

Актуальность этиологии и патогенеза хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Обзор литературы

В.И. Шинкевич, В.П. Труфанова

Украинская медицинская стоматологическая академия

Резюме. В обзоре приведены сведения о решении данного вопроса на примере зарубежных публикаций. Общий механизм патогенеза, который мог бы связывать возникновение афт в ротовой полости и заболевания ЖКТ, в доступной литературе не предлагается, что позволяет считать последние лишь предрасполагающими. Иммунологические изменения при ХРАС отображают динамику клеточно-опосредованного иммунного ответа, имеют патогенетическое значение, могут быть реактивными, но, очевидно, не этиологическими. Лечение ХРАС имеет относительный эффект. Актуальность проблемы этиологии и патогенеза остается открытой.

Ключевые слова: рецидивирующая афта полости рта, хронический рецидивирующий афтозный стоматит, мукозальный иммунитет, этиология, патогенез, лечение.

На детском стоматологическом приеме в городской клинической детской стоматологической поликлинике г. Полтавы хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) встречается преимущественно в холодное время года с частотой около 5-ти человек на 100 обращающихся. По данным других авторов и ВОЗ, распространенность ХРАС среди населения составляет 10–20 %, чаще у школьников и подростков; с возрастом частота заболевания нарастает [1]. Классификация заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) Виноградовой Т.Ф. (1987) относит ХРАС (с 2008 года диагноз рецидивирующая афта) к заболеваниям преимущественно аллергической природы с возможными аутоиммунными механизмами, проявляющимися образованием эрозий, окантованных яркой полоской гиперемии или язвенных элементов поражения в области переходных складок, дна, щек, губ СОПР (рис. 1, 2), с вовлечением регионарных лимфоузлов. Легкая степень тяжести ХРАС характеризуется возникновением рецидивов один раз в несколько лет, среднетяжелая форма – 1–3 раза в год и тяжелая форма – более 4-х раз в год и/или появлением элементов более глубокого поражения слизистой – язв [2].



Рис. 1. Афта при ХРАС на слизистой оболочке верхней губы.



Рис. 2. Язва при ХРАС на слизистой оболочке щеки.

Комплекс традиционного лечения ХРАС включает системную иммуномодуляцию (при среднетяжелой и тяжелой формах), витамины групп А, В, фолиевую кислоту, стимулирующие эпителизацию, препараты железа (по показаниям), местное симптоматическое лечение, направленное на обезболивание, антисептическое воздействие и витаминотерапию [2]. Подходы в лечении обусловлены уровнем научных разработок в области этиологии и патогенеза данной патологии.

Относительно 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 В12, иммунологические, генетические и локальные микробные*.

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

Одна из точек зрения на этиопатогенез ХРАС возникла не позднее 70-х, бытует до сих пор и состоит в том, что ХРАС является одним из симптомов различных заболеваний ЖКТ у пациентов. Тем не менее не все заболевания ЖКТ и не всегда проявляются таким образом; с другой стороны, часто при ХРАС не находят явных отклонений, позволяющих установить диагноз заболевания ЖКТ. 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 [3]. Ряд публикаций сообщает о высоком проценте уменьшения рецидивов и удлинения периодов ремиссии при ХРАС после эрадикации *H. pylori*, хотя сам уровень обсемененности *H. pylori*, по данным Brailo V. et al. (2007), не влияет на диаметр, количество афт и длительность течения ХРАС [4].

Следующая широко известная точка зрения состоит в том, что дефицит В12, а также железа и фолиевой кислоты может быть этиологией ХРАС [5–7]. По данным Volkov I. (1996), в случаях выявления В12-дефицита у пациентов с ХРАС использование В12-терапии приводило к быстрому выздоровлению и довольно стойкой ремиссии. Но есть также данные, подтверждающие, что дефицит В12 четко ассоциирован с глосситом, атрофическим гастритом и анемией и при этом не всегда сопровождается ХРАС [8–10].

Свидетельством возможности наследования ХРАС современные публикации считают отягощенный семейный анамнез, который удается установить в ряде случаев [11]. Тем не менее существует ряд генетических причин дефицита В12, в отличие от самого ХРАС, например, мутация гена внутреннего фактора GIF (фактора Касла), генов CUBN, TCN1 и TCN2 (отвечающих за абсорбцию В12 и при мутации приводящих к юношеской мегалобластной анемии), гомозиготная мутация гена амнионлес AMN, выявленная среди турецких и тунисских популяций, мутации гена кубилина (CUBN; MGA1; MIM# 602997) или гена амнионлес (AMN; MIM# 605799) среди населения скандинавских стран, которые являются причиной селективной кишечной мальабсорбции В12 [12–15]. Амнионлес – мембранный протеин, связывающий кубилин в разных видах эпителия [16], а кубилин, в свою очередь, необходим для распознавания и захвата комплекса «фактор Касла+кобаламин» из просвета кишечника [17]. Указанные генетические факторы не являются этиологическими для ХРАС, но теоретически могут служить предрасполагающим фактором возникновения ХРАС.

Общий механизм или звено патогенеза для заболеваний ЖКТ и афт на СОПР не освещается и не предложен в доступной нам литературе. Также нет данных, которые показывали бы похожие элементы поражения ЖКТ и СОПР при ХРАС. Выявляемая статистически достоверная ассоциация ХРАС с заболеваниями ЖКТ свидетельствует о том, что заболевания ЖКТ могут быть предрасполагающим, но не этиологическим фактором возникновения ХРАС. Механизм же, объединяющий дефицит В12, фолиевой кислоты и заболевания ЖКТ, довольно прост, хотя и принято эти факторы рассматривать несколько изолированно друг от друга. Тем не менее витамин В12 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 В12. Длительно существующий дефицит В12 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 [18].

Достаточно широко распространена теория возникновения ХРАС вследствие особенностей состава и взаимодействия микрофлоры полости рта. Сложность проведения точных корреляций ХРАС с определенным инфекционным агентом полости рта затруднена наличием многочисленных и разнообразных по составу комплексов микрофлоры при ХРАС. Попытки оценить отличительные черты таких комплексов пока не дают однозначных решений. Недавнее исследование Marchini L. et al. (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 были выявлены 57 флотипов, 11 из которых – известные виды. В контрольной же группе 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 [19]. 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 рецидивирующим характером ХРАС, поэтому термин «полиэтиологичность» ХРАС, на наш взгляд, в большей мере 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 метаболическим 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 при ХРАС установлено, поэтому влияние стресса на рецидивирование ХРАС довольно обоснованно [20].

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 [21]. Снижение количества CD4⁺-клеток в крови и повышение CD8⁺ у пациентов с ХРАС единогласно отмечают практически все исследователи [22]. 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.

Световая микроскопия очагов повреждения при ХРАС демонстрирует фокальную дегенерацию супрабазиллярных эпителиоцитов с прогрессированием в виде формирования мельчайших везикул [23]. Несколько позже, но еще в фазе до изъязвления, поврежденные эпителиоциты окружает плотный инфильтрат из лимфоцитов и моноцитов, что представляет собой экзоцитоз (своеобразный «выход») клеток в эпителий [24]. При раннем повреждении преобладают CD4⁺-Т-клетки, но позже соотношение изменяется в пользу CD8⁺-Т-клеток – во время фазы изъязвления [25, 25]. Большинство клеток имеют фенотип CD45RO⁺, представляющие собой в основном клетки памяти, помимо наивных лимфоцитов [25]. В стадии перед изъязвлением отмечается экспрессия эпителиоцитами молекул ГКГС II класса, которая при изъязвлении распространяется более диффузно. Это свидетельствует об активном клеточно-опосредованном воспалении. Травма СОПР сопровождается возникновением типичных афт у большинства пациентов с анамнезом ХРАС, подтверждая тем самым, что развитие афт связано с нарушением регуляции механизмов СОПР в ответ на экзогенные стимулы [26].

Установлено, что дисфункция в равновесии цитокинов в коже вовлечена в патогенез многих дерматитов. Роль играют субпопуляции CD4⁺-Т-клеток (Т-клетки-хелперы: Тх1 и Тх2) и их специфические цитокины [27]. Тх1-клетки секретируют ИЛ-2, ФНО и ИФН- γ и являются главными эффекторами клеточно-опосредованного иммунитета. Тх2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13. Продукция антител класса IgE стимулируется ИЛ-4, в то время как ИЛ-5 является фактором, активирующим эозинофилы. Функцию макрофагов в норме подавляют ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13. Цитокины Тх2 также выполняют собственно хелперную роль в развитии В-клеток в антителопродуцирующие клетки. Цитокины Тх1 и Тх2 в общих чертах имеют противоположное действие, конкурируют, взаимно подавляют друг друга, что обеспечивает перекрестную регуляцию и контроль воспалительных процессов. Цитокины – это те факторы, которые заставляют иммунные клетки задерживаться, активироваться, накапливаться, пролиферировать и др. По аналогии с иммунитетом кожи, Vuno I.J. et al. (1998) предположили, что ХРАС является результатом отклонений каскада цитокинов в СОПР при клинической и субклинической травмах, что вызывает усиленный клеточно-опосредованный иммунный ответ, направленный против фокальных областей СОПР [28]. Исследовав количества мРНК основных цитокинов в очагах поражения ХРАС методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, авторы выявили функциональный дефицит ИЛ-10 и сделали вывод, что недостаточная супрессия воспалительных реакций в ответ на травму или другие стимулы, очевидно, вовлечена в патогенез ХРАС, и, возможно, это обусловлено функциональным дефицитом ИЛ-10 в СОПР [28].

Lewkowicz P. et al. (2006) показали дисбаланс цитокинов в периферической крови пациентов с ХРАС: повышение продукции цитокинов 1 типа (ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α , а также ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8) периферическими мононуклеарами. В противоположность, продукция ИЛ-10 и ТФР- β – противовоспалительных факторов была снижена по сравнению с клетками здоровых лиц. Выявлено, что популяция Трег, имеющих фенотип CD4⁺CD25⁺high, была уменьшенной в крови пациентов с ХРАС и составляла 3,58 \pm 0,654 % от CD4⁺ от общего количества Т-клеток при активном течении ХРАС, 4,66 \pm 0,561 %

CD4+ – при ремиссии, в то время как у здоровых доноров количество Трег составляло 7,30+/-1,238 % от CD4+ общей популяции Т-клеток ($p < 0,001$). Отклонение в количестве Трег при ХРАС может иметь дополнительное значение для развития ХРАС.

Предположительно, дисбаланс цитокинов может вести к нарушению периферической толерантности при ХРАС и, следовательно, к индукции иммунного ответа на относительно безвредные (т. е. в норме не вызывающие бурных иммунных реакций) микроорганизмы ротовой полости либо на собственные антигены [29].

Дальнейшие исследования Lewkowicz P. et al. (2008) выявили более глубокую дисфункцию со стороны субпопуляции Трег [30]. Так, функциональные характеристики Трег у пациентов с ХРАС свидетельствуют, 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.

Недавняя работа также посвящена исследованию иммунопатогенеза ХРАС [31]. Исследователи подсчитали количество Тх1- и Тх2-лимфоцитов и сравнили их способность продуцировать цитокины, что является более чувствительным методом для оценки функциональных свойств клеток, нежели определение количества цитокинов в крови или в тканях. Показано, что у пациентов с ХРАС достоверно увеличено количество Тх1 (среди которых лимфоциты, секретирующие ИЛ-2, ИЛ-12, ИФН- γ) и цитокиновый баланс смещен в сторону повышения уровней Тх1-цитокинов, что способствует поддержанию клеточно-опосредованного иммунного ответа при ХРАС. Статистически достоверных отличий в количестве клеток, секретирующих ФНО- α , ИЛ-5 и ИЛ-6, между пациентами с ХРАС и здоровыми донорами не установлено. Повышение уровней провоспалительных цитокинов, продуцируемых мононуклеарами периферической крови, и неадекватная иммуносупрессия при ХРАС могут обеспечивать избыточно интенсивный иммунный ответ на антигены в полости рта, обеспечивая клинику ХРАС. Повышенная экспрессия ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-6 способствует созреванию дендритных антигенпрезентирующих клеток (ДК) СОПР и последующей активации Т-клеток. Тканевая деструкция при ХРАС объясняется локальными эффектами цитотоксических лимфоцитов (CD8+ ЦТЛ). Авторы признают, что полученные сведения рано однозначно трактовать как этиологически значимые, они могут быть реактивными по отношению к образованию афт.

Относительно пропорции гамма-, дельта-Т-клеток ($\gamma\delta$ -Т) в периферической крови при ХРАС сообщается об их неизменном либо повышенном количестве [32]. $\gamma\delta$ -Т-клетки специализированы для функционирования в слизистых, барьерных и лимфоидных тканях, выполняют регуляторную роль и являются «первой линией» защиты [33]. Их выявили в очагах повреждения при ХРАС и болезни Бехчета (которая постулируется иммунопосредованным заболеванием, обусловленным превалирующей функцией CD8+-клеток [34]). $\gamma\delta$ -Т-клетки также контролируют регенерацию эпителия, принимая участие в поддержании его целостности. Доказано, что эти клетки распознают структуры, представленные на микроорганизмах, а также собственные клетки в состоянии стресса, препятствуя проникновению патогенов в субэпителиальный слой, посредством цитотоксичности, направленной на инфицированные и поврежденные эпителиоциты. $\gamma\delta$ -Т-клетки продуцируют несколько цитокинов, профиль которых зависит от природы антигена и влияет на направление иммунного ответа. Цитокины $\gamma\delta$ -Т-клеток могут привлекать воспалительные клетки в очаг поврежденного эпителия [33].

Freysdottir J. et al. (1999) выявили повышенное соотношение $\gamma\delta$ -Т-клеток, экспрессирующих высокие уровни молекул CD29 у пациентов с ХРАС [35]. CD29 в сочетании с одной из цепей интегрина α включает активацию адгезионных молекул очень позднего антигена (VLA). В свою очередь VLA взаимодействуют со многими молекулами межклеточного матрикса, такими как коллаген, виментин, ламинин, фибронектин. Основным лигандом для VLA-4 является адгезионная молекула-1 сосудистых клеток (VCAM-1), экспрессируемая активированным эндотелием. Таким образом, экспрессия повышенных уровней CD29 делает возможным взаимодействие $\gamma\delta$ -Т-клеток с эндотелиоцитами, а также с протеинами межклеточного матрикса, что имеет место в СОПР.

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. Freysdottir J. et al. (1999) продемонстрировали, что у пациентов с ХРАС повышенная пропорция $\gamma\delta$ -Т-клеток секретирует повышенные же уровни ИНФ- γ [35]. Таким образом, клетки, продуцирующие тип цитокинов Th1 – 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.

ФНО- α – еще один цитокин, задействованный в воспалении, и ему принадлежит главная роль в индукции адгезионных молекул и других воспалительных цитокинов. ФНО- α продуцируют главным образом активированные моноциты/макрофаги. Ранее не было показано, какие именно клетки принимают участие в продукции этого цитокина при ХРАС. Исследования Freysdottir J. et al. (1999) продемонстрировали, что по уровню продукции ФНО- α $\gamma\delta$ -Т-клетки при ХРАС не отличаются от болезни Бехчета, хотя при последней количество самих $\gamma\delta$ -Т-клеток относительно большее, что может быть патогномичным для болезни Бехчета, но, очевидно, не для ХРАС [35].

Что касается гуморального звена иммунитета у пациентов с ХРАС, то ранние исследования не выявили отклонений со стороны содержания в ротовой жидкости и сыворотке крови IgA, IgG [36]. Более современные данные показывают, что в период возникновения афт увеличивается концентрация секреторного IgA в ротовой жидкости [37], что, в принципе, может быть также реактивным процессом.

Противоречивы данные относительно роли в патогенезе ХРАС и вообще наличия циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у пациентов с ХРАС: Bagg J. et al. (1987) не выявили ЦИК с IgG, а также отклонений содержания в крови IgM [38]. 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) [39]. 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

Локальное и системное использование кортикостероидов, колхицина (противоподагрическое средство, обладает антимиотическим действием, предотвращает дегрануляцию нейтрофилов, базофилов), дапсона (противолепрозное средство, сульфон, используемый при герпетиформном дерматите), талидомина (ингибитор NF- κ B, противовоспалительный, иммуномодулирующий и антиангиогенный препарат) имеет разную эффективность, но длительное лечение угрожает потенциальными негативными эффектами и осложнениями, которые и обуславливают ограниченное использование, в особенности на системном уровне.

Талидомин – один из немногих препаратов, которые признаны эффективными в лечении ХРАС [40]. Как полагают, его эффект связан со способностью ингибировать продукцию ФНО- α и функцию нейтрофилов. Однако этот препарат имеет несколько серьезных побочных эффектов – тератогенный и необратимой полинейропатии [40]. Талидомин используется для лечения хронических рецидивирующих тяжелых форм erythema nodosum leprosum, а также при многих других воспалительных дерматитах, при отсутствии эффективности другого лечения. Положительный клинический эффект талидомина отмечен при воспалительных дерматитах и сочетанных поражениях слизистых и кожи, плохо поддающихся традиционному лечению: болезни Бехчета, диссеминированной, гипертрофической дискоидной, эрозивной и комбинированных формах красного плоского лишая, а также при ХРАС [41]. Однако при приеме талидомина был отмечен тромбоз глубоких вен в 20 % случаев (серьезный побочный эффект), что необходимо учитывать, особенно если пациентам проводится комплексная терапия параллельно с глюкокортикоидами или химиотерапевтическими препаратами (доксорубин, гемцитабин, 5-флуороурацил, дексаметазон-циклофосфамид), а также у пациентов с метастатической почечной карциномой, миелодиспластическим синдромом, множественной миеломой. Наличие у пациентов антител к фосфолипидам или кардиолипину также является возможным фактором риска для подобного осложнения [42].

Пентоксифиллин (или оксипентифиллин) – неселективный ингибитор фосфодиэстеразы с гемореологическими свойствами, используемый для лечения заболеваний, поражающих периферическое сосудистое русло и не имеющий побочных эффектов при длительном применении. Кроме того, этот препарат ингибирует контактную гиперчувствительность и используется в комплексе лечения ревматоидного артрита, множественного склероза и других иммуноопосредованных заболеваний. До конца механизм действия препарата не выяснен, однако полагают, что он подавляет, подобно талидомину, продукцию ФНО- α и некоторых других провоспалительных цитокинов T α 1-типа и подобно колхицину угнетает хемотаксис, экспрессию адгезивных молекул и функцию нейтрофилов, что ведет к ограничению выхода нейтрофилов и Т-клеток в очаги воспаления. Это может служить

теоретическим основанием использования пентоксифиллина в терапии ХРАС. Ряд работ по изучению пентоксифиллина показали эффективность этого препарата при ХРАС и других заболеваниях, вызывающих изъязвления СОПР: таких как болезнь Бехчета, СПИД, т. е. имеющих иммунный механизм патогенеза. Рандомизованное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности пентоксифиллина для лечения ХРАС показало, что при приеме препарата отмечено уменьшение болезненности, размера афт и их количества, увеличение периодов ремиссии [41]. Отличия между группами пациентов были малы, и статистической достоверности достигали лишь размеры афт. Пентоксифиллин не исключал возникновения рецидивов даже при длительном использовании. Таким образом, полученные результаты не позволяют рекомендовать этот препарат в качестве первой линии выбора для лечения ХРАС, но он может играть второстепенную роль при неэффективности традиционного лечения и в составе комплексной терапии.

Имеются сведения, что некоторые вытяжки из трав, например, китайских, имеют иммуномодулирующую активность и эффективность при использовании для лечения ХРАС. Исследования на мононуклеарах периферической крови вытяжки «Эликсир Тянь-Шань» («Tien-Hsien liquid») показали, что этот препарат модулирует антиген-стимулированную продукцию цитокинов Т-клетками, полученными от пациентов с ХРАС [43]. Так, было установлено достоверное повышение продукции Т-клетками ФНО- α , ИЛ- β , ИЛ-10, стимулированное фитогемагглютинином или токсиндом столбняка, инактивированным глютаральдегидом (ТС), у пациентов с ХРАС, а также достоверное снижение продукции ИЛ-2, стимулированной ТС, снижение продукции ИЛ-2, ФНО- α , ИЛ- β , ИЛ-10, стимулированной глюкозилтрансферазой D, и снижение продукции ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-10, стимулированной антигенами *S. mutans*. Эти результаты позволяют предполагать, что препарат положительно регулирует повышенные при ХРАС уровни ИЛ-2, ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ- β и может быть потенциальным препаратом для лечения.

Сообщается о профилактическом действии при ХРАС препарата эфализумаб [44]. Этот препарат является антагонистом интегринина $\alpha\text{L}\beta 2$ и традиционно применяется для лечения псориаза. В целом, препараты-антагонисты интегрининовых молекул довольно перспективны в лечении иммуноопосредованных заболеваний. Так, антагонисты интегринина $\alpha\text{P}\beta 3$ (абциксимаб), интергрина $\alpha 4\beta 1$ (натализумаб) используются в разрешенной в США терапии острого коронарного синдрома и множественного склероза [45].

Matsuda T. et al. (2003) сообщают об эффективности применения гастропротекторного препарата ребамипид в комплексе лечения ХРАС, оцененной в рандомизованном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании: препарат способствовал уменьшению количества элементов поражения СОПР, уменьшал болезненность, количество рецидивов, хорошо переносился пациентами, не вызывал побочных эффектов и специфических реакций, что позволяет рекомендовать его для лечения ХРАС [46].

Топическая терапия ХРАС направлена на патогенетические механизмы элементов поражения. Гиалуроновая кислота является первичным компонентом экстрацеллюлярного матрикса и эффективна при лечении многих изъязвлений СОПР. Исследования Lee J.H. et al. (2008) подтверждают эффективность и безопасность применения гиалуроновой кислоты в виде 0,2 % геля для аппликаций в комплексном лечении афт при ХРАС и даже при болезни Бехчета, в клинических исследованиях [47]. Результаты показали субъективное уменьшение количества элементов поражения у 72,7 % пациентов при ХРАС и уменьшение периода заживления изъязвлений – у 72,7 %. При объективном обследовании отмечено уменьшение интенсивности или исчезновение болезненности в области элементов поражения у 75,8 %, снижение количества элементов поражения – у

57,6 % больных, уменьшение площади – у 78,8 %, а также уменьшение признаков воспаления (отека и локальной температуры).

Воздействие на иммунные механизмы с целью лечения ХРАС даже на локальном уровне является довольно сложным моментом. Недавние многочисленные клинические исследования посвящены использованию препарата «Имудон» в комплексном лечении ХРАС. Их анализ показывает большую целесообразность использования в периоды ремиссии и большую эффективность в профилактике рецидивов, нежели в ликвидации непосредственно афт [48]. Поскольку Имудон является собой комплекс микроорганизмов в иммуногенной форме, к которым необходимо получить полноценный иммунный ответ, то индуцировать этот ответ рационально со здоровой СОПР [49].

ВЫВОДЫ

Актуальность проблемы этиологии и патогенеза ХРАС остается открытой.

На наш взгляд, проанализированные выше 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, имеет относительную эффективность.

Лечение ХРАС имеет относительный эффект. Профилактическая иммуномодуляция, направленная на локальные механизмы мукозального иммунитета, показана в периоды ремиссии ХРАС.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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, N 10. – P. 615–620.
2. Протокол надання медичної допомоги. Стоматологія. – Київ: МНІАЦ медичної статистики МВЦ «Медінформ». – 2007. – 236 с.
3. Brailo V., Boras V.V., Cekic-Arambasin A. Recurrent aphthous ulcerations: analysis of predisposing factors in 68 patients // Lijec. Vjesn. – 2007. – Vol. 129, N 1–2. – P. 4–7.
4. The effect of gastric *Helicobacter pylori* eradication on recurrent aphthous stomatitis / S. Karaca, M. Seyhan, M. Senol et al. // Int. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 47, N 6. – P. 615–617.
5. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis / S. Piskin, C. Sayan, N. Durukan, M. Senol // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 16, N 1. – P. 66–67.
6. 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, N 3. – P. 381–384.
7. Hematologic deficiencies in patients with recurrent oral aphthae / M.A. Barnadas, A. Remacha, J. Condomines, J.M. de Moragas // Med. Clin. (Barc). – 1997. – Vol. 109, N 3. – P. 85–87.
8. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis / S. Piskin, C. Sayan, N. Durukan, M. Senol // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2002. – Vol. 16. – P. 66–67.

9. Symptomatic dietary vitamin B12 deficiency in a nonvegetarian population / R. Masalha, I. Rudoy, I. Volkov et al. // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 112. – P. 413–416.
10. Scully C., Gorsky M., Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2003. – Vol. 134, N 2. – P. 200–207.
11. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors / S. Koybasi, A.H. Parlak, E. Serin et al. // *Am. J. Otolaryngol.* – 2006. – Vol. 27, N 4. – P. 229–232.
12. Hereditary juvenile cobalamin deficiency due to mutations in GIF gene / M.C. Garcia Jimenez, A. Baldellou Vazquez, M.T. Calvo Martin et al. // *An. Pediatr. (Barc.)* – 2008. – Vol. 69, N 1. – P. 56–58.
13. Genetically heterogeneous selective intestinal malabsorption of vitamin B12: founder effects, consanguinity, and high clinical awareness explain aggregations in Scandinavia and the Middle East / S.M. Tanner, Z. Li, R. Bisson et al. // *Hum. Mutat.* – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 327–333.
14. Mutations in CUBN, encoding the intrinsic factor-vitamin B12 receptor, cubilin, cause hereditary megaloblastic anaemia 1 / M. Aminoff, J.E. Carter, R.B. Chadwick et al. // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21, N 3. – P. 309–313.
15. Genetic heterogeneity of megaloblastic anaemia type 1 in Tunisian patients / C. Bouchlaka, C. Maktouf, B. Mahjoub et al. // *J. Hum. Genet.* – 2007. – Vol. 52, N 3. – P. 262–270.
16. Composite organization of the cobalamin binding and cubilin recognition sites of intrinsic factor / S.N. Fedosov, N.U. Fedosova, L. Berglund et al. // *Biochemistry.* – 2005. – Vol. 44, N 9. – P. 3604–3614.
17. Kozyraki R., Gofflot F. Multiligand endocytosis and congenital defects: roles of cubilin, megalin and amnionless // *Curr. Pharm. Des.* – 2007. – Vol. 13, N 29. – P. 3038–3046.
18. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons / M.C. Morris, D.A. Evans, J.L. Bienias et al. // *Arch. Neurol.* – 2005. – Vol. 62. – P. 641–645.
19. Bacterial diversity in aphthous ulcers / L. Marchini, M.S. Campos, A.M. Silva et al. // *Oral Microbiol. Immunol.* – 2007. – Vol. 22, N 4. – P. 225–231.
20. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis / E. Albanidou-Farmaki, A.K. Pouloupoulos, A. Epivatianos et al. // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 214. – P. 291–296.
21. Expression of interleukin-2 receptor by activated peripheral blood lymphocytes upregulated by the plasma level of interleukin-2 in patients with recurrent aphthous ulcers / A. Sun, C.T. Chu, B.Y. Liu et al. // *Proc. Natl. Sci. Counc. Repub. China B.* – 2000. – Vol. 24, N 3. – P. 116–122.
22. The proportion of suppressor-inducer T-lymphocytes is reduced in recurrent aphthous stomatitis / N.W. Savage, R. Mahanonda, G.J. Seymour et al. // *J. Oral Pathol.* – 1988. – Vol. 17. – P. 293–297.
23. 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.
24. 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.
25. Hayrinen-Immonen R. Immune activation in recurrent oral ulcers (ROU) // *Scand. J. Dent. Res.* – 1992. – Vol. 100. – P. 222–227.
26. Wray D., Graykowski E.A., Notkins A.L. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1981. – Vol. 283. – P. 1569–1570.
27. Seder R.A. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1994. – Vol. 94. – P. 1195–1202.

28. Elevated Levels of Interferon Gamma, Tumor Necrosis Factor, Interleukins 2, 4, and 5, but Not Interleukin 10, Are Present in Recurrent Aphthous Stomatitis / I.J. Buno, J.C. Huff, W.L. Weston et al. // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 827–831.
29. Predominance of Type 1 cytokines and decreased number of CD4(+)CD25(+high) T regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations / N. Lewkowicz, P. Lewkowicz, M. Banasik et al. // *Immunol. Lett.* – 2005. – Vol. 99, N 1. – P. 57–62.
30. Dysfunction of CD4(+)CD25(high) T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis / N. Lewkowicz, P. Lewkowicz, K. Dzitko et al. // *J. Oral Pathol. Med.* – 2008. – Vol. 3. – P. 88–94.
31. Detection, enumeration and characterization of T helper cells secreting type 1 and type 2 cytokines in patients with recurrent aphthous stomatitis / E. Albanodou-Farmaki, A.K. Markopoulos. F. Kalogerakou, D.Z. Antoniadis // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 212, N 2. – P. 101–105.
32. Pedersen A., Ryder L.P. gd T-cell fraction of peripheral blood is increased in recurrent aphthous ulceration // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1994. – Vol. 72. – P. 98–104.
33. Очерки иммунобиологии слизистой оболочки полости рта / И.П. Кайдашев, В.И. Шинкевич, Д.М. Король и др. / Под ред. И.П. Кайдашева. – Полтава: «Полимет». – 2008. – 306 с.
34. 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.
35. Freysdottir J., Lau S.-H., Fortune F. gd T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS) // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 118. – P. 451–457.
36. Salivary IgA and serum IgG and IgA in recurrent aphthous stomatitis / H. Ben-Aryeh, E. Malberger, D. Gutman et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1976. – Vol. 42, N 6. – P. 746–752.
37. 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, N 3. – P. 323–328.
38. Absence of circulating IgG immune complexes in minor recurrent aphthous ulceration / J. Bagg, B.D. Williams, N. Amos et al. // *J. Oral Pathol.* – 1987. – Vol. 16, N 2. – P. 53–56.
39. Immunolocalization of tumour necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcers lesions (RAU) / S. Natah, R. Haytinen-Immoren, J. Heitanen et al. // *J. Oral. Pathol. Med.* – 2000. – Vol. 29. – P. 19–25.
40. Thalidomide as an immunotherapeutic agent: the effects on neutrophil-mediated inflammation / K. Yasui, N. Kobayashi, T. Yamazaki, K. Agematsu // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11. – P. 395–401.
41. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pentoxifylline for the Treatment of Recurrent Aphthous Stomatitis / M.H. Thornhill, L. Baccaglioni, E. Theaker, M.N. Pemberton // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143, N 4. – P. 463–470.
42. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions / N.L. Sharma, V.C. Sharma, V.K. Mahajan et al. // *J. Dermatolog. Treat.* – 2007. – Vol. 18, N 6. – P. 335–340.
43. «Tien-Hsien liquid» can modulate antigen-stimulated cytokine production by T-cells isolated from patients with recurrent aphthous ulcerations / A. Sun, J.S. Chia, W.B. Wang, C.P. Chia // *Am. J. Chin. Med.* – 2005. – Vol. 33, N 4. – P. 559–571.
44. Zribi H., Crickx B., Descamps V. Prevention of recurrent aphthous stomatitis by efalizumab (Raptiva) // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Vol. 21, N 9. – P. 1286–1287.
45. Woodside D.G., Vanderslice P. Cell adhesion antagonists: therapeutic potential in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *BioDrugs.* – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 85–

- 100.
46. 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 / T. Matsuda, S. Ohno, S. Hirohata et al. // *Drugs R D.* – 2003. – Vol. 4, N 1. – P. 19–28.
47. 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. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22, N 5. – P. 590–595.
48. 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.
49. Клініко-імунологічне обґрунтування диференційованого підходу до лікування хронічного генералізованого катарального гінгівіту в дітей / П.І. Ткаченко, Н.М. Лохматова, В.І. Шинкевич, І.П. Кайдашев // *Вісник стоматології.* – 2004. – № 3. – С. 82–87.

АКТУАЛЬНІСТЬ ЕТІОЛОГІЇ Й ПАТОГЕНЕЗУ ХРОНІЧНОГО РЕЦИДИВУЮЧОГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТУ

В.І. Шинкевич, В.П. Труфанова

Резюме. В огляді наведено відомості про тенденції вирішення питання на прикладі зарубіжних публікацій. Загальний механізм патогенезу, який поєднував би виникнення афт на ротовій слизовій оболонці та захворювання ШКТ, у доступній літературі не пропонується, що дозволяє вважати останні тільки сприятливим фактором. Імунні зміни при ХРАС відображають типову клітинно-опосередковану імунну відповідь, мають патогенетичне значення, можуть бути реактивними, але, очевидно, не є етіологією. Лікування ХРАС має відносний ефект. Актуальність проблеми етіології та патогенезу залишається відкритою.

Ключові слова: рецидивуюча афта порожнини рота, хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, мукозальний імунітет, етіологія, патогенез, лікування.

THE ACTUALITY OF ETHIOLOGY AND PATHOGENESIS OF RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

V. Shynkevich, V. Trufanova

Summary. 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.