

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ГАЛИЗИНА О.А., 2014

УДК 616.31-002.157.2-036.1-08

Гализина О.А.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО АФТОЗНОГО СТОМАТИТА

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, г. Рязань

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) – одно из самых частых заболеваний слизистой оболочки полости рта, характеризующееся рецидивирующими высыпаниями афт и длительным течением с периодическими манифестациями. Обострение рецидивирующего стоматита может быть вызвано состоянием организма, сезонностью аллергических реакций, изменением гормонального фона и другими причинами. Нередко провокатором болезни могут стать заболевания желудочно-кишечного тракта, глистные инвазии, тяжелые формы ангины или гриппа. Морфологические элементы ХРАС – афты локализуются в любом месте слизистой оболочки, однако излюбленными местами являются слизистая оболочка в области губ, щек, боковой поверхности языка, переходные складки. Элементы поражения обычно округлой формы и покрыты грязно-белым фибриновым налетом.

Лечение ХРАС, как и любого заболевания, этиология и патогенез которого окончательно не выяснены, представляет собой трудную задачу. Проводят общую и местную терапию, которую подбирают индивидуально для каждого пациента. Общее лечение предусматривает соблюдение строгой диеты, исключающей возможные аллергены, острую, пряную и соленую пищу; использование средств неспецифической десенсибилизации – гистаглобина, пирогенала, продигозина и лизоцима; витаминотерапию – применение аскорбиновой кислоты, пиридоксина, рибофлавина, фолиевой кислоты и никотинамида. При глубоких язвах показано применение преднизолона по основной или альтернативной схеме. Местное лечение направлено на устранение болевых ощущений, повышение местного иммунитета, борьбу с инфекционной флорой и заживление повреждений слизистой оболочки. Важное значение при лечении и профилактике ХРАС имеет клинико-иммунологическое обследование с целью выявления сопутствующих патологий.

Ключевые слова: афтозный стоматит; гиперчувствительность; тканевой антиген; афта; обезболивающие препараты; средства неспецифической десенсибилизации.

Для цитирования: Российский стоматологический журнал. 2014; 18(6): 39–42.

Galizina O.A.

THE MAIN ASPECTS OF ONSET, CLINICAL SIGNS, TREATMENT AND PREVENTION OF CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS

I State Educational Institution of Higher Professional Education «acad. I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Federal Agency of Health and Social Development of the Russian Federation», 390026, Ryazan

Chronic recurrent aphthous stomatitis is one of the most frequent oral mucosal lesions which is characterized by the recurrent formation of aphthae and by the long clinical course with periodical presentation of signs. The exacerbation of recurrent stomatitis may be caused by the body state, by the seasonal character of allergic reactions, by changes of hormonal profile and by some other factors. It's not rare that this condition is triggered by gastrointestinal diseases, helminthic invasions, severe quinsy or flu. Morphological lesions of chronic recurrent aphthous stomatitis represent aphthae localized in any area of the mucous membrane, but the most frequent location is the mucous membrane around the lips, cheeks, the lateral side of the tongue and the mucobuccal fold. The lesions affecting the mucous membrane are usually round in shape and covered by grayish-white fibrinous membrane.

The treatment of chronic recurrent aphthous stomatitis, as the treatment of any lesion without clearly determined etiology and pathogenesis is not an easy task. General treatment and local treatment are chosen individually for each patient. General treatment includes a rigid diet excluding possible allergens, spicy and salty food; administration of non-specific desensitization medication: histaglobin, pirogenal, prodigiosine and lysozymes; vitamin therapy with the administration of ascorbic acid, pyridoxine, riboflavin, folic acid and nicotinamide. If the ulcers are deep, it is indicated to administer prednisolone in a basic or alternative way. The aim of local treatment is to manage the painful sensations, to strengthen the local immunity, to fight the infectious flora and to heal the affected mucous membrane. Clinical immunological tests aimed at finding associated pathologies are very important in treatment and prevention of chronic recurrent aphthous stomatitis.

Key words: aphthous stomatitis; hypersensitivity; tissue antigen; aphtha; pain medication; non-specific desensitization medication.

Citation: Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal. 2014; 18(6): 39–42. (in Russian)

Для корреспонденции: Гализина Ольга Александровна, e-mail: OlyaGalizina@yandex.ru

For correspondence: Galizina Olga Aleksandrovna, e-mail: OlyaGalizina@yandex.ru

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) является одной из актуальных проблем практической стоматологии, что подтверждает его высокая распространенность и недостаточная эффективность проводимого лечения [1]. ХРАС – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки, характеризующееся появлением афт, протекающее с периодическими ремиссиями и частыми обострениями. У больных, как правило, обнаруживают нарушения иммунологического статуса местного и общего характера, коррелирующие с тяжестью клинического течения [2]. По данным А.И. Рыбакова и Г.В. Банченко (1978), на долю ХРАС приходится 5% от всех заболеваний слизистой оболочки полости рта. Возраст большинства больных составляет 20–40 лет, причем до половой зрелости одинаково часто болеют лица обоего пола, но среди взрослых пациентов преобладают женщины (данные Pindbord). Изучение течения ХРАС в детском возрасте имеет особое значение в аспекте выявления общесоматической патологии, своевременное лечение которой может предупредить снижение иммунной защиты организма и развитие гиперчувствительности к бактериальным и тканевым антигенам. Впервые заболевание подробно описал Трусович (1894). Сторонники первых теорий возникновения афтозного стоматита связывали его появление с некоторыми изменениями трофоневротического характера. Еще в 1894 г. Якоби описал заболевание под названием “stomatitis neurotica chronica”. Начиная с 1937 г., после того, как Альварес установил у нескольких больных афтозным стоматитом высокую чувствительность к определенным пищевым продуктам, широко начал обсуждаться вопрос об аллергическом генезе данного стоматита. В 1966 г. Грайковски при помощи кожных тестов обнаружил, что у некоторых больных рецидивирующим афтозным стоматитом (РАС) наблюдается повышенная чувствительность к различным бактериям. После него Лукашова определила у больных моно- и поливалентную аллергию к протее, стрептококкам, стафилококкам и кишечной палочке, поэтому ряд специалистов объясняли патогенез заболевания наличием бактериальной аллергии. Машкиллейсон выявил рецидивы афтозного стоматита на фоне дефицита Т-лимфоцитов периферической крови. При этом оказалось, что левамизол у некоторых больных не стимулирует розеткообразующую функцию Т-лимфоцитов *in vitro* [3].

Некоторые авторы указывают на роль аутоиммунных процессов в патогенезе РАС после проведения иммунофлюоресцентной микроскопии (Levinski, Lahner, 1978; Van Hale и др., 1981 и др.). В исследовании слизистой оболочки при РАС почти у половины больных было обнаружено свечение вдоль зоны базальной мембраны, а у 1/3 – в области сосудистой стенки. Свечение было обусловлено третьей фракцией компонента и отложением фибрина, а иногда IgG и IgM. Эти данные позволяют считать, что определенную роль в тканевых повреждениях при рецидивирующем афтозном стоматите играет выявление циркулирующих иммунных комплексов (Williams, Lahner, 1977; Donatsky, Dabelsteen, 1977; Ulman, Gollin, 1978; и др.).

Образование афт может часто сопровождать желудочно-кишечную патологию, так как в патогенезе стоматита 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. Представляют интерес исследования Куликовой (1977), которые подтвердили некоторую роль рефлекторных реакций в патогенезе заболевания, связанных с патологией печени [4].

Кроме того, большую роль в появлении заболевания отводят наследственным факторам. Так, описано множество семейных случаев болезни. Согласно Шику (1972), процент семейных случаев стоматита достигал 80, а по данным Банченко – лишь 12 [5].

Sallay и соавт. (1973) считают причиной заболевания аде-

новирус, Barile и соавт. (1963) – L-формы стафилококков, Scott (1935), Dietz (1950), Mathis (1956), Антонова (1970) являются сторонниками вирусной природы болезни [6].

Какую-либо закономерность в периодичности рецидивов найти трудно, поскольку на протяжении многих лет обострение ХРАС может возникать бессимптомно и непредсказуемо. Продолжительность обострения зависит от общего состояния организма, и заживление одной афты может длиться до 10 дней. Если они появляются не одновременно, рецидив продлевается до момента заживления последнего высыпания. При этом выделяют 2 клинические формы ХРАС – ХРАС и рецидивирующие глубокие рубцующиеся афты, или *periaadenitis necrotica recurrens Sutton, ulcus neuroticum mucosae* и др., причем эти формы могут сочетаться у одного больного (Машкиллейсон, 1965). Следует учесть, что афты на слизистой оболочке рта могут возникать как симптомы других общих заболеваний. Так, они нередко сопутствуют болезни Крона, язвенному колиту, синдрому Рейтера, заболеваниям крови, являются ведущим клиническим симптомом циклической нейтропении, возникая на высоте заболевания [1].

Клинически ХРАС характеризуется следующими симптомами: в самом начале заболевания слизистая оболочка ротовой полости отекает, бледнеет, возможно образование ярко выраженных красных пятен, а также гиперемия отдельных участков. При этом на слизистой оболочке выявляется ограниченный воспалительный процесс, в результате которого образуется овальная или круглая афта, размером достигающая нескольких миллиметров в диаметре [7]. Сверху воспаление покрыто сероватым налетом, трудно отделяемым от афты. Чаще всего воспалительный процесс протекает на поверхности слизистой оболочки, но может проникать и вглубь, вызывая некроз тканей. 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 и одновременно высыпание афт на слизистой оболочке половых органов [8].

Иногда афта начинается не с гиперемии, 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 локализуются 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, и их, как указывает Mothis (1963), трудно отличить от твердого шанкра [9].

При гистологическом исследовании афты обычно выявляют глубокое фибринозно-некротическое воспаление слизистой оболочки. 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 эрозивированием слизистой оболочки. Дефект эпителия заполняется фибрином, который прочно спаивается с подлежащими тканями [10].

Лечение ХРАС направлено на продление ремиссий и предупреждение рецидивов, а также предусматривает медикаментозное воздействие на собственно афты [11].

Терапия этого заболевания представляет собой трудную задачу, поскольку его этиология и патогенез окончательно не выяснены. 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, фокальной инфекции, аллергии, Т-клеточного дефицита. Особое внимание должно быть уделено выявлению дентальной патологии и ее лечению. Таким

образом, залогом успешного лечения больного ХРАС является углубленное обследование и проведение на этой основе комплексной направленной патогенетической терапии [12].

В случае установления источника аллергии, повлекшего развитие ХРАС, необходима обязательная изоляция пациента от аллергена. Помимо этого назначается иммунокорректирующая и иммуномодулирующая терапия, витаминотерапия. В периоды обострения пациенты должны придерживаться диеты, заключающейся в исключении из рациона раздражающей, грубой и горячей пищи [13].

Для местного лечения афт используют антисептики, ингибиторы протеолиза, некролитические, обезболивающие средства, кератопластические и противовоспалительные препараты [14].

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. Лечение бактериальными аллергенами противопоказано при злокачественных новообразованиях, во второй половине беременности, при декомпенсированных заболеваниях почек, печени, легких, сердца, а также туберкулезе легких, психических расстройствах, активном ревматическом процессе [8].

Эффективным неспецифическим десенсибилизатором и детоксицирующим препаратом является тиосульфат натрия. Препарат назначают внутривенно по 10 мл 3% раствора ежедневно или внутрь в виде 10% водного раствора по 1,5–3 г на прием [15].

К средствам неспецифической десенсибилизации относят гистаглобин, который представляет собой комплекс гистамина и гамма-глобулина, способствующего повышению гистаминопептической активности сыворотки крови. Препарат следует вводить по 2 мл подкожно 1 раз в 3 дня, на курс 10 инъекций. Повторные курсы рекомендуют проводить через 1 мес. Отсутствие побочных реакций в процессе лечения позволяет широко рекомендовать данный препарат к применению в амбулаторной практике. Противопоказаниями является беременность, менструации, лихорадочные состояния [16].

Для повышения неспецифической реактивности в комплексе с другими препаратами рекомендовано применение пирогенала, продигозана и лизоцима. Пирогенал вводят внутримышечно 1 раз в 2–3 дня. Начальная доза составляет 25 минимальных пирогенных доз (МПД), в последующем каждый раз дозу повышают на 15 МПД, курс составляет 15 инъекций. Продигозан взрослым вводят внутримышечно начиная с 15 мкг, 1 раз в 5 дней. В последующем дозу увеличивают в зависимости от реакции организма. Если после инъекций температура тела не превышает 37,5°C, дозу увеличивают до 25 мкг, далее до 40 мкг, затем до 100 мкг. Противопоказаниями являются недостаточность сердечно-сосудистой системы, нарушения коронарного кровообращения, поражения центральной нервной системы. При парентеральном введении продигозана, являющегося липополисахаридным комплексом, установлено повышение титра антител к вирусу простого герпеса и концентрации интерферонов крови, увеличение числа лейкоцитов периферической крови, повышение их фагоцитарной активности. Даже после однократного введения продигозана эти показатели сохраняются в течение 4–7 дней [6].

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 [17].

Для иммунокоррекции применяют тимоген внутримышечно (курс – 10 дней) или левамизол (2 раза в день по 150 мг в течение 1 мес). В некоторых случаях хороший эффект дает применение седативных препаратов – экстракта корня валерианы, пиона, пустырника; сульфата магния в виде внутримышечных инъекций [14].

При глубоких рубцующихся язвах, сопровождающихся сильными болями, целесообразно применять преднизолон по 15–20 мг в день в течение 2 нед. Преднизолон по 10–20 мг через день (альтернативная схема) показан больным РАС при отсутствии терапевтического эффекта других методов лечения и тяжелом течении заболевания [12].

Учитывая наличие аллергического компонента в патогенезе заболевания, рекомендуют комплексное лечение, заключающееся в применении ингибиторов протеолиза. Для местной терапии показаны аппликации следующих смесей (по 15–20 мин через 4 ч): 1) 5000 ЕД трасилола, 300–500 ЕД гепарина, 2,5 мг гидрокортизона в 1 мл 1% раствора новокаина; 2) 2000 ЕД контрикала, растворенного в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида, 500 ЕД гепарина, 2,5 мг гидрокортизона в 1 мл 1% раствора новокаина. Предварительно выполняют антисептическую обработку и удаляют некротические ткани [1].

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, ДНКазой, рибонуклеазой на 10–15 мин 1 раз в день. 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.) [7, 8].

Для усиления эпителизации рекомендуется применять аэрозоль триметазол, мазь с прополисом, мазь, содержащую сок каланхоэ, каратолин, 0,3% раствор усината натрия в пихтовом масле. Смазывания и орошения проводят 3–4 раза в день после еды, предварительно обрабатывая полость рта физиологическим раствором натрия хлорида или теплой водой. 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 [17].

Несмотря на то что определить причины появления ХРАС невозможно, есть способы предупреждения рецидивов при соблюдении некоторых условий. Пациентам, страдающим рецидивирующим стоматитом, необходимо придерживаться строгой диеты, 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].

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукиных Л.М. *Заболевания слизистой оболочки полости рта*. Н. Новгород: Издательство НГМА; 2000.
2. Рабинович И.М., Банченко Г.В. Рецидивирующий афтозный стоматит. Клиника, диагностика и лечение. *Клиническая стоматология*. 1998; 3: 26–8.
3. Недосеко В.Б., Анисимова И.В. Алгоритм обследования больного с заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Институт стоматологии*. 2003; 2(19): 13–5.
4. 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.
5. Regolati B. Erfolge der zahnmedizinischen Prophylaxe in der Schweiz. *S. Prav. Med.* 2007; 20(6): 279–83.
 6. Ершов Ф.И. *Антивирусные препараты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
 7. Николаева И.Н., Зорян Е.В., Зорян А.В. Основные направления лекарственной терапии заболеваний слизистой оболочки рта. *Труды VII Съезда Стоматологической ассоциации России*. М.; 2002: 258–61.
 8. Сринивасан П.К., Харасты В.И., Замбан Дж. Дж. Влияние гигиены полости рта на бактерии, колонизирующие мягкие ткани полости рта. *Стоматология*. 2013; 15(3): 46–8.
 9. Edgar W.M., Mullane D.M. *Saliva and Oral Health*. London; 1996.
 10. White S.C., Mallya S.M. Update on the biological effects of ionizing radiation, relative dose factors and radiation hygiene. *Aust. Dent. J.* 2012; 57(1): 2–8.
 11. Фомичев И.В., Флейшер Г.М. Иммунологические аспекты применения препарата «Имудон» в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта. *Стоматология*. 2014; 217(1): 45–51.
 12. Дмитриева Л.А., Георгиева О.А., Золотова З.Э. Опыт использования «Микомакса» в комплексном лечении заболеваний слизистой оболочки полости рта, сопровождающиеся жжением. *Стоматология сегодня*. 2003; 2(24): 20–1.
 13. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Банченко Г.В. *Коррекция дисбиотических изменений при заболеваниях слизистой оболочки рта*. М.; 2004.
 14. Friendlander A.H., Weinrab J., Friendlander I.A. Metabolic syndrome: Pathogenesis, medical care and dental implications. *J. Am. Dent. Assoc.* 2007; 38(1): 179–85.
 15. Grossi S.G., Genko R.J. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann. Periodont.* 1998; 3: 51–61.
 16. Кузьмина Э.М., Цветкова Л.А. Клиническая эффективность «Холисал» геля при заболеваниях слизистой оболочки рта. В кн.: *X Юбилейный российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. М.; 2003.
 17. Рабинович И.М., Герчиков Л.Н., Банченко Г.В. Пиралвекс в патологии слизистой оболочки полости рта. *Стоматология для всех*. 2000; 1: 34–6.
 3. Nedoseko V.B., Anisimova I.V. An algorithm for the examination of patients with diseases of the oral mucosa. *Institut stomatologii*. 2003; 2(19): 13–5. (in Russian)
 4. Nedoseko V.B., Anisimova I.B. Diseases of the oral mucosa, accompanied by a change in the oral cavity habitat. Diagnostics. The use of new treatment technologies. *Institut stomatologii*. 2002; 4(17): 40–7. (in Russian)
 5. Regolati B. Erfolge der zahnmedizinischen Prophylaxe in der Schweiz. *S. Prav. Med.* 2007; 20(6): 279–83.
 6. Ershov F.I. *Antiviral Drugs. [Antivirusnye preparaty]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
 7. Nikolaeva I.N., Zoryan E.V., Zoryan A.V. The main directions of drug therapy of diseases of the oral mucosa. In: *Proceedings of the 7th Congress of the Russian Dental Association. [Trudy VII Svezda Stomatologicheskoy assotsiatsii Rossii]*. Moscow; 2002: 258–61. (in Russian)
 8. Srinivasan P.K., Kharasti V.I., Zambani Dzh. Dzh. The influence of oral hygiene on the bacteria colonizing the oral soft tissues. *Stomatologiya*. 2013; 15(3): 46–8. (in Russian)
 9. Edgar W.M., Mullane D.M. *Saliva and Oral Health*. London; 1996.
 10. White S.C., Mallya S.M. Update on the biological effects of ionizing radiation, relative dose factors and radiation hygiene. *Aust. Dent. J.* 2012; 57(1): 2–8.
 11. Fomichyev I.V., Fleisher G.M. Immunological aspects of the usage of «Imudon» in the complex therapy of inflammatory periodontal diseases. *Stomatologiya*. 2014; 217(1): 45–51. (in Russian)
 12. Dmitrieva L.A., Georgieva O.A., Zolotova Z.E. Experience of using «Mycomax» in the complex treatment of diseases of the oral mucosa, accompanied by a burning sensation. *Stomatologiya segodnya*. 2003; 2(24): 20–1. (in Russian)
 13. Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Banchenko G.V. *Correction of Dysbiotic Changes in Diseases of the Oral Mucosa. [Korreksiya disbioticheskikh izmeneniy pri zabolevaniyakh slizistoy obolochki]*. Moscow; 2004. (in Russian)
 14. Friendlander A.H., Weinrab J., Friendlander I.A. Metabolic syndrome: Pathogenesis, medical care and dental implications. *J. Am. Dent. Assoc.* 2007; 38(1): 179–85.
 15. Grossi S.G., Genko R.J. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann. Periodont.* 1998; 3: 51–61.
 16. Kuz'mina E.M., Tsvetkova L.A. Clinical efficacy of «Holisal» gel in diseases of the oral mucosa. In: *10th Anniversary Russian National Congress «Man and Medicine». [X Yubileynyy rossiyskiy natsional'nyy kongress «Chelovek i lekarstvo»]*. Moscow; 2003: . . . (in Russian)
 17. Rabinovich I.M., Gerchikov L.N., Banchenko G.V. Pyralvex in the pathology of the oral mucosa. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2000; 1: 34–6. (in Russian)

Поступила 15.08.14

REFERENCES

1. Lukinykh L.M. *Diseases of the Oral Mucosa. [Zabolevaniya slizistoy obolochki polosti рта]*. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2000. (in Russian)
2. Rabinovich I.M., Banchenko G.V. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical features, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya stomatologiya*. 1998; 3: 26–8. (in Russian)

Received 15.08.14