

**А. Райнов, д.м.**  
 главен асистент,  
 Отделение по ушни,  
 носни и гърлени болести,  
 Катедра по хирургични  
 болести, Университетска  
 болница „Лозенец“ -  
 София

# Рецидивиращ афтозен стоматит в детска възраст

Рецидивиращият афтозен стоматит (recurrent aphthous stomatitis, RAS) е форма на хронично възпаление на лигавицата на устната кухина, което се характеризира с периодична поява на болезнени улцерации. Честота на рецидивиращите епизоди варира, като заболяването се проявява клинически на всеки 1-2 седмици, в продължение на минимум 1 календарна година<sup>[1]</sup>. RAS обикновено започва в детска възраст или след пубертета, като пикът на заболяването е във възрастовия диапазон от 10 до 19 години<sup>[2]</sup>, като с напредване на възрастта постепенно се разрежда, а тежестта на заболяването намалява<sup>[3]</sup>. Честотата на заболяването в детска възраст в световен мащаб варира в различни граници, като може да достигне до 39 %<sup>[4]</sup>. Наличието на подчертана фамилна предразположеност се потвърждава от проведените епидемиологични проучвания, които установяват че при родители с клиника на рецидивиращ афтозен стоматит вероятността за поява на заболяването при техните деца достига до 90%<sup>[5]</sup>. Независимо че не е установена изразена расова предрекция, тази патология е значително по-често описвана при представителите на кавказката (европейска) раса, докато при монголоидната раса определената честота на RAS възлиза едва на 0.5% на базата на едно единствено проучване сред азиатската популация<sup>[6]</sup>. Рецидивиращият афтозен стоматит се наблюдава в почти еднакво съотношение при мъже и жени, като е установено незначително преваляване на процентото засягане на представителите на женски пол (57%.2)<sup>[7]</sup>. По всяка вероятност този феномен е свързан с потенциалното въздействие на половите хормони върху хода на заболяването, имайки предвид че честотата на клиничната изява на афтозните улцерации в устната кухина при жени се засилва по време на овулация и преди менструален цикъл, докато по време на бременност намалява<sup>[8]</sup>. Най-често рецидивиращият афтозен стоматит протича като самостоятелно заболяване, несвързано със системна (автоимунна) патология като: пемфигус вулгарис (pemphigus vulgaris, PV) или добъркачествен лигавичен пемфигид (benign mucous membrane pemphigoid, BMMP)<sup>[9]</sup>. През 1987 г. за първи път е описана особена форма на афтозен стоматит в детска възраст, комбинираща наличието на афтозни улцерации в устната кухина с рецидивиращо повишаване на телесната температура, фарингит и шиен лимфаденит, обособена като самостоятелен симптомокомплекс, наречен PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis)<sup>[10]</sup>. Описани са единични случаи на RAS, асоциирани със системни заболявания като остра фебрилна неутрофилна дерматоза (Sweet's syndrome)<sup>[11]</sup>, която се среща изключително рядко в детска възраст<sup>[12]</sup>.

## ЕТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Понастоящем, независимо от големия брой формулрани работни хипотези за развитието на рецидивиращия афтозен стоматит, все още не съществува единна концепция за етиологията на заболяването в детска възраст. Сравнително често се среща наличието на фамилна

обремененост, което предполага участието на различни генетични фактори (принадлежност към системата на human leukocyte antigen - HLA A2, A11, B12, B51 и DR2) в генезата на заболяването<sup>[13]</sup>. Като други вероятни етиологични фактори са разглежани различни дефицитни състояния – недостиг на фолиева киселина, желязо, цинк, витамини - B1, B2,



V6 и V12<sup>[14]</sup>. Благоприятното повлияване на хода на заболяването при изключване от хранителния режим на определени продукти (орех лешник, шоколад, домати и др.) предполага наличието на своеобразна форма на хранителна алергия, която би могла да изпълнява роля на предразполагащ фактор за развитието на RAS7. Глутеновата ентеропатия (ГЕ, цьолиакия) се среща като при деца, така и при възрастни, като пикът на заболяването при педиатричната популация е в кърмаческа и ранна детска възраст при започване на захранването с глутен. Освен с типичния малабсорбиционен синдром, ГЕ се манифестира клинически и с разнообразна екстраинтестинална симптоматика (изоставане във физическото развитие, артропатии, невропатии, атаксия, хер-

