DOI 10.11603/2311-9624.2024.3.14975
УДК 616.31-002.157.2-036.12-039.35:616.152.72:616.155.194.8

©Н. О. Гевкалюк, Д. Р. Кутоловський

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua

Основні клініко-патогенетичні особливості перебігу хронічного рецидивного афтозного стоматиту в пацієнтів із анемічним синдромом

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції/Received: 20.08.2024 р.

Ключові слова: анемія; дефіцит заліза; патології порожнини рота; хронічний рецидивний афтозний стоматит.

АНОТАЦІЯ

Резюме. Етіологія хронічного рецидивного афтозного стоматиту (ХРАС) невідома, захворювання часто має багатофакторний характер, що свідчить про основну генетичну сприйнятливість із можливими сприяючими факторами. Порушення стану порожнини рота може з'являтися при залізодефіцитній анемії.

Мета дослідження – встановити частоту анемії, показники гемоглобіну, гематокриту, рівня сироваткового феритину та еритроцитарного індексу інтоксикації при рецидивному афтозному стоматиті та виявити їх вплив на клінічну картину ХРАС.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 75 пацієнтів віком 20–45 років, серед яких 53 були з клінічною історією рецидивних афтозних виразок (основна група) та 22 здорових осіб, які склали контрольну групу. Ми використали клініко-анамнестичні дані, детальне стоматологічне обстеження, лабораторні дослідження крові.

Результати досліджень та їх обговорення. Оцінка клініко-анамнестичних даних пацієнтів дозволила встановити основні симптоми та можливі фактори, що сприяють рецидивуванню. Обстеження хворих на ХРАС дозволило виявити профіль ураженої популяції із переважанням осіб жіночої статі (60,38 %). Оцінка ділянок уражень показала, що слизова оболонка щік була найбільш часто ураженою анатомічно (77,36 %), наступними були слизова оболонка язика та губ (54,72 та 28,30 % відповідно). У 43,40 % випадків мало місце ураження більш ніж однієї анатомічної ділянки (від 2 до 4). За клінічним аналізом крові хворих виявлено еритроцитопенію різного ступеня, дефіцит гемоглобіну, зниження показника гематокриту, рівня сироваткового феритину, збільшення показника еритроцитарного індексу інтоксикації. Пацієнти з рецидивним афтозним стоматитом частіше, ніж особи контрольної групи, страждають від анемії.

Висновки. У хворих на ХРАС відмічається залізодефіцитний стан із частим та вираженим анемічним синдромом. При залізодефіцитних станах, імовірно, розвивається тканинний дефіцит заліза, що може бути одним з етіологічних факторів ХРАС.

Вступ. Серед стоматологічних захворювань особливе місце посідають патологічні процеси, пов'язані з ураженням слизової оболонки порожнини рота (СОПР). Підвищена увага до проблеми захворювань СОПР пов'язана зі значною частотою уражень, великою різноманітністю їх форм, мультифакторним етіологічним спектром та доволі складним, досі невідомим і незрозумілим патогенетичним механізмом цих уражень [1]. Виразкові ураження ротової порожнини мають багато етіологічних факторів, найчастішими з яких є інфекційні, імунні, травматичні та неопластичні [1]. Одним із найпоширеніших уражень СОПР є хронічний рецидивний афтозний стоматит (ХРАС), поширеність якого у різних регіонах світу коливається від 5 до 75 % [2–5]. У розвинених країнах спостерігається доволі висока поширеність афтоз-

ного стоматиту, уражаючи 20–25 % населення у загальній популяції [6]. Проведені епідеміологічні дослідження підтвердили вищу захворюваність на ХРАС у людей із високим соціально-економічним статусом [7].

Етіологія ХРАС невідома, захворювання часто має багатофакторний характер, що свідчить про основну генетичну сприйнятливість із можливими сприяючими факторами, включаючи вірусні чи бактеріальні мікробні агенти, місцеві агенти, ліки, гормони, стрес, дефіцит харчування та системні захворювання [1, 8, 9]. До основних системних захворювань, які можуть бути пов'язані з ХРАС, відносяться запальні захворювання кишечнику, включаючи хворобу Крона, целіакія, мальабсорбція, муковісцидоз, ентеропатії, причому ураження порожнини рота можуть виникати перед шлунково-кишковими симптомами [10–13]. Клінічна картина ХРАС характеризується рецидивними епізодами поодиноких або множинних болючих виразок, яким, на відміну від карієсу зубів чи захворювань пародонта, неможливо запобігти [14]. Біль та дискомфорт, пов'язані з виразками неороговілої СОПР, є найбільш поширеним клінічним проявом ХРАС, які серйозно впливають на якість життя та повсякденну діяльність пацієнта, перешкоджаючи звичайним функціям рота, зокрема, споживанні їжі та розмові [15, 16]. Афти можуть зливатися, утворюючи обширні виразкові ділянки, епітелізація яких може призвести до утворення рубців [4].

Оскільки етіологія ХРАС досі невідома, були запропоновані різні фактори схильності, включаючи дефіцит заліза, вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти [15]. У пацієнтів, хворих на ХРАС, був виявлений дефіцит гематинів (заліза, фолієвої кислоти, вітаміну B_{12}), однак їх модифікуючий вплив на перебіг імунної відповіді при ХРАС видається обмеженим [17, 18]. Ряд досліджень підтвердив дефіцит харчових факторів у пацієнтів із рецидивними афтами, а альтернативні методи лікування виявилися ефективними для зменшення або обмеження рецидивів уражень. Тому гематологічний скринінг рекомендується усім пацієнтам із порушенням всмоктування та дефіцитом харчування, зокрема, дефіцитом заліза, вітамінів групи В, вітаміну С, фолієвої кислоти при афтозних симптомах [19–21].

Для визначення наявності різних форм афтозного стоматиту (малий, великий, герпетиформний), що обговорювалися під час семінару-конференції у Національному інституті стоматологічних досліджень Національного інституту охорони здоров'я (Меріленд, США), було рекомендовано враховувати чотири маркери: гематологічні аномалії, систему людського лейкоцитарного антигену (HLA), відповіді антитіл та імунні комплекси [22].

Результати, опубліковані в ряді досліджень, оцінювали взаємозв'язок між ХРАС і гематологічними параметрами, показали підвищений рівень епізодів афтозних уражень у пацієнтів із дефіцитом заліза, пов'язаних, зокрема, з аліментарними факторами (порушення надходження заліза з їжею, всмоктування заліза у кишечнику внаслідок патології шлунково-кишкового тракту, вегетаріанство, одноманітна дієта з підвищеним вмістом жирів і вуглеводів), а також спадкові порушення транспорту заліза (зниження активності залізовмісних ферментів) [16, 23]. Про схильність до повторних епізодів ХРАС, пов'язану з дефіцитом харчування, зокрема, дефіцитом вітамінів B_1, B_2, B_6, B_{12} та заліза, повідомляють S. I. M. L. Queiroz та співавт. [24]. У дослідженні T. D. Daley та співавт. [25] показано, що порушення стану порожнини рота може слугувати першою ознакою захворювань, які передаються через кров, перш ніж з'являться інші ознаки та симптоми. Аномальне зменшення кількості циркулюючих еритроцитів, перніціозна та залізодефіцитна анемії можуть проявлятися афтозними виразками.

Відомо, що клінічні прояви залізодефіцитної анемії складаються з загальних симптомів анемії, сидеропенічного синдрому, метаболічних порушень [26]. Виникає залізодефіцитна анемія при недостатній кількості заліза, критеріями чого є зниження рівня гемоглобіну, наявність мікроцитозу та знижений рівень феритину [27]. Залізо є життєво важливим елементом для усіх живих організмів, оскільки воно бере участь у багатьох метаболічних процесах, у тому числі транспорті кисню, синтезі ДНК і перенесенні електронів [28].

D. Compilato та співавт. [29] рекомендують проводити рутинний гематологічний скринінг і тести на дефіцит сироваткового заліза, фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} для їх оцінки в усіх пацієнтів із рецидивним афтозом для лікування будь-якої харчової недостатності та запобігання більш важливих системних проявів. У ряді досліджень залізодефіцитний стан розглядають як тотальну органну патологію, що призводить до функціональних та морфо-

логічних порушень усіх органів і тканин, зокрема, СОПР [30, 31]. Оскільки пацієнти, хворі на ХРАС із анемією мають знижену здатність крові переносити кисень до слизової оболонки порожнини рота, це зрештою призводить до атрофії СОПР [32].

Важливо сказати, що не існує спеціального лабораторного тесту для діагностики ХРАС, оскільки гістопатологічні результати є неспецифічними, але корисними інструментами вважають додаткові тести, зокрема, загальний аналіз крові, гематологічні маркери, порушення яких можуть спричинити виразки у ротовій порожнині [24]. Попри відсутність специфічних біохімічних і гістологічних змін при ХРАС, гематологічні аномалії, пов'язані з дефіцитом заліза, вітаміну B_{12} і фолієвої кислоти, дозволяють характеризувати цей стан і поставити діагноз рецидиву афтозного стоматиту [33]. Для встановлення діагнозу ХРАС необхідні клінічна історія, яку повідомляють пацієнти, сімейний анамнез, частота появи, тривалість, кількість, локалізація, розмір і форма виразок, а також ретельний огляд за порожниною рота. ХРАС можна контролювати за допомогою широкого спектра профілактичних заходів і терапії, спрямованих на зменшення болю при виразці, стимулювання загоєння виразки та/або запобігання рецидиву виразки [34].

Отримані результати численних досліджень вказують на те, що лікування хронічного рецидивного афтозного стоматиту має базуватися на виявленні та контролі за можливими факторами схильності, з виключенням можливих системних причин, що лежать в їх основі, та на використанні детального клінічного анамнезу разом із додатковими лабораторними тестами [35]. Виходячи з того, що одним з етіологічних факторів рецидивування ХРАС є зміна гематологічних параметрів, наші дослідження були спрямовані на вивчення їх зв'язку.

Метою дослідження було встановити частоту анемії, показники гемоглобіну, гематокриту, рівня сироваткового феритину та еритроцитарного індексу інтоксикації при рецидивному афтозному стоматиті та виявити їх вплив на клінічну картину ХРАС.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на базі КНП «Міська стоматологічна поліклініка» Рівненської міської ради. У ході роботи дотримувались біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (прийнята 59-ю Генеральною асамблеєю, перегляд від жовтня 2008 р.), 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 № 75 від 01 листопада 2023 р.). Пацієнтам, яких включили у дослідження, пояснювали мету дослідження, після чого вони підписували інформовану згоду.

Загалом, у дослідженні взяли участь 75 пацієнтів віком 20–45 років, серед яких 53 були з клінічною історією рецидивних афтозних виразок (основна група) та 22 здорових осіб, які склали контрольну групу. Ми використали клініко-анамнестичні дані, провели детальне стоматологічне обстеження. В обох групах виконали загальний аналіз крові для визначення рівня гемоглобіну та гематокриту, сироваткового феритину за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу. Здійснено лабораторні дослідження аналізу крові за допомогою гематологічного аналізатора з визначенням еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ).

Результати досліджень та їх обговорення. Оцінка клініко-анамнестичних даних пацієнтів основної групи показала, що основними симптомами, про які повідомляли пацієнти, були біль (52,83 %), пекучий біль (28,30 %), дисфагія, дисгевзія та пекучий біль (15,09 %), у 3,78 % випадків не було повідомлено про жодні скарги. У більшості випадків (71,70 %) причину не було встановлено, але повідомлялося про такі можливі фактори, як харчові та імунологічні дефіцити (18,87 %), фізична або хімічна травми (16,98 %), стрес (13,21 %), які пізніше були виключені після ретельного клінічного обстеження та використання допоміжних тестів для підтвердження діагнозу ХРАС. Передували появі афт продромальні симптоми – печіння (64,15 %) або поколювання (33,96 %) упродовж кількох годин чи одного-двох днів. Було з'ясовано, що висипання на слизовій оболонці порожнини рота з'являлися з певною періодичністю (від одного разу на рік до одного-двох разів на місяць). Висипка являла собою 1–3 болючі ерозії округлої форми діаметром 5–10 мм на слизовій оболонці язика, щоки, губи. Найчастіше в лікуванні використовували місцеві кортикостероїди – «Дексаметазон», «Бетаметазон», «Клобетазолу пропіонат» (26,42 %), полоскання рота тетрацикліном (16,98 %), пероральне приймання вітаміну С (11,32 %), нестероїдних протизапальних препа-

ратів (9,43 %), ністатину (5,67 %). У 30,18 % випадків лікування не проводилось.

Дослідження поширеності цього стану дозволило виявити профіль ураженої популяції. Так, із числа обстежених, хворих на ХРАС, 32 осіб (60,38 %) були жіночої, 21 особа (39,62 %) – чоловічої статей. Високу поширеність ХРАС серед жіночої популяції можна пояснити тим, що жінки частіше звертаються за медичною допомогою. Ми відмітили, що чоловіки менше звертаються за стоматологічною допомогою, оскільки ураження слизової оболонки щік, яке частіше в них має місце, викликає менші болючість та дискомфорт.

Середній вік обстежених на ХРАС становив (41,91±1,5) року. Ми встановили, що із віком частота рецидивування ХРАС зростає, що, очевидно, призводить до виснаження захисних сил організму та посилення проявів патологічного процесу, зниження опірності до інфекцій, проявляючись торпідним перебігом захворювання з можливим розвитком ускладнень.

Детальне стоматологічне обстеження пацієнтів, яке ми провели, показало, що висипання на слизовій оболонці порожнини рота являло собою 1–3 болючі ерозії діаметром 3–10 мм округлої форми з еритематозним обідком на неороговілій слизовій оболонці порожнини рота, щік, губ, язика. Згодом афти покривались жовто-білим фібринозним нальотом.

Оцінюючи окремо кожну ділянку ураження, ми встановили, що слизова оболонка щік була найбільш часто ураженою анатомічно (77,36 %). Ми спостерігали значний зв'язок пацієнтів віком до 40 років, хворих на ХРАС, із поширеністю елементів ураження на слизовій оболонці щік. Наступною ділянкою за частотою ураження був язик, локалізацію афт на якому виявлено в 29 пацієнтів (54,72 %). Потім анатомічною ділянкою за частотою її ураження була слизова оболонка губ (28,30 %). Необхідно зазначити, що у 23 пацієнтів (43,40 %) мало місце ураження більш ніж однієї анатомічної ділянки (від 2 до 4).

