

УДК 616.31-002.157.2-036.12-039.35-07
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.2.27>

Д.Р. Кутоловський,

аспірант кафедри дитячої стоматології,
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони
здоров'я України,
вул. Олени Теліги, 7, м. Тернопіль, Україна, індекс 46001,
kutolovskyi_d@tdmu.edu.ua

Н.О. Гевкалюк,

доктор медичних наук, професор,
професор кафедри дитячої стоматології,
Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони
здоров'я України,
вул. Олени Теліги, 7, м. Тернопіль, Україна, індекс 46001,
gevkalyuk@tdmu.edu.ua

НЕАПОЛЬСЬКИЙ ПРОГНОСТИЧНИЙ ПОКАЗНИК ЯК НОВИЙ КОМБІНОВАНИЙ ІНДЕКС БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА АЛІМЕНТАРНОГО СТАТУСУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ АФТОЗНИМ СТОМАТИТОМ

Мета дослідження. Оцінка потенціалу нової прогностичної Неапольської шкали шляхом визначення прогностичного індекса харчування та системного запалення в хворих на ХРАС із акцентом на механізмах можливості їх модифікації. **Методи дослідження.** В дослідженні взяли участь 83 пацієнтів віком 20-45 років, із яких 61 пацієнтів із ХРАС (основна група) та 22 здорових осіб (контрольна група). Проведено клінічний, лабораторний, медико-соціальний метод дослідження. Гематологічне дослідження включало визначення концентрацій альбуміну та загального холестерину в сироватці крові за стандартною методикою за допомогою цифрового гематологічного аналізатора Beckman Coulter dxc 700 au (Germany); визначення показників лейкограми – на аналізаторі Erba Elite 580 (Sweden). Розрахунок значень гематологічних маркерів – NLR визначали як кількість нейтрофілів/лімфоцитів, LMR – як кількість лімфоцитів/кількість моноцитів. Остаточний підрахунок NPS проводили за дихотомічними значеннями NLR, LMR концентраціями альбуміну та загального холестерину в сироватці крові згідно з даними Galizia та співавт. Статистичну обробку даних клінічного обстеження та лабораторного дослідження проводили з використанням стандартного програмного пакета для персональних комп'ютерів «Microsoft Excel-2007» для Windows. **Наукова новизна.** Встановлено, що за запропонованими Galizia G. та співавт. дихотомічними значеннями, середній рівень сироваткового альбуміну в хворих на ХРАС складає 1 бал, концентрація загального холестерину в крові складає 0 балів. Визначення NLR, LMR при ХРАС показало, що

NLR в 1,88 разів перевищував аналогічний показник групи контролю, а показник LMR був у 2,34 раза нижчим за показник пацієнтів групи контролю. Розрахунок балів біомаркерів запалення NLR і LMR показав, що обидва індекси оцінюються по 1 балу. Підсумкова оцінка індекса NPS склала 3 бали, що є високим і асоціюється з потенційно поганим результатом. **Висновки.** Результати проведеного нами дослідження вказують на зв'язок між ХРАС та зміною показників прогностичної Неапольської шкали за оцінкою визначення прогностичного індекса харчування та системного запалення в хворих на ХРАС. Використана нами інноваційна система підрахунку балів NPS, пов'язана з аліментарним фактором і запальною відповіддю в хворих на ХРАС може бути корисною для прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: рецидивуючий афтозний стоматит; маркер запалення; індекс системного імунного запалення; аліментарні показники; Неапольська прогностична оцінка.

D.R. Kutolovskyi,

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,
kutolovskyi_d@tdmu.edu.ua

N.O. Gevkaliuk,

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Professor 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,
gevkalyuk@tdmu.edu.ua

NAPLES PROGNOSTIC SCORE AS A NEW COMBINED INDEX OF INFLAMMATION AND NUTRITIONAL STATUS BIOMARKERS AT PATIENTS WITH CHRONIC RECURRENT APHOTIC STOMATITIS

Purpose of the study. Assessment of the potential of the new prognostic Naples scale by determining the prognostic index of nutrition and systemic inflammation at ill individuals with CRAS with an emphasis on the mechanisms of their modification. **Research methods.** The study involved 83 patients aged 20-45 years, of whom 61 were patients with CRAS (main group) and 22 healthy individuals (control group). A clinical, laboratory, medical and social research method was conducted. Hematological examination included determination of albumin and total cholesterol concentrations in serum according to standard methods using a digital hematological analyzer Beckman Coulter dxc 700 au (Germany); determination of leukogram parameters – on an Erba Elite 580 analyzer (Sweden). Calculation of hematological marker values – NLR was determined as the number of neutrophils/lymphocytes, LMR – as the number of

lymphocytes/number of monocytes. The final calculation of NPS was performed using dichotomous values of NLR, LMR albumin and total cholesterol concentrations in serum according to the data of Galizia et al. Statistical processing of clinical examination and laboratory data was performed using the standard software package for personal computers "Microsoft Excel-2007" for Windows. **Scientific novelty.** It was established that according to the dichotomous values proposed by Galizia G. et al., the average serum albumin level at ill individuals with CRAS is 1 point, the concentration of total cholesterol in the blood is 0 points. Determination of NLR, LMR in CRAS showed that NLR was 1.88 times higher than the similar indicator of the control group, and the LMR indicator was 2.34 times lower than the indicator of patients in the control group. Calculation of the scores of inflammatory biomarkers NLR and LMR showed that both indices are estimated at 1 point. The final score of the NPS index was 3 points, which is high and associated with a potentially poor outcome. **Conclusions.** The results of our study indicate a relationship between CRAS and changes in the Neapoles Prognostic Scale using the nutritional prognostic index and systemic inflammation at ill individuals with CRAS. The innovative NPS scoring system we used, which is associated with the nutritional factor and inflammatory response at ill individuals with CRAS, may be useful for predicting the course of the disease.

Key words: recurrent aphthous stomatitis inflammatory marker; systemic immune inflammation index; nutritional indicators; Naples Prognostic Score.

Постановка проблеми. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) є найбільш поширеним у всьому світі оральним захворюванням слизової оболонки, рівень захворюваності якого коливається від 5% до 60% у різних етнічних чи соціально-економічних групах населення [1]. ХРАС – ідіопатичне захворювання слизової оболонки порожнини рота (СОПР), етіологія якого досі залишається нез'ясованою [2]. Ряд публікацій містить детальний огляд сучасних концепцій щодо етіології та патогенезу ХРАС, хоч на сьогодні немає чітко підтвердженого етіопатогенезу [3, 4]. Симптоми, пов'язані з ХРАС, можуть варіюватися від незначного неприємного місцевого поколювання в місцях появи афту до важких рідкісних синдромів, основного захворювання кишечника або навіть злоякісних процесів, які можуть бути виснажливими для організму хворого [3, 4]. Елементи ураження на слизовій оболонці нерідко викликають біль під час прийому їжі, пиття та розмови, відчуття печіння, підвищене слиновиділення, що погіршує якість життя пацієнта під час щоденної діяльності [5].

ХРАС відноситься до групи хронічних запальних виразкових захворювань СОПР, етіопатогенез якого вважається багатофакторним. На сьогоднішній день відомо, що в генезі захворювання

основну роль відіграє генетична сприйнятливність із можливими сприяючими факторами [6]. Результати проведених на сьогодні досліджень свідчать про важливу роль у розвитку захворювання генетично обумовлених порушень вродженого та набутого імунітету. В генетично схильних осіб дія певних тригерних факторів ініціює каскад прозапальних цитокінів, спрямованих проти вибраних ділянок СОПР. Значну роль при цьому може відігравати мікробіота порожнини рота (ПР), яка може бути пов'язана з посиленням генів, що включають інфекційні та нейродегенеративні захворювання, зниження регуляції генів, відповідальних за основний метаболізм – вуглеводний, енергетичний та амінокислотний [7].

До основних тригерних факторів, які змінюють імунологічну відповідь та ініціюють ХРАС, відносять вірусні чи бактеріальні мікробні агенти, місцеві подразники, механічні пошкодження, гормони, стрес, ліки, системні захворювання, харчова алергія, дефіцит харчування, дефіцит вітамінів, макро- та мікроелементів, гормональні та шлунково-кишкові розлади, ін. [8]. Основні системні захворювання, які пов'язують із ХРАС, – це запальні захворювання кишечника, ентеропатії, мальабсорбція, целиакія, муковісцидоз, ін. [8, 9]. Шлунково-кишковий тракт відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу ряду фізіологічних процесів, включаючи імунологічну толерантність до харчових продуктів і комменсальних мікроорганізмів, процесів травлення та всмоктування поживних речовин. Рядом досліджень підтверджено, що одним із тригерів при ХРАС є фактори дефіциту харчування, пов'язані з порушенням всмоктування, зокрема дефіцитом заліза, вітамінів групи В, вітаміна С, фолієвої кислоти [10-13]. ХРАС пов'язаний із дефіцитом гематину, речовин, які допомагають у процесі еритропоезу (вітамін В₁₂, фолієва кислота, залізо, ін.). В ряді досліджень стверджують, що дефіцит гематину, пов'язаний із анемією, відіграє певну роль у патогенезі ХРАС [14-16]. Гематиновий дефіцит спричиняє зниження здатності крові транспортувати кисень до СОПР, що призводить до атрофії епітелію, створюючи сприйнятливий фон для розвитку ХРАС. Крім того, проведена оцінка рівня тіаміну, рибофлавіну та піридоксину (вітаміни В₁, В₂, В₆) у хворих на ХРАС виявила дефіцит одного або кількох із цих вітамінів. Про значно нижчі значення рівня вітаміна D у крові пацієнтів, хворих на ХРАС, вказує Al-Maweri S.A. та співавт. [17], що свідчить про наявність зв'язку між низьким його рівнем і ризиком розвитку та клінічним перебігом ХРАС.

Повідомляється, що в пацієнтів, які страждають на ХРАС, харчові маркери, пов'язані з анемією, зокрема, залізо, сироватковий феритин, зустрічаються вдвічі частіше, ніж у здорових осіб [18]. Відомо, що при залізодефіцитних станах розвивається тканинний дефіцит заліза, що може бути одним із етіологічних факторів ХРАС, спричиняючи атрофічні процеси в СОПР внаслідок зниження здатності транспортувати до неї кисень [19, 20]. Крім того, дефіцит заліза може бути одним із патогенетичних механізмів ХРАС, здатного впливати на імунні реакції в пацієнтів при ХРАС. Відомо, що в функціонуванні епітеліоцитів СОПР важливу роль відіграють вітамін B₁₂ і фолієва кислота, які впливають на синтез ДНК і поділ клітин, забезпечуючи їх здатність до регенерації [21]. Асоціація анемічного стану, дефіцит заліза в крові поряд із іншими харчовими дефіцитами можуть знижувати бар'єрну та імунну функції СОПР, сприяючи рецидивуванню ХРАС [22].

Сьогодні відома патогістологічна картина афтозних уражень, яка відбувається за загальною схемою. Вважається, що спільною ланкою для основних пускових факторів рецидивів ХРАС є імунopatогенетичний механізм, важливу роль у якому відіграє запалення, яке характеризується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів і маркерів запалення [23, 24]. Відомо, що всі компоненти щоденного раціону людини пов'язані з функціонуванням імунної системи, тому розуміння їх взаємозв'язку та взаємодії є важливими для проведення адекватної імунної терапії при різних патологічних станах. Так, диференціюванню імунних клітин, виробництву лейкоцитів, проліферації Т- і В-клітин, експресії цитокінів сприяють вітаміни А, D і С. Аналогічним чином макро- та мікроелементи діють як кофактори ферментів, які контролюють цикли імунної відповіді та експресію цитокінів. Важливу роль у функціонуванні імунної системи відіграють незамінні амінокислоти, які модулюють експресію цитокінів і посилюють фагоцитарні властивості нейтрофілів і макрофагів, їх здатність до міграції та трансміграції. Зменшувати експресію головного комплексу гістосумісності класів МНС-I і МНС-II та пригнічувати секрецію різних запальних цитокінів можуть жирні кислоти, що діють як проти-запальні засоби [13, 25].

Підвищення інтересу до патології мукозиту порожнини рота в зв'язку зі змінами різних відділів травної системи, змінило підхід до вирішення питань діагностики та моніторингу захворювання. Останнім часом великий інтерес викликала

важливість взаємодії між запаленням, пов'язаним із захворюванням, і харчуванням, що може стимулювати катаболічний стан [26]. Відомо, що адекватний харчовий режим суттєво впливає на підтримку належної роботи імунної системи. Оптиміальний метаболізм, модуляція мікробіоти кишечника та порожнини рота, а також нормалізація імунних функцій сприятимуть модулюванню метаболічних шляхів і запобіганню запалення.

В останні роки привернули увагу дослідників запальні та аліментарні показники як прогностичні кореляти для передбачення прогнозу при різних видах патології [27-29]. Новим показником запального стану організму хворого та стану харчування є Неапольська прогностична оцінка (Naples prognostic score – NPS) – новий прогностичний індекс, що поєднує біомаркери запалення та харчування, вперше запропонований Galizia та ін. [30]. Нова система оцінки NPS спочатку використовувалась для виявлення ризиків і оцінки прогнозу колоректального раку [31]. Нова система оцінки NPS відображає аліментарний та імунологічний статус пацієнта, а також системні запальні реакції. Останнім часом Неапольську прогностичну шкалу, яка відрізняється простим послідовним визначенням її складових, в ряді досліджень було визнано незалежним прогностичним фактором у пацієнтів із різними органічними захворюваннями [32-35]. Її показники включають визначення сироваткового альбуміну, рівнів загального холестерину, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (Neutrophil-to-lymphocyte ratio – NLR) та співвідношення лімфоцитів до моноцитів (Lymphocyte-to-monocyte ratio – LMR), які сьогодні широко використовувалися для вивчення різноманітних шлунково-кишкових та інших захворювань [36].

Актуальним питанням залишається пошук достовірних і простих маркерів для ранжування ступеня важкості та прогнозування рецидивування ерозивних уражень СОПР. В доступній літературі відсутні відомості стосовно того, як аліментарний статус пацієнта, хворого на ХРАС, впливає на забезпечення гомеостазу його імунологічного статусу та системних запальних реакцій. На сьогоднішній день існує нагальна потреба в комплексній прогностичній моделі ХРАС, яка об'єднує показники, пов'язані з запаленням та харчуванням. Тому повний гематологічний скринінг, ідентифікація факторів, пов'язаних із епізодами рецидивів у пацієнтів із ХРАС, стануть важливими для перевірки можливих ризиків і виявлення станів імунної недостатності.

Мета дослідження. Оцінка потенціалу нової прогностичної Неапольської шкали шляхом визначення прогностичного індекса харчування та системного запалення в хворих на ХРАС із акцентом на механізмах можливості їх модифікації.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось в рамках вирішення проблеми збереження та зміцнення здоров'я населення України, підвищення особистої відповідальності громадян за власне здоров'я, регламентованої Стратегією сталого розвитку «Україна – 2020», схваленою Указом Президента України від 12 січня 2015 р. № 5, та схваленою розпорядженням Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 1002-р. Концепцією, що визначає систему громадського здоров'я як комплекс інструментів, процедур та заходів для зміцнення здоров'я населення, заохочення до здорового способу життя.