петиформния дерматит на Duhring и др.), сред която се наблюдава често и рецидивиращият афтозен стоматит<sup>[15]</sup>. През последните няколко години беше дефинирана нова форма на ГЕ, т.нар. не-цьолиакиева ентеропатия (non-celiac gluten sensitivity, NCGS), при която употребата на пшеница и в по-малка степен на други зърнени храни (ечемик, ръж, спелта и др.) могат да предизвикат клиника, подобна на ГЕ, протичаща с интестинални и екстраинтестинални симптоми, които не покриват диагностичните критерии за цьолиакия<sup>[16]</sup>. NCGS се среща по-рядко в детска възраст, като има подчертана полова предилекция към женски пол в съотношение приблизително 5:1, като честотата на RAS достига до 31% от екстраинтестиналните изяви на заболяването<sup>[17]</sup>. PFAPA

синдромът засяга най-често деца <5-годишна възраст и обикновено напълно изчезва до навлизане в пубертета, като в редки случаи е описан и при възрастни пациенти<sup>[18]</sup>. PFAPA синдромът спада към групата на автовъзпалителните заболявания, които се характеризират с рецидивиращи мултисистемни възпалителни епизоди в резултат на първична дисфункция на имунната система, несвързана с наличие на автореактивни лимфоцити или външни инфекциозни стимули<sup>[19]</sup>. Заболяването има подчертана фамилност, като най-често се унаследява като автосомно-доминантно заболяване с непълна пенетранност и голяма генетична хетерогенност или като олигогенно/комплексно унаследяване<sup>[20]</sup>. PFAPA синдромът се наблюдава по-често при момчета



(до 63%)<sup>[21]</sup>. Независимо че като потенциални етиологични фактори за развитието на RAS са проучвани различни микроорганизми – бактерии (*Streptococcus mitis*, *Helicobacter pylori*) и вируси (Human Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), до този момент няма убедителни данни за вероятна инфекциозна причина за развитие на улцеративни лезии в лигавицата на устната кухина<sup>[22]</sup>.

В патогенезата на заболяването взимат участие както клетъчно-медирирани имунологични фактори, така и антияло-зависима цитотоксичност. Първичното заболяване по всяка вероятност е свързано с клетъчно-медирирана имунна реакция, като в серума на пациентите се откриват повишени нива на цитотоксични (CD8+) лимфоцити и понижени нива на хелперната (CD4+) популация<sup>[23]</sup>. Под действие на антигенна стимулация оралните лигавични кератиноцити продуцират про-възпалителни цитокини – тумор некротичен фактор алфа (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) и интерлевкини (IL-2, IL-4 и IL-5), което води до експресиране на молекули на основния комплекс на тъканната съвместимост от клас I (molecules of the major histocompatibility complex, MHC I), които се превръщат в мишена за цитотоксичните лимфоцити<sup>[24]</sup>. При някои афтозни лезии се наблюдава мастоцитна активация и дегранулация. Описаните имунни отклонения се допълват от повичена експресия на адхезионни молекули (ендотелни и керати-

ноцитни), както и e-selectin в афтозните лезии, което спомага за привличането на възпалителни клетки на мястото на тъканна увреда<sup>[25]</sup>. При пациентите с RAS се установяват също повишени нива на серумните Ig E, което по всяка вероятност е свързано с вероятната роля на антияло-зависимата имунопатогенеза<sup>[26]</sup>.

### КЛИНИКА

Появата на улцерациите нерядко се предшества от продромални оплаквания, свързани с парене и щипане в устната кухина, обикновено 1-2 дни преди появата на афтозните лезии. При кърмачета и малки деца, суспектни за RAS, поради съпътстващата болка, се наблюдават отказ от храна и течности с последващо редуциране на телесното тегло и намаляване на количеството отделена урина. За RAS не са характерни: повишена температура, кашлица, повръщане, увеличени лимфни възли, обрив и/или разстройство. Наличието на подобна съпътстваща симптоматика би трябвало да насочи вниманието на клиницистите към друга основна патология.

