

Коленко Ю.Г., Григ Н.І., Синько А.О.

Рецидивуючий афтозний стоматит: дослідження можливих етіопатогенетичних факторів

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Актуальність: Поширеність, висока частота та погіршення якості життя, спричинені хронічним рецидивуючим афтозним стоматитом, призвели до значної кількості досліджень етіології та ефективної терапії цього захворювання. Однак етіологія хронічного рецидивуючого афтозного стоматита все ще залишається нез'ясованою, а наявна на сьогодні терапія - недостатньою.

Мета: Вивчити клініко-патогенетичні особливості хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Матеріали і методи: У дослідження були залучені 80 пацієнтів: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінка (63,75%) із ХРАС, які звернулись за допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця. Вік учасників дослідження від 19 до 55 років. Пацієнти з ХРАС були поділені на дві групи: перша група (n=35) без наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, друга група (n=45) – з наявною патологією шлунково-кишкового тракту. Контрольну групу (n=20) склали пацієнти захворювань слизової оболонки порожнини рота. Для вивчення спектра та кількості мікроорганізмів, провели взяття біологічного матеріалу з поверхні афтозних елементів та проводили ПЛР тестування (лабораторія Diagen м. Київ). Визначення концентрації гемоглобіну крові, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти в крові визначали за допомогою тестів, проведених у лабораторії Diagen м. Київ. Статистичний аналіз проведено з використанням ліцензійного пакету MedStat 12 та Microsoft Excel.

Результати: У пацієнтів з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічного гастриту і дуоденіту, хронічного панкреатиту) найчастіше, превалюють рецидиви афт у кількості 2 рази на рік, а у пацієнтів без наявної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) превалюють рецидиви афт у кількості 1 раз на рік. Результати проведеного ПЛР дослідження засвідчили, що практично в усіх обстежених клінічних груп пацієнтів, у пробах, взятих з поверхні афт, у 91,8% випадків виявлено мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів, у 51,4% випадків виділено *Lactobacillus* spp. Пацієнти з ХРАС мали значно більшу частоту дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти, ніж пацієнти контрольної групи.

Висновок: При виявленні рецидивуючих афт порожнини рота доцільно проводити обстеження лікарем-стоматологом і гастроентерологом з метою виявлення у пацієнтів наявності захворювань шлунково-кишкового тракту. Існує значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти з ХРАС.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, патологія шлунково-кишкового тракту, мікробіом, показники крові.

Стоматологічні захворювання є найбільш поширеними серед усіх захворювань людини. Хвороби слизової оболонки порожнини рота займають особливе місце серед цих захворювань. Не існує іншого органу або тканини організму, де виникала б порівнянна за кількістю хвороб слизової оболонки порожнини рота кількість захворювань. У повсякденній клінічній практиці пацієнти, які звернулися за стоматологічною допомогою із захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, становлять одну з найскладніших проблем у стоматології через труднощі

в діагностиці, лікуванні та через часті рецидиви. Ця проблема ускладнюється ще й тим, що до теперішнього часу жодних заходів профілактики хвороб слизової оболонки порожнини рота не розроблено.

Виразки в порожнині рота є дуже поширеними неприємними захворюваннями слизової оболонки порожнини рота, які можуть знизити якість життя пацієнта через наявність болісного відчуття печіння, яке посилюється під час повсякденних дій, таких як розмова, прийом їжі або навіть пиття. Хронічний рецидивуючий афтозний стоматит (ХРАС) характеризується рециди-

вужими виразками, обмеженими слизовою оболонкою порожнини рота, у пацієнтів без інших ознак захворювання [1,2]. Існує думка, що ХРАС - це локалізоване захворювання слизової оболонки, яке не є вторинним по відношенню до системного захворювання, і тому його можна відрізнити від більш ніж 40 інших типів виразок ротової порожнини. Приблизно 20% населення в цілому страждає від ХРАС, але частота коливається від 5% до 50% залежно від досліджуваних етнічних і соціально-економічних груп [3,4]. На поширеність ХРАС впливають досліджувана популяція, діагностичні критерії та фактори середовища [5].

Поширеність, висока частота та погіршення якості життя, спричинені ХРАС, викликали значну кількість досліджень етіології та ефективної терапії цього захворювання [6,7]. Однак, етіологія ХРАС все ще залишається нез'ясованою, а наявна на сьогодні терапія – недостатньою. З іншого боку, вже виявлено багато факторів, що сприяють розвитку та/або загостренню ХРАС, серед яких: позитивний сімейний анамнез, локальна травма, дефіцит харчування, харчова гіперчутливість, порушення імунітету, відмова від куріння та психологічний стрес [8–10].

Таким чином, мета нашого дослідження: вивчення

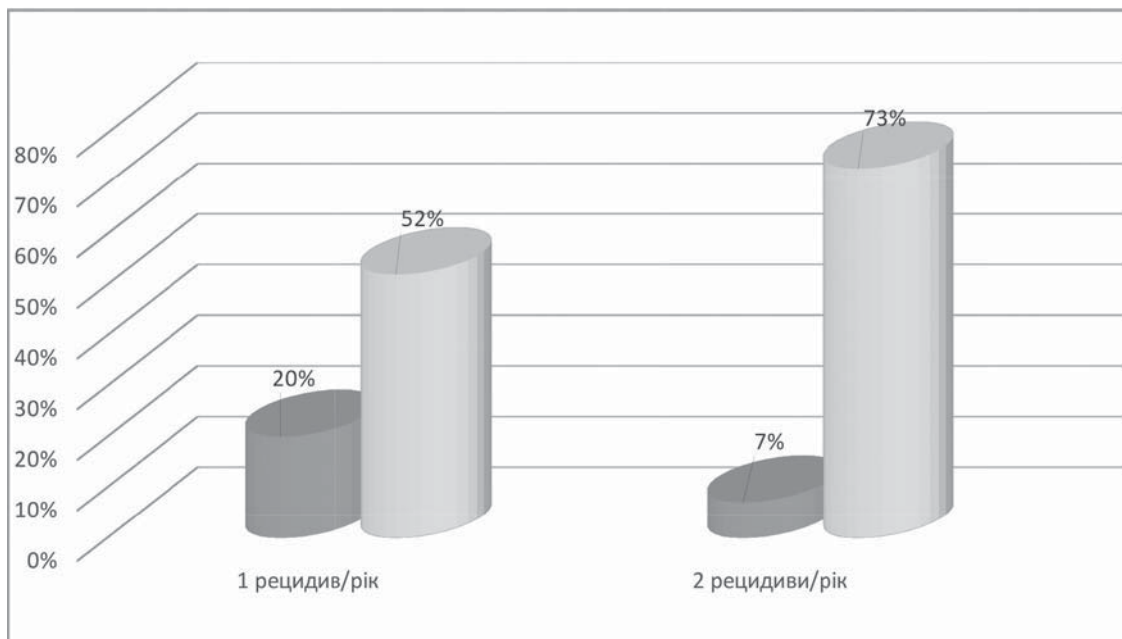


Рис.1. Частота рецидивів афт залежно від наявності захворювань ШКТ.