За умови отримання поінформованої згоди проводилось стоматологічне обстеження пацієнтів за традиційною схемою. В дослідженні взяли участь 83 пацієнтів віком 20-45 років, із яких 61 особа з клінічною історією рецидивуючих афтозних виразок (основна група) та 22 здорових осіб, які склали контрольну групу. Гендерний профіль ураженої популяції виглядав наступним чином: 37 осіб (60,66%) були жіночої, 24 особи (39,34%) – чоловічої статі. Комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів включало клінічне та лабораторне обстеження. Клінічний огляд із метою оцінки стану СОПР, постановку діагнозу, трактування отриманих результатів проводили відповідно до діагностичних критеріїв, рекомендованих ВООЗ. Нами було використано клініко-анамнестичні дані, детальне стоматологічне обстеження, медико-соціальний метод дослідження – анкетування для аналізу режиму та характеру харчування. В обох групах проводили гематологічне дослідження – визначення концентрацій альбуміну та загального холестерину в сироватці крові за стандартною методикою за допомогою цифрового гематологічного аналізатора Beckman Coulter dxc 700 au (Germany); визначення показників лейкограми – на аналізаторі Erba Elite 580 (Sweden). Ґрунтуючись на отриманих даних проводили розрахунок значень гематологічних маркерів – складових запальних коефіцієнтів (NLR, LMR). NLR розраховували як кількість нейтрофілів/лімфоцитів, LMR – як кількість лімфоцитів/кількість моноцитів. Остаточний підрахунок NPS проводили за дихотомічними

значеннями згідно з даними Galizia et al. [30], що включав оцінку NLR, LMR, концентрацій альбуміну та загального холестерину в сироватці крові.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням стандартного програмного пакета для персональних комп'ютерів «Microsoft Excel-2007» для Windows та пакету ліцензованих математичних програм Statistic Soft з використанням методів параметричної статистики. Достовірною вважалася різниця при показнику достовірності $p \geq 0,95$ (або рівні значущості $p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. Зважаючи на те, що до хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту можуть призводити різні фактори способу життя, спричинені комбінацією імунної відповіді пацієнта, генетики, мікробіому та навколишнього середовища, нами було проведено поточне дослідження. Ми зосередили увагу на важливій ролі порушень гомеостазу шлунково-кишкового тракту, що призводять до розвитку та збереження запального каскаду при ХРАС. Проведене нами попереднє дослідження продемонструвало диференціальну траєкторію біомаркерів запалення, зокрема, високих рівнів С-реактивного білка та D-димера, в хворих на ХРАС залежно від ступеня важкості захворювання [37]. Нами також було показано, що при рецидиві ХРАС у пацієнтів із дефіцитом чи недостатністю вітаміну D відбувається модифікація морфологічних характеристик еритроцитів, здатних ініціювати активацію апоптозу, в результаті чого виникає епітеліальна недостатність та підвищення ерозування СОПР [38].

Враховуючи те, що одним із тригерів для прояву рецидиву ХРАС є аліментарний фактор, в поточному дослідженні ми акцентували увагу на оцінці його впливу на функціонування імунної системи та рівень системного запалення в хворих на ХРАС. Проведене нами анкетування щодо вивчення харчових звичок пацієнтів із ХРАС показало, що в своєму раціоні смажену, ферментовану та гостру їжу в якості основного прийому споживали 55,74% опитаних. Про щоденне споживання овочів і фруктів повідомили лише 32,79%, а про вживання води – 29,51% інтерв'юваних. Отримані нами дані щодо споживання фруктів і води підтверджуються проведенням Ху К. та співавт. дослідженням [39], в якому вказується на їх негативну пов'язаність із ХРАС і потенційну допоміжну та додаткову роль їжі в лікуванні захворювання.

Аналіз анкетування засвідчив, що переважна більшість опитаних щодня вживали газовані

напої (59,02%), енергетичні та слабоалкогольні напої (52,46%), солодоші (70,49%), фаст-фуд, картопляні чіпси чи сухарики (50,82%). Оскільки важливе значення для збереження здоров'я ПР відіграє харчовий режим із обмеженими основними прийомами їжі, нами було встановлено, що між регулярними прийомами їжі мали місце перекуси. Про щоденне споживання продуктів і напоїв у проміжках між основними прийомами їжі повідомили 80,38% опитаних, і лише 19,62% респондентів вказали на відсутність такої звички. Аналіз даних анкетування інтерв'юваних щодо частоти перекусів показав, що один раз в день на перекуси вказало 36,07% опитаних, двічі та більше – 63,93%. Частота споживання продуктів із високим містом глюкози між основними прийомами їжі призводить до постійного надходження до тканин ПР вуглеводів, що є субстратом для виробництва кислот мікроорганізмами, призводячи до зміни складу мікробіоти на СОПР. Незбалансований склад мікробіоти, патогени порожнини рота, як відомо, можуть відігравати ключову роль у виникненні та розвитку захворювань СОПР.

Отримані нами дані щодо харчових звичок узгоджуються з повідомленнями про те, що згідно з теорією китайської медицини регулярне вживання вуглекислих напоїв і висококалорійної їжі можуть спровокувати виникнення ХРАС [40]. Крім того, дефіцит деяких поживних речовин, пов'язаних із харчовими звичками, а також дієти, що містять кислу, солону їжу та алкоголь, як правило, викликають або обтяжують перебіг ХРАС [41]. Факторами ризику, які сприяють ХРАС, є глютенна дієта, споживання кислих продуктів, смаженої та гострої їжі з високою калорійністю, а також харчові добавки, вживання газованих напоїв і алкоголю [42]. Незбалансоване харчування – висококалорійна їжа, яка складається з високо обробленого фаст-фуду, багатого на вуглеводи з додаванням цукру, насичених жирів, проте бідна на деякі нутрієнти, зокрема, на ретинол, бета-каротин, фолієву кислоту, вітаміни D, E, C, залізо та кальцій, може призводити до хронічних запальних захворювань кишечника та порушувати всмоктування деяких поживних речовин [43]. Результати аналізу анкетування узгоджуються з повідомленнями, що нераціональне харчування людини, пов'язане з вживанням із їжею великої кількості насичених жирів, багато яких містяться в свинині, яловичині, молоці, яйцях, вершковому маслі, сирі, а також у готових продуктах харчування з вмістом рос-

линної олії, маргарину, комбіжиру (чіпси, сухарики, печиво, цукерки та ін.), може сприяти розвитку ХРАС [44, 45].

Проведене нами стоматологічне обстеження пацієнтів показало, що одиничні чи множинні афти на СОПР були округлої форми діаметром 3-10 мм і еритематозним обідком на їх периферії. Найчастіше ураженими анатомічними областями були слизова оболонка щік (75,41%), спинка та бокові поверхні язика (55,74%) та слизова оболонка губ (27,87%). При цьому в 25 пацієнтів (42,62%) мало місце ураження більш ніж однієї анатомічної ділянки. Детальне стоматологічне обстеження пацієнтів показало, що з числа хворих на ХРАС у 70,50% (n=43) діагностовано малі афтозні виразки; у 27,89% (n=17) пацієнтів – великі афтозні та в 1,64% (n=1) – герпетичні виразки.

Враховуючи вплив аліментарного фактора та його статус як ключового з численних компонентів вродженого та адаптивного імунітету, нами було проведено визначення сироваткового альбуміну. Відомо, що на синтез альбуміну впливають ряд факторів, проте клінічне значення має зниження його продукції, зумовлене печінковою недостатністю, вираженим системним запаленням або аліментарним фактором, пов'язаним із хронічним недоїданням. Альбумін, який в кровообігу є найпоширенішим білком, може функціонувати як антиоксидант. Вже з'являються нові концепції, які навіть розглядають альбумін як основний антиоксидант у плазмі крові, що, як відомо, піддається постійному окислювальному стресу [46]. Під час запального процесу цитокіни стимулюють перерозподіл амінокислот від вироблення білків, не важливих для запального процесу, перенаправляючи їх до позитивних гострофазних білків, а швидкість синтезу та, відповідно, концентрація негативних білків гострої фази, зокрема альбуміну знижується. На функцію альбуміну поряд із кількісними змінами можуть впливати його якісні зміни, які залежать від будови молекули. [47]. Пошкоджені молекули альбуміну швидко піддаються деградації та виводяться з обігу, що викликає виражені зміни антиоксидантних властивостей пошкодженого альбуміну, призводячи до патологічних станів.

Відомо, що альбуміни входять до складу цитоплазми клітин та різних рідин і тканин організму – сироватки крові, лімфи, плазми, ліквору, забезпечуючи їх осмотичні характеристики завдяки їх високомолекулярним компонентам. Оскільки функціями сироваткового альбуміну – основного

білка плазми крові – є транспорт різних хімічних речовин, підтримання обміну води між кров'ю і міжтканинним простором та участь в метаболічних процесах, нами було проведено його визначення.

Середній рівень сироваткового альбуміну в венозній крові хворих на ХРАС становив $32,0 \pm 4,1$ г/л для чоловічої популяції та $30,8 \pm 5,2$ г/л – для жіночої. В пацієнтів групи контролю середній рівень сироваткового альбуміну складав у чоловіків і жінок $41,9 \pm 4,1$ г/л і $39,7 \pm 3,2$ г/л відповідно. Низький рівень сироваткового альбуміну – гіпоальбумінемія (рівень сироваткового альбуміну ≤ 35 г/л) у хворих на ХРАС був, очевидно, результатом нераціонального харчування. Отримані результати визначення даного показника в здорових осіб показали, що в жіночій популяції рівень альбуміну був незначно нижчим від референтного значення, що, очевидно, пов'язано з низьким відносним добовим споживанням енергії. За запропонованими Galizia G. та співавт. [30] дихотомічними значеннями, визначений нами середній рівень сироваткового альбуміну в осіб обох статей хворих на ХРАС складає 1 бал (концентрація альбуміну < 40 г/л, бал 1; якщо ні – бал 0). В групі контролю в чоловічій та жіночій популяціях досліджуваний показник оцінюється в 1 бал і 0 балів відповідно.

Враховуючи те, що сироватковий альбумін є основним носієм жирних кислот, забезпечує метаболічну модифікацію деяких лігандів, робить потенційні токсини нешкідливими, демонструє антиоксидантну здатність плазми людини, то він може бути цінним біомаркером багатьох захворювань, включаючи ХРАС. Крім того, гіпоальбумінемія може призвести до зниження колоїдно-осмотичного тиску згідно закону Starling's про транскapілярний обмін покривних тканин, зокрема й СОПР, та обтяження клінічної картини захворювання. Традиційна форма принципу Starling's щодо обміну мікросудинної рідини лежить в основі балансу плазми/інтерстиціальної рідини в капілярному руслі та утворенні набряку тканин [48].

Отже, виявлена нами гіпоальбумінемія в пацієнтів, хворих на ХРАС, в результаті зниження колоїдно-осмотичного тиску може призводити до порушення мікроциркуляції та сприяти рецидивам захворювання при ХРАС. Враховуючи те, що альбумін вважається ідеальним природним колоїдом, його використання в лікуванні ряду захворювань підтверджується клінічною ефективністю [49]. Отримані нами результати узгоджуються

з даними літератури про те, що запальні захворювання СОПР є хронічним запальним розладом, який характеризується чергуванням фаз клінічного рецидиву та ремісії, пов'язаних із оксидантним стресом через зниження концентрації альбуміну та, очевидно, його антиоксидантної активності [50]. Руйнівний вплив компонентів оксидантного стресу може сприяти ініціації та рецидивуванню захворювання, оскільки вони пошкоджують слизову оболонку та активують сигнальні шляхи запалення [51]. Отже, запальні захворювання органів шлунково-кишкового тракту є хронічним імуноопосередкованим станом, який супроводжується дисфункціональною імуnoreгуляції слизових оболонок. Проте остаточно нез'ясованою проблемою залишається синтез альбуміну, який зменшується в пацієнтів з хронічним запаленням, що часто пов'язують із дефіцитом харчування.

Відомо, що завдяки здатності альбумінів до комплексоутворення вони виконують важливі функції – транспортну з перенесення жирних кислот, ліпідів, білірубину, амінокислот, іонів металів і регуляторну завдяки участі альбумінів у регулюванні вмісту в плазмі крові іонів Ca^{2+} , стероїдних гормонів, ін. Холестерин – компонент клітинних мембран усіх клітин і попередник стероїдних гормонів і жовчних кислот – це речовина з групи стеринів, $\frac{2}{3}$ якої синтезується в тканинах, зокрема в печінці, та $\frac{1}{3}$ постачається з їжею. За нормальних умов транспортування холестерину кров'ю здійснюється за допомогою ліпопротеїнів низької щільності, високої щільності та дуже низької щільності. Загальний холестерин – жироподібна речовина, необхідна організму людини, відображає сумарну кількість холестерину в крові. Його основні функції включають участь у виробництві гормонів – тестостерону, естрогену, прогестерону, кортизолу, синтезі вітаміну D, виробленні жовчних кислот, які розщеплюють жири та допомагають їх травленню. Тому оптимальний рівень холестерину в крові є важливим для нормальної життєдіяльності організму.

Враховуючи важливі функції холестерину, нами було проведено його визначення в венозній крові пацієнтів обох груп спостереження. Оцінка рівня загального холестерину показала, що він був статистично вищим у групі хворих на ХРАС порівняно з групою контролю ($P < 0,05$). Так, показники рівня загального холестерину в крові хворих на ХРАС і пацієнтів групи контролю становили $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л і $4,1 \pm 0,9$ ммоль/л відповідно. Якщо враховувати стать пацієнтів,

то найбільші відмінності спостерігалися між пацієнтами жіночої статі досліджуваної популяції та групи контролю. В жіночій популяції хворих із ХРАС досліджуваний показник складав $6,1 \pm 1,3$ ммоль/л проти $4,5 \pm 1,0$ ммоль/л в групі контролю. Згідно з дихотомічними значеннями (рівень холестерину $> 4,65$ ммоль/л, бал 0; якщо ні – бал 1) Galizia G. та співавт. [30], визначена нами концентрація загального холестерину в групах обстежених складала 0 балів у хворих на ХРАС і 1 бал у здорових осіб.

Враховуючи різноманітні причини підвищеного рівня холестерину в крові, можемо припустити, що в хворих на ХРАС він пов'язаний із метаболічними факторами ризику, зокрема з нераціональним харчуванням із переважанням в раціоні тваринних жирів і низьким споживанням овочів і фруктів, що узгоджується з даними Gúlcın E. [44]. Нераціональне харчування, надійними маркерами якого розглядаються сироватковий альбумін і загальний холестерин крові, є не лише наслідком недостатнього споживання їжі, але може відображати супутні захворювання, пов'язані з запаленням – MIA (malnutrition-inflammation-atherosclerosis).

Показником запального стану організму хворого, згідно з Неапольською прогностичною оцінкою, крім стану харчування є біомаркери запалення NLR і LMR. Результати аналізу лейкоцитарної формули за абсолютним співвідношенням різних видів лейкоцитів показало, що в середньому по групі хворих на ХРАС рівень нейтрофілів становив $(4,32 \times 10^9/\text{л})$, в групі контролю – $(3,91 \times 10^9/\text{л})$. Вищим був і показник рівня моноцитів, який складав у групі хворих і групі порівняння $(0,71 \times 10^9/\text{л})$ і $(0,52 \times 10^9/\text{л})$ відповідно. Щодо кількості лімфоцитів, то їх рівень у хворих на ХРАС був нижчим, ніж у пацієнтів групи контролю та становив $(1,40 \times 10^9/\text{л})$ та $(2,39 \times 10^9/\text{л})$ відповідно. Нами оцінено та проаналізовано імунологічні та біологічні аспекти змін рівнів нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів і моноцитів циркулюючої крові та їх співвідношення при ХРАС. На основі даних лейкоцитарної формули було проведено розрахунок значень

гематологічних маркерів – складових запальних коефіцієнтів NLR і LMR (табл. 1).

Визначення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR) та співвідношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) як легкодоступного та надійного маркера імунної відповіді на різні інфекційні та неінфекційні стимули, показало наступне. NLR, який відображає динамічний зв'язок між вродженою (нейтрофіли) та адаптивною клітинною імунною відповіддю (лімфоцити) під час патологічних станів, у хворих на ХРАС становив $(3,09 \pm 0,20)$, що в 1,88 разів перевищував аналогічний показник групи контролю. Результати проведеного нами дослідження узгоджуються з повідомленням Hasegawa T. та співавт. [52] про те, що співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів може бути потенційним незалежним прогностичним фактором у пацієнтів із захворюваннями порожнини рота.

Збільшення нормального діапазону NLR, за даними Zahorec R. [53], може служити раннім передвісником розвитку патологічного процесу, зокрема, інфекції, запалення, ін. Отже, NLR є маркером активації клітинного імунітету, індексом запалення, який відкриває новий вимір для клінічної медицини для кращого розуміння біології запалення, взаємозв'язку між вродженим і адаптивним імунітетом та його клінічними наслідками. NLR є простим, недорогим, легкодоступним параметром з високою чутливістю запалення, що швидко реагує на нього, хоч і з низькою специфічністю. NLR служить чітким маркером запалення, і його підвищення при ХРАС свідчить про дисбаланс імунної системи, що відіграє певну роль у розвитку захворювання.

Визначення співвідношення лімфоцитів до моноцитів (LMR) продемонструвало його низьке значення при ХРАС, що в 2,34 раза нижче за показник пацієнтів групи контролю $((1,97 \pm 0,12)$ та $(4,60 \pm 0,41)$ відповідно). Суттєве зниження даного показника вказує на системне запалення в пацієнтів, хворих на ХРАС, і може служити прогностичним маркером перебігу та рецидивування захворювання. Проведений розрахунок балів біомаркерів запалення NLR (NLR $> 2,96$, бал 1; якщо

Таблиця 1

Визначення біомаркерів запалення NLR і LMR у пацієнтів, хворих на ХРАС і пацієнтів групи контролю, ум. од. (M $\pm$ m)

Показники	Група контролю (n = 22)	Хворі на ХРАС (n = 61)
NLR	$1,64 \pm 0,31$	$3,09 \pm 0,20^*$
LMR	$4,60 \pm 0,41$	$1,97 \pm 0,12^*$

Примітки: * – ступінь достовірності різниці досліджуваних показників у порівнянні з пацієнтами групи контролю $^*p < 0,001$.

ні – бал 0) і LMR ($LMR > 4,44$, бал 0; якщо ні – бал 1), згідно з Galizia et al. [30], показав, що обидва досліджувані індекси оцінюються по 1 балу. Розрахунок балів за біомаркерами запалення в здорових осіб показав, що як NLR, так і LMR оцінювались в 0 балів.

Розрахунок остаточного NPS був проведений шляхом підсумовування балів, отриманих за досліджуваними показниками. Так, у хворих на ХРАС за концентрацією альбуміну в сироватці крові (1бал), концентрацією загального холестерину (0 балів), розрахунку NLR (1бал) та LMR (1бал) підсумкова оцінка індекса NPS склала 3 бали, що є високим і асоціюється з потенційно поганим результатом. Отже, сукупність показників – абсолютних кількостей нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів і моноцитів, а також показників аліментарного статусу хворих на ХРАС може дати прогностичну оцінку щодо рецидивування захворювання.

Нова прогностична оцінка NPS враховує рівні альбуміну та загального холестерину в сироватці крові, а також NLR і LMR, які включають три типи клітин, пов'язаних із запаленням: нейтрофіли, лімфоцити та моноцити. Нейтрофіли можуть секретувати речовини, включаючи фактор росту ендотелію судин і розчинні нейтрофільні гранули, індукуючи ангіогенез. Висока абсолютна кількість нейтрофілів при ХРАС вказує на обтяження перебігу захворювання. Лімфоцити відіграють фундаментальну роль у адаптивних імунних реакціях, індукуючи цитотоксичні імунні відповіді та беручи участь у імунному нагляді. Багато досліджень показали, що лімфопенія є причиною поганого прогнозу в пацієнтів із різною патологією. Моноцити вважаються ініціаторами вроджених імунних реакцій [42]. Таким чином, прогностичні механізми NLR та LMR враховують участь клітин крові в запаленні при різних патологіях, зокрема ХРАС. Вищий показник NLR і нижчий LMR у групі хворих на ХРАС можуть вказувати на більший ризик розвитку та рецидивування захворювання.

Крім того, в NPS були включені такі параметри, як рівні сироваткового альбуміну та загального холестерину. Альбумін – найпоширеніший білок у крові людини – відіграє життєво важливу роль у транспортуванні сполук і стимулюванні відновлення тканин, а зниження його рівня відображає стан недостатнього харчування та інтенсивність запальної реакції та сповільнює регенерацію афтозних елементів ураження СОПР. Крім того, знижувати концентрацію альбуміну можуть

цитокіни та інші прозапальні агенти. Оскільки на концентрацію альбуміну впливає ряд факторів, у тому числі й зміна об'єму рідини в організмі людини, тому для подальшої оцінки харчового статусу проводиться визначення рівня загального холестерину – основного компонента клітинних мембран, що опосередковує рухливість рецепторів поверхні клітин, перешкоджаючи передачі трансмембранних сигналів. Внаслідок зниження рівня холестерину в клітинних мембранах, багато імунокомпетентних клітин втрачають свою імунну функцію, що може призводити до ризику розвитку та рецидивування ХРАС.

Оцінка NPS є оптимальною при різних патологічних станах, оскільки оцінює харчування та імунний статус пацієнта більш комплексно, ніж лише один тип запальних клітин або один пов'язаний із харчуванням біомаркер. Численні показники NPS легко отримати шляхом проведення серії лабораторних тестів, включаючи повний аналіз крові та визначення рівнів альбуміну та загального холестерину в сироватці крові. Визначення NPS на основі оцінки аліментарного та імунного статусів у пацієнтів, хворих на ХРАС, може бути корисним у клінічній практиці, оскільки комплексно досліджує периферичні запальні біомаркери – типи клітин крові, які приймають участь у запальних процесах, і біомаркер, пов'язаний із харчуванням. Аналізуючи результати анкетування пацієнтів щодо харчових звичок і результати отриманих аліментарних біомаркерів, можемо припустити, що модифікація режиму та характеру харчування є одним із можливих механізмів зниження важкості та частоти рецидивування ХРАС.

Висновки. Результати проведеного нами дослідження вказують на зв'язок між ХРАС та зміною показників прогностичної Неапольської шкали за оцінкою визначення прогностичного індекса харчування та системного запалення в хворих на ХРАС. Використана нами інноваційна система підрахунку балів NPS, пов'язана з аліментарним фактором і запальною відповіддю в хворих на ХРАС може бути корисною для прогнозування перебігу захворювання. Виходячи з результатів проведеного нами дослідження, NPS може бути прогностичним предиктором у хворих на ХРАС. Однак ця модель потребує лонгitudінальних досліджень для оцінки відповідності комплексних прогностичних індексів, пов'язаних із запаленням та харчуванням, і їх порівняльних характеристик щодо клінічного прогнозу захворювання на ХРАС.

Jlireparatya:

1. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent*. 2016. e7278925. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/7278925>
2. Queiroz S.I.M.L., Silva M.V.A.D., Medeiros A.M.C., Oliveira P.T., Gurgel B.C.V., Silveira É.J.D.D. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2018. No 93(3).P.341–346. URL: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186228>
3. Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med*. 2012. No 41(8). P. 577–583. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x>
4. Dalessandri D., Zotti F., Laffranchi L. et al. Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health*. 2019. No 19. e153 URL: <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0850-1>
5. Gasmi Benahmed A., Noor S., Menzel A., Gasmi A. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst*. 2021. No 76(5). P. 1155–1163. URL: <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>
6. Yousefi H., Gholami M., Zoughi M., Rezaei N., Chuppani A., Nikfar S., Amoli M.M. Role of genetic polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2022. No 153. e155864. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155864>
7. Li C., Wu Y., Xie Y., Zhang Y., Jiang S., Wang J., et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol*. 2022. No 13. e1013900. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1013900>
8. Thakrar P., Chaudhry S.I. Oral Ulceration: An Overview of Diagnosis and Management. *Prim Dent J*. 2016. No 5(1). P. 30–33. URL: <https://doi.org/10.1177/205016841600500102>
9. Masri O.A., Chalhoub J.M., Sharara A.I. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2015. No 21(17). P. 5191–209. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5191>
10. Ajmal M., Ibrahim L., Mohammed N., Al-Qarni H. Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia. *Clujul Med*. 2018. No 91(2). P. 216–221. URL: <https://doi.org/10.15386/cjmed-840>
11. Dhopte A., Naidu G., Singh-Makkad R., Nagi R., Bagde H., Jain S. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J Clin Exp Dent*. 2018. No 10(11). e1109-e1114. URL: <https://doi.org/10.4317/jced.55012>
12. Sánchez-Bernal J., Conejero C., Conejero R. Aftosis oral recidivante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020. 111(6). P. 471–480. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>
13. Noor S., Piscopo S., Gasmi A. Nutrients Interaction with the Immune System. *Arch Razi Inst*. 2021. No 76(6). P. 1579–1588. URL: <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356098.1775>
14. Compilato D., Carroccio A., Calvino F., Di Fede G., Campisi G. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. No 24(6). P. 667–673. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03482.x>
15. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol*. 2013. No 19(46). P. 8571–8579. URL: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
16. Nur'aeny N. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review of Hematinic Deficiency Factor. *European Journal of Theoretical and Applied Sciences*. 2024. No 2(1). P. 291–297. URL: [https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2\(1\).24](https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2(1).24)
17. Al-Maweri S.A., Halboub E., Al-Sufyani G., Alqutaibi A.Y., Shamala A., Alsahani A. Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*. 2020. No 26(6). P. 1116–1123. URL: <https://doi.org/10.1111/odi.13189>
18. Zhu Z., He Z., Xie G., Fan Y., Shao T. Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females. *Medicine (Baltimore)*. 2021. No 100(10). e24742. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024742>
19. Al-Samadi A., Drozd A., Salem A., Hietanen J., Häyrynen-Immonen R., Kontinen Y.T. Epithelial Cell Apoptosis in Recurrent Aphthous Ulcers. *J Dent Res*. 2015. No 94(7). P. 928–935. URL: <https://doi.org/10.1177/0022034515581012>
20. 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. No 118(9). P. 1279–1289. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>
21. Halboub E., Al-Maweri S.A., Parveen S., Al-Wesabi M., Al-Sharani H.M., Al-Sharani A., et al. Zinc supplementation for prevention and management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *J Trace Elem Med Biol*. 2021. No 68. e126811. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126811>
22. Mousavi T., Jalali H., Moosazadeh M. Hematological parameters in patients with recurrent Aphthous Stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2024. No 24(1). e339. URL: <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04072-5>

23. Hijazi K., Morrison R.W., Mukhopadhye I., Martin B., Gemmell M., Shaw S., Santoro F. Oral bacterial diversity is inversely correlated with mucosal inflammation. *Oral Dis.* 2020. No 26(7). P. 1566–1575. URL: <https://doi.org/10.1111/odi.13420>
24. Merker M., Felder M., Gueissaz L., Bolliger R., Tribolet P., Kägi-Braun N., et al. Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020. No 3(3). e200663. URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0663>
25. Mann E.R., Lam Y.K., Uhlig H.H. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2024. No 24(8), P. 577–595. URL: <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8>
26. Stumpf F., Keller B., Gressies C., Schuetz P. Inflammation and Nutrition: Friend or Foe? *Nutrients.* 2023. No 15(5). e1159. URL: <https://doi.org/10.3390/nu15051159>
27. Yang Y.M., Kim S.Y., Seki E. Inflammation and Liver Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Semin Liver Dis.* 2019. No 39(1). P. 26–42. URL: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676806>
28. Ruiz-Margáin A., Román-Calleja B.M., Moreno-Guillén P., González-Regueiro J.A., Kúsulas-Delint D., et al. Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.* 2021. No 13(10). P. 1440–1452. URL: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1440>
29. Guo X.W., Ji L., Xi X.X., Zhao W.W., Liu Y.C., Zhou S.B., Ji S.J. Predictive potential of preoperative Naples prognostic score-based nomogram model for the prognosis in surgical resected thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2024. No 103(18). e38038. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038038>
30. Galizia G., Lieto E., Auricchio A., Cardella F., Mabilia A., Podzemny V., Castellano P., Orditura M., Napolitano V. Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, is an Independent Predictor of Long-term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2017. No 60(12). P. 1273–1284. URL: <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000961>
31. Peng S.M., Ren J.J., Yu N., Xu J.Y., Chen G.C., et al. The prognostic value of the Naples prognostic score for patients with non-small-cell lung cancer. *Sci Rep.* 2022. No 12(1). e5782. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09888-1>
32. Erdogan A., Genc O., Ozkan E., Goksu M.M., Ibisoglu E., et al. Impact of Naples Prognostic Score at Admission on In-Hospital and Follow-Up Outcomes Among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2023. No 74(10). P. 970–980. URL: <https://doi.org/10.1177/00033197231151559>
33. Aytaç İ., Güven Aytaç B., Kilci O., Ölçücüoğlu E. Naples Prognostic Score for Graft Functions After Renal Transplantation: A Retrospective Analysis. *Ann Transplant.* 2023. No 28. e942007. <https://doi.org/10.12659/AOT.942007>
34. Liu R., Chen C., Zhao Y., Tang Y., Shen W., Xie Z. The Osaka prognostic score and Naples prognostic score: novel biomarkers for predicting short-term outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2023. No 23(1). e272. URL: <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03287-3>
35. Liu J., Wang Z., Liu G., Liu Z., Lu H., Ji S. Assessment of Naples prognostic score in predicting survival for small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Ann Med.* 2023. No 55(2). e2242254. URL: <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2242254>
36. Wu W.W. Association of naples prognostic score and lung health: A population-based study. *Respir Med.* 2024. No 232. e107751. URL: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107751>
37. Гевкалюк Н.О., Кутоловський Д.Р. Імунологічний фенотип пацієнтів, хворих на хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, за біомаркерами запалення. *Вісник стоматології.* 2024. No 4(129). С. 67–74. URL: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.13>
38. Kutolovskyi D.R., Gevkaliuk, N.O. Structural-functional determinants of vitamin D status and hematological indicators in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2025. No 33(1), e25024. URL: <https://doi.org/10.15421/0225024>
39. Xu K., Zhou C., Huang F., Duan N., Wang Y., et al. Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. *J Int Med Res.* 2021. No 49(5). e3000605211017724. URL: <https://doi.org/10.1177/03000605211017724>
40. Gülseren D., Hapa A., Ersoy-Evans S., Elçin G., Karaduman A. Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *Int J Dermatol.* 2017. No 56(3). P. 302–306. URL: <https://doi.org/10.1111/ijd.13515>
41. Huling L.B., Baccaglini L., Choquette L., et al. Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology.* 2012. No 41. P. 149–152. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01102.x>
42. Wang Z., Cao H., Xiong J., Lu Y., Deng Y., et al. Recent advances in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Postgrad Med J.* 2022. No 98(1155). P. 57–66. URL: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139421>
43. Степанов Ю.М., Тітова М.В., Стойкевич М.В. Нутритивний статус хворих на і методи його оцінки. *Gastroenterologia.* 2019. No 53(4). P. 273–281. URL: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.3.2019.182407>

44. Gülcan E. Serum lipid levels in patients with minor recurrent aphthous ulcers. *Am J Dent.* 2015. No 28(3). P. 133–136. PMID: 26201223. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201223/>
45. Ślebioda Z., Krawiecka E., Szponar E., Dorocka-Bobkowska B. Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *BMC Oral Health.* 2017. No 17(1). e158. URL: <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0450-x>
46. Sakata N., Moh A., Takebayashi S. Contribution of superoxide to reduced antioxidant activity of glycoxidative serum albumin. *Heart Vessels.* 2002. No 17(1). P. 22–29. URL: <https://doi.org/10.1007/s003800200038>
47. Kragh-Hansen U., Minchiotti L., Galliano M., et al. Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. No 1830(12). P. 5405–5417. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.026>
48. Levick J.R., Michel C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010. No 87(2). P. 198–210. URL: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
49. Veneman T.F., Oude Nijhuis J., Woittiez A.J. Human albumin and starch administration in critically ill patients: a prospective randomized clinical trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2004. No 116(9-10). P. 305–309. URL: <https://doi.org/10.1007/BF03040900>
50. Balmus I.M., Ciobica A., Trifan A., Stanciu C. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. *Saudi J Gastroenterol.* 2016. No 22(1). P. 3–17. URL: <https://doi.org/10.4103/1319-3767.173753>
51. Muro P., Zhang L., Li S., Zhao Z., Jin T., Mao F., Mao Z. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024. No 15. e1390351. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390351>
52. Hasegawa T., Iga T., Takeda D., Amano R., Saito I., et al. Neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor prognosis in oral cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2020. No 20(1). e568. URL: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07063-1>
53. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021. No 122(7). P. 474–488. URL: https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
54. Gülcan E. Serum lipid levels in patients with minor recurrent aphthous ulcers. *An Bras Dermatol.*, 93(3), 341–346. Retrieved from <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20186228>
55. Chavan, M, Jain, H, Diwan, N, Khedkar, S, Shete, A, Durkar, S. (2012). Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.*, 41(8), 577–583. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01134.x>
56. Dalessandri, D., Zotti, F., Laffranchi, L., et al. (2019). Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health*, 19, 153. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0850-1>
57. Gasmi Benahmed, A, Noor, S, Menzel, A, Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst.*, 76(5), 1155–1163. Retrieved from <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356055.1767>
58. Yousefi, H, Gholami, M, Zoughi, M, Rezaei, N, Chuppani, A, Nikfar, S, Amoli, MM. (2022). Role of genetic polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*, 153, 155864. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155864>
59. Li, C, Wu, Y, Xie, Y, Zhang, Y, Jiang, S, Wang, J, et al. (2022). Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol.*, 13, 1013900. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1013900>
60. Thakrar, P, Chaudhry, SI. (2016). Oral Ulceration: An Overview of Diagnosis and Management. *Prim Dent J.*, 5(1), 30–33. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/205016841600500102>
61. Masri, OA, Chalhoub, JM, Sharara, AI. (2015). Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol.*, 21(17), 5191–5209. Retrieved from <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5191>
62. Ajmal, M., Ibrahim, L., Mohammed, N., Al-Qarni, H. (2018). Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia. *Clujul Med.*, 91(2), 216–221. Retrieved from <https://doi.org/10.15386/cjmed-840>
63. Dhopte, A., Naidu, G., Singh-Makkad, R., Nagi, R., Bagde, H., Jain, S. (2018). Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study. *J Clin Exp Dent.*, 10(11), e1109-e1114. Retrieved from <https://doi.org/10.4317/jced.55012>
64. Sánchez-Bernal, J., Conejero, C., Conejero, R. (2020). Aftosis oral recidivante. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 111, 6, 471–480. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.09.004>
65. Noor, S, Piscopo, S, Gasmi, A. (2021). Nutrients Interaction with the Immune System. *Arch Razi Inst.*, 76(6), 1579–1588. Retrieved from <https://doi.org/10.22092/ari.2021.356098.1775>

References:

1. Mortazavi, H., Safi Y., Baharvand, M., Rahmani S. (2016). Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent.*, 7278925. Retrieved from <https://doi.org/10.1155/2016/7278925>
2. Queiroz, S.I.M.L., Silva, M.V.A.D., Medeiros, A.M.C., Oliveira, P.T., Gurgel, B.C.V., Silveira, É.J.D.D. (2018). Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment

14. Compilato, D, Carroccio, A, Calvino, F, Di Fede, G, Campisi, G. (2010). Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 24(6), 667–673. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03482.x>
15. Lankarani, KB, Sivandzadeh, GR, Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World J Gastroenterol.*, 19(46), 8571–8579. Retrieved from <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
16. Nur'aeny, N. (2024). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review of Hematinic Deficiency Factor. *European Journal of Theoretical and Applied Sciences*, 2(1), 291–297. Retrieved from [https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2\(1\).24](https://doi.org/10.59324/ejtas.2024.2(1).24)
17. Al-Maweri, SA, Halboub, E, Al-Sufyani, G, Alqutaibi, AY, Shamala, A, Alsahani, A. (2020). Is vitamin D deficiency a risk factor for recurrent aphthous stomatitis? A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.*, 26(6), 1116–1123. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/odi.13189>
18. Zhu, Z., He, Z., Xie, G., Fan, Y., Shao, T. (2021). Altered oral microbiota composition associated with recurrent aphthous stomatitis in young females. *Medicine (Baltimore)*, 100(10), e24742. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024742>
19. Al-Samadi, A, Drozd, A, Salem, A, Hietanen, J, Häyrynen-Immonen, R, Kontinen, YT. (2015). Epithelial Cell Apoptosis in Recurrent Aphthous Ulcers. *J Dent Res.*, 94(7), 928–935. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/0022034515581012>
20. Chiang, CP, Yu-Fong Chang, J, Wang, YP, Wu, YH, Wu, YC, Sun, A. (2019). Recurrent aphthous stomatitis – Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.*, 118(9), 1279–1289. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.10.023>
21. Halboub, E, Al-Maweri, SA, Parveen, S, Al-Wesabi, M, Al-Sharani, HM, Al-Sharani, A, et al. (2021). Zinc supplementation for prevention and management of recurrent aphthous stomatitis: a systematic review. *J Trace Elem Med Biol.*, 68, 126811. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126811>
22. Mousavi, T, Jalali, H, Moosazadeh, M. (2024). Hematological parameters in patients with recurrent Aphthous Stomatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health.*, 24(1), 339. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04072-5>
23. Hijazi, K, Morrison, RW, Mukhopadhyaya, I, Martin, B, Gemmell, M, Shaw, S, Santoro, F. (2020). Oral bacterial diversity is inversely correlated with mucosal inflammation. *Oral Dis.*, 26(7), 1566–1575. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/odi.13420>
24. Merker, M, Felder, M, Gueissaz, L, Bolliger, R, Tribolet, P, Kägi-Braun, N, et al. (2020). Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.*, 3(3), e200663. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0663>
25. Mann, E.R. Lam, Y.K., Uhlig, H.H. (2024). Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. *Nat Rev Immunol.*, 24(8), 577–595. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8>
26. Stumpf, F, Keller, B, Gressies, C, Schuetz, P. (2023). Inflammation and Nutrition: Friend or Foe? *Nutrients*, 15(5), 1159. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nut15051159>
27. Yang, YM, Kim, SY, Seki, E. (2019). Inflammation and Liver Cancer: Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets. *Semin Liver Dis.*, 39(1), 26–42. Retrieved from <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676806>
28. Ruiz-Margáin, A, Román-Calleja, BM, Moreno-Guillén, P, González-Regueiro, JA, Kúsulas-Delint, D, et al. (2021). Nutritional therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Oncol.*, 13(10), 1440–1452. Retrieved from <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i10.1440>
29. Guo, XW, Ji, L, Xi, XX, Zhao, WW, Liu, YC, Zhou, SB, Ji, SJ. (2024). Predictive potential of preoperative Naples prognostic score-based nomogram model for the prognosis in surgical resected thoracic esophageal squamous cell carcinoma patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 103(18), e38038. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000038038>
30. Galizia, G, Lieto, E, Auricchio, A, Cardella, F, Mabilia, A, Podzemny, V, Castellano, P, Oditura, M, Napolitano, V. (2017). Naples Prognostic Score, Based on Nutritional and Inflammatory Status, is an Independent Predictor of Long-term Outcome in Patients Undergoing Surgery for Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*, 60(12), 1273–1284. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000961>
31. Peng, SM, Ren, JJ, Yu, N, Xu, JY, Chen, GC, et al. (2022). The prognostic value of the Naples prognostic score for patients with non-small-cell lung cancer. *Sci Rep.*, 12(1), 5782. Retrieved from <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09888-1>
32. Erdogan, A, Genc, O, Ozkan, E, Goksu, MM, Ibi-soglu, E, et al. (2023). Impact of Naples Prognostic Score at Admission on In-Hospital and Follow-Up Outcomes Among Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology*, 74(10), 970–980. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/00033197231151559>
33. Aytac, İ., Güven Aytac, B., Kilci, O., Ölçücüoğlu, E. (2023). Naples Prognostic Score for Graft Functions After Renal Transplantation: A Retrospective Analysis. *Ann Transplant*, 28, e942007. Retrieved from <https://doi.org/10.12659/AOT.942007>
34. Liu, R, Chen, C, Zhao, Y, Tang, Y, Shen, W, Xie, Z. (2023). The Osaka prognostic score and Naples prognostic score: novel biomarkers for predicting short-term outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.*

- 23(1), 272. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03287-3>
35. Liu, J, Wang, Z, Liu, G, Liu, Z, Lu, H, Ji, S. (2023). Assessment of Naples prognostic score in predicting survival for small cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Ann Med.*, 55(2), 2242254. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2242254>
36. Wu, WW. (2024). Association of naples prognostic score and lung health: A population-based study. *Respir Med.*, 232, 107751. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107751>
37. Gevkaliuk, N.O., Kutolovskyi, D.R. (2024). Immunohichnyi fenotyp patsientiv, khvorykh na khronichnyi retsydyvuiuchy i aftoznyi stomatyt, za biomarkeramy zapalennia [Immunological phenotype of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis according to inflammatory biomarkers]. *Visnyk stomatolohii – Journal of Dentistry*, 129(4), 67-74. Retrieved from <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.13> [in Ukrainian].
38. Kutolovskyi, D.R., Gevkaliuk, N.O. (2025). Structural-functional determinants of vitamin D status and hematological indicators in patients with chronic recurrent aphthous stomatitis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 33(1), e25024. Retrieved from <https://doi.org/10.15421/0225024>
39. Xu, K., Zhou, C., Huang, F., Duan, N., Wang, Y., et al. (2021). Relationship between dietary factors and recurrent aphthous stomatitis in China: a cross-sectional study. *J Int Med Res.*, 49(5), 3000605211017724. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/03000605211017724>
40. Gülseren, D, Hapa, A, Ersoy-Evans, S, Elçin, G, Karaduman, A. (2017). Is there a role of food additives in recurrent aphthous stomatitis? A prospective study with patch testing. *Int J Dermatol.*, 56(3), 302–306. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/ijd.13515>
41. Huling, LB, Baccaglini, L, Choquette, L, et al. (2012). Effect of stressful life events on the onset and duration of recurrent aphthous stomatitis. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 41, 149–152. Retrieved from <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01102.x>
42. Wang, Z, Cao, H, Xiong, J, Lu, Y, Deng, Y, et al. (2022). Recent advances in the aetiology of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Postgrad Med J.*, 98(1155), 57–66. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139421>
43. Stepanov, Yu.M, Titova, M.V, Stoikevych, M.V. (2019). Nutritivnyi status khvorykh na i metody yoho otsinky [Nutritional status of patients with and methods of its assessment]. *Gastroenterologia*, 53(4), 273–281. Retrieved from <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.3.2019.182407> [in Ukrainian].
44. Gülcan, E. (2015). Serum lipid levels in patients with minor recurrent aphthous ulcers. *Am J Dent.*, 28(3), 133–136. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201223/>
45. Ślebioda, Z, Krawiecka, E, Szponar, E, Dorocka-Bobkowska, B. (2017). Evaluation of serum zinc levels in patients with recurrent aphthous stomatitis (RAS). *BMC Oral Health*, 17(1), 158. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12903-017-0450-x>
46. Sakata, N, Moh, A, Takebayashi, S. (2002). Contribution of superoxide to reduced antioxidant activity of glycoxidative serum albumin. *Heart Vessels*, 17(1), 22–29. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s003800200038>
47. Kragh-Hansen, U., Minchiotti, L., Galliano, M., et al. (2013). Human serum albumin isoforms: genetic and molecular aspects and functional consequences. *Biochim. Biophys. Acta*, 1830(12), 5405–5417. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.03.026>
48. Levick, JR, Michel, CC. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.*, 87(2), 198–210. Retrieved from <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
49. Veneman, TF, Oude Nijhuis, J, Woittiez, AJ. (2004). Human albumin and starch administration in critically ill patients: a prospective randomized clinical trial. *Wien Klin Wochenschr.*, 116(9-10), 305–309. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/BF03040900>
50. Balmus, IM, Ciobica, A, Trifan, A, Stanciu, C. (2016). The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models. *Saudi J Gastroenterol.*, 22(1), 3–17. Retrieved from <https://doi.org/10.4103/1319-3767.173753>
51. Muro, P, Zhang, L, Li, S, Zhao, Z, Jin, T, Mao, F, Mao, Z. (2024). The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 15, 1390351. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390351>
52. Hasegawa, T, Iga, T, Takeda, D, Amano, R, Saito, I, et al. (2020). Neutrophil-lymphocyte ratio associated with poor prognosis in oral cancer: a retrospective study. *BMC Cancer*, 20(1), 568. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07063-1>
53. Zahorec, R. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.*, 122(7), 474–488. Retrieved from https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078