

УДК: 616.31-002.157.1-036.12-02-092

## АКТУАЛЬНОСТЬ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА (ОБЗОР)



**Хасанова Л.Э., Ахмедов А.А.**

*Ташкентский государственный стоматологический институт*

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) представляет серьезную проблему в связи со сложностью патогенетических механизмов развития, системностью поражения организма, сложностью ведения пациентов. Иммунологические изменения, наблюдаемые у пациентов с ХРАС, в целом представляют собой традиционную динамику реализации мукозального клеточно-опосредованного иммунного ответа, во многом являются реактивными для афт, недостаточно обоснованы как этиологически значимые. На современном этапе существует большое количество средств и методов лечения ХРАС, однако полный алгоритм комплексной терапии не разработан, отсутствуют методики поддерживающей терапии, что требует дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** хронический рецидивирующий афтозный стоматит, патогенетические механизмы, клеточно-опосредованный иммунный ответ, комплексное лечение.

### Annotation

Any common mechanisms for RAS and gastrointestinal diseases are not proposed in publications, that is why, last-mention may be predisposes factors. Previous studies at RAS, in principle, have suggested cell-mediated activation of immune response – common for mucosa, they have pathogenetic and reactive meaning, but it is early to interpret that as an etiology. Various treatment modalities are used, but no therapy is definitive at RAS. Systemic medications can be tried if topical therapy is ineffective. Etiology and pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis still actually.

**Key words:** recurrent aphthous stomatitis, mucosal immunity, etiology, pathogenesis, therapy.

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) представляет серьезную проблему в связи со сложностью патогенетических механизмов развития, системностью поражения организма, сложностью ведения пациентов. По данным других авторов и ВОЗ, распространенность ХРАС среди населения составляет 10-20%, чаще всего это заболевание встречается у школьников и подростков; с возрастом частота ХРАС нарастает [30]. Согласно классификация заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) Т.Ф. Виноградовой (1987), ХРАС (с 2008 года диагноз рецидивирующая афта) относится к заболеваниям преимущественно аллергической природы с возможными аутоиммунны-



**Рис. 1, 2.** Пациентка К. Рецидивирующий афтозный стоматит, язвенная форма локализация патологического элемента на слизистой оболочке переходной складки верхней челюсти, в области зуба 1.7, локализация патологического элемента на слизистой оболочке нижней губы.

ми механизмами. ХРАС проявляется образованием эрозий, окантованных яркой полоской гиперемии, или язвенных элементов поражения в области переходных складок, дна, щек, губ, слизистой оболочки полости рта (СОПР) (рис. 1, 2), с вовлечением регионарных лимфоузлов.

Легкая степень тяжести ХРАС характеризуется возникновением рецидивов один раз в несколько лет, при среднетяжелой форме рецидивы наблюдаются 1-3 раза в год, при тяжелой форме – более 4-х раз в год и/или появление элементов более глубокого поражения слизистой – язв [2]. Проблема комплексного подхода к терапии ХРАС с участием врачей-стоматологов, терапевтов, гастроэнтерологов и др., выработка алгоритма поддерживающей терапии с целью предотвращения рецидивов заболевания остается актуальной проблемой современной медицины.

Невысокая распространенность тяжелых форм ХРАС, достаточно быстрая инволюция элементов поражения даже при паллиативном лечении объясняют довольно медленное развитие и углубление нашего понимания этиопатогенеза, о чем свидетельствуют давность публикаций и многообразие факторов возникновения ХРАС. При этом точное определение этиологии отсутствует. Сегодня среди потенциальных этиопатогенетических факторов ХРАС публикации отмечают системные заболевания ЖКТ, дефицит  $V_{12}$ , иммунологические, генетические и локальные микробные механизмы.

Целью обзора является анализ направлений решения вопроса этиопатогенеза и лечения ХРАС в зарубежных публикациях для обоснования актуальности этой проблемы.

Согласно одной из точек зрения на этиопатогенез ХРАС, это заболевание является одним из симптомов различных заболеваний ЖКТ. Тем не менее, не все заболевания ЖКТ и не всегда проявляются таким образом. Недавнее исследование с целью проведения корреляции между ХРАС и диспепсиями, наличием инфекции *Helicobacter pylori*, иммунологическими отклонениями, анемиями показало, что чаще всего ХРАС наблюдается при диспепсиях [12,20].

Следующая широко известная точка зрения состоит в том, что дефицит  $V_{12}$ , а также железа и фолиевой кислоты может быть этиологией ХРАС [9,14,34]. По данным I. Volkov (1996), в случаях выявления  $V_{12}$ -дефицита у пациентов с ХРАС использование  $V_{12}$ -терапии приводило к быстрому выздоровлению и довольно стойкой ремиссии. Но есть также данные, подтверждающие, что дефицит  $V_{12}$  четко ассоциирован с глосситом, атрофическим гастритом и анемией и при этом не всегда сопровождается ХРАС [28,35,38]

Общий механизм или звено патогенеза для заболеваний ЖКТ и афт на СОПР не получило должного освещения в литературе. Также нет данных, которые показывали бы похожие элементы поражения ЖКТ и СОПР при ХРАС. Выявляемая статистически достоверная ассоциация ХРАС с заболеваниями ЖКТ сви-

детельствует о том, что заболевания ЖКТ могут быть предрасполагающим, но не этиологическим фактором возникновения ХРАС. Механизм же, объединяющий дефицит  $V_{12}$ , фолиевой кислоты и заболевания ЖКТ, довольно прост, хотя и принято эти факторы рассматривать несколько изолированно друг от друга. Тем не менее, витамин  $V_{12}$  поступает в организм человека из пищи животного происхождения, а его абсорбция зависит от соответствующей кислотности желудка, а также от состояния тонкого кишечника, поскольку участки абсорбции специфичны. Вегетарианцы и пожилые люди имеют риск развития приобретенной формы дефицита  $V_{12}$ . Длительно существующий дефицит  $V_{12}$  ведет к дефициту метаболически тесно связанной с ним фолиевой кислоты, а клинически, помимо первичной мегалобластной анемии и неврологических расстройств, к сосудистым заболеваниям и, по принципу «порочного круга», к заболеваниям ЖКТ [31].

Одна из распространенной теорией – возникновение ХРАС вследствие особенностей состава и взаимодействия микрофлоры полости рта. Точная корреляция ХРАС с определенным инфекционным агентом полости рта затруднена наличием многочисленных и разнообразных по составу комплексов микрофлоры при ХРАС. Недавнее исследование Marchini L. и соавт. (2007), проведенное методом полимеразной цепной реакции на базе лаборатории молекулярной генетики и геномики, установило, что из общего числа исследованных 535 клонов 95 видов микроорганизмов после сравнения с банком ДНК в образцах пациентов с ХРАС было выявлено 57 флотипов, 11 из которых – известные виды. У пациентов контрольной группы пациентов имелось 38 флотипов, пять из которых известны. Только три вида флотипов были представлены в избытке в обеих группах: *Gemella haemolysans*, *Streptococcus mitis* штамм 209 и *Streptococcus pneumoniae* R6. И только ген микроорганизма *Prevotella* присутствовал исключительно при ХРАС, но составлял 16% от общего количества клонов, выявленных в очагах поражения [26]. Авторы отмечают, что их находки подтверждают возможность отличия в составе микрофлоры при ХРАС и необходимость дальнейших количественных и качественных анализов бактерий, ассоциированных с СОПР. По сути, изменения в составе микрофлоры могут быть отображением ХРАС, как и в принципе любого воспаления в полости рта, но не специфической причиной ХРАС

Получение сведений об истинной этиологии ХРАС затруднено также из-за рецидивирующего характера ХРАС, поэтому термин «полиэтиологичность» ХРАС в большей степени характеризует причины рецидивов. Пусковые механизмы рецидивов ХРАС отличаются у разных подгрупп пациентов. К ним относят стресс, травмы, химические раздражители, особенности питания, гормональные сдвиги, инфекции. Примером взаимосвязи перечисленных факторов служит возрастающий уровень тревожности при возникновении элементов поражения при ХРАС, который ведет к ме-

табolicеским и гормональным изменениям, в частности к возрастанию уровня кортизола в крови, что имеет один из наиболее главных психологических эффектов. Стресс может вызывать изменения поведения человека, например, травмирующее закусывание щек, губ, сухость во рту, что провоцирует ХРАС. Достоверное повышение концентрации кортизола в ротовой жидкости и крови пациентов с ХРАС установлено, поэтому влияние стресса на рецидивирование ХРАС довольно обоснованно [5].

Иммунопатогенетические механизмы ХРАС могут быть общим звеном для главных пусковых факторов рецидивов афт: стресса, травмы, химических раздражителей, гормональных сдвигов, особенностей пищи и наследственности. Анализ сведений о роли иммунных процессов при ХРАС показал, что такие предположения были сделаны довольно давно. На сегодня у пациентов с ХРАС охарактеризован процесс иммунного ответа на экзогенные стимулы и обычные микроорганизмы ротовой полости как клеточно-опосредованный, направленный на группы эпителиоцитов.

Ранние иммунологические исследования периферической крови показали повышение количества CD4+ИЛ-2R+ и CD8+ИЛ-2R+ активированных Т-клеток и повышение с последующим снижением иммунорегуляторного индекса (соотношение CD4+/CD8+) у пациентов с ХРАС в динамике появления афт, что отображает реализацию клеточно-опосредованного иммунного ответа [43]. Уменьшение количества CD4+-клеток в крови и повышение уровня CD8+ у пациентов с ХРАС единогласно отмечают практически все исследователи [37]. Затем было установлено, что это может происходить за счет уменьшения пропорции регуляторных Т-клеток (Трег), которые являются субпопуляцией CD4+-клеток. Роль Трег в норме заключается в подавлении пролиферации и эффекторных функций других иммунных клеток, что обуславливает их ключевую роль в регуляции иммунного ответа.

Дальнейшие исследования Р. Lewkowicz и соавт. (2008) выявили более глубокую дисфункцию со стороны субпопуляции Трег [30]. Так, функциональные характеристики Трег у пациентов с ХРАС свидетельствуют о том, что их способность ингибировать пролиферацию и продукцию цитокинов других CD4+-клеток достоверно снижена примерно в два раза по сравнению с аналогичными клетками здоровых доноров. Кроме того, снижение экспрессии мРНК индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO – фермент, участвующий в противовоспалительной сигнализации) в неповрежденной СОПР пациентов с ХРАС также может вносить вклад в утрату локальной иммунной толерантности.

Как сообщалось ранее, при ХРАС были проанализированы уровни цитокинов в сыворотке крови, дисбаланс которых связан с воспалением. Тем не менее, источниками этих цитокинов могут быть как лимфоидные, так и нелимфоидные клетки. Развитие методов внутриклеточного определения цитокинов при помощи

проточной цитометрии сделало возможным исследование вклада каждой конкретной клетки в специфическую продукцию цитокинов. J. Freysdottir и соавт. (1999) продемонстрировали, что у пациентов с ХРАС повышенная пропорция  $\gamma\delta$ -Т-клеток секретирует повышенные же уровни ИНФ- $\gamma$  [35].

Таким образом, клетки, продуцирующие тип цитокинов Тх1 – и  $\alpha\beta$ - и  $\gamma\delta$ -типов, присутствуют у пациентов с ХРАС. Эти клетки могут играть специфическую роль в процессе развития изъязвлений СОПР либо активироваться как результат воспалительного ответа.

Противоречивы данные относительно роли в патогенезе ХРАС и вообще наличия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с ХРАС: J. Bagg и соавт. (1987) не выявили ЦИК с IgG, а также отклонений содержания в крови IgM [8]. Но другие авторы считают, что локальный «... васкулит предшествует возникновению лимфоцитарного инфильтрата вокруг афт и возникает за счет отложений иммунных комплексов, которые образуют, предположительно, аутоантитела к компонентам СОПР» (что, впрочем, показано только морфологически) [32]. Без выявления специфических аутоантигенов и, соответственно, аутоантител в составе иммунных комплексов вопрос об аутоиммунном механизме ХРАС является, по сути, гипотезой.

В заключение обсуждения вопроса об иммунных механизмах патогенеза ХРАС необходимо отметить: вполне закономерным является то, что непосредственно в СОПР отображением динамики иммунного ответа служат уровни цитокинов и иммунные клетки. Клеточно-опосредованный иммунный ответ является обычным нормальным иммунным ответом для всех слизистых. Так, согласно основополагающим принципам работы иммунной системы, инфицированные, стрессированные или поврежденные другим образом эпителиоциты распознаются по изменению уровня экспрессии молекул ГКГС I класса и презентованным антигенам цитотоксическими и/или другими киллерными лимфоцитами и подвергаются киллингу. Нам не удалось найти ответ на вопрос, что же является причиной запуска каскадов иммунных сдвигов и реакций в определенных участках эпителия. Но косвенные свидетельства говорят о возможных отклонениях в жизнедеятельности эпителиоцитов СОПР, что делает их более уязвимыми при травмировании, микробной инвазии и т. п.

### Лечение ХРАС

Лечение ХРАС представляет трудную задачу ввиду того, что этиология и патогенез этого заболевания окончательно не выяснены. Успех лечения обеспечивает подбор индивидуальной комплексной патогенетической фармакотерапии в соответствии с особенностями течения процесса и учетом соматического состояния пациента [20]. Необходимо углубленное обследование больного и консультации смежных специалистов, так как афты на СОПР могут возникать как симптомы общих заболеваний. Так, они нередко сопутствуют бо-

лезни Крона, язвенному колиту [14], синдрому Рейтера, заболеваниям крови [12].

Одним из ведущих направлений в лечении ХРАС является проведение гипосенсибилизирующей терапии. При выявлении у больных повышенной чувствительности к бактериальному аллергену проводят специфическую десенсибилизацию этим аллергеном. В качестве средств неспецифической десенсибилизации используют тиосульфат натрия, гистаглобин, антигистаминные препараты и препараты кальция [12]. В связи с выявлением иммунного дисбаланса обосновано включение в комплексное лечение ХРАС препаратов, обладающих иммунокорригирующими свойствами [16]: декариса, Т-активина, даларгина, галавита [44]. По мнению зарубежных авторов [36], профилактическое применение декариса способствует предотвращению рецидивов болезни и нормализации клеточного иммунитета у больных ХРАС.

Однако существуют сведения об отсутствии положительного результата [19]. Такое противоречие связано, по-видимому, с двояким его действием: малые дозы оказывают иммуностимулирующее действие, а большие действуют как иммунодепрессанты.

В связи с угнетением местного иммунитета и необходимостью его коррекции рекомендуется использовать имудон, гепон, Мипро-ВИТА и полиоксидоний [34]. Для лечения рубцующихся и деформирующих форм ХРАС применяют кортикостероидные препараты [37]. Для повышения неспецифической реактивности в комплексе с другими препаратами рекомендуются продигозан, пирогенал, лизоцим, пентоксил, метилурацил, а также аутогемотерапия и плазмаферез [2]. Неотъемлемым компонентом лечения должна быть витаминотерапия. Ведущее место занимают витамин С [43], витамины группы В [22,41].

В связи с тем, что длительное течение ХРАС сопровождается сменой микробиологического статуса, показано применение эубиотиков местного действия (ацелак, бифилиз), а также системного действия (Хилак-форте) [28].

Высокий лечебный эффект наблюдается при применении препарата на основе кремнийорганического глицерогидрогеля [21]. Важное место в лечении афтозного стоматита занимает диета: больным запрещается употребление острой, пряной, грубой пищи, спиртных напитков, курение [31].

В настоящее время происходит стремительное внедрение гомеопатии в медицинскую практику. Наиболее широко для лечения ХРАС используется комплексный гомеопатический препарат Траумель С, который стимулирует обмен веществ [1]. Несмотря на огромную значимость системной терапии, большое внимание должно быть уделено местному лечению [28].

В комплекс лечебных мероприятий ХРАС целесообразно включать физиотерапию (дарсонвализацию, УФО, ГБО-терапию), которая направлена на активацию адаптивных и резервных возможностей организма [18].

Таким образом, проблема этиологии и патогенеза ХРАС остается открытой. Проанализированные иммунологические изменения при ХРАС отображают в целом традиционную динамику реализации мукозального клеточно-опосредованного иммунного ответа, во многом являются реактивными для афт, недостаточно обоснованы как этиологически значимые, поэтому влияние на иммунитет на системном уровне при данном заболевании не вполне оправдано и, как показал обзор, обладает относительной эффективностью. ХРАС в настоящее время представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. На современном этапе существует большое количество средств и методов лечения ХРАС, однако полный алгоритм комплексной терапии не разработан, отсутствуют методики поддерживающей терапии, что требует дальнейших исследований.

### Список литературы

1. Кайдашев И.П., Шинкевич В.И., Король Д.М. и др. *Очерки иммунологии слизистой оболочки полости рта*; Под ред. И.П. Кайдашева. – Полтава: Полимет, 2008. – 306 с.33
2. *Протокол надання медичної допомоги. Стоматологія*. – Київ: МНІАЦ медичної статистики МВЦ «Медінформ». – 2007. – 236 с.2
3. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф. *Опыт клинического применения препарата Имудон при лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта // Стоматология для всех*. – 2000. – №3. – С. 10.48
4. Ткаченко П.І., Лохматова Н.М., Шинкевич В.І., Кайдашев І.П. *Клініко-імунологічне обґрунтування диференційованого підходу до лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту в дітей // Вісник стоматології*. – 2004. – №3. – С. 82-87.49
5. Albanidou-Farmaki E., Pouloupoulos A.K., Epivatianos A. et al. *Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis // Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 214. – P. 291-296.20
6. Albanidou-Farmaki E., Markopoulou A.K., Kalogerakou F., Antoniadou D.Z. *Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis // Tohoku J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 212, №2. – P. 101-105.31
7. Aminoff M., Carter J.E., Chadwick R.B. et al. *Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1 // Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21, №3. – P. 309-313.14
8. Bagg J., Williams B.D., Amos N. et al. *Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration // J. Oral Pathol.* – 1987. – Vol. 16, №2. – P. 53-56.38
9. Barnadas M.A., Remacha A., Condomines J., de Moragas J.M. *Hematologic deficiencies in patients with*

- recurrent oral aphthae // *Med. Clin. (Barc)*. – 1997. – Vol. 109, №3. – P. 85-87.7
10. Ben-Aryeh H., Malberger E., Gutman D. et al. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphthous stomatitis // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1976. – Vol. 42, №6. – P. 746-752.36
  11. Bouchlaka C., Maktouf C., Mahjoub B. et al. Genetic heterogeneity of megaloblastic anaemia type 1 in Tunisian patients // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, №3. – P. 262-270.15
  12. Brailo V., Boras V.V., Cekic-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients // *Lijec. Vjesn.* – 2007. – Vol. 129, №1-2. – P. 4-7.3
  13. Buno I.J., Huff J.C., Weston W.L. et al. Elevated Levels of Interferon Gamma, Tumor Necrosis Factor, Interleukins 2, 4, and 5, but Not Interleukin 10, Are Present in Recurrent Aphthous Stomatitis // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 827-831.28
  14. Burgan S.Z., Sawair F.A., Amarin Z.O. Hematologic status in patients with recurrent aphthous stomatitis in Jordan // *Saudi Med. J.* – 2006. – Vol. 27, №3. – P. 381-384.6
  15. Fedosov S.N., Fedosova N.U., Berglund L. et al. Composite organization of the cobalamin binding and cubilin recognition sites of intrinsic factor // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, №9. – P. 3604-3614.16
  16. Fortune F., Walker J., Lehner T. The expression of gd T cell receptor and the prevalence of primed, activated and IgA-bound T cells in Behcet's syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* – 1990. – Vol. 82. – P. 326-332.34
  17. Freysdottir J., Lau S.-H., Fortune F. T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS) // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 118. – P. 451-457.35
  18. Garcia Jimenez M.C., Baldellou Vazquez A., Calvo Martin M.T. et al Hereditary juvenile cobalamin deficiency due to mutations in GIF gene // *An. Pediatr. (Barc)*. – 2008. – Vol. 69, №1. – P. 56-58.12
  19. Hayrinen-Immonen R. Immune activation in recurrent oral ulcers (ROU) // *Scand. J. Dent. Res.* – 1992. – Vol. 100. – P. 222-227.25
  20. Karaca S., Seyhan M., Senol M. et al. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis // *Int. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, №6. – P. 615-617.4
  21. Koybasi S., Parlak A.H., Serin E. et al. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors // *Amer. J. Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 27, №4. – P. 229-232.11
  22. Kozyraki R., Gofflot F. Multiligand endocytosis and congenital defects: roles of cubilin, megalin and amnionless // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, №29. – P. 3038-3046.17
  23. Lee J.H., Jung J.Y., Bang D. The efficacy of topical 0.2 % hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behcet's disease // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22, №5. – P. 590-595.47
  24. Lewkowicz N., Lewkowicz P., Banasik M. et al. Prevalence of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations // *Immunol. Lett.* – 2005. – Vol. 99, №1. – P. 57-62.29
  25. Lewkowicz N., Lewkowicz P., Dzitko K. et al. Dysfunction of CD4(+)CD25(high) T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis // *J. Oral Pathol. Med.* – 2008. – Vol. 3. – P. 88-94.30
  26. Marchini L., Campos M.S., Silva A.M. et al. Bacterial diversity in aphthous ulcers // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol. 22, №4. – P. 225-231.19
  27. Martinez K.O., Mendes L.L., Alves J.B. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in Recurrent Aphthous Ulceration // *Rev. Bras. Otorinolaringol.* – 2007. – Vol. 73, №3. – P. 323-328.37
  28. Masalha R., Rudoy I., Volkov I. et al. Symptomatic dietary vitamin B12 deficiency in a nonvegetarian population // *Amer. J. Med.* – 2002. – Vol. 112. – P. 413-416.9
  29. Matsuda T., Ohno S., Hirohata S. et al. Efficacy of rebamipide as adjunctive therapy in the treatment of recurrent oral aphthous ulcers in patients with Behcet's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Drugs R D.* – 2003. – Vol. 4, №1. – P. 19-28.46
  30. McCullough M.J., Abdel-Hafeth S., Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? // *J. Oral Pathol. Med.* – 2007. – Vol. 36, №10. – P. 615-620.1
  31. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 641-645.18
  32. Natah S., Haytinen-Immoren R., Heitanen J. et al. Immunolocalization of tumour necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcers lesions (RAU) // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2000. – Vol. 29. – P. 19-25.39
  33. Pedersen A., Ryder L.P. T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 72. – P. 98-104.32
  34. Piskin S., Sayan C., Durukan N., Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2002. – Vol. 16, №1. – P. 66-67.5
  35. Poulter L.W., Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behcet's syndrome // *Clin. Exp. Immunol.* – 1989. – Vol. 78. – P. 189-195.24

36. Savage N.W., Mahanonda R., Seymour G.J. et al. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis // *J. Oral Pathol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 293-297.22
37. Scully C., Gorsky M., Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach // *J. Amer. Dent. Assoc.* – 2003. – Vol. 134, №2. – P. 200-207.10
38. Seder R.A. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1195-1202.27
39. Sharma N.L., Sharma V.C., Mahajan V.K. et al. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions // *J. Dermatolog. Treat.* – 2007. – Vol. 18, №6. – P. 335-340.42
40. Stenman G., Heyden G. Premonitory stages of recurrent aphthous stomatitis, I: histological and enzyme histochemical investigations // *J. Oral Pathol.* – 1980. – Vol. 9. – P. 155-162.23
41. Sun A., Chia J.S., Wang W.B., Chia C.P. «Tien-Hsien liquid» can modulate antigen-stimulated cytokine production by T-cells isolated from patients with recurrent aphthous ulcerations // *Amer. J. Chin. Med.* – 2005. – Vol. 33, №4. – P. 559-571.43
42. Sun A., Chu C.T., Liu B.Y. et al. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers // *Proc. Natl. Sci. Coun. Repub. China B.* – 2000. – Vol. 24, №3. – P. 116-122.21
43. Tanner S.M., Li Z., Bisson R. et al. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23, №4. – P. 327-333.13
44. Thornhill M.H., Baccaglini L., Theaker E., Pemberton M.N. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143, №4. – P. 463-470.41
45. Woodside D.G., Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *BioDrugs.* – 2008. – Vol. 22, №2. – P. 85-100.45
46. Wray D., Graykowski E.A., Notkins A.L. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis // *Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1981. – Vol. 283. – P. 1569-1570.26
47. Yasui K., Kobayashi N., Yamazaki T., Agematsu K. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 395-401.40
48. Zribi H., Crickx B., Descamps V. Prevention of recurrent aphthous stomatitis by efalizumab (Raptiva) // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol. 21, №9. – P. 1286-1287.44

УДК: 616.31:616.33-008.17-039:611.392

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА С ГАСТРО- ЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)



**Саркисян Н.Г., Воложанина В.А.,  
Готлиб В.М.**

*Уральский государственный медицинский университет*

Проанализирована литература, посвященная проявлениям в полости рта гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Анализ источников охватывает большой временной диапазон: с 1989 по 2017 гг. За это время было накоплено немало знаний о взаимосвязи патологии нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта с вышестоящими. Кроме того, в обзоре приведены данные учёных из России, США, Англии, Украины, Польши и Японии. Описаны патологические воздействия желудочного содержимого на мягкие и твёрдые ткани полости рта, результаты микробиологических исследований (посевы, изменение качественного состава микрофлоры полости рта), различные химические характеристики слюны (буферная ёмкость, содержание ионов металлов, данные pH и пр.), а также побочное действие лекарственных средств, применяемых при ГЭРБ, на органы челюстно-лицевой области и др. Все научные изыскания были структурированы для лучшего понимания внепищеводных проявлений рефлюксной болезни, в частности, стоматологических и для разработки профилактических мероприятий по борьбе с этим заболеванием.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, стоматологический синдром, внепищеводные проявления.

### Annotation

This article provides a review of the literature on the manifestations in the oral cavity of gastroesophageal reflux disease (GERD). Analysis of sources covers a large range of time: from 1989 to 2017. During this time, a lot of knowl-