Юлія Геннадіївна - доктор медичних наук, професорка завідувачка кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
<https://orcid.org/0000-0003-1659-3333>

Синько Альона Олегівна - PhD, асистент кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
<https://orcid.org/0000-0002-4333-062X>

Григ Наталія Іванівна - доцент кафедри терапевтичної стоматології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
<https://orcid.org/0009-0007-3042-2326>

Стаття: надійшла до редакції 08.06.2024р.-прийнята до друку 20.06.2024р.