

УДК 616.311-002-039.35-07:616.98:579.834.1-06
DOI <https://doi.org/10.35220/2523-420X/2025.1.10>

Т. В. Пальчевський,

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,
palchevskiy_t@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

ІНДЕКСИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯК НОВІ ПРЕДИКТОРИ РЕЦИДИВУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПРИ ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМІ

Мета дослідження. Оцінка зв'язку між системним імунним запаленням за біомаркерами крові – SII, AISI, SIRI та визначення ролі їх рівнів у пацієнтів із оральними проявами пост-COVID-19-синдрому. **Методи дослідження.** В дослідженні взяли участь 83 пацієнтів (основна група), які звернулися до стоматологічного відділення та мали оральні прояви пост-COVID-19-синдрому з типовими скаргами на біль, кровоточивість ясен, одиночні чи множинні ерозії. В 51 особи було діагностовано рецидивуючий герпетичний стоматит, у 32 осіб – хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. До контрольної групи увійшло 35 пацієнтів із схожими клінічними характеристиками, проте без COVID-19 в анамнезі. Зразки крові з були відібрані оцінки загального та диференційованого підрахунку лейкоцитів із використанням автоматизованого гематологічного аналізатора HEMIX-5 (SFRI, Франція). Визначали системного запалення шляхом розрахунку індекса системного імунного запалення SII, сукупного індекса системного запалення AISI та індекса системної реакції на запалення SIRI. **Наукова новизна.** Встановлено, що пацієнти з пост-COVID-19-синдромом мали вищі рівні лейкоцитів, вищим був і рівень нейтрофілів і моноцитів, ніж пацієнти групи контролю. Однак, у хворих із пост-ковідним синдромом були нижчі значення рівня лімфоцитів порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі. Параметри проведеного гематологічного скринінгу показали високий рівень SII в пацієнтів із оральними проявами пост-ковідного синдрому порівняно з пацієнтами без перенесеного COVID-19 в анамнезі. Значення показника AISI в пацієнтів із тривалим COVID-19 у 1,93 раза перевищував показник пацієнтів групи контролю. Індекс відповіді на системне запалення SIRI в пацієнтів із

тривалим COVID-19 на 59,1 % більшим, ніж у пацієнтів без ковідної історії. **Висновки.** Підвищені рівні SII, AISI та SIRI можуть слугувати потенційним предиктором подальшого рецидивування ерозивних уражень СОПР у пацієнтів із пост-COVID-19-синдромом.

Ключові слова: COVID-19; постковідний синдром, біомаркер; індекс системного імунного запалення, сукупний індекс системного запалення; індекс відповіді на системне запалення.

Т. V. Palchevskiy,

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

SYSTEMIC INFLAMMATION INDEXES AS NEW PREDICTORS OF RECURRENCE OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL MUCOSA IN POST-COVID-19 SYNDROME

Purpose of the study. To assess the relationship of systemic immune inflammation by blood biomarkers – SII, AISI, SIRI and to determine the role of their levels in patients with oral manifestations of post-COVID-19 syndrome.

Research methods. The study involved 83 patients (main group) who visited the dental department and had oral manifestations of post-COVID-19 syndrome with typical complaints of pain, bleeding gums, single or multiple erosions. Recurrent herpetic stomatitis was diagnosed in 51 patients, and chronic recurrent aphthous stomatitis occurred in 32 patients. The control group included 35 patients with similar clinical characteristics without a history of COVID-19. Blood samples were collected for assessment of total and differential white blood cell count using a HEMIX-5 automated hematology analyzer (SFRI, France). The degree of systemic inflammation was assessed by calculating the systemic immune inflammation index SII, the total systemic inflammation index AISI, and the systemic inflammation response index SIRI.

Scientific novelty. The study found that patients with post-COVID-19 syndrome had higher white blood cell count, along with higher neutrophil and monocyte counts than the control group. However, patients with post-COVID syndrome had lower white blood cell count compared to patients without a history of COVID-19. The parameters of the hematological screening revealed a high level of SII in patients with oral manifestations of post-COVID syndrome compared to patients without a history of COVID-19. The value of the AISI in patients with prolonged COVID-19 was 1.93 times higher than in the

control group. The systemic inflammation response index (SIRI) in patients with prolonged COVID-19 is 59.1 % higher than in patients without a covid history.

Key words: COVID-19; Post Covid Syndrome; biomarker; systemic immune-inflammation index; aggregate index of systemic inflammation; systemic inflammation response index.

