

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

Косюга С.Ю., Клемина В.Ю.

*ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1), e-mail: leroxus@mail.ru*

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) – одно из наиболее распространенных поражений слизистой оболочки полости рта, встречающихся в стоматологической практике, характеризующееся возникновением болезненных афт (язв), округлой или овальной формы, с ободком гиперемии по периферии, протекающее с частыми обострениями и периодическими ремиссиями. На протяжении трёх последних десятилетий раскрыта важная роль иммунных реакций в развитии данного стоматологического заболевания. Отмечалась активная роль аутоиммунизации в патогенезе рецидивирующего афтозного стоматита. Также в последние годы появились работы, выявляющие патогенетическую связь заболеваний органов пищеварения, дыхательной, сердечно-сосудистой систем с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. Несмотря на распространенность РАС среди населения, единой гипотезы о причинах возникновения этого заболевания не существует, что позволяет ставить вопрос об эффективности существующих методов лечения. В нашей статье приводятся данные о современных исследованиях этиопатогенеза рецидивирующего афтозного стоматита.

Ключевые слова: рецидивирующий афтозный стоматит, афты, этиология, патогенез, иммунитет.

## CURRENT DATA ON THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

Kosuga S.U., Klenina V.U.

*State Educational Establishment of Higher Professional Training Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, Russia (603005, Nizhniy Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1), e-mail: leroxus@mail.ru*

Recurrent aphthous stomatitis (RAS) is one of the most common oral mucosal diseases in general population. This lesion is characterized by recurring painful ulcers of the mouth that are round or ovoid and have inflammatory halos. Present pathologic observations of RAS provide evidences for the thesis that there are immunopotentiating activities. The association between allergy and mucosal diseases, including RAS, may influence disease expression or severity in a number of four ways. Also last findings suggested that RAS may be characterized by consistent changes in salivary and peripheral blood neutrophil functions, so the pathophysiology of RAS may be associated with reduction in phagocytic functions of neutrophils. Current data confirm that such kind of oral ulceration is a necessary diagnostic criteria of some immunological diseases (Crohn disease, Behcet's disease) and other systemic diseases, such as peptic ulcer, endocrine diseases, anemia, infection, nutrition deficiency. But although RAS represents a very common oral lesions, its definitive etiology is unknown. As the pathogenic factors are unclear, no curative therapy is available at present. So in this article we have tried to consider current data on the etiology and pathogenesis of recurrent aphthous stomatitis.

Keywords: recurrent aphthous stomatitis, ulcer (aphtha), etiology, pathogenesis, immunity.

Рецидивирующий афтозный стоматит (РАС) — это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта (СОПР), характеризующееся возникновением афт (язв), протекающее с частыми обострениями и периодическими ремиссиями. Заболевание является одним из наиболее распространенных поражений и составляет 90% всех нарушений целостности СОПР, встречающихся в стоматологической практике.

За последние 15 лет учеными всего мира проведена огромная работа по изучению этиопатогенеза, распространенности, интенсивности течения РАС, предложены разные методики лечения данного заболевания. Но в итоге окончательно не установлено, какие

факторы способствуют развитию данного заболевания, а какие играют доминирующую роль в патогенезе РАС. Поэтому несмотря на большое количество исследований, посвященное вопросам этиопатогенеза РАС, дополнительным методам исследования, единая гипотеза о причинах возникновения данной патологии не выработана. Более того, существуют определенные противоречия в интерпретации результатов исследований [5,6].

В 1970-е годы зарубежными учеными была предложена иммуногенетическая гипотеза возникновения РАС [17,18]. В ранних исследованиях американским ученым не удалось обнаружить статистически достоверную взаимосвязь между гаплотипом HLA и РАС [13,15]. Исследования, проведенные в Италии (2007), выявили аутоиммунный механизм возникновения афтозных элементов на СОПР, что отмечалось на протяжении нескольких поколений [14]. Однако ни в одном из данных исследований не была доказана достоверная взаимосвязь между РАС и специфическим серологически детерминированным HLA-антигеном или гаплотипом. Только в более поздних работах сообщалось о выявлении HLA-A2 и Aw-29 у пациентов с РАС [9].

Достаточно важную роль в развитии заболевания играют провоцирующие факторы, являясь пусковым механизмом возникновения РАС: функциональные расстройства центральной и вегетативной нервной системы, прием различных лекарственных средств, очаги фокальной инфекции, обострения хронической соматической патологии, а также погрешности в диете [3].

Современные исследования некоторых российских и зарубежных авторов позволили выявить нарушение витаминного баланса у пациентов, болеющих РАС. По этим данным причиной возникновения афтозных элементов явился дефицит витаминов группы В (В1, В2, В6, В12). Менее чем у 5% пациентов этой группы диагностирована глютеинчувствительная энтеропатия [4, 5, 11, 16, 19].

В последние годы появились работы, выявляющие патогенетическую связь заболеваний органов пищеварения с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. В ходе многочисленных исследований нижегородских ученых (Гажва С.И. и соавт. 2012г.) было установлено, что распространенность заболеваний СОПР в группе пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) значительно выше, чем у пациентов без сопутствующей общесоматической патологии (43,8% и 15,0% соответственно). В структуре заболеваний СОПР у больных ЯБДК преобладали эрозивно-язвенные поражения: эрозивно-язвенная форма красного плоского лишая и рецидивирующий афтозный стоматит. Таким образом, патологические процессы в полости рта становятся очагами хронической инфекции и, нарушая акт жевания, приводят к ухудшению функционирования желудочно-кишечного

тракта и обострению его хронических заболеваний [1, 12]. Более того, и эта зависимость проявляется в форме взаимного отягощения [2].

С другой стороны, в настоящее время некоторые авторы к одним из факторов, участвующих в патогенезе РАС, относят бактериальные и вирусные аллергены, сходясь во мнении, что РАС может быть следствием патогенного воздействия L-формы гемолитического стрептококка с участием аутоиммунных механизмов. На это указывает существование перекрестной реактивности с СОПР стрептококковых антигенов, которые характеризуются реакцией гиперчувствительности замедленного типа, проявляющейся во рту афтозными высыпаниями. Происходит это по следующему принципу: на слизистой оболочке полости рта и кишечника имеются различные микроорганизмы (в частности, L-формы гемолитического стрептококка). На их присутствие вырабатываются антитела, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, которые по ошибке могут атаковать эпителиальные клетки слизистой оболочки из-за сходства их антигенной структуры с таковой у некоторых бактерий [3].

Также особый интерес представляет информация об этиопатогенезе РАС, полученная в результате иммуногистохимических исследований очагов поражения СОПР. Интенсивность воспалительного процесса прямо пропорциональна степени инфильтрации слизистой Т-клетками [5]. Т-клетки, инфильтрирующие слизистую, относятся к CD4-, CD8-субпопуляциям. Последняя играет важную роль в развитии тяжелой формы РАС; инфильтрирующие CD8+ Т-клетки, как правило, обладают цитотоксическими свойствами.

Движением современной иммунологии является констатация ключевой роли в развитии РАС иммунодефицитных состояний (ИДС), которые могут быть обусловлены не столько изменением числа и функциональной активности иммунокомпетентных клеток, сколько нарушениями регуляторных связей в системе иммунитета, которые осуществляются цитокинами, являющимися ключевыми медиаторами в иммуногенезе.

Вместе с тем до недавнего времени в литературе отсутствовали работы, исследующие значение регуляторной цитокиновой системы в патогенезе РАС. Иммунологические нарушения у больных с афтозным стоматитом оценивались по отклонению от нормы, что не раскрывало причин и механизмов формирования иммунодефицита, не давало возможности обосновать патогенетическую иммунокоррекцию в составе комплексной терапии РАС [7].

Своеобразным прорывом отечественной иммунологии были исследования В.И. Спициной (2006), А.А. Цветковой (2009). Анализ полученных в ходе их исследований результатов изучения иммуноцитокинного статуса у больных РАС длительностью более 5 лет позволил впервые выявить помимо истинного иммунодефицита формирование интерлейкинзависимого иммунодефицита с преимущественным угнетением активности

антиинфекционной системы ИЛ-1 – ИЛ-1р при фиброзной форме заболевания и иммунорегуляторной системы ИЛ-2 – ИЛ-2р при рубцующейся форме [8].

При исследовании продукции цитокинов зарубежными авторами (2007) установлено, что в сыворотке крови больных РАС повышен уровень ИЛ-6 и ИЛ-2 и внутриклеточных молекул адгезии, что скорее всего объясняется общим иммунологическим ответом организма на активную фазу воспалительного процесса в полости рта [9].

Также у большинства больных в очагах поражения удалось обнаружить провоспалительные цитокины:  $\gamma$ -интерферон — синтезированные клетки и ФНО-положительные мононуклеары, которые играют важную роль в развитии воспалительной реакции гиперчувствительности замедленного типа, опосредованной Th1-клетками [14, 10].

Таким образом, у больных РАС развитие истинного иммунодефицита со снижением числа и функциональной активности Т-лимфоцитов, дизиммуноглобулинемией, угнетением фагоцитарной функции нейтрофилов и развитие ИЛЗИД зависят от длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии. Нарушение синтеза цитокинов в свою очередь влияет на состояние истинного иммунодефицита. Все это определяет форму заболевания, его течение, прогноз и выбор иммунокорректирующей терапии. Дальнейшие исследования в этом направлении могут подтвердить гипотезу аутоиммунного процесса в полости рта при РАС [5, 8].

Однако, несмотря на большое количество данных об этиопатогенезе и лечении РАС, остается много вопросов, получение ответов на которые даст необходимую дополнительную информацию и поможет разработать новые эффективные методы, средства лечения и профилактики рецидивов этого тяжелого хронического заболевания слизистой оболочки полости рта.

### **Список литературы**

1. Боровский Е.В., Машкиллейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М: МЕДпресс, 2001. – С. 145-147.
2. Гажва С.И., Лесков А.С., Шкаредная О.В. и др. Особенности стоматологического статуса пациентов с гастродуоденальной патологией // Обозрение. – 2012. – № 1(75). – С. 49-50.
3. Лукиных Л.М. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Н. Новгород: НГМА. – 2004. – С. 351-357.
4. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит – классификации, клинические формы и лечение (часть II) // Стоматология. – 2010. – № 3. – С. 76-80.

5. Рабинович И.М., Рабинович О.Ф., Панфилова Е.Л., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит – этиология, патогенез (часть I) // *Стоматология*. – 2010. – № 1. – С. 71-74.
6. Рыбаков А.И., Банченко Г.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта: учебник / А.И. Рыбаков, Г.В. Банченко. – М.: Медицина, 1978. – С. 62-64, 70-71.
7. Спицина В.И. Иммунные нарушения и патогенетические обоснования их коррекции у больных хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва: ИПК ФУ «Медбиоэкстрем», 2004. – 41с.
8. Спицина В.И. Особенности иммунодефицита у больных рецидивирующим афтозным стоматитом // *Российский стоматологический журнал*. – 2006. – № 4. – С. 14-17.
9. Albanidou-Famaki E., Deliginnidis A., Markopoulos A.K. et al. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode or inheritance / E. Albanidou-Famaki, A. Deliginnidis, A.K. Markopoulos et al. // *Int. J. Immunogenet.* – 2008. – Vol. 35. № 6. – P. 427-432.
10. Boras V.V., Lukac J., Brailo V. et al. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous ulceration // *J Oral Pathol Med.* – 2006. – Vol. 35. № 4. – P. 241—243.
11. Campisi G., Di Liberto C., Carroccio A. et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children / G. Campisi, C. Di Liberto, A. Carroccio et al. // *Dig Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40. – № 2. – P. 104—107.
12. Chattopadhyay A., Setty K.V. Recurrent aphthous stomatitis / A. Chattopadhyay, K.V. Setty // *Otolaryngol. Clin. N. Am.* – 2011. – № 4. – P.79-88.
13. Dolby A.E., Walker D.M., Slade M., Allan C. HLA histocompatibility antigens in recurrent aphthous ulcerations / A.E. Dolby, D.M. Walker, M. Slade, C. Allan // *J. Dent. Res.* – 1977. – № 56. – P. 105-107.
14. Femiano F., Laza A., Buonaiuto C. et al. Guidelines for diagnosis and management of aphthous stomatitis / F. Femiano, A. Laza, C. Buonaiuto et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2007. – Vol. 26. № 8. – P. 728-732.
15. Griffiths C.E. Voorhees Characterizations of intercellular adhesion molecule-1 and HLA-DR expression in normal and inflamed skin: modulation by recombinant gamma interferon and tumor necrosis factor / C.E. Griffiths // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1989. – № 20. – P. 617-629.
16. Gulcan E., Toker S., Hatipoglu H. et al. Cyanocobalamin may be beneficial in the treatment of recurrent aphthous ulcers even when vitamin B12 levels are normal / E. Gulcan, S. Toker, H. Hatipoglu et al. // *Am. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 336. – № 5. – P. 379—382.

17. Miller M.F., Ship I.I., Ram C. A retrospective study of factors associated with recurrent aphthous ulcers in a professional population / M.F. Miller, I.I. Ship, C. Ram // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1977. – № 43. – P. 532-537.
18. Ship I.I. Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations / I.I. Ship // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. – 1972. – № 33. – P. 400-406.
19. Wu V.C., Huang J.W., Lien H.C. et al. Levamisole-induced multifocal inflammatory leukoencephalopathy: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 31 patients / V.C. Wu, J.W. Huang, H.C. Lien et al. // Medicine (Baltimore). – 2006. – Vol. 85. – № 4. – P. 203— 213.

**Рецензенты:**

Казарина Л.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической стоматологии ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Гажва С.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФПКВ ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России, г. Нижний Новгород.