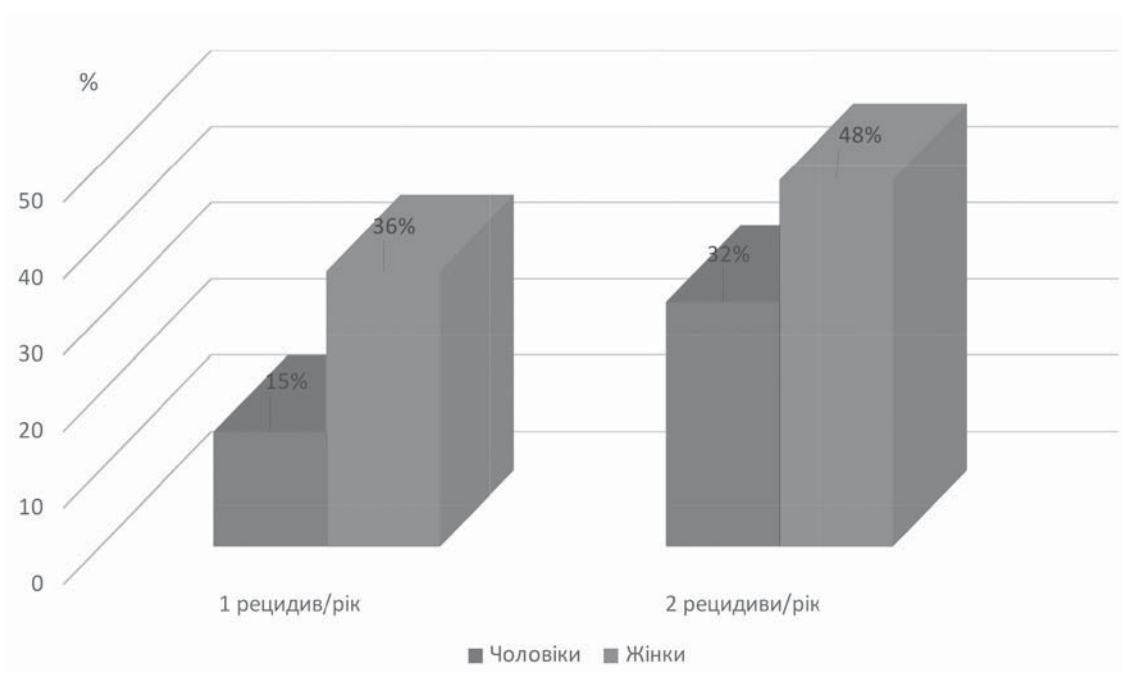


Рис. 2. Частота рецидивів ХРАС залежно від статі.

клініко-патогенетичних особливостей хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту.

Матеріали та методи

У дослідження були залучені 80 пацієнтів із ХРАС віком від 19 до 55 років: 29 чоловіків (36,25%) та 51 жінка (63,75%), які звернулись за допомогою на кафедру терапевтичної стоматології НМУ імені О.О. Богомольця.

Критерієм включення в дослідження було вста-

нини рота та шлунково-кишкового тракту, їх поєднання, тривалість ремісії та частота рецидивів афт, перебіг основного захворювання, наявність супутньої патології. Під час огляду порожнини рота визначали зміни з боку слизової оболонки порожнини рота, язика, щік, піднебіння.

Для вивчення спектра та кількості мікроорганізмів брався біологічний матеріал з поверхні афтозних елементів та проводилося ПЛР тестування (лабораторія Diagen м. Київ).

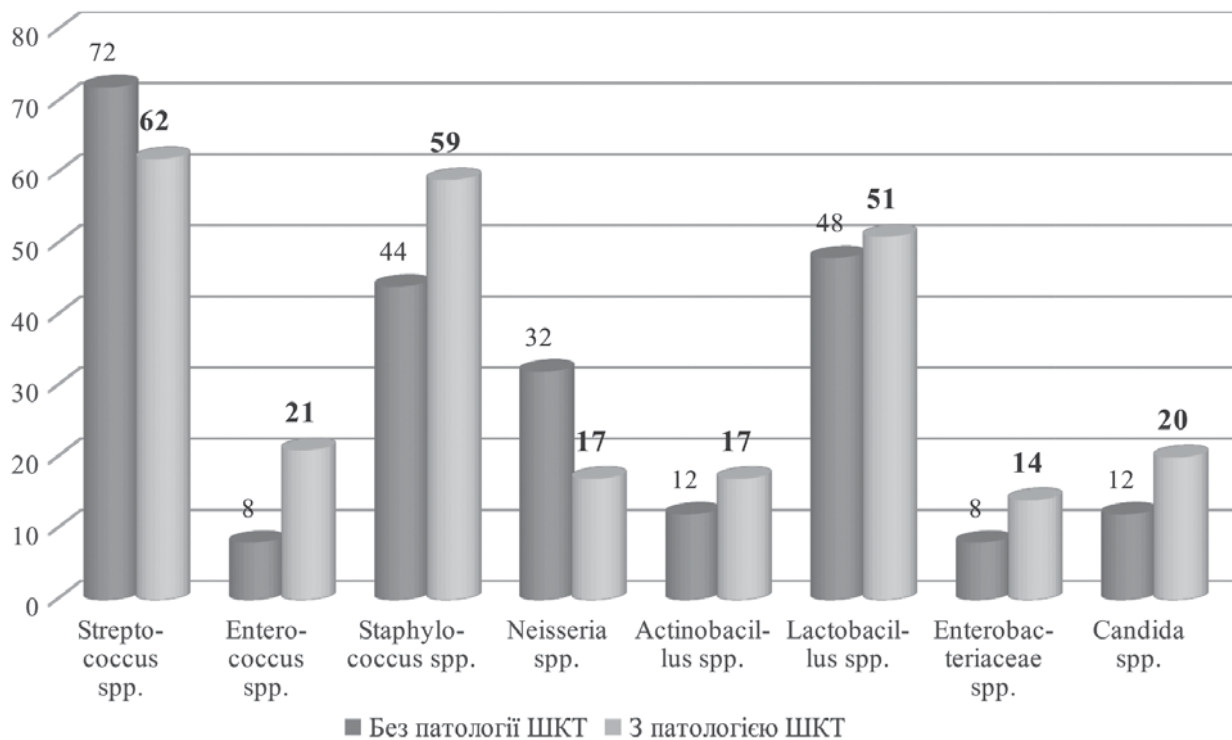


Рис. 3. Порівняльні показники кількісного стану мікробіоти з поверхні афт клінічних груп.

новлення у хворого на ХРАС без наявності фонової патології або з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту, але без ознак загострення.

Критеріями виключення з дослідження були: особи молодше 19 років; наявність поєданої загальносоматичної патології; вагітність; проведення імунокорегуючої терапії за два місяці до початку дослідження; відмова пацієнта від участі в дослідженні; наявність в анамнезі алергічних захворювань.

Пацієнти з ХРАС були поділені на дві групи: перша група (n=35) без наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, друга група (n=45) – з наявною патологією шлунково-кишкового тракту.

Контрольну групу (n=20) склали пацієнти з захворюванням слизової оболонки порожнини рота.

Загальноклінічне обстеження виконувалось методами дослідження, рекомендованими ВОЗ (2016), та містило: вивчення скарг, анамнезу захворювання; враховувались скарги з боку слизової оболонки порож-

нини рота, концентрацію гемоглобіну крові, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти в крові визначали за допомогою тестів, проведених у лабораторії Diagen м. Київ.

Статистичний аналіз здійснено з використанням ліцензійного пакету MedStat 12 та Microsoft Excel. Була виконана стандартна описова статистика. Середнє значення $\pm$ SD було розраховано для всіх параметрів. Для знаходження статистичної значущості ($p < 0,001$; $p < 0,05$) змін у групах використовувався непараметричний тест Вілкоксона зі знаком рангів, оскільки нормальний розподіл різниці не міг бути гарантований. Однак, параметричний парний вибіркового t-критерій застосовувався для розрахунку р-значень у групах.

Результати дослідження та їх обговорення

Під час проведення комплексного стоматологічного обстеження та аналізу скарг у 80-ти пацієнтів з наявністю рецидивуючих афт порожнини рота най-

Таблиця 1.

Середні концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти в крові у пацієнтів з ХРАС та у контрольній групі.

Показники крові	Стать	Пацієнти з ХРАС	Контрольна група
Гемоглобін, г/л	ч	129,1±11,5	151,1±27,6
	ж	112,4±12,8	136,7±15,4
Залізо, мкмоль/л	ч	15,4±1,1	19,8±1,5
	ж	12,7±2,2	17,1±2,2
Вітамін В12, пг/мл	ч та ж	467,7±115,6	655,4±226,3
Фолієва кислота, мг/мл	ч та ж	9,82±6,7	13,6±5,7

Примітка: $P > 0,05$.