Постановка проблеми. Коронавірус SARS-CoV-2 у всьому світі зберігається, й у понад 65 млн. зареєстрованих випадків зберігаються наслідки інфекції [1]. Пост-COVID-синдром (PCS), відомий як Long COVID, або як пост-COVID «хвіст», був вперше описаний в 2020 році під час першої хвилі пандемії після інфікування SARS-CoV-2. Після первинного прояву інфекція може бути ускладнена тривалим COVID-19 – новою клінічною формою, яка характеризується стійкими, рецидивуючими або новими симптомами, що виникають після гострої інфекції щонайменше через 3 місяці [2]. Після збереження симптомів протягом цього часу, якщо немає їх альтернативного пояснення, ВООЗ визначає критерії діагностики пост-ковідного синдрому, що впливає на функціональну здатність хворого [3]. Кумулятивна поширеність тривалого COVID-19-стану, згідно з нещодавніми глобальними аналізами, коливається в межах від 9 % до 63 %, що вище 6 разів, ніж у аналогічних відомих поствірусних інфекційних станів [4]. Сьогодні більше третини пацієнтів відчуває постгострі наслідки COVID-19, який включає наявність принаймні одного симптому [5].

На сьогодні відомо, що тривалий COVID-синдром є складним хронічним мультисистемним розладом, спектром проявів якого визначає важкість захворювання – від легкої до важкої із змінною тривалістю та рецидивуванням із часом із середньо- та довгостроковими клінічними наслідками [6]. Довгостроковий прогноз таких пост-гострих наслідків COVID-19/пост-COVID-19-синдрому невідомий, а дані щодо виявлення дисфункції органів і систем у пацієнтів, які не одужали після інфікування SARS-CoV-2, є недостатніми [7].

Було запропоновано кілька механізмів розвитку пост-COVID-19-синдрому, які включають постійне вірусне антигенне навантаження, дисфункцію мікроциркуляторного русла, дисрегуляцію імунологічних, аутоімунних, запальних процесів. Імунопатогенез пост-COVID-19-синдрому включає складну взаємодію патологічних і фізіологічних факторів, включаючи взаємодію збудника з пошкодженням молекулярних структур, пов'язаних із оксидантним стресом, індукованим

гіпоксією, системами комплементу, макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів, тромбоцитів і цитокінів [8]. Результатом складної взаємодії в патофізіології ключову роль внаслідок вірусного навантаження відіграє запалення – критичний фактор тривалої COVID-19 інфекції. Крім того, довгий COVID асоціюється з кишковою дисфункцією внаслідок транслокації грибка та посиленням системного запалення [9]. Біологічного маркера тривалого COVID-19 із численним спектром клінічних фенотипів, пов'язаних із змінною патофізіологією, досі не знайдено. Тривають дослідження для кращого розуміння механізмів, пов'язаних із широким спектром клінічних проявів пост-COVID-синдром, проте доказова база залишається обмеженою. При пост-COVID-синдромі розглядались ряд біомаркерів, зокрема, цитокіни/хемокіни, білок гострої фази, біохімічні, судинні, неврологічні, деякі інші біомаркери, однак їх роль у прогресуванні захворювання залишається невідзначеною.

На сьогоднішній день важливим фактором у перебігу інфекційних захворювань як показник запального процесу вважають індекс системного імунного запалення (SII) [10]. Candemir M. та співавт. [11] вважають, що SII є біомаркером запалення нового покоління, створеним на основі параметрів цільної крові та спрямованим на системну оцінку біомаркерів крові. Індекс системного імунного запалення є новим біомаркером запалення, який відображає баланс запального та імунного статусу, розроблений Hu та ін. [12] для прогнозування прогнозу пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою. Однак згодом SII використовувався в прогностичних дослідженнях інших пухлин і різних патологічних станів, пов'язаних із тривалими симптомами COVID. Індекс системного імунного запалення передбачає клінічні результати при багатьох патологічних станах, включаючи коронарний синдром, легеневу емболію, нефропатію, ін. [13–17].

Нещодавно розробленим новим маркером запалення та прогнозу ряду захворювань став сукупний індекс системного запалення (AISI). Композитний індекс AISI об'єднує чотири різні компоненти, які відображають системне запалення, демонструючи передбачувані можливості щодо прогнозу захворювань, зокрема серцево-судинних. Вище значення AISI при цьому може вказувати на більш виражені запальні реакції, що посилюють несприятливі наслідки [18]. Вивчення впливу різних рівнів AISI на клінічні результати та наслідки лікування в пацієнтів із гострим інфарктом міокарда [19] показав, що в цієї попу-

ляції пацієнтів підвищений рівень AISI суттєво пов'язаний із підвищеним ризиком смерті від серцево-судинних захворювань, тому він може слугувати раннім маркером несприятливого прогнозу.

Останніми роками Qi Q. та співавт. [20] розробили індекс системної реакції на запалення (SIRI) та оцінили його здатність прогнозувати виживання пацієнтів після хіміотерапії при лікуванні раку підшлункової залози. Згодом було підтверджено, що SIRI здатний відображати стан системного запалення та місцевої імунної відповіді [21]. Luo S. та співавт. [22] вивчали асоціативний зв'язок між двома новими індексами запалення – SIRI та SIRI – при пародонтиті та вказали, що ці маркери можуть слугувати інструментами для діагностики пародонтиту. Ren Z. та співавт. [23], вивчаючи індекс системного імунного запалення та індексу відповіді на системне запалення при пародонтиті, встановили, що підвищені рівні SIRI та SIRI пов'язані з підвищеною поширеністю пародонтиту. Взаємозв'язок між цими системними запальними маркерами та клініко-патологічними характеристиками, а також їх прогностичну роль у пацієнтів, які перенесли хірургічну резекцію плоскоклітинного раку порожнини рота, досліджували Cho U. та співавт. [24] було встановлено, що незалежним предиктором результатів лікування є легкодоступні біомаркери, який здатні покращити прогнозування та стратифікацію ризику в хворих.

Враховуючи сказане вище щодо прогностичних можливостей індексів системного запалення як незалежних предикторів, нами було проведено поточне дослідження.

Мета дослідження. Оцінка зв'язку між системним імунним запаленням за біомаркерами крові – SIRI, AISI, SIRI та визначення ролі їх рівнів у пацієнтів із оральними проявами пост-COVID-19-синдрому.

Матеріали і методи дослідження. При виконанні дослідження дотримувались біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження» (прийнята 59-ою Генеральною асамблеєю, перегляд від жовтня 2008 року), Декларації етичних засад Української Гельсінської спілки з прав людини (2016), Міжнародного кодексу медичної етики та законів України, що підтверджено рішенням комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол No 75 від 01 листопада 2023 р.). Пацієнтам, включеним у дослідження, пояснювалась

його мета, після чого було отримано інформовану згоду.

В дослідженні взяли участь 83 пацієнтів (основна група), які звернулися до стоматологічного відділення та мали оральні прояви пост-COVID-19-синдрому з та типовими скаргами на біль, кровоточивість ясен, одиночні чи множинні ерозії. З числа обстежених основної групи в 51 особи (61,45 %) було діагностовано рецидивуючий герпетичний стоматит, у 32 осіб (38,55 %) – хронічний рецидивуючий афтозний стоматит. До контрольної групи увійшло 35 пацієнтів із схожими клінічними характеристиками, проте без COVID-19 в анамнезі.

Зразки крові з периферичних вен пацієнтів були відібрані натще для оцінки гематологічних результатів – загального та диференційованого підрахунку лейкоцитів – із використанням автоматизованого гематологічного аналізатора HEMIX-5 (SFRI, Франція). Визначали стан системного запалення шляхом розрахунку індекса системного імунного запалення: SIRI = (кількість тромбоцитів × кількість нейтрофілів)/кількість лімфоцитів [12], сукупного індексу системного запалення: AISI = (нейтрофіли × тромбоцити × моноцити/лімфоцити) [18] та індекс системної реакції на запалення: SIRI = (кількість нейтрофілів × кількість моноцитів)/кількість лімфоцитів [20].

Статистичну обробку отриманих показників піддавали математичному аналізу з розрахунком середніх вибірових значень (M) та похибок середніх значень (m). Статистичну значущість різниці між отриманими даними оцінювали за допомогою параметричного критерію Ст'юдента (при рівні значимості $p \leq 0,05$) [25].

Результати та їх обговорення. Відомо, що запалення під час гострої хвороби COVID-19 може загостритися через переміщення мікроорганізмів у кров, сприяючи мікробній транслокації, зокрема, більш високому рівню транслокації грибків, призводячи до стійкого підвищеного рівня імунної активації та запалення. Результати проведених нами попередніх досліджень [26] продемонстрували механізм грибкової трансформації морфологічних фаз *Candida albicans* із розвитком грибкових гіф, що є одним із факторів його вірулентності, який призводить до імунної активації та запалення в пацієнтів із тривалим COVID-19. Наші дані узгоджуються з повідомленням Giron L. B. та співавт. [26] про те, що підвищення грибкової транслокації в пацієнтів із тривалим COVID-19 корелює із системним запаленням і мультиорганными симптомами. Запальний статус пацієнта може відображати лейко-

грама з диференційованим підрахунком окремих її складових.

За результатами гематологічних даних нами встановлено, що пацієнти з пост-COVID-19-синдромом мали вищі рівні лейкоцитів ($8,6 \cdot 10^9/\text{л}$), ніж пацієнти групи контролю ($7,2 \cdot 10^9/\text{л}$) (табл. 1). В пацієнтів із пост-COVID-19-синдромом порівняно з групою контролю вищим був і рівень нейтрофілів ($5,4 \cdot 10^9/\text{л}$) і ($4,2 \cdot 10^9/\text{л}$) відповідно, а також моноцитів ($0,6 \cdot 10^9/\text{л}$) і ($0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) відповідно та тромбоцитів ($231,0 \cdot 10^9/\text{л}$) і ($202,1 \cdot 10^9/\text{л}$) відповідно. Однак, у хворих із пост-ковідним синдромом були нижчі значення рівня лімфоцитів порівняно з пацієнтами без COVID-19 в анамнезі ($2,1 \cdot 10^9/\text{л}$) та ($2,3 \cdot 10^9/\text{л}$) відповідно).

Таблиця 1
Показники диференційованого підрахунку лейкоцитів у периферичній крові пацієнтів із тривалим COVID-19 та пацієнтів групи контролю

Показники	Група контролю ($n = 35$)	Хворі з тривалим COVID-19 ($n = 83$)
Кількість лейкоцитів ($\times 10^9/\text{л}$)	$7,2 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,5^*$
Моноцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$0,5 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,1$
Лімфоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$2,3 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4^*$
Нейтрофіли, ($\times 10^9/\text{л}$)	$4,2 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,5^*$
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	$202,1 \pm 31,3$	$231,0 \pm 33,2^*$

Примітки: дані представлені як середнє $\pm$ стандартне відхилення; * – ступінь достовірності різниці досліджуваних показників у порівнянні з особами групи контролю: $*p < 0,001$.

Відомо, що нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення – NLR – є маркером системних запальних реакцій, вищі значення якого вказують на обтяження захворювання та гірший прогноз COVID-19 [28]. Результати проведених нами попередніх досліджень [29] показали, що системний маркер запалення NLR корелює з важкістю перебігу захворювань слизової оболонки порожнини рота, тому може бути використаний для стратифікації за ризиком виникнення та обтяження існуючих уражень СОПР у пацієнтів із постковідним синдромом.

Враховуючи те, що інформативна цінність та передбачувана здатність біомаркера SII вища, ніж у NLR, нами було проведено визначення індекса системного імунного запалення – SII – як показника запального процесу в обох групах дослідження (табл. 2). Параметри проведеного нами гематологічного скринінгу показали високий рівень SII в пацієнтів із оральними проявами пост-

ковідного синдрому порівняно з пацієнтами без перенесеного COVID-19 в анамнезі ($594,0 \pm 34,5$ та $368,8 \pm 29,6$ відповідно).

Таблиця 2
Визначення індексів системного запалення в пацієнтів із тривалим COVID-19 та пацієнтів групи контролю, ум. од. ($M \pm m$)

Показники	Група контролю ($n = 35$)	Хворі з тривалим COVID-19 ($n = 83$)
SII	$368,8 \pm 29,6$	$594,0 \pm 34,5^*$
AISI	$184,4 \pm 16,2$	$356,4 \pm 27,1^*$
SIRI	$0,91 \pm 0,01$	$1,54 \pm 0,03^*$

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

Нами було виявлено, що підвищений SII був пов'язаний із раннім рецидивом і більш важким перебігом уражень тканин порожнини рота, що вказує на більш агресивний фенотип оральних уражень. Оцінка нового прогностичного бала SII показала, що він є незалежним предиктором розвитку та рецидиву уражень слизової оболонки порожнини рота в пацієнтів у пост-ковідний період. Як інтегрований індикатор, заснований на кількості периферичних лімфоцитів, нейтрофілів і тромбоцитів, прогностична цінність SII може бути пов'язана з функцією цих трьох типів клітин та їх тісним зв'язком із ініціацією рецидивів уражень СОПР при тривалому COVID-19.

Стратифікація важкості захворювання, зокрема ерозивних уражень СОПР, зазвичай ґрунтується на фізіологічних параметрах, насамперед на біомаркерах. Визначення сукупного індекса системного запалення – AISI, який об'єднує чотири різні компоненти (нейтрофіли, тромбоцити, моноцити, лімфоцити), що відображають системне запалення, продемонструвало наступне. Оцінка рівня AISI показала, що його значення в пацієнтів із тривалим COVID-19 у 1,93 раза вище, ніж у пацієнтів групи контролю та складає ($356,4 \pm 27,1$) і ($184,4 \pm 16,2$) відповідно. Нами були проаналізовані відмінності в оціночних характеристиках AISI та клінічних даних між двома групами обстежених. Результати аналізу рівнів біомаркера свідчать про значний зв'язок між високими рівнями AISI та розвитком і рецидивуванням ерозивних уражень СОПР, більш виражені в пацієнтів із ковідною історією. Сукупний індекс системного запалення продемонстрував передбачувані можливості з точки зору прогнозу ерозивних уражень СОПР, а вищий рівень AISI може вказувати на більш виражені запальні реакції, які посилюють

несприятливі наслідки, що узгоджується з даними інших авторів [18].

Виходячи з того, що віддалені наслідки COVID-19 можуть асоціюватися з вираженою запальною реакцією, яка призводить до рецидивування як РГС, так і ХРАС, нами було проаналізовано зміну гематологічних параметрів SIRI. Як новий біомаркер, індекс відповіді на системне запалення – SIRI – може вказувати на активність захворювання в пацієнтів із тривалим COVID-19 та виступати в якості предиктора рецидивування захворювань СОПР. Нами встановлено, що значення біомаркера SIRI в пацієнтів із тривалим COVID-19 на 59,1 % більше, ніж у пацієнтів без ковідної історії та становить ($1,54 \pm 0,03$) та ($0,91 \pm 0,01$) відповідно. Оскільки SIRI відображає статус відповіді на системне запалення, то вищий його показник вказує на активність захворювання. Значення балу SIRI було порівняно з клінічними проявами ерозивних уражень СОПР. Встановлено, що в пацієнтів із високим показником SIRI прояви захворювань СОПР асоціювались із підвищеним ризиком рецидивування. Отже, індекс відповіді на системне запалення може допомогти в процесі діагностики та вказувати на активність захворювання у пацієнтів, що дозволить клініцистам потенційно покращити результати лікування.

Підвищені рівні SII, AISI та SIRI можуть служити потенційним предиктором подальшого рецидивування ерозивних уражень СОПР у пацієнтів із пост-COVID-19-синдромом. Визначення індексів системного запалення базується на гемограмі – вимірюванні в периферичній крові кількості нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і тромбоцитів забезпечує легкодоступний, відтворюваний, економічно ефективний підхід для прогнозування перебігу запальних уражень СОПР у пацієнтів. SII – комбінований маркер хронічного запалення – оцінює 3 маркери системи гемостазу, які одночасно беруть участь у запальному процесі: тромбоцити, лімфоцити та нейтрофіли [11].

Висновки. Наше дослідження виявило значний зв'язок між досліджуваними біомаркерами та тривалими симптомами COVID-19. Наші результати показують, що для зменшення хронічного запалення та симптомів оральних проявів, пов'язаних із тривалим COVID-19, допоможе збалансована імунна відповідь, здатна запобігти імунній активації та системному запаленню. Потрібні подальші дослідження, щоб визначити основний набір біомаркерів крові, які можна використовувати для діагностики та лікування пацієнтів із оральними проявами тривалого COVID-19 у клінічній практиці.

Література:

1. Tang N., Kido T., Shi J., McCafferty E., Ford J. M., Dal Bon K., Pulliam L. Blood Markers Show Neural Consequences of LongCOVID-19. *Cells*. 2024. No 13(6). P. 478. URL: <https://doi.org/10.3390/cells13060478>
2. Thaweethai T., Jolley S. E., Karlson E. W., Levitan E. B., Levy B. et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2023. No 329(22). P. 1934–1946. URL: <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>
3. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
4. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med*. 2023. No 133(4):16402. URL: <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>
5. Hill E. L., Mehta H. B., Sharma S., Mane K., Singh S. K. et al. Risk factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2: an N3C and NIH RECOVER study. *BMC Public Health*. 2023. No 23(1). P. 2103. URL: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16916-w>
6. Stephenson T., Allin, B., Rojas, N., Dalrymple, E., PintoPereiraetal. LongCOVID(post-COVID-19condition) in children: a modified Delphi process. *Archives of Disease in Childhood*. 2022. No 107(7). P. 674–680. URL: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323624>
7. Peter R. S., Nieters A., Göpel S., Merle U., Steinacker J.M. et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med*. 2025. No 22(1). e1004511. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004511>
8. Baissary J., Koberssy Z., Ailstock K., Cummings M., Funderburg N. T., McComsey G. A. Vitamins K2 and D3 Improve Long COVID, Fungal Translocation, and Inflammation: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2025. No 17(2). P. 304. URL: <https://doi.org/10.3390/nu17020304>
9. Atieh O., Daher J., Durieux J. C., Abboud M., Labbato D. et al. Vitamins K2 and D3 Improve Long COVID, Fungal Translocation, and Inflammation: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2025. No 17(2). P. 304. URL: <https://doi.org/10.3390/nu17020304>
10. Akın Y., Karasu M., Deniz A., Mirzaoglu Ç., Bolayır H.A. Predictive value of the systemic immune inflammatory index in cardiac syndrome x. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023. No 23(1). P. 146. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03157-3>
11. Candemir M., Kiziltunç E., Nurkoç S., Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2021. No 72(6). P. 575–581. URL: <https://doi.org/10.1177/0003319720987743>

12. Hu B., Yang X. R., Xu Y., Sun Y. F., Sun C. et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014. No 20(23). P. 6212–6222. URL: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
13. Yaşar E., Bayramoğlu A. Systemic Immune-Inflammation Index as a Predictor of Microvascular Dysfunction in Patients With Cardiac Syndrome X. *Angiology.* 2022. No 73(7). P. 615–621. URL: <https://doi.org/10.1177/00033197221087777>
14. Ustundag Y., Huysal K., Gecgel S.K., Unal D. Relationship between C-reactive protein systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem.* 2018. No 1(1). P. 24–28. URL: <https://doi.org/10.14744/ijmb.2017.08108>
15. Zhang C., Li M., Liu L., Deng L., Yulei X. et al. Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of major adverse cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024. No 24(1). P. 189. URL: <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03849-4>
16. Erdoğan M., Erdöl M. A., Öztürk S., Durmaz T. Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark Med.* 2020. No 14(16). P. 1553–1561. URL: <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0274>
17. Huang Y., Gao Y., Wu Y., Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2020. No 20. P. 499. URL: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01590-4>
18. Zinellu A., Collu C., Nasser M., Paliogiannis P., Mellino S. et al. The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med.* 2021. No 10(18). P. 4134. URL: <https://doi.org/10.3390/jcm10184134>
19. Jiang Y., Luo B., Lu W., Chen Y., Peng Y. et al. Association Between the Aggregate Index of Systemic Inflammation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Inflamm Res.* 2024. No 17. P. 7057–7067. URL: <https://doi.org/10.2147/JIR.S481515>
20. Qi Q., Zhuang L., Shen Y., Geng Y., Yu S. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 2016. No 122(14). P. 2158–2167. URL: <https://doi.org/10.1002/cncr.30057>
21. Ru S., Luo Y. The association and prognostic value of systemic inflammatory response index with short and long-term mortality in patients with sepsis. *Medicine (Baltimore).* 2023. No 102(29). e33967. URL: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033967>
22. Luo S., Liu Z., Jiao R., Li W., Sun J. et al. The associations of two novel inflammation indexes, systemic immune-inflammation index (SII) and system inflammation response index (SIRI), with periodontitis: evidence from NHANES 2009–2014. *Clin Oral Investig.* 2024. No 28(2). P. 129. URL: <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05529-1>
23. Ren Z., Xue Y., Zhang H., Guo T., Yi W. et al. Systemic Immune-Inflammation Index and Systemic Inflammation Response Index are Associated With Periodontitis: Evidence From NHANES 2009 to 2014. *Int Dent J.* 2024. No 74(5). P. 1033–1043. URL: <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.03.019>
24. Cho U., Sung Y. E., Kim M. S., Lee Y. S. Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicines.* 2022. No 10(6). P. 1268. URL: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061268>
25. Костюк В. О. Прикладна статистика: навч. посібник. Харків: ХНУМГ ім. О. М. Бекетова. 2015. 191 с. URL: <https://duikt.edu.ua/ua/lib/1/category/2139/view/1631>
26. Palchevskyi T. V., Gevkaliuk N. O. *Candida albicans* colonization of the mucous membrane in acute manifestations of COVID-associated oral candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2025. 33(1). e25013. URL: <https://doi.org/10.15421/0225013>
27. Giron L. B., Peluso M. J., Ding J., Kenny G., Zilberstein N. F. et al. Markers of fungal translocation are elevated during post-acute sequelae of SARS-CoV-2 and induce NF-κB signaling. *JCI Insight.* 2022. No 7(18). e164813. URL: [doi: 10.1172/jci.insight.164813](https://doi.org/10.1172/jci.insight.164813). Erratum for: *JCI Insight.* 2022. No 7(15):e160989. URL: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160989>
28. Levy Y., Derazne E., Shilovsky A., Kagansky D., Derkath A. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. *Front Med (Lausanne).* 2023. No 10. P. 1222692. URL: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1222692>
29. Гевкалюк Н., Пальчевський Т. Використання маркерів запалення для стратифікації захворювань слизової оболонки порожнини рота пацієнтів у постковідному періоді. *Вісник стоматології.* 2024. No 129(4). P. 2–8. URL: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.1>