Афтите на устната кухина варират по брой, продължителност на симптоматиката и честота на рецидивизиране, излекуват се спонтанно и проявяват способност за рецидивизиране. В зависимост от особеностите в клиничното протичане на заболяването са описани 3 основни вида улцеративни лезии на оралната мукоза<sup>[27]</sup>. Малките афтозни улцерации (Mikulicz's aphthae,



MiRAS), представляват почти 80% от всички случаи на RAS, като се характеризират с единични или няколко афти с овоидна или кръгла форма с диаметър <1 cm, заобиколени от тънко еритематозно хало. Обикновено лезиите се наблюдават в участъците на оралната мукоза, покрита от некератинизиращ и неплътен прикрепен могослоен плосък епител (букална и лабиална лигавица, вентрална повърхност и върха на езика, меко небце). Времето за заздравяване на MiRAS е около 10-14 дни. Улцеративните лезии не са дълбоки, покрити са с белезникав фибринов налеп, не преминават lamina propria, като увредената лигавица се възстановява без образуване на цикатрикс. Големите афтозни улцерации (Sutton's aphthae, MaRAS) възлизат на 10-15%, обикновено са единични или няколко на брой (но не повече от 6 на отделен епизод), със значително по-голяма дълбочина, в сравнение с MiRAS, с кръгла или овоидна форма и диаметър >1 cm, заобиколени от надигнато (задебелено) хало. Обикновено лезиите се наблюдават в участъците на оралната мукоза покрита както с некератинизиращ и слабо прикрепен (гърба на езика и вентралната повърхност), така и с кератинизиращ, добре прикрепен, могослоен плосък епител (гингива, твърдо небце, долна челюст) – като по правило MaRAS се срещат по-често в задните отдели на устната кухина. Времето за заздравяване е >14 дни (2-8 седмици), улцеративните лезии са по-дълбоки, в срединната зона се наблюдават некротични промени с оформено язвено нише, което преминава lamina propria, а засегнатата лигавица най-често се възстановява с образуване на цикатрикс. Херпетиформените афтозни улцерации възлизат на 5-10% от всички случаи на RAS, като тяхната поява не е свързана с херпес-вирусна генеза и не се наблюдават везикулозни обривни единици. Афтозните лезии са силно болезнени, множествени (от 10 до 100 на брой), малки (с големина около 1-3 mm), групирани под формата на гроздове, които на места могат да конfluират и да образуват по-големи улцерации на оралната мукоза с неправилна

форма. Обикновено лезиите могат да се наблюдават във всички участъци на оралната мукоза, покрита както с некератинизиращ, така и с кератинизиращ могослоен плосък епител – най-често по вентралната повърхност на езика, а в по-редки случаи – и по доразлната повърхност, лигавицата на долната челюст, твърдото небце и др. Времето за заздравяване е около 10-14 дни, като рядко може да се образуват ръбцови изменения в хода на възстановяването на лигавицата.

PFAPA синдромът се характеризира клинически с внезапна поява на периоди с висока телесна температура (>39°C) с продължителност 3 до 7 дни, последвани от спонтанно настъпващи афебрилни интервали от 3 до 7 седмици, комбинирани поне с един от следните симптоми – афтозен стоматит, фарингит и шийна лимфаденопатия<sup>[28]</sup>. В междупристъпните периоди децата са напълно безсимптомни и не се наблюдава забавяне в тяхното физическо и психическо развитие.

### **ДИАГНОСТИЧНИ И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ СЪОБРАЖЕНИЯ**

Поставянето на диагнозата рецидивиращ афтозен стоматит се извършва основно на базата на особеностите на клиничното протичане на заболяването, като в голяма степен зависи от правилното снемане на анамнезата. За RAS не съществуват специфични диагностични тестове. От лабораторните показатели не се установяват значими отклонения - липсва ускрена утайка, не се регистрират повишени стойности на лимфоцити и левкоцити, а C-reactive protein обикновено е в норма. Наличието на неутропения е суспектно за синдрома на Sweet, докато наличието на левкоцитоза насочва към PFAPA синдром. Наличието на малабсорбция налага изключването на цюлиакия, а определянето на серумните нива на желязо, витамини от групата B и фолиева киселина могат да бъдат индикаторни за съпътстващите дефицитни състояния. При малки деца с белези на дехидратация и повишен катаболизъм може да се открият кетотела в урината. Препоръ-

чително е провеждането на изследване за изключване на хипогликемия и метаболитна ацидоза. Провеждането на биопсично изследване се налага когато е необходимо изключване в диференциално-диагностичен план на различни заболявания като: болестта на Behçet, пемфигус, пемфигоид, лихен планус, карцином и др. В проби от биопсичния материал може да се провери за наличие на висусен цитопатиен ефект, характерен за херпесните вируси, с цел тяхното отдиференциране от хепретиформените улцеративни лезии.

Болестта на Behçet (Behçet's syndrome, BS) се среща значително по-често при представителите на азиатската раса, като засяга предимно мъже, а сред представителите на европейската раса се засягат по-често пациенти от женски пол. BS може да се развие във всяка възраст, но с най-голяма честота се наблюдава във възрастовия диапазон около 2-3 декада. Заболяването е мултисистемно, като освен афтозните лезии в устната кухина, които рецидивират най-малко 3 пъти в рамките на една календарна година се срещат и екстраорални засягания – гениталии (рецидивиращи улцерации най-често в зоната на скротум или големите срамни устни), око (нарушено зрение, заден увеит, ретинален васкулит), кожа (еритема нодозум – червени, леко надигнати и болезнени възелчета по предната част на подбедриците и горната част на трупа, патергия), стави (артропатии на големите стави), нервна система (менингоенцефалит), съдове (тромбофлебит), и др. Установява се принадлежност към HLA-B5101, а в подкрепа на вероятната аутоимунна генеза на заболяването могат да бъдат регистрирани повишени серумни нива на антитела към кардиолипин, неутрофилни цитоплазмени структури и др.

### **ЛЕЧЕНИЕ**

**Лечението при рецидивиращия афтозен стоматит е симптоматично.** Целта на лечението е да се облекчи болката, да се скъси клиничната изява и да се удължи продължителността на

асимптомните междупристъпни интервали. Най-често при лекостепенните форми на RAS настъпва спонтанно зарастване на улцеративните лезии в устната кухина, което се последва от дълги безсимптомни интервали и обикновено не налага провеждане на лечение. При децата е изключително важно адекватното повлияване на болковата симптоматика особено преди хранене и преди лягане. За повлияване на болката могат да бъдат използвани локални препарати с анестетик, най-често съдържащи лидокаинов хлорид. Тези препарати са неприложими при деца <4-годишна възраст. Със значително по-голяма ефективност и по-бърз аналгезиращ ефект в клиничната практика намират приложение системните противовъзпалителни средства (ибупрофен, парацетамол). За предотвратяване

на суперпониране на бактериална суперинфекция в зоните на улцеративните лезии се препоръчва редовното поддържане на устната хигиена и изплакване на устната кухина с вода за уста, съдържаща вещества с антибактериални свойства - ксилитол, флуорид или хлорхексидин (подходящ за деца >6-годишна възраст). За упоритите проблематични зони с изразена болкова симптоматика се препоръчва краткотрайно (5-7 дни) приложение на локални кортикостероидни препарати (дексаметазон, клобетазол пропионат), които са препоръчителни за по-големи деца ( $\geq 12$  години). В случаите когато се налага тяхната употреба при по-малки деца, лечението трябва да се извършва под стриктен лекарски контрол и преценка. Локалните кортикостероидни препарати скъсяват значително про-

дължителността на клиничната изява на заболяването, но не повлияват възможността за повторна поява<sup>[29]</sup>. За намаляване на честотата на рецидивите се препоръчва провеждането на кратка алтернираща пулс-терапия със системни кортикостероиди, която повлиява в голяма степен и тежестта на клиничната симптоматика. Като алтернатива на системната кортикостероидна терапия при тежките форми на рецидивиращ афтозен стоматит през последните няколко години намират приложение системната употреба на блокатори на левкотриените, които имат съизмерима ефективност и значително по-безопасен профил на приложение, в сравнение със системните кортикостероиди<sup>[30]</sup>. Блокаторите на левкотриените са разрешени за целогодишна употреба при деца >6-месечна възраст.

#### ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. The New England journal of medicine 2006; 355:165-172.
2. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence international 2000; 31:95-112.
3. Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis. Otolaryngologic clinics of North America 2011; 44:79-88, v.
4. Miller MF, Garfunkel AA, Ram CA, Ship, II. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1980; 49:409-412.
5. Ship, II. Epidemiologic aspects of recurrent aphthous ulcerations. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1972; 33:400-406.
6. Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysia and an epidemiological update. Journal of oral science 2000; 42:15-19.
7. Chavan M, Jain H, Diwan N, Khedkar S, Shete A, Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 2012; 41:577-583.
8. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy, and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: a review and critique. Obstetrics and gynecology 1992; 80:455-458.
9. Femiano F, Gombos F, Nunziata M, Esposito V, Scully C. Pemphigus mimicking aphthous stomatitis. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 2005; 34:508-510.
10. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. The Journal of pediatrics 1987; 110:43-46.
11. Notani K, Kobayashi S, Kondoh K, Shindoh M, Ferguson MM, Fukuda H. A case of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) with palatal ulceration. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 2000; 89:477-479.
12. Barr KL, F OC, Wesson S, Vincek V. Nonbullous neutrophilic dermatosis: Sweet's syndrome, neonatal lupus erythematosus, or both? Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association 2009; 19:212-215.
13. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1992; 74:455-458.
14. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: Part I. Superficial mucosal lesions. American family physician 2007; 75:501-507.
15. Rashid M, Zarkadas M, Anca A, Limeback H. Oral manifestations of celiac disease: a clinical guide for dentists. Journal 2011; 77:b39.
16. Nijeboer P, Bontkes HJ, Mulder CJ, Bouma G. Non-celiac gluten sensitivity. Is it in the gluten or the grain? Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD 2013; 22:435-440.
17. Volta U, Bardella MT, Calabro A, Troncone R, Corazza GR, Study Group for Non-Celiac Gluten S. An Italian prospective multicenter survey on patients suspected of having non-celiac gluten sensitivity. BMC medicine 2014; 12:85.
18. Cazzato M, Neri R, Possemato N, Puccini R, Bombardieri S. A case of adult periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome associated with endocapillary proliferative glomerulonephritis. Clinical rheumatology 2013; 32 Suppl 1:S33-36.
19. Touitou I, Kone-Paut I. Autoinflammatory diseases. Best practice & research Clinical rheumatology 2008; 22:811-829.
20. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gete A et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. Scientific reports 2015; 5:10200.
21. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avcin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. Mediators of inflammation 2015; 2015:293417.
22. Preeti L, Magesh K, Rajkumar K, Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. Journal of oral and maxillofacial pathology : JOMFP 2011; 15:252-256.
23. Bachtar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers: comparing major to minor types of ulcers. Asian Pacific journal of allergy and immunology / launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand 1998; 16:75-79.
24. Jurge S, Kuffer R, Scully C, Porter SR. Mucosal disease series. Number VI. Recurrent aphthous stomatitis. Oral diseases 2006; 12:1-21.
25. Healy CM, Thornhill MH. Induction of adhesion molecule expression on blood vessels and keratinocytes in recurrent oral ulceration. Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 1999; 28:5-11.
26. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. Journal of the American Dental Association 2003; 134:200-207.
27. Liang MW, Neoh CY. Oral aphthosis: management gaps and recent advances. Annals of the Academy of Medicine, Singapore 2012; 41:463-470.
28. Padeh S, Breznjak N, Zemer Det al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. The Journal of pediatrics 1999; 135:98-101.
29. Quijano D, Rodriguez M. [Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review]. Acta otorinolaringologica espanola 2008; 59:298-307.
30. Femiano F, Buonaiuto C, Gombos F, Lanza A, Cirillo N. Pilot study on recurrent aphthous stomatitis (RAS): a randomized placebo-controlled trial for the comparative therapeutic effects of systemic prednisone and systemic montelukast in subjects unresponsive to topical therapy. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 2010; 109:402-407.



Роля на съвременните образни методи за диагностика, стадиране и проследяване на пациенти с колоректален карцином  
стр. 80



Рецидивиращ афтозен стоматит в детска възраст  
стр. 18



Холангиоцелуларен карцином – епидемиология, диагностични и терапевтични предизвикателства  
стр. 84

# MEDICAL

СПЕЦИАЛИЗИРАНО ИЗДАНИЕ ЗА ЛЕКАРИ

БРОЙ 30 / 06.2016 БЕЗПЛАТНО ИЗДАНИЕ

MAGAZINE



**ОНКОЛОГИЯ**  
**НЕВРОЛОГИЯ**  
**ОФТАЛМОЛОГИЯ**

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ**