



Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника

Н.С. Робакидзе^{1,*}, О.Б. Щукина^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ Городской центр диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГКБ № 31, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Несмотря на сходство многих патогенетических звеньев поражений желудочно-кишечного тракта и полости рта, остаются нерешенными вопросы, связанные с этиологией и патогенезом стоматологических заболеваний, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника.

Цель обзора: анализ и систематизация литературных данных по проблеме поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника.

Основные положения. Тяжелое рецидивирующее течение воспалительных заболеваний кишечника и тесная взаимосвязь всех уровней пищеварительной трубки создают предпосылки для развития патологических процессов в полости рта. Несмотря на обширную симптоматику оральных проявлений воспалительных заболеваний кишечника, чаще других заболеваний рассматривается афтозный стоматит. Существуют различные мнения о вовлеченности слизистой оболочки рта в патологический процесс при воспалительных заболеваниях кишечника. Одни авторы рассматривают поражение рта с точки зрения особой локализации болезни Крона, другие видят в этом лишь внекишечные проявления заболевания, наравне с изменениями кожи, суставов и глаз.

Заключение. Представленный анализ публикаций подтверждает морфофункциональное единство различных отделов желудочно-кишечного тракта, которое определяет сложные механизмы развития сочетанных заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Крона, язвенный колит, рецидивирующий афтозный стоматит

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Робакидзе Н.С., Щукина О.Б. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21>

Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases

Natalia S. Robakidze^{1,*}, Oksana B. Shchukina^{2,3}

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

² Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint Petersburg, Russian Federation

³ City center of diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease, city clinical hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

Despite the similarity of many pathogenetic lesions of the gastrointestinal tract and the oral cavity, there remain unresolved issues related to the etiology and pathogenesis of dental diseases associated with inflammatory bowel diseases.

Aim. Analysis and systematization of literature data on the problem of combined diseases of the oral cavity and the gastrointestinal tract.

Key findings. Severe recurrent inflammatory bowel disease and the close relationship of all levels of the digestive tube create prerequisites for the development of pathological processes in the oral cavity. Despite the extensive symptoms of oral manifestations of inflammatory bowel disease, aphthous stomatitis is considered more often than other diseases. There are different opinions about the involvement of the oral mucosa in the pathological process in

inflammatory bowel disease. Some authors consider the defeat of the mouth in terms of the specific localization of Crohn's disease, others see in it only extraintestinal manifestations of the disease, along with changes in the skin, joints and eyes. Immunohistochemical studies allow you to answer individual questions of pathogenesis.

Conclusion. The presented analysis of publications confirms the morphofunctional unity of various parts of the digestive system, which determines the complex mechanisms of the development of combined diseases.

Keywords: Crohn's disease, ulcerative colitis, recurrent aphthous stomatitis.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Robakidze N.S., Shchukina O.B. Pathogenetic Aspects of Oral Cavity Lesions in Inflammatory Gastrointestinal Tract Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):15–21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21>

Ряд исследователей доказали анатомическую и функциональную связь различных отделов пищеварительного тракта в рамках единой структурно-функциональной системы, определяющей взаимовлияние на разных уровнях регуляции [1–3].

Многие авторы указывают на высокую частоту и разнообразную клиническую картину поражений полости рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4–7]. Вследствие болезней органов пищеварения изменяется функциональная активность слюнных желез, состав и свойства слюны, что приводит к нарушению динамического равновесия процессов де- и реминерализации, развитию и активному течению кариозного процесса. Установлено повышение содержания муцина, С-реактивного протеина, снижение активности лизоцима в ротовой жидкости, что свидетельствует о нарушении неспецифической резистентности иммунной системы при заболеваниях органов пищеварения.

В настоящее время отмечается неуклонный рост воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит [8, 9]. Эта категория заболеваний отличается иммуноопосредованным воспалением стенки кишки. Болезнь Крона (БК) является хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся трансмуральным сегментарным гранулематозным воспалением, поражающим различные отделы пищеварительного тракта. Язвенный колит (ЯК) — хроническое заболевание, характеризующееся непрерывным, различным по протяженности воспалением слизистой оболочки толстой кишки с обязательным вовлечением прямой кишки.

Проблема развития стоматологических заболеваний при ВЗК изучена мало [10–12]. Тяжелое рецидивирующее течение обоих типов ВЗК и тесная взаимосвязь различных уровней пищеварительной трубки создают предпосылки для развития поражений полости рта [3, 13–16].

Болезнь Крона считают системным хроническим заболеванием с вовлечением любой части пищеварительного тракта. Кишечные симптомы являются преобладающими, однако нередко возникают внекишечные проявления, в том числе и в полости рта [17]. Установлено, что частота стоматологических проявлений больше при воспалении проксималь-

ных отделов ЖКТ и перианальной области, чем при поражении дистальных отделов [18].

В опубликованных исследованиях систематизированы поражения челюстно-лицевой области при БК [19, 20]. Выделены поражения кожи, периоральная эритема, срединная фиссура губы, диффузная припухлость губ, гингивит, стоматит, полипоидные поражения, изъязвления в полости рта в виде афт, локальные зоны гиперплазии слизистой оболочки, напоминающие «бульжную мостовую», лимфаденопатия. Заболевания полости рта чаще наблюдаются у пациентов с длительным анамнезом БК, однако иногда они предшествуют абдоминальным симптомам [17].

Среди поражений полости рта чаще других рассматривается афтозный стоматит. Ассоциация активности ВЗК и афтозного стоматита полностью не ясна. Некоторые авторы связывают кровоточивость десен, сухость и афтозный стоматит с анемией и авитаминозом, развивающимися на фоне дефицита питательных веществ или действия лекарственных препаратов, таких как аminosалицилаты и иммуносупрессоры, однако на сегодняшний день подобные побочные эффекты этих препаратов минимизированы [21, 22].

Согласно современным концепциям, БК и ЯК считается многофакторными заболеваниями с генетической предрасположенностью, позволяющей реализоваться неизвестным повреждающим факторам [23, 24]. На роль последних претендуют аутоантигены, бактериальные антигены и их токсины. Нарушение микробиоты кишки рассматривается как одно из звеньев патогенеза ВЗК. Дисбиоз кишечника в совокупности с неадекватным иммунным ответом имеет решающее значение в способности оказывать локальное или системное повреждающее действие [25].

На протяжении многих лет повторялись попытки выявить общие и уникальные для этих заболеваний организмы бактериального, вирусного или грибкового происхождения, но большинство исследований оказались отвергнутыми в связи с отсутствием достоверных и воспроизводимых результатов. В последние годы внимание исследователей привлечено к нормальной кишечной микробиоте как к возможному триггеру хронического кишечного воспаления. Установлено, что иммунный ответ на кишечную микробиоту, так называемые

патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, является центральным в патогенезе ВЗК. Обще-признана концепция, согласно которой при ВЗК наблюдается потеря толерантности, а местная иммунная система запускает антимикробный воспалительный ответ, проявляющийся определенным фенотипом ВЗК на клиническом уровне [9].

Изучение микробиоты полости рта при патологии ЖКТ представляет определенный интерес [2]. Предполагают, что количественный и качественный состав микробиоты ротовой полости определяется реактивностью организма. Известно, что микроорганизмы пародонтальных карманов способны вызывать сенсибилизацию. Помимо безусловной роли патогенной микробиоты зубного налета в развитии воспаления пародонта рассматривается влияние системных факторов, приводящих к усугублению структурного поражения тканей. Общность нервной и гуморальной регуляции создает предпосылки для вовлечения пародонта в воспалительный процесс при заболевании органов ЖКТ.

В ряде наблюдений заболевания пародонта рассматриваются как проявления ВЗК в полости рта [26, 27]. Некоторые исследователи связывают развитие указанного патологического состояния с дефицитом железа и анемией, являющейся распространенным осложнением при БК [28], и рекомендуют проводить дополнительное обследование пациентов для исключения системного заболевания [29].

Бактериологические исследования свидетельствуют о большей обсемененности аэробными и факультативно-анаэробными микроорганизмами ротовой полости у больных БК и ЯК, чем у пациентов контрольной группы. При обострении ВЗК показатели превышают таковые в стадии ремиссии. Обнаружена связь между тяжестью течения воспалительных заболеваний пародонта и характером патологических изменений в толстой кишке при БК и ЯК. По мнению исследователей, развитие воспалительных заболеваний пародонта у таких больных связано не только с наличием в содержимом карманов пародонтопатогенных бактерий, но и с присутствием возбудителей оппортунистических инфекций [30].

Имеются единичные работы, посвященные роли диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе воспалительных заболеваний ЖКТ и пародонта [31]. Клетки диффузной нейроэндокринной системы находятся во всех органах ЖКТ и регулируют функции пищеварения, процессы трофики, регенерации и пролиферации. Известно, что с этой системой тесно связаны тучные клетки (ТК) полости рта. Интерес исследователей к изучению роли ТК в патогенезе воспалительных заболеваний полости рта определяется их участием в регуляции воспаления и регенерации тканей. На фоне поражений ЖКТ происходят изменения функциональной активности ТК и показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки рта (СОР),

что свидетельствует о единых механизмах развития воспалительно-дистрофических изменений полости рта и нижележащих отделов. Обнаружено, что степень кишечного дисбиоза при БК и ЯК у больных с пародонтитом зависит от числа апудоцитов толстой кишки, продуцирующих мелатонин. Доказана тесная связь дисбиотических изменений в кишке с нарушением ее нейрогуморальной регуляции, характером поражений толстой кишки и выраженностью воспалительно-дистрофических изменений в пародонте [32].

В настоящее время все чаще высказывается мнение, что при воспалительных и аллергических реакциях, при регенерации и новообразованиях, а также при других патологических процессах значительно меняется фенотип и функции ТК. Доказано, что генерализованный катаральный гингивит возникает и рецидивирует на фоне увеличения числа общей популяции ТК, сопровождается повышением пролиферативной активности при нормальных показателях апоптоза эпителиоцитов маргинальной десны [31].

Роль ТК изучается в связи с различными воспалительными заболеваниями, такими как красный плоский лишай, гингивит, пульпит, периодонтит и пародонтит, а также с такими заболеваниями, как ЯК и БК, доброкачественные и злокачественные новообразования ЖКТ [33, 34].

ТК рассматриваются в качестве инициатора фиброза. Исследование ТК при оральном субмукозном фиброзе показало увеличение их количества в зависимости от стадии заболевания [34]. Хроническое раздражение СОР алкалоидами бетеля, приводящее к непрерывной активации и дегрануляции ТК, сопровождается выбросом большого количества медиаторов в межклеточное пространство. Синтез и секреция медиаторов (триптазы, химазы и катепсина G, гистамина, серотонина, гидролазы, ФНО- α и ИЛ-16) инициирует воспалительный процесс, клинически проявляющийся жжением, стоматитом, глосситом. Предполагают, что гистамин инициирует выработку гиалуроновой кислоты фибробластами, приводя к изменениям соединительной ткани. ТК играют роль не только в инициации, но и в прогрессировании фиброза, ведущего к тризму. Учитывая влияние ТК на метаболизм коллагена при репаративном фиброзе СОР и доказанную склонность слизистой оболочки ЖКТ к фиброзу при БК, требует изучения оценка структурной организации соединительной ткани на разных уровнях пищеварительной системы [35, 36].

Гистологические изменения СОР при БК характеризуются скоплением лимфоцитов с моноцитами в периваскулярном инфильтрате либо наличием эпителиоидных фолликулов с гигантскими клетками Лангханса на уровне собственной пластинки и подслизистого слоя, что позволяет проводить аналогии с изменениями СОР при рецидивирующем афтозном стоматите (РАС), который

рассматривается в качестве внекишечного проявления БК [20].

Этиология и патогенез РАС остаются предметом многочисленных дискуссий [37–40]. Одной из современных теорий является иммунологическая концепция, связывающая возникновение РАС с развитием иммунного конфликта. Представляют интерес результаты исследований СОР, подтