

УДК: 616.31—002.157.2616.366-002.2]-092-07-08

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКУ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Х.П. Камиллов, М.Х. Ибрагимова, Н.И. Убайдуллаева

Ташкентский государственный стоматологический институт

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) является хроническим воспалительным заболеванием слизистой оболочки полости рта и характеризуется появлением афт с длительным течением и периодическими ремиссиями и обострениями. Основное внимание отводится сопутствующим заболеваниям, которые усугубляют течение ХРАС. [1,6,8,12,29].

Длительно существующие хронические очаги инфекции приводят к сенсибилизации и истощению системы защиты организма. Graykowski в 1966 г. с помощью кожных тестов установил у ряда больных рецидивирующим афтозным стоматитом повышенную чувствительность к различным бактериям, по мнению некоторых авторов это указывает на роль аутоиммунных процессов в патогенезе ХРАС [7].

Рыбаков А.И. и Банченко Г.В. (1978), выявили, что на долю ХРАС приходится 5% от всех заболеваний слизистой оболочки полости рта. По данным ВОЗ, поражение ХРАС достигает до 20% населения, он имеет широкое распространение среди лиц 20–40 лет, причем до полового созревания одинаково часто болеют лица обоего пола, но среди взрослых пациентов преобладают женщины (данные Pindbord) [15,21,26,27]. В.А. Епишев наблюдал хронический рецидивирующий афтозный стоматит в 15,2% случаев [9], по данным Г.В. Банченко - лишь 12% [4].

Считают, что причиной заболевания является аденовирус, L-формы стафилококков, аллергия.

Большинство исследователей признают тесную патогенетическую связь между ХРАС и соматической патологией, особенно с заболеваниями ЖКТ, функциональными расстройствами центральной и вегетативной нервной системы, гипо- и авитаминозами, очагами фокальной инфекции [5]. Однако клиницисты указывают на связь между состоянием здоровья, развитием заболевания и ответной иммунной реакцией у всех пациентов.

Ряд авторов указывают на роль аутоиммунных реакций в патогенезе ХРАС. Они допускают возможность перекрестной иммунной реакции, так как на слизистой оболочке полости рта и в кишечнике имеется бактериальная флора, и антитела, вырабатывающиеся на ее присутствие,

могут по ошибке атаковать эпителиальные клетки слизистой оболочки из-за сходства их антигенной структуры с таковой некоторых бактерий [8,20,14].

Аллергическую природу возникновения ХРАС в 1956 году предположили Лукомский И.Г., Новик И.О. В качестве аллергена могут быть пищевые продукты, зубные пасты, пыль, глисты и продукты их жизнедеятельности, лекарственные вещества.

Спицына В.И., Савченко З.И. выявили угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов и снижение продукции ИЛ-1 и ИЛ-2, которые определяют тяжесть течения ХРАС [5].

К факторам, провоцирующим рецидивы, следует относить травму СОПР, переохлаждение, обострение болезней пищеварительной системы, стрессовые ситуации, экологические факторы. Нередко поражение СОПР является первым симптомом болезней желудка, печени, кишечника и т.д. Стрессовый фактор приводит к выделению норадреналина и дофамина, которые приводят к ишемии СОПР, а в последующем и к деструкции с образованием глубоких афт и язв [11,16,17].

Возникновение хронического рецидивирующего афтозного стоматита как изменение трофоневротического характера, в этом смысле интересны исследования В. С. Куликова, подтвердивший роль рефлекторных реакций в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита, связанного с патологией печени [15,18,20,22].

Полученные результаты иммунологического исследования пациентов ХРАС при патологии гепатобилиарной системы, показали, что наиболее сниженным оказался показатель фагоцитоза почти в 1,7 раза, это позволяет сделать вывод о снижении показателей факторов местной защиты. Снижение всех показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета, приводит к избыточному росту резидентных и патогенных микробов. Достоверно увеличиваются штаммы грибов *Candida* почти в 1,5 раза и пептострептококков в ротовой полости. Таким образом, снижение местных иммунологических факторов защиты доказывает о развитии дисбиоза и иммунодефицита ротовой полости пациентов ХРАС, имеющих патологию гепатобилиарной системы [11].

У 36-летней женщины был рефрактерный анкилозирующий спондилит. В 2010 году у нее были изъязвления полости рта во время лечения основного заболевания, в 2016 году введение в связи с обострением заболевания кишечника илео-панколита, опять появились афтозные поражения слизистой полости рта. После кортикостероидной терапии афты имели благоприятное течение, наводя на мысль об иммунологическом факторе между двумя эпизодами [38].

В патогенезе ХРАС определенную роль играет перекрестная иммунологическая реакция. Поскольку на слизистой оболочке полости рта и в кишечнике имеется бактериальная флора, антитела, которые там вырабатываются, могут ошибочно атаковать эпителиальные клетки слизистой оболочки рта в связи со сходством антигенной структуры. [20,22,27].

Патогенез патоморфологического процесса ХРАС состоит из трех стадий: а) при депигментированной стадии эритематозного пятна отмечается интерцеллюлярный отек, разрушение межклеточных контактов, цитоллиз. Повреждается в эпителиоцитах мембранная структура. Наблюдается отек в субэпителиальной основе, разрушается волокнистая структура; б) при эрозивно-язвенной стадии - происходят некробиотические и некротические процессы, в этой стадии наиболее выражен лейкоцитарный инфильтрат; в) при стадии заживления отмечается функциональная активность эпителиоцитов, в связи с чем эпителий регенерирует. [2,5,19,28].

К причинам возникновения заболевания относят также нарушения функции желудочно-кишечного тракта, билиарного тракта, респираторные инфекции, функциональные расстройства центральной и вегетативной нервной системы, гиповитаминоз В1, В12, С, Fe, хронические воспалительные заболевания носоглотки (отиты, риниты, тонзиллиты). Наличие бактериальной сенсибилизации подтверждается методом кожных проб, реакцией лейкоцитоза с бактериальными аллергенами, повышенной кожной гистаминовой пробой [6,8,18].

Косюга С.Ю. и соавт., (2015 год) в структуре общесоматической патологии пациентов с ХРАС из 37 человек с патологией ЖКТ (100%) у 17 (45,9%) отмечался хронический холецистит. Причем афтозный стоматит у этой группы пациентов развивается на фоне не столько единичной, сколько сочетанной гастродуоденальной патологии [16].

Этиопатогенез ХРАС до сих пор не ясен, но данные литературы свидетельствуют о том, что очаговая иммунная дисфункция с участием Т-клеточного опосредованного иммунитета является ключевым механизмом развития рецидивирующей афтозного стоматита. Клиницисты также должны определить причинные факторы для правильного

лечения этого состояния. Было обнаружено, что острые психологические расстройства стресс и тревога наиболее часто связаны с началом и прогрессированием ХРАС, поскольку тяжелый стресс провоцирует иммунорегуляторную активность за счет увеличения количества лейкоцитов в очагах воспаления [25,37].

У больных ХРАС отмечается повышение интенсивности процессов ПОЛ и угнетение антиоксидантной системы, активизации эндогенной интоксикации. Выявлено снижение концентрации лизоцима и повышение уровня бета-лизинов в сыворотке крови и в ротовой жидкости, а также снижение содержания фракций комплемента С3 и С4 и повышение С5 [5].

У больных, как правило, обнаруживают нарушения иммунологического статуса местного и общего характера, коррелирующие с тяжестью клинического течения. Длительно текущий хронический воспалительный процесс приводит к истощению защитных механизмов на уровне слизистой оболочки, что сопровождается сменой микробиотического статуса [3,8,11,18,19,25].

Клиническое обследование у 4 месячного ребенка выявило две большие язвы на мягком небе билатерально. Оба очага поражения были округлой формы, имели эритематозную кайму, с серым псевдомембранозным участком в центре. Был заказан полный анализ крови с дифференцировкой, который не показал значимых результатов. А С-реактивный белок находился в пределах нормы. Серологическое исследование на бледную трепанею оказалось нереактивным. Вирусологические тесты на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус простого герпеса и энтеровирус оказались отрицательными. [28].

Возникновение повторных обострений возможно предположить путем изучения ферментного статуса лимфоцитов периферической крови: митохондриальной сукцинатдегидрогеназы и глицерофосфатдегидрогеназы [2,13,23,32].

Первичным элементом поражения при ХРАС следует считать пузырек, образующийся в результате вакуольной дистрофии клеток эпителиального покрова. Другие авторы считают первичным элементом пятно белого или розового цвета, через несколько часов пятно поднимается над слизистой оболочкой и эрозируется. Заболевание сопровождается нарушением микроциркуляции, которая играет основную роль в трофическом обеспечении тканей. Одним из первых признаков нарушения микроциркуляции является локальный спазм артериальных сосудов, застойные явления в венулярных сосудах, а также снижение интенсивности кровотока в капиллярном русле [4,13,32,35,36].

До полового созревания болеют одинаково часто лица обоего пола, но среди взрослых преобла-

дают женщины. Иногда афта начинается не с гиперемированного, а с анемичного пятна. Часто за несколько дней до возникновения афты больные ощущают жжение и боль в месте будущих изменений. Одновременно появляется 1 или 2 афты, реже больше. Высыпания чаще локализируются на слизистой оболочке щек, губ, боковых поверхностях языка, но могут возникать на любом участке слизистой оболочки полости рта. При локализации на маргинальной части десны афты имеют полулунную форму. [7]. Существует несколько форм ХРАС: фибринозная, некротическая, glandулярная, рубцующаяся, деформирующая, лихеноидная [4,9,16].

Фибринозная форма проявляется на слизистой оболочке в виде желтоватых пятен с признаками гиперемии, где отсутствуют малые слюнные железы, на поверхность которого выпадает фибрин, плотно спаянный с окружающими тканями. После прогрессирования процесса фибрин отторгается и образуется афта, которая эпителизируется за 6–8 дней. Некротическая форма локализуется на обильно васкуляризованных участках СОПР. Кратковременный спазм сосудов приводит к некрозу эпителия с последующим изъязвлением. Налет не плотно спаян с подлежащей тканью и легко снимается. Эпителизация данной формы ХРАС наблюдается на 12–20-й день.

Glandулярная форма в воспалительный процесс кроме СОПР, вовлекаются и малые слюнные железы в области губ, языка и лимфоидного глоточного кольца. Появляются участки гиперемии, на фоне которых слюнные железы кажутся приподнятыми за счет отека нефункционирующих малых слюнных желез. Затем появляется эрозия, которая быстро переходит в язву, на дне которой видны концевые отделы малых слюнных желез. Основание эрозий и язв инфильтрировано. Стадия эпителизации длится до 30 суток.

Рубцующаяся форма сопровождается повреждением ацинозных структур и соединительной ткани. Функция слюнных желез в этом случае заметно снижена. Заживление идет с образованием грубого рубца.

Деформирующая форма отличается более глубокой деструкцией соединительной ткани вплоть до мышечного слоя. Язва при этой форме очень болезненная, носит мигрирующий характер, по периферии ее часто появляются мелкие эрозии и афты. Если язва располагается на языке, то при заживлении ее наблюдается деформация органа, в данном случае языка. При лихеноидной форме ХРАС на ограниченном участке гиперемии СОПР выявляются окаймленные белым валиком гиперплазированный участок эпителия. Чаще всего данная форма ХРАС встречается на языке, при клиническом наблюдении отмечаются афтозные элементы с ко-

ротким циклом развития– 3–4 дня, авторы называли их «абортивной формой» [4,9,15,21,23].

в продромальном периоде пациенты отмечают чувство жжения, кратковременную болезненность. При осмотре слизистой оболочки полости рта видны участки гиперемии, незначительная отечность. Через несколько часов появляется морфологический элемент – афта. Она располагается на фоне гиперемированного пятна, округлой или овальной формы, покрыта фибринозным налетом. Афты заживают без рубца через 5–7 дней. У некоторых больных некротизируется верхний слой собственно слизистой оболочки и афты углубляются. Заживление происходит только через 2–3 недели, после чего остаются поверхностные рубцы (форма Сеттона). [20,29].

Афты локализируются на различных участках слизистой оболочки, но чаще на слизистой губ, щек, переходных складок верхней и нижней челюстей, боковой поверхности и спинке языка. Рецидивы высыпаний возникают через разные промежутки времени. При легком течении стоматита одиночные афты рецидивируют 1–2 раза в год, при более тяжелом течении – через 2–3 месяца и чаще, в тяжелых случаях – почти непрерывно. При этом увеличивается и количество элементов поражения, и их глубина [7,28,32].

Повреждения слизистой оболочки болезненны, затрудняют прием пищи и сопровождаются обильным неконтролируемым слюноотделением. При каждом рецидиве шейные и подчелюстные лимфатические узлы становятся болезненными и увеличиваются в размере. Возможно небольшое повышение температуры, слабость, головные боли одновременно высыпание афт на слизистой оболочке половых органов [4,31].

Цитоморфологическая картина клеточных элементов при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите характеризуется определенными особенностями: цитологический состав мазков у больных, взятой с поверхности афт представлен клетками малоизмененного эпителия и небольшим количеством лейкоцитов, и формированием язв, которые встречаются реже эпителиоцитов, наблюдаются лейкоциты с заметными дистрофическими изменениями [30,34].

При гистологическом исследовании афты обычно выявляют глубокое фибринозно-некротическое воспаление слизистой оболочки полости рта. Процесс начинается с изменений в соединительнотканном слое; вслед за расширением сосудов, небольшой периваскулярной инфильтрацией появляется отек шиповатого слоя эпителия, затем спонгиоз и образование микрополостей. Альтеративные изменения заканчиваются некрозом эпителия и эрозированием слизистой оболочки. Дефект эпителия заполняется фибрином, который прочно

спаивается с подлежащими тканями. Результаты морфологического исследования биопсий у пациентов основной группы с болезнью Крона, показали наличие выраженных дегенеративных изменений слизистых оболочек в областях поражения, в основном в форме вакуолей или баллонов, дистрофии в эпителии, зоны паракератоза, очаговые проявления воспалительной реакции в виде интраэпителиальных лейкоцитов, клетки с признаками апоптоза, очаговый акантоз. В подслизистом слое наблюдалось гранулематозное воспаление [12,34].

Лечение ХРАС, особенно развивающиеся на фоне соматических заболеваний, представляет трудную задачу ввиду того, что этиология и патогенез сочетанной патологии окончательно не выяснены. Подбор индивидуальной комплексной патогенетической фармакотерапии в соответствии с особенностями течения процесса и учетом соматического состояния пациента обеспечивает успех лечения [4]. Необходимо провести углубленное обследование больного и консультации смежных специалистов, так как афты на СОПР могут возникать как симптомы общих заболеваний. Так, они нередко сопутствуют гепатиту, хроническому холецистититу, язвенному колиту [7], синдрому Рейтера, заболеваниям крови [19,20].

Основные критерии оценки эффективности проводимого лечения ХРАС – состав микробной флоры слюны, уровень секреторных Ig A, фагоцитарная активность лейкоцитов. Комплексное лечение ХРАС учитывает многообразие клинических симптомов, наличие сопутствующих заболеваний и возрастные особенности пациентов. Основные критерии оценки эффективности проводимого лечения - состав микробной флоры слюны, уровень секреторных Ig A, фагоцитарная активность лейкоцитов [5,16,18,19].

Кортикостероиды также могут быть эффективным вмешательством при РАС, если они начаты на ранней стадии. Однако лекарственные средства в топической форме трудно доставлять, так как они не легко прилипают к интраоральным областям с нормальными оральными движениями (5). Это особенно верно в нашей ситуации, когда расположение очагов поражения на заднем небе может спровоцировать сильный рвотный рефлекс. Следует отметить, что даже при соответствующем применении кортикостероидов оппортунистическая инфекция кандидозом полости рта может усугубить представленное состояние [28].

Важной мерой, обеспечивающей грамотное лечение, является клиничко- иммунологическое обследование больного с целью выявления, а затем и лечения сопутствующих патологий, прежде всего заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, аллергии, Т-клеточного дефицита. При выявлении у больного повышенной чувствительности

к бактериальному аллергену проводят специфическую десенсибилизацию этим аллергеном, который вводят подкожно начиная с очень малых доз (например 0,01 мл). При чувствительности организма сразу к двум аллергенам и более назначают малые дозы смеси нескольких аллергенов одинаковых разведений. [3].

Эффективным неспецифическим десенсибилизатором и детоксицирующим препаратом является тиосульфат натрия. Препарат назначают внутривенно по 10 мл 3% раствора ежедневно в виде 10% водного раствора по 1,5–3 г на прием. К средствам неспецифической десенсибилизации относят гистаглобин, который представляет собой комплекс гистамина и гамма-глобулина, способствующего повышению гистаминопектической активности сыворотки крови. Препарат следует вводить по 2 мл подкожно 1 раз в 3 дня, на курс 10 инъекций [2,10,11].

Применение фермента белковой природы лизоцима оправдано в связи с его антимикробным и антивирусным действием. Он стимулирует фагоцитоз и обеспечивает высокие бактерицидные свойства нативной сыворотки. Кроме того, лизоцим нетоксичен, быстро всасывается и в течение 10–12 ч сохраняется в крови в высокой концентрации. Фермент также обладает антигистаминным и антигеморрагическими свойствами, стимулирует репаративные процессы. Его вводят внутримышечно по 100 мг 2 раза в день, на курс 20 инъекций [3,12].

Для местной терапии предварительно выполняют антисептическую обработку и удаляют некротические ткани. Необходимо проводить обезболивание слизистой оболочки полости рта – аппликации 2% раствора новокаина, 2% раствора тримекаина, 2% раствора лидокаина, 4% раствора пиромекаина, 2–5% пиромекаиновой мази, 2% геля лидокаина, 5% взвеси анестезина в глицерине.

Кроме того, можно проводить аппликации теплых антисептиков с протеолитическими ферментами – трипсином, химотрипсином, лизоцимом. Рекомендуют осуществлять обработку слизистой оболочки полости рта физиологическими антисептиками (0,02% раствором фурацилина, 0,02% раствором этакридина лактата, 0,06% раствором хлоргексидина, 0,1% раствором димексида и др.) [11,13].

Для усиления эпителизации рекомендуется применять аэрозоль триметазол, мазь с прополисом, мазь, содержащую сок каланхоэ, каратолин, 0,3% раствор уснина натрия в пихтовом масле. Средства, которые очищают язву во избежание вторичной инфекции, должны иметь в своем составе перекись водорода или перекись карбамида. Доказана эффективность хлоргексидина в ускорении эпителизации афт [18,11,24,31].

Пациентам, страдающим рецидивирующим афтозным стоматитом, рекомендуется соблюдать строгую диету, исключая соленую, острую, пряную пищу и возможные аллергены; проводить в доме, где проживает больной, ежедневные влажные уборки; устранить все очаги хронических инфекций; отказаться от вредных привычек, приводящих к травматизации мягких тканей и слизистой оболочки полости рта. Пациенты с ХРАС должны посещать стоматолога 1 раз в 3–4 мес [7,10,32].

Также некоторые авторы при выявлении иммунного дисбаланса предлагают использовать препараты Атаракс, Галавит и Эплан, что было обусловлено выраженными анксиолитическими и антигистаминными свойствами Атаракса, иммунокорректирующими, противовоспалительными и противовирусными свойствами Галавита, антимикробными, регенерирующими, обезболивающими и противовоспалительными свойствами Эплана

Т-активин, обладающий иммунокорректирующими свойствами [11].

Таким образом, 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 по-прежнему остается актуальной задачей и требует дальнейших исследований [3,7,34,36].

Авторы доказали, что использование плазмафореза способствует улучшению общего состояния пациентов, сокращению сроков эпителизации афт, достижению длительных ремиссий, положительной динамике показателей гомеостаза. Рабинович И.М. и соавт., применяли 0,12% раствор хлоргексидина и обладающего не только дезинфицирующими, но и выраженными обезболивающими свойствами раствор Тантум Верде [19,20].

Также одним из наиболее эффективных антисептических и противовоспалительных средств можно отметить и Метрогил Дента. Препарат обладает приятным освежающим мятным вкусом и наносится на пораженные участки 2 раза в сутки. Авторы предлагают использовать комбинацию метронидазола и хлоргексидина, эффективно подавляющих аэробные и анаэробные микроорганизмы [15,24].

Для удаления некротического налета с поверхности элементов поражения рекомендуется применять протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин). К современным ферментным препаратам относятся иммобилизованные ферменты - стоматозим и имозимаза. Для ускорения сроков эпителизации патологических элементов при ХРАС используют препараты метилурацила, каратолина и масло шиповника. [8,23].

Одним из эффективных средств, способствующих эпителизации афт, является Солкосерил - дентальная адгезивная паста, содержащая солкосерил и местный анестетик полидоканол [19,20]. Преимущество пленок заключается в том, что длительное время поддерживается постоянная концентрация действующего вещества в зоне патологии, зона воздействия того или иного вещества ограничивается участком поражения, благодаря прочной фиксации препарата обеспечивается защита пораженного участка. В состав этих пленок входят кортикостероидные, антибактериальные, эпителизирующие, иммуномодулирующие и другие препараты. Несмотря на огромную значимость системной терапии, большое внимание должно быть уделено местной терапии [3,8,16].

При микробиологическом исследовании материала с СОПР у больных ХРАС выявляются существенные изменения микробиоценоза, выражающиеся в изменении соотношения представителей нормальной и патогенной микрофлоры. Для подавления патогенной микрофлоры предлагается использовать 0,02% раствор фурациллина, 0,02% раствор этакридина лактата, 0,05% раствор хлоргексидина, гомеопатического средства «Траумель». [3,18,19,24].

В комплексном лечении ХРАС применяется также физиотерапия, направленная на активацию адаптивных и резервных возможностей организма. Одним из эффективных физических методов является лазерная терапия. Для повышения эффективности лазерного излучения применяются сочетанные фармако-фото-терапевтические методы — фотофорез с лекарственными препаратами. Хорошо зарекомендовал себя в лечении больных ХРАС фотофорез с оксолиновой, метилурациловой, гепариновой, гидрокортизоновой, тетрациклиновой мазями [20,24].

Прогноз рецидивирующего афтозного стоматита благоприятный, однако при несвоевременном обращении к врачу и неправильной диагностике или при самолечении заболевание приобретает устойчивость к терапии. Существующие комплексные методы лечения способствуют снижению тяжести заболевания, выражающемуся в удлинении сроков ремиссии, сокращении сроков эпителизации патологических элементов, уменьшении их количества и размеров. Для достижения стойких результатов в лечении ХРАС необходимо периодически повторять курсы комплексной терапии. Выбор оптимальных методов общей и местной терапии должен осуществляться на основе индивидуального подхода к каждому пациенту [11,13].

Таким образом, ХРАС в настоящее время представляет собой важную медицинскую и социальную проблему. На современном этапе существует большое количество средств и ме-

тодов лечения ХРАС, однако полный алгоритм комплексной терапии недостаточно разработан, особенно при фоновом заболевании- хрониче-

ском холецистите, и по-прежнему остается актуальной задачей, требующей дальнейших научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Азимбоев Н.Б. *Этиология и причины возникновения хронического рецидивирующего афтозного стоматита полости рта (обзор литературы)/ Молодой ученый. — 2016. — №26. — С. 189-193.*
2. Аханова Ж.Н. *Стоматологическая клиника «Ер-стом», г. Семей Иммунокорректирующая терапия хронического рецидивирующего афтозного стоматита, наука и здравоохранение, №1, 2014*
3. Багаева В.В., Попова В.М., Пашкова Г.С., Исаджанян К.Е., Никитин В.В., Жиленков Е.Л. *Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. Исследования и практика в медицине, 2015. 2 (3). С. 35-42.*
4. Банченко, Г.В. *Сочетанные заболевания слизистой оболочки полости рта и внутренних органов М: Медицина, 1979. — с.190.*
5. Булкина Н.В., Токмакова Е.В., Мелешина О.В., Ломакина Д.О. *Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита // Фундаментальные исследования. — 2012. — № 4-1. — С. 30-33.*
6. Гаврилова О.А. *Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей. (Обзор литературы). //Acta biomedical Scientifi ca, 2017. Том 2, №4. С.15-22.*
7. Гализина О.А. *Основные аспекты возникновения, клинических проявлений, лечения и профилактики хронического рецидивирующего афтозного стоматита/ Клинические исследования. РСЖ, №6. 2014. С.39-42.*
8. Герасимова А.А., Кабирова М.Ф., Герасимова Л.П., Минякина Г.Ф., Сисина О.В. *Уровень сенсибилизации к аллергенам грибковой этиологии и состояние местного иммунитета при заболеваниях слизистой оболочки полости рта/Проблемы стоматологии 2017, Т. 13 № 1, стр.56-60.*
9. Епишев В.А. *Рецидивирующий афтозный стоматит/ Т.Медицина, 1968. 72 с.*
10. Ермакова И.Д., Дегтяренко Е.В. Хода С.И., Редько А.А. *Эффективность применения противовоспалительного препарата при лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита у детей. Питання експериментальної та клінічної медицини/ збірник статей, 2013, випуск 17, том 2. с 255-258.*
11. Ибрагимова М.Х. *Поражения слизистой оболочки полости рта и пародонта при патологии гепатобилиарной системы. Монография. Ташкент. 2020.-114 С*
12. Ибрагимова М.Х., Реймназарова Г.Ж., Камилова С.Р., Убайдуллаева Н.И. *Патоморфологические изменения слизистой оболочки полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите на фоне хронического калькулезного холецистита // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. 2020, №2. С 59-64*
13. Камиров Х.П., Ибрагимова М.Х. *Оценка эффективности комплексного лечения больных с хроническим рецидивирующим афтозным стоматитом // Ўзбекистон тиббиёт журналі. - Тошкент, 2016. - С. 2-4.*
14. Козловская Л.В., Белик Л.П., Шнип Е.В., Чичко М.В. / *Хронический рецидивирующий афтозный стоматит у детей: многофакторность этиопатогенеза, особенности клинических проявлений, комплексная терапия // Экологическая антропология: Ежегодник Белорусского комитета «Дети Чернобыля». — Мн., 2011. — С.266-269.*
15. Косаева Ш.К. *Хронический афтозный стоматит в практике стоматолога-терапевта. (Обзор литературы) ж. Вестник КазНМУ, No 1-2014. С.169-170*
16. Косюга С.Ю., Кленина В.Ю., Ашкинази В.И. *Анализ структуры сопутствующей общесоматической патологии у пациентов с рецидивирующим афтозным стоматитом/ Современные проблемы науки и образования. 2015. — № 1 (часть 1)*
17. Лангуев А.И. *Хронический рецидивирующий афтозный стоматит у пожилых людей. Ж. клиническая геронтология, 9-10, 2015. С.71.*
18. Недосеко В.Б., Анисимова И.В. *Заболевания слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся изменением биотопа ротовой полости. Диагностика. Применение новых технологий лечения. Институт стоматологии. 2002; 4(17): 40-7*
19. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Банченко Г.В., Разживина Н.В. *Коррекция дисбиотических изменений при заболеваниях слизистой оболочки рта: Пособие для врачей. - М.: ЦНИИ стоматологии, 2004, 16 с.*
20. Рабинович О. Ф., Рабинович И. М., Панфилова Е. Г., Вахрушина Е. В. *Рецидивирующий афто-*

- зный стоматит-этиология, патогенез (Часть I)// Стоматология. — 2010.-Т.89,№ 1.-С71–74.
21. Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта, 1978. 232 с. С. 58–63
 22. Сидельникова В.И., Черницкий А.Е., Рецкий М.И. Эндогенная интоксикация и воспалительная последовательность реакций и информативность маркеров. / Сельскохозяйственная биология, 2015, том 50, №2, с.152-160
 23. Успенская О.А., Шевченко Е.А., Болтенко С.А. Современные методы лечения хронического рецидивирующего афтозного стоматита у женщин с урогенитальной инфекцией и без нее // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1-1.;
 24. Шавлохова Д.Т., Дзагоева М.Г., Джанаев Б.М. Исследование антибактериальной активности и клинической эффективности ополаскивателей: хлоргексидин, листерин и карсодил//Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI Веке», №4, 2012, том 14, с 319
 25. Ashwini Dhopte, Giridhar Naidu, Ramanpal Singh-Makkad, Ravleen Nagi, Hiroj Bagde, Supreet Jain. Psychometric analysis of stress, anxiety and depression in patients with recurrent aphthous Stomatitis-A cross-sectional survey based study// J Clin Exp Dent. 2018;10(11):e1109-14.
 26. Borilova Linhartova, P., Janos, J, Slezakova, S., Bartova, J, Petanova, J, Kuklinek, P., Fassmann, A., Dusek, L., Izakovicova Holla, L. Recurrent aphthous stomatitis and gene variability in selected interleukins: a case-control study (2018) European Journal of Oral Sciences, 126 (6), pp. 485-492.
 27. Bryan J. W Wong, DMD Interleukin-4 Receptor Alpha Gene Polymorphisms in Recurrent Aphthous Stomatitis(Article)/ Immunological Investigations Volume 47, Issue 7, 3 October 2018, Pages 680-688.
 28. Bryan J. W. Wong, DMD, Wa Sham Cheung, DDS, and Karen M. Campbell, DDS, MSC. Aphthous stomatitis major in a 4-month-old infant/ The Journal of Emergency Medicine, Vol. 55, No. 6, pp. e157–e158, 2018.
 29. Chun-Pin Chiang and other. Recurrent aphthous stomatitis e Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management/ Journal of the Formosan Medical Association Volume 118, Issue 9, September 2019, Pages 1279-1289
 30. Lalabovna H, Daskalov H. Clinical assessment of the therapeutic effect of low-level laser therapy on chronic recurrent aphthous stomatitis. Biotechnology & Biotechnological Equipment. 2014;28(5):929–933. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 31. Hamed Mortazavi, Yaser Safi, Maryam Baharvand, and Somayeh Rahmani. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree/ Hindawi Publishing Corporation International Journal of Dentistry Volume 2016, Article ID 7278925, 14 pages.
 32. Najafi, S. Mohammadzadeh, M., Rajabi, F., Zare Bidoki, A., Yousefi, H., Farhadi, E., Rezaei. N Interleukin-4 and Interleukin-4 Receptor Alpha Gene Polymorphisms in Recurrent Aphthous Stomatitis //Immunological Investigations- 2018, 47 (7), pp. 680-688.
 33. Natalie Rose Edgar, DO, Dahlia Saleh, DO and Richard A. Miller, DO. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review//J Clin Aesthet Dermatol. 2017 Mar; 10(3): 26–36
 34. Oksana Y. Feleshtynska, Olena O. Dyadyk. Substantiation of diagnosis and treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis in crohn's disease/ Wiadomości Lekarskie 2020, tom LXXIII, nr 3. :512-516.
 35. Sherman JJ, Barach R, Whitcomb KK, Haley J, Martin MD. Pain and pain-related interference associated with recurrent aphthous ulcers.// J Orofac Pain- 2007;21: 99-106.
 36. Zwiri AM. Anxiety, Depression and Quality of Life among Patients with Recurrent Aphthous Ulcers. //J Contemp Dent Pract- 2015;16: pp. 112- 7.
 37. Wa Sham Cheung, DDS, and Karen M Campbell, DDS, MSC. Aphthous stomatitis major in a 4-month-old infant/ Journal of Emergency Medicine, 2018, Vol. 55, No. 6, pp. e157–e158.
 38. Grimaux S., Leducq, P., Goupille A., Aubourg E., Miquelestorena-Standley M Samimi. Ulcérations buccales aphtoïdes inaugurales d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin induite par le sécukinumab Aphthous mouth ulcers as an initial manifestation of sécukinumab-induced inflammatory bowel disease/Annales de Dermatologie et de Vénéréologie Volume 145, Issue 11, November 2018, Pages 676-682.