References:

1. Tang, N., Kido, T., Shi, J., McCafferty, E., Ford, J.M., Dal Bon, K., Pulliam, L. (2024). Blood Markers Show Neural Consequences of LongCOVID-19. *Cells*, 13(6), 478. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/cells13060478>
2. Thaweethai, T., Jolley, S. E., Karlson, E. W., Levitan, E. B., Levy, B. et al. (2023). Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*, 329(22), 1934–1946. Retrieved from <https://doi.org/10.1001/jama.2023.8823>

3. WHO. (2021). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Retrieved from https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
4. Lippi, G., Sanchis-Gomar, F., Henry, B. M. (2023). COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.*, 133(4), 16402. Retrieved from <https://doi.org/10.20452/pamw.16402>
5. Hill, E. L., Mehta, H. B., Sharma, S., Mane, K., Singh, S. K. et al. (2023). Risk factors associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2: an N3C and NIH RECOVER study. *BMC Public Health*, 23(1), 2103. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16916-w>
6. Stephenson, T., Allin, B., Rojas, N., Dalrymple, E., Pinto, P. et al. (2022). Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process. *Archives of Disease in Childhood*, 107(7), 674–680. Retrieved from <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323624>
7. Peter, R. S., Nieters, A., Göpel, S., Merle, U., Steinacker, J. M. et al. (2025). Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. *PLoS Med.*, 22(1), e1004511. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004511>
8. Baissary, J., Koberssy, Z., Ailstock, K., Cummings, M., Funderburg, N.T., McComsey, G.A. (2025). Vitamins K2 and D3 Improve Long COVID, Fungal Translocation, and Inflammation: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 17(2), 304. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu17020304>
9. Atieh, O., Daher, J., Durieux, J. C., Abboud, M., Labbato, D. et al. (2025). Vitamins K2 and D3 Improve Long COVID, Fungal Translocation, and Inflammation: Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 17(2), 304. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/nu17020304>
10. Akın, Y., Karasu, M., Deniz, A., Mirzaoglu, Ç., Bolayır, H.A. (2023). Predictive value of the systemic immune inflammatory index in cardiac syndrome X. *BMC Cardiovasc Disord*, 23(1), 146. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12872-023-03157-3>
11. Candemir, M., Kiziltunç, E., Nurkoç, S., Şahinarslan, A. (2021). Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*, 72(6), 575–581. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/0003319720987743>
12. Hu, B., Yang, X. R., Xu, Y., Sun, Y. F., Sun, C. et al. (2014). Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 20(23), 6212–6222. Retrieved from <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-0442>
13. Yaşar, E., Bayramoğlu, A. (2022). Systemic Immune-Inflammation Index as a Predictor of Microvascular Dysfunction in Patients With Cardiac Syndrome X. *Angiology*, 73(7), 615–621. Retrieved from <https://doi.org/10.1177/00033197221087777>
14. Ustundag, Y., Huysal, K., Gecgel, S. K., Unal, D. (2018). Relationship between C-reactive protein systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in low-grade inflammation. *Int J Med Biochem.*, 1(1), 24–28. Retrieved from <https://doi.org/10.14744/ijmb.2017.08108>
15. Zhang, C., Li, M., Liu, L., Deng, L., Yulei, X. et al. (2024). Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of major adverse cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord.*, 24(1), 189. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03849-4>
16. Erdoğan, M., Erdöl, M. A., Öztürk, S., Durmaz, T. (2020). Systemic immune-inflammation index is a novel marker to predict functionally significant coronary artery stenosis. *Biomark Med.*, 14(16), 1553–1561. Retrieved from <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0274>
17. Huang, Y., Gao, Y., Wu, Y., Lin, H. (2020). Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.*, 20, 499. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01590-4>
18. Zinellu, A., Collu, C., Nasser, M., Paliogiannis, P., Mellino, S. et al. (2021). The Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI): A Novel Prognostic Biomarker in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med.*, 10(18), 4134. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/jcm10184134>
19. Jiang, Y., Luo, B., Lu, W., Chen, Y., Peng, Y. et al. (2024). Association Between the Aggregate Index of Systemic Inflammation and Clinical Outcomes in Patients with Acute Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Inflamm Res.*, 17, 7057–7067. Retrieved from <https://doi.org/10.2147/JIR.S481515>
20. Qi, Q., Zhuang, L., Shen, Y., Geng, Y., Yu, S. et al. (2016). A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*, 122(14), 2158–2167. Retrieved from <https://doi.org/10.1002/cncr.30057>
21. Ru, S., Luo, Y. (2023). The association and prognostic value of systemic inflammatory response index with short and long-term mortality in patients with sepsis. *Medicine (Baltimore)*, 102(29), e33967. Retrieved from <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033967>
22. Luo, S., Liu, Z., Jiao, R., Li, W., Sun, J. et al. (2024). The associations of two novel inflammation indexes, systemic immune-inflammation index (SII) and system inflammation response index (SIRI), with periodontitis: evidence from NHANES 2009-2014. *Clin Oral Investig.*, 28(2), 129. Retrieved from <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05529-1>
23. Ren, Z., Xue, Y., Zhang, H., Guo, T., Yi, W. et al. (2024). Systemic Immune-Inflammation Index and

Systemic Inflammation Response Index are Associated With Periodontitis: Evidence From NHANES 2009 to 2014. *Int Dent J.*, 74(5), 1033–1043. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.identj.2024.03.019>

24. Cho, U., Sung, Y. E., Kim, M. S., Lee, Y. S. (2022). Prognostic Role of Systemic Inflammatory Markers in Patients Undergoing Surgical Resection for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomedicines*, 10(6), 1268. Retrieved from <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061268>

25. Kostiuk, V. O. (2015). *Prykladna statystyka: navch. posibnyk. [Applied statistics: a study guide]* Kharkiv : KHNUMH im. O. M. Beketova – Kharkiv : KHNUMG named after O. M. Beketov, 191 c. Retrieved from <https://duikt.edu.ua/ua/lib/1/category/2139/view/1631> [in Ukrainian].

26. Palchevskyi, T. V., Gevkaliuk, N. O. (2025). *Candida albicans* colonization of the mucous membrane in acute manifestations of COVID-associated oral candidiasis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 33(1), e25013. Retrieved from <https://doi.org/10.15421/0225013>

27. Giron, L. B., Peluso, M. J., Ding, J., Kenny, G., Zilberstein, N. F. et al. (2022). Markers of fungal translocation are elevated during post-acute sequelae of SARS-CoV-2 and induce NF- κ B signaling. *JCI Insight.*, 7(18), e164813. URL: doi: 10.1172/jci.insight.164813. Erratum for: *JCI Insight*. 2022. No 7(15):e160989. Retrieved from <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160989>

28. Levy, Y., Derazne, E., Shilovsky, A., Kagansky, D., Derkath, A. et al. (2023). Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio, are they markers of COVID-19 severity or old age and frailty? A comparison of two distinct cohorts. *Front Med (Lausanne)*, 10, 1222692. Retrieved from <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1222692>

29. Gevkaliuk, N. O., Palchevskyi, T. V. (2024). *Vykorystannia markeriv zapalennia dlia stratyfikatsii zakhvoriuvan slyzovoi obolonky porozhnyny rota patsiientiv u postkovidnomu periodi [Use of inflammatory markers for stratification of mucosa orthodontics diseases in post-COVID patients].* *Visnyk stomatolohii – Journal of Dentistry*, 129(4), 2–8. Retrieved from <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2024-54-4.1> [in Ukrainian].