У 9 (16,98 %) пацієнтів, хворих на ХРАС, діагностовано десквамативний глосит. При клінічному обстеженні ділянки десквамації епітелію на дорсальній поверхні язика мали вигляд вогнищ червонуватого кольору, різної форми та величини. Навколо вогнища ураження зазвичай виявлялася дещо припіднята над навколишньою слизовою вузька білувата смужка. Картина змін поверхні язика не мала сталого характеру, через кілька днів унаслідок або розширення вогнищ десквамації, їх злиття та/або покриття раніше десквамованих ділянок нитковидних сосочків вогнища ураження змінювали локалізацію та конфігурацію. Як правило, грибоподібні сосочки були потовщені та збільшені. У 16 (30,19 %) пацієнтів, які мали скарги на біль під час споживання їжі, відчуття печіння, поколювання в язиці, на дорсальній його поверхні виявляли ділянки десквамації епітелію, атрофії сосочків язика, що підпадало під діагноз атрофічний (гіпопластичний) глосит.

Ураження епітеліальних клітин СОПР супроводжується зростання рівня ендогенної інтоксикації, який був оцінений за показником еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ). Так, в основній групі обстежених ЕІІ становив 55,16±0,64, що в 2,24 раза більше, ніж у осіб групи контролю – 24,68±0,32. Отримані результати дослідження показали, що афтозний стоматит супроводжується зростанням маркера ендотоксикозу – еритроцитарного індексу інтоксикації у період маніфестації ХРАС. Токсичні ефекти ЕІІ різноманітні й проявляються на рівні клітин і тканин. Деякі компоненти цього пулу речовин гальмують глюкогенез і синтез ДНК, а також інгібують еритропоез та пригнічують продукцію гемоглобіну [36].

Відомо, що кількість еритроцитів у крові – найбільш численного морфологічного її елемента – є одним із найбільш важливих показників характеристики системи крові. Від кількості та функції еритроцитів і гемоглобіну залежить кількість кисню, який отримують тканини організму.

Результати аналізу показника кількості еритроцитів, який ми провели, продемонстрували його зниження. Так, ступінь еритроцитопенії за клінічним аналізом крові у хворих на ХРАС коливався в межах $(3,1–3,4)\cdot10^{12}$/л (при нормативних величинах $(4,0–5,1)\cdot10^{12}$/л в чоловіків; $(3,7–4,7)\cdot10^{12}$/л у жінок). Зниження кількості еритроцитів у хворих на ХРАС варіювало: незначно зниженим ($3,4\cdot10^{12}$/л) було в 32 (60,38 %) та суттєвіше ($3,1\cdot10^{12}$/л) – у 15 осіб (28,30 %). В 11,32 % випадків показники кількості еритроцитів знаходились у межах нормативних значень. Отже, в більшості обстежених хворих на ХРАС ми підтвердили зниження кількості еритроцитів, як основного критерію анемії.

За результатами загального аналізу крові для діагностики залізодефіцитної анемії ми визначали показники гемоглобіну (Hb) і гематокриту (Ht). Відомо, що гемоглобін – залізовмісний білок в еритроцитах, який відповідає за

транспортування кисню до клітин. Згідно з даними ВООЗ [37], анемія діагностується на підставі концентрації гемоглобіну в крові нижче від встановлених порогових значень, відповідно до віку, статі та фізіологічного стану.

Ми встановили, що пацієнти основної групи мали значно більшу частоту виявлення дефіциту гемоглобіну, ніж здорові особи контрольної групи. Так, у хворих на ХРАС в 38 осіб (71,70 % випадків) проти 5 (22,73 % випадків) з групи контролю відмічено зниження концентрації гемоглобіну в крові нижче від встановлених порогових значень (чоловіки <130 г/л, жінки <12 г/л). При цьому з загального числа хворих на ХРАС із дефіцитом гемоглобіну в 24 осіб (63,16 % випадків) відмічали дефіцит Hb легкого ступеня (90–120 г/л), в 14 пацієнтів (36,84 % випадків) – дефіцит Hb середньої тяжкості (70–89 г/л). Визначення гематокриту – маркера кількісного вмісту еритроцитів у крові показало його зниження у хворих на ХРАС, порівняно з обстеженими групи контролю як у чоловіків ((0,39±0,01) л/л та (0,45±0,01) л/л відповідно), так і в жінок ((0,31±0,01) л/л (0,39±0,02) л/л відповідно).

Синтез гемоглобіну та інші найрізноманітніші функції організму підтримує найважливіший мікроелемент – залізо, баланс якого вкрай важливий для усього внутрішньоклітинного життя. Оскільки показник заліза в сироватці крові малоінформативний тест, так як його вміст може бути нормальним навіть при дефіциті в організмі, то його визначення проводили в комплексі досліджень. Відомо, що чверть усього заліза, яке вдається отримати організму, зберігається у вигляді феритину, що контролює рівень заліза в організмі. Феритин – це складний глобулярний білок, що утримує залізо у неактивній формі.

Сироватковий феритин – це тест, який дає змогу оцінити запаси заліза в організмі. Найбільш поширена форма депонування заліза в організмі – феритин, кожна молекула якого містить від 1000 до 3000 атомів заліза. Рівень феритину в крові відображає кількість депонованого заліза. Середній рівень сироваткового феритину, який ми визначили, був значно нижчим у хворих на ХРАС, ніж у контрольній групі обстежених, хоча все ще в межах норми. Так, у чоловіків, хворих на ХРАС, він становив (87±2,23) нг/мл, у жінок – (59±1,71) нг/мл (при нормативних показниках 29–397 нг/мл та 6–159 нг/мл відповідно). Ми не виявили суттєвих відмінностей у середніх рівнях сироваткового феритину як функції стратифікації відповідно до тяжкості перебігу ХРАС.

Хворі на ХРАС із залізодефіцитною анемією I ст. (60,38 % випадків) та II ст. (28,30 % випадків) відмічали збільшення частоти рецидивування стоматиту та значне вираження ознак анемічного синдрому. В 6,32 % хворих на ХРАС мав місце латентний дефіцит заліза та помірний ступінь вираження клінічних ознак анемічного синдрому, при якому відзначалася блідість шкіри обличчя та слизової оболонки порожнини рота. Гематиновий дефіцит спричиняє зниження здатності крові транспортувати кисень до слизової оболонки порожнини рота, що призводить до атрофії епітелію, і цей стан дуже сприйнятливий до розвитку ХРАС. Однак оскільки дефіцит показників сироватки крові суттєво не змінив перебіг і клінічний фенотип захворювання, необхідні подальші дослідження для вивчення їх ролі в етіології ХРАС. Більш стандартизована оцінка афтозів порожнини рота, яка передбачає правильну характеристику елементів ураження разом із структурованим алгоритмом лікування та тривалістю спостереження, може покращити результати лікування пацієнтів. Рутинний гематологічний скринінг і тести на дефіцит сироваткового заліза необхідно оцінювати у всіх пацієнтів із рецидивним афтозом для оптимізації лікування та запобігання більш тяжких системних проявів [38, 39].

Висновки. Результати нашого дослідження вказують на зв'язок між ХРАС та зміною гематологічних показників – наявністю еритроцитопенії, дефіцитом гемоглобіну, зниженням гематокриту та рівня сироваткового феритину, збільшенням показника еритроцитарного індексу інтоксикації. У хворих на ХРАС при маніфестації відмічається залізодефіцитний стан із частим та вираженим анемічним синдромом. При залізодефіцитних станах у більшості пацієнтів розвивається тканинний дефіцит заліза, що може бути одним із етіологічних факторів ХРАС. Проте навіть без доведеної етіології ідентифікація факторів, пов'язаних із епізодами рецидивів, важлива для перевірки можливих ризиків посилення симптомів рецидивного афтозного стоматиту.

Перспективи подальших досліджень. Клінічне значення визначення гематологічних показників відкриває перспективу пошуку можливих причин виникнення та маніфестації ХРАС.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Fitzpatrick S. G. Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review / S. G. Fitzpatrick, D. M. Cohen, A. N. Clark // Head Neck Pathol. – 2019. – Vol. 13 (1). – P. 91–102.
2. Kumar A. Aphthous ulcers: prevalence and distribution by sex and place of residence in different age groups – a descriptive study / A. Kumar, D. Kashyap // The Saint's International Dental Journal. – 2022. – Vol. 6 (1). – P. 16–19.
3. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree / H. Mortazavi, Y. Safi, M. Baharvand, S. Rahmani // Int J Dent. – 2016 - 7278925. DOI: 10.1155/2016/7278925.
4. Akintoye S.O. Recurrent aphthous stomatitis / S. O. Akintoye, M. S. Greenberg // Dent Clin North Am. – 2014. – Vol. 58 (2). – P. 281–297.
5. Randall D. A. Common Oral Lesions / D. A. Randall, N. L. Wilson Westmark, B. W. Neville // Am Fam Physician. – 2022. – Vol. 105 (4). – P. 369–376.
6. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment / A. Gasmi Benahmed, S. Noor, A. Menzel, A. Gasmi // Arch Razi Inst. – 2021.– Vol. 76 (5). – P. 1155–1163.
7. Slebioda Z. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review / Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). – 2014. – Vol. 62 (3). – P. 205–215.
8. Shah K. Aphthous stomatitis / K. Shah, J. Guarderas, G. Krishnaswamy // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2016. – Vol. 117 (4). – P. 341–343.
9. Pedersen A.M. Oral manifestations in systemic diseases / A. M. Pedersen, S. B. Jensen // Ugeskr Laeger. – 2010. – Vol. 172 (44). – P. 3033–3036.
10. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease / C. X. Tan, H. S. Brand, N. K. de Boer, T. Forouzanfar // Br Dent J. – 2016. – Vol. 221 (12). – P. 794–799.
11. Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis / C. X. Tan, H. S. Brand, N. K. de Boer, T. Forouzanfar // Br Dent J. – 2017. – Vol. 222 (1). – P. 53–57.
12. Oral Manifestations in Pediatric Patients with Coeliac Disease - A Review Article / V. M. P. Macho, A. S. Coelho, D. M. Veloso E Silva, D. J. C. de Andrade // Open Dent J. – 2017. – Vol. 11. – P. 539–545.
13. Prevalence and psychological stress in recurrent aphthous stomatitis among female dental students in Saudi Arabia / M. Ajmal, L. Ibrahim, N. Mohammed, H. Al-Qarni // Clujul Med. – 2018. – Vol. 91 (2). – P. 216–221.
14. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis (Review) / C. Rivera // Published online on: June 11, 2019. – P. 47–50. DOI: 10.3892/br.2019.1221.
15. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis / S. Piskin, C. Sayan, N. Durukan, M. Senol // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2002. – 16 (1). – P. 66–67.
16. Cai R. Detection and Analysis of the Oral Flora in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis / R. Cai, W. Bi, Y. Yu // Evid Based Complement Alternat Med. – 2022. – 1705193. DOI: 10.1155/2022/1705193.
17. Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis / N. F. Khan, M. Saeed, S. Chaudhary, N. F. Khan. // J Coll Physicians Surg Pak. – 2013. – Vol. 23 (2). – P. 124–127.
18. Lopez-Jornet P. Hematological study of patients with aphthous stomatitis / P. Lopez-Jornet, F. Camacho-Alonso, N. Martos // Int J Dermatol. – 2014. – Vol. 53 (2). – P. 159–163.
19. Edgar N. R. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review / N. R. Edgar, D. Saleh, R. A. Miller // J Clin Aesthet Dermatol. – 2017. – Vol. 10 (3). – P. 26–36.
20. Cui R. Z. Recurrent aphthous stomatitis / R. Z. Cui, A. J. Bruce, R. S. Rogers // Rogers Clin Dermatol. – 2016. – Vol. 34 (4). – P. 475–481.
21. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori / C. C. Gomes, R. S. Gomez, L. G. Zina, F. R. Amaral // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2016. – Vol. 21 (2). – e187–191.
22. Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases: An Update / S. Minhas, A. Sajjad, M. Kashif [et al.] // Open Access Maced J Med Sci. – 2019. – Vol. 7 (19). – P. 3341–3347.
23. Prevalence of recurrent aphthous ulcers (RAUs) in the population of Ludhiana / D. K. Isher, A. B. Behl, A. Singh [et al.] // Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology. – 2022. – Vol. 34 (4). – P. 437–441.
24. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis / S. I. M. L. Queiroz, M. V. A. D. Silva, A. M. C. Medeiros [et al.] // An Bras Dermatol. – 2018. – Vol. 93 (3). – P. 341–346.
25. Daley T. D. Oral manifestations of gastrointestinal diseases / T. D. Daley, J. E. Armstrong // Can J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 21 (4). – P. 241–244.
26. Сулейманова Е. У. Оцінка морфологічних аномалій клітин периферичної крові при анемії, що зумовлена поєднанням дефіциту заліза та вітаміну В12 / Е. У. Сулейманова, А. С. Тимченко, Ю. Ю. Дерпак [та ін.] // Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Amsterdam, Netherlands November 09–12, 2021. – P. 245–250.
27. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія»: затверджений Наказом МОЗ України від 02.11.2015 р. № 709.
28. Bermejo F. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases / F. Bermejo, S. García-López // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (37). – P. 4638–4643.
29. Haematological deficiencies in patients with recurrent aphthosis / D. Compilato, A. Carroccio, F. Calvino [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2010. – Vol. 24 (6). – P. 667–673.
30. Bartold P. M. Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis. Unlearning learned concepts / P. M. Bartold, T. E. Van Dyke // Periodontol. 2000. – 2013. – Vol. 62 (1). – P. 203–217.
31. Karczewska E. Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by Helicobacter pylori / E. Karczewska, J. H. Konturek, P. C. Konturek // Dig. Dis, Sci. – 2002. – Vol. 42 (5). – P. 978–986.
32. Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis / A. Sun., H.-P. Lin, Y.-P. Wang, C.-P. Chiang //

Journal of Oral Pathology and Medicine. 2012. – Vol. 41 (6). – P. 500–504.
33. Recurrent aphthous stomatitis / L. Preeti, K. Magesh, K. Rajkumar, R. Karthik // J Oral Maxillofac Pathol. – 2011. – Vol. 15 (3). – P. 252–256.
34. Lau C. B. Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options / C. B. Lau, G. P. Smith // Dermatol Ther. – 2022. – Vol. 35 (6). – e15500.
35. Belenguer-Guallar I. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review / I. Belenguer-Guallar, Y. Jiménez-Soriano, A. Claramunt-Lozano // Journal of Clinical and Experimental Dentistry. – 2014. – Vol. 6 (2). – P.168–174.
36. Фурдичко Л. О. Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі раннього періоду розвитку виразкової хвороби шлунка на тлі пневмонії / Л. О. Фурдичко // Вісник морської медицини. – 2017. – № 2 (75). – С. 99–103.
37. World Health Organization. World Anemia report 2022. World Health Organization. 2023 Edition. Available: https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1
38. Means R.T. Approach to the anemias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 149.
39. Vajpayee N., Graham S. S., Bem S. Basic examination of blood and bone marrow. In: McPherson R. A., Pincus M. R., eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 31.

©N. O. Gevkaliuk, D. R. Kutolovskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

Main clinical and pathogenetic features of the course of recurrent chronic aphthous stomatitis in the patients with anemia

Summary. The etiology of chronic recurrent aphthous stomatitis is unknown, and the disease is often multifactorial, suggesting an underlying genetic susceptibility with possible contributing factors. Disorders of the oral cavity can appear with iron-deficiency anemia.
The aim of the study – to establish the frequency of anemia, indicators of hemoglobin, hematocrit, serum ferritin level and erythrocyte intoxication index in recurrent aphthous stomatitis and to reveal their influence on the clinical picture of chronic recurrent aphthous stomatitis.
Materials and Methods. 75 patients aged 20-45 took part in the study, including 53 people with a clinical history of recurrent aphthous ulcers (the main group) and 22 healthy people who made up the control group. We used clinical and anamnestic data, a detailed dental examination, and laboratory blood tests.
Results and Discussion. The assessment of clinical and anamnestic data of the patients made it possible to establish the main symptoms and possible factors contributing to relapse. The study of patients with chronic recurrent aphthous stomatitis revealed the profile of the affected population with a predominance of women (60.38 %). Evaluation of the lesion sites showed that the buccal mucosa was the most frequently affected anatomical region (77.36 %), followed by the tongue and lips (54.72 % and 28.30 %, respectively). In 43.40 % of cases, more than one anatomical site was affected (from 2 to 4). According to the clinical analysis of the patients' blood, erythrocytopenia of various degrees, hemoglobin deficiency, a decrease in the hematocrit index, a decrease in the serum ferritin level, and an increase in the erythrocyte index of intoxication were revealed. Patients with recurrent aphthous stomatitis suffer from anemia more often than individuals of the control group.
Conclusion. Patients with chronic recurrent aphthous stomatitis have an iron deficiency state with frequent and severe anemia syndrome. In iron-deficient conditions, tissue iron deficiency probably develops, which may be one of the etiological factors of chronic recurrent aphthous stomatitis.

Key words: anemia; iron deficiency; oral pathology; chronic recurrent aphthous stomatitis.

REFERENCES

1. Fitzpatrick, S.G., Cohen, D.M., & Clark, A.N. (2019). Ulcerated Lesions of the Oral Mucosa: Clinical and Histologic Review. *Head Neck Pathol.*, 13(1), 91-102. DOI: 10.1007/s12105-018-0981-8.
2. Kumar, A. & Kashyap, D. (2022). Aphthous ulcers: prevalence and distribution by sex and place of residence in different age groups – a descriptive study. *The Saint's International Dental Journal*, 6(1), 16-19. DOI: 10.4103/sidj.sidj_4_22.
3. Mortazavi, H., Safi, Y., Baharvand, M., & Rahmani, S. (2016). Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent*, 7278925. DOI: 10.1155/2016/7278925.
4. Akintoye, S.O, & Greenberg, M.S. (2014). Recurrent aphthous stomatitis. *Dent Clin North Am.*, 58(2), 281-97. DOI: 10.1016/j.cden.2013.12.002.
5. Randall, D.A., Wilson Westmark, N.L., & Neville, B.W. (2022). Common Oral Lesions. Am Fam Physician. 105(4), 369-76. PMID: 35426641.
6. Gasmi Benahmed, A., Noor, S., Menzel, A., & Gasmi, A. (2021). Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. *Arch Razi Inst.*, 76(5), 1155-163. DOI: 10.22092/ari.2021.356055.1767.
7. Slebioda, Z., Szponar, E., & Kowalska, A. (2014). Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 62(3), 205-15. DOI: 10.1007/s00005-013-0261-y.
8. Shah, K., Guarderas, J., & Krishnaswamy, G. (2016). Aphthous stomatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.*,117(4), 341-43. DOI: 10.1016/j.anai.2016.07.005.
9. Pedersen, A.M., & Jensen, S.B. (2010). Orale manifestationer ved systemsygdomme [Oral manifestations in systemic diseases]. *Ugeskr Laeger*., 172(44), 3033-3036. PMID: 21044560. [in Danish].
10. Tan, C.X., Brand, H.S., de Boer, N.K., & Forouzanfar, T. (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *Br Dent J.*, 221(12), 794-99. DOI: 10.1038/sj.bdj.2016.954.
11. Tan, C.X., Brand, H.S., de Boer, N.K., & Forouzanfar, T. (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *Br Dent J.*, 222(1), 53-57. DOI: 10.1038/sj.bdj.2017.37.
12. Macho, V.M.P., Coelho, A.S., Veloso E Silva, D.M., & de Andrade, D.J.C. (2017). Oral Manifestations in Pediatric Patients with Coeliac Disease - A Review Article. *Open Dent J.*, 11, 539-45. DOI: 10.2174/1874210601711010539.
13. 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), 216-21. DOI: 10.15386/cjmed-840.
14. Rivera, C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis (Review). Published online on: June 11, 2019:47-50. DOI: 10.3892/br.2019.1221.
15. Piskin, S., Sayan, C., Durukan, N., & Senol, M. (2002). Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 16(1), 66-67. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00369.x.
16. Cai, R., Bi, W., & Yu, Y. (2022). Detection and Analysis of the Oral Flora in Patients with Recurrent Aphthous Stomatitis. *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2022, 1705193. DOI: 10.1155/2022/1705193.
17. Khan, N.F., Saeed, M., Chaudhary, S., & Khan, N.F. (2013). Haematological parameters and recurrent aphthous stomatitis. *J Coll Physicians Surg Pak.*, 23(2), 124-127.
18. Lopez-Jornet, P., Camacho-Alonso, F., & Martos, N. (2014). Hematological study of patients with aphthous stomatitis. *Int J Dermatol.*, 53(2), 159-63. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05751.x.
19. Edgar, N.R., Saleh, D., & Miller, R.A. (2017). Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.*, 10(3), 26-36. PMID: 28360966; PMCID: PMC5367879.
20. Cui, R.Z., Bruce, A.J., & Rogers, R.S. (2016). Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.*, 34(4), 475-81. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2016.02.020.
21. Gomes, C.C., Gomez, R.S., Zina, L.G., & Amaral, F.R. (2016). Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 21(2), 187-91. DOI: 10.4317/medoral.20872.
22. Minhas, S., Sajjad, A., Kashif, M., Taj, F., Waddani, H.A., & Khurshid, Z. (2019). Oral Ulcers Presentation in Systemic Diseases. *J Med Sci.*, 7(19), 3341-347. DOI: 10.3889/oamjms.2019.689.
23. Isher, D.K., Behl, A.B., Singh, A., Isher, P.P., Kaur, G., & Kaur, H. (2022). Prevalence of recurrent aphthous ulcers (RAUs) in the population of Ludhiana. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*, 34(4), 437-41.
24. 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 and differential diagnosis. *An Bras Dermatol.*, 93(3), 341-46. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20186228.
25. Daley, T.D., & Armstrong, J.E. (2007). Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol.*, 21(4), 241-44. DOI: 10.1155/2007/952673.
26. Suleimanova, E.U., Tymchenko, A.S., Derpak, Yu.Yu., Haidukova, S.M., & Vydyborets, S.V. (2021). Otsinka morfolohichnykh anomalii klityn peryferychnoi krovi pry anemii, shcho zumovlena poiednanniam defitsytu zaliza ta vitaminu B12. [Evaluation of morphological abnormalities of peripheral blood cells in anemia caused by a combination of iron and vitamin B12 deficiency] Abstracts of VIII International Scientific and Practical Conference. Amsterdam, Netherlands November 09 – 12, 2021, 245-50. [in Ukrainian].
27. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Zalizodefitsytna anemiia»: Zatverdzhenyi Nakazom MOZ Ukrainy vid 02.11.2015 r. № 709. [Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care "Iron deficiency anemia": Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 2, 2015 No. 709] [in Ukrainian].
28. Bermejo, F., García-López, S. (2009). A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.*, 15(37), 4638-643.
29. 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), 667-73. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03482.x.
30. Bartold, P.M., & Van Dyke, T.E. (2013). Periodontitis: a host-mediated disruption of microbial homeostasis.

Unlearning learned concepts. *Periodontol 2000,* 62(1), 203-217.
31. Karczewska, E.,. Konturek, J.H., & Konturek, P.C. (2002). Oral cavity as a potential source of gastric reinfection by Helicobacter pylori. *Dig. Dis, Sci*., 42(5), 978-86.
32. Sun, A., Lin, H.-P., Wang, Y.-P., & Chiang, C.-P. (2012). Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*., 41(6), 500-504.
33. Preeti, L., Magesh, K., Rajkumar, K., & Karthik, R. (2011). Recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Maxillofac Pathol.*, 15(3), 252-6. DOI: 10.4103/0973-029X.86669.
34. Lau, C.B., & Smith, G.P. (2022). Recurrent aphthous stomatitis: A comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther.*, 35(6), 15500. DOI: 10.1111/dth.15500.
35. Belenguer-Guallar, I., Jiménez-Soriano, Y., & Claramunt-Lozano, A. (2014). Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 6(2), 168-74.
36. Furdychko, L.O. **(**2017). Rol endohennoi intoksykatsii v patohenezi rannoho periodu rozvytku vyrazkovoi khvoroby shlunka na tli pnevmonii. [The role of endogenous intoxication in the pathogenesis of the early period of the development of peptic ulcer disease against the background of pneumonia]. *Visnyk morskoi medytsyny - Journal of marine medicine*, 2(75), 99-103. [in Ukrainian].
37. World Health Organization. World Anemia report 2022. World Health Organization. 2023 Edition. Available::https://www.who.int/health-topics/anaemia#tab=tab_1.
38. Means, R.T. (2020). Approach to the anemias. In: Goldman, L., Schafer, A.I., eds. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 149.
39. Vajpayee, N., Graham, S.S., & Bem, S. (2022). Basic examination of blood and bone marrow. In: McPherson. R.A., Pincus. M.R., eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 24th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 31.