частіше превалювали відчуття поколювання, печіння на місці виникнення патологічних елементів у вигляді афт. Як провідний симптом пацієнти відзначали наявність болю, функціональних порушень, обмеженість у вживанні їжі, особливо подразнюючої, труднощі проведення якісної індивідуальної гігієни порожнини рота. Серед неспецифічних симптомів, характерних для клініки рецидивуючих афт порожнини рота, домінували скарги на незначну сухість, переважно в ранковий час, наявність нальоту на язичці, кислого присмаку в роті. При аналізі анамнезу захворювання було виявлено, що у пацієнтів з наявністю захворювань шлунково-кишкового тракту (хронічного гастриту і дуоденіту, хронічного панкреатиту) найчастіше превалюють реци-

диви афт двічі на рік, а у пацієнтів без наявної патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ) - рецидиви афт один раз на рік (рис.1).

Вивчення частоти рецидивів афт порожнини рота залежно від статі показало, що в осіб жіночої статі порівняно з чоловіками рецидиви частіші. Співвідношення жінок до чоловіків становило 2,43:1 (рис.2).

Результати проведеного ПЛР дослідження засвідчили, що практично в усіх обстежених клінічних групах пацієнтів, у пробах, узятих із поверхні афт, у 91,8% випадків виявлено мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів, у 51,4% випадків виділено *Lactobacillus spp.*

Таблиця 2

Порівняння показників середніх концентрацій гемоглобіну, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти в крові у пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ та без неї.

Показники крові	Стать	Пацієнти з ХРАС без наявності патології	Контрольна група	P
Гемоглобін, г/л	ч	129,1±11,5	151,1±27,6	0,002
	ж	112,4±12,8	136,7±15,4	0,895
Залізо, мкмоль/л	ч	15,4±1,1	19,8±1,5	0,567
	ж	12,7±2,2	17,1±2,2	0,890
Вітамін В12, пг/мл	ч та ж	467,7±115,6	655,4±226,3	0,002
Фолієва кислота, мг/мл	ч та ж	9,82±6,7	13,6±5,7	0,895

Примітка: Для розподілу, що не відрізняється від нормального, розраховано середнє значення та $\pm SD$. Порівняння середніх двох незалежних вибірок проводилось за критерієм Ст'юдента. Для розподілу,

що відрізняється від нормального, розраховувалась медіана та міжквартильний інтервал. Порівняння центральних тенденцій для двох незалежних вибірок проводилось за W-критерій Вілкоксона.

У групі пацієнтів з ХРАС без наявної патології ШКТ мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів знайдені у 90,2% досліджуваних, водночас співвідношення *Staphylococcus* spp: *Streptococcus* spp становило 1:1,48, *Lactobacillus* spp. виявлено у 47,5% випадків у кількості 6,2 lg КУО/од., у 28,3% випадків вміст *Candida* spp. становив 3,3 lg КУО/од. (рис.3).

У пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ мікроорганізми роду стрептококів і стафілококів виявлені в 87,6% досліджуваних, співвідношення *Staphylococcus* spp: *Streptococcus* spp становило 1:1,1. Мікроорганізми, що належать до *Lactobacillus* spp., знайдено у 49,4% пацієнтів у кількості 5,1 lg КУО/од., у 27,3% випадків вміст дріжджоподібних грибів роду *Candida* spp., становив 4,1 lg КУО/од. (рис.3).

Виявлені зміни у видовому складі мікроорганізмів можуть свідчити про наявність дисбіозу в порожнині рота у пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ. При аналізі даних змін складу мікрофлори, що формують досліджуваний нормобіом порожнини рота, спостерігається виражена зміна асоціативних міжмікробних зв'язків у цій групі. Так, зниження кількості представників *Streptococcus* spp. у цій групі супроводжується підвищенням чисельності представників роду *Lactobacillus* (згідно з критерієм $\chi^2 p < 0,05$).

Ознакою порушення досліджуваної нормобіоти порожнини рота в усіх групах стало виділення представників *Enterobacteriaceae* sp. і *Candida* spp. Відповідно у групі пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ кількість представників *Enterobacteriaceae* sp. і *Candida* spp. вища в 1,8 раза порівняно з пацієнтами з ХРАС без наявної патології ШКТ (згідно з критерієм $\chi^2 p > 0,1$). У групі пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ в досліджуваній мікробіоті порожнини рота відзначено збільшення кількості *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. в середньому в 1,3 раза на тлі достовірного зниження *Lactobacillus* spp. у 0,6 раза порівняно з пацієнтами з ХРАС без наявної патології ШКТ $\chi^2 = 0,07$, $p = 0,785$. Загальний вміст *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp. і *Lactobacillus* spp. коливався в межах 3,2 - 5,1 lg КУО/мл (рис.3).

Середні концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 та фолієвої кислоти в крові у 80 пацієнтів з ХРАС та у 20 пацієнтів контрольної групи відповідного віку та статі наведено в табл. 1.

Оскільки у чоловіків зазвичай концентрації гемоглобіну та заліза в крові були вищі ніж у жінок, ці два середні показники були розраховані окремо для

чоловіків і жінок. Виявлено, що пацієнти з ХРАС мали значно нижчий середній гемоглобін ($P > 0,05$) і рівні заліза ($P > 0,05$), ніж у пацієнтів контрольної групи (табл. 1). Хоча пацієнти чоловічої статі з ХРАС також мали нижчий середній рівень заліза, ніж чоловіки контрольної групи. Крім того, була встановлена різниця в середньому рівні вітаміну В12 та фолієвої кислоти між пацієнтами з ХРАС і контрольною групою (табл. 1).

Це дослідження показало, що пацієнти з ХРАС мали значно більшу частоту дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти, ніж пацієнти контрольної групи. Крім того, пацієнти з ХРАС мали значно нижчі середню концентрацію гемоглобіну (як для чоловіків, так і для жінок) і рівні заліза (лише для жінок), ніж здорові суб'єкти контрольної групи. Дефіцит заліза викликає мікроцитарну анемію, а дефіцит вітаміну В12 і фолієвої кислоти призводить до макроцитарної анемії. Пацієнти з ХРАС з анемією та низьким рівнем гемоглобіну мають знижену здатність крові переносити кисень до слизової оболонки порожнини рота, що спричиняє атрофію слизової оболонки порожнини рота. Крім того, залізо має важливе значення для нормального функціонування епітеліальних клітин ротової порожнини, а вітамін В12 і фолієва кислота відіграють важливу роль у синтезі ДНК і поділі клітин. Тому дефіцит заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти може призвести до атрофії епітелію ротової порожнини.

За результатами аналізу у групах пацієнтів з ХРАС виявлено, що показники концентрації гемоглобіну, заліза, вітаміну В12, фолієвої кислоти в крові показали статистично значущу різницю ($P < 0,05$). Так, у групі пацієнтів з ХРАС без наявності патології ШКТ показники були вищими, ніж у групі пацієнтів з ХРАС і з наявністю патології ШКТ (табл. 2).

Висновки

Поширеність, спектр і вираженість клінічних проявів ХРАС прямо корелює з наявністю патології ШКТ. У порожнині рота виявлено ознаки дисбіозу, вираженість яких проявлялася більшою мірою в осіб із хронічним захворюваннями ШКТ.

При виявленні рецидивуючих афт порожнини рота доцільно проводити обстеження лікарем-стоматологом і гастроентерологом з метою виявлення у пацієнтів наявності захворювань шлунково-кишкового тракту.

Існує значний зв'язок дефіциту гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти у пацієнтів з ХРАС.

ХРАС у пацієнтів з наявною патологією ШКТ супроводжується дисбалансом показників крові: зниженням кількості гемоглобіну, заліза, вітаміну В12 і фолієвої кислоти.

ПОСИЛАННЯ

1. Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017; 10:26–36.
2. Saikaly S.K., Saikaly T.S., Saikaly L.E. Recurrent aphthous ulceration: a review of potential causes and novel treatments. *J Dermatolog Treat* 2018;29:542–52.
3. Al-Amad S.H., Hasan H. Vitamin D and hematinic deficiencies in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Oral Investig* 2020;24:2427–32.
4. Lin H-P, Wu Y-H, Wang Y-P, et al. Anemia and hematinic deficiencies in anti-gastric parietal cell antibody-positive or all autoantibodies-negative recurrent aphthous stomatitis patients. *J Formos Med Assoc* 2017; 116:99–106.
5. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc* 2019;118(09):1279–1289.
6. Queiroz SIML, Silva MVAD, Medeiros AMC, Oliveira PT, Gurgel BCV, Silveira JDD. Recurrent aphthous ulceration: an epidemiological study of etiological factors, treatment and differential diagnosis. *An Bras Dermatol* 2018;93(03):341–346.
7. Słebioda Z., Szponar E., Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol.*, 30 (2013), pp. 96-102.
8. Słebioda Z., Szponar E., Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. *Arch Immunol Ther Exp.*, 62 (2014), pp. 205-215.
9. Chiang C.P., Yu-Fong Chang J., Wang Y.P., Wu Y.H., Wu Y.C., Sun A.. Recurrent aphthous stomatitis - etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc.*, 118 (2019), pp. 1279-41289.
10. Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. 3rd. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol.*, 34 (2016), pp. 475-481.

Chronic recurrent aphthous stomatitis: study of possible etiopathogenetic factors

Kolenko Y., Gryg N., Synko A.

Actuality: The prevalence, high frequency and deterioration in quality of life caused by chronic recurrent aphthous stomatitis have led to a significant number of studies of the etiology and effective therapy of this disease. However, the etiology of chronic recurrent aphthous stomatitis is still unclear and the currently available therapies are insufficient.

Purpose: to study the clinical and pathogenetic features of chronic recurrent aphthous stomatitis.

Materials and methods: The study included 80 patients: 29 men (36.25%) and 51 women (63.75%) with CRAS who sought help at the Department of Therapeutic Dentistry of the Bogomolets National Medical University. The age of the study participants was from 19 to 55 years. Patients with CRAS were divided into two groups: the first group (n=35) without gastrointestinal diseases, the second group (n=45) with gastrointestinal pathology. The control group (n=20) consisted of patients with diseases of the oral mucosa. To study the spectrum and number of microorganisms, biological material was taken from the surface of aphthous elements and PCR testing was performed (Diagen laboratory, Kyiv). The concentration of blood haemoglobin, iron, vitamin B 12, folic acid in the blood was determined using tests performed in the Diagen laboratory, Kyiv. Statistical analysis was performed using the licensed package MedStat 12 and Microsoft Excel.

Results: In patients with gastrointestinal diseases (chronic gastritis and duodenitis, chronic pancreatitis), the most common recurrence of aphthae is 2 times per year, and in patients without gastrointestinal pathology, the most common recurrence of aphthae is 1 time per year. The results of the PCR study showed that in almost all clinical groups of patients examined, in samples taken from the surface of the aphthae, microorganisms of the genus *Streptococcus* and *Staphylococcus* were detected in 91.8% of cases, and *Lactobacillus* spp. were isolated in 51.4% of cases. Patients with CRAS had a significantly higher incidence of haemoglobin, iron, vitamin B12 and folic acid deficiency than patients in the control group.

Conclusion: When recurrent oral aphthae are detected, it is advisable to conduct an examination by a dentist and a gastroenterologist to identify the presence of gastrointestinal diseases in patients. There is a significant association of haemoglobin, iron, vitamin B12 and folic acid deficiency with CRAS.

Key words: chronic recurrent aphthous stomatitis, gastrointestinal pathology, microbiome, blood parameters.

Коленко Юлія Геннадіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця,

Григ Наталія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця,

Синько Альона Олегівна – аспірант кафедри терапевтичної стоматології НМУ ім. О.О. Богомольця

Стаття: надійшла до редакції 08.11.2023 р. – прийнята до друку 01.12.2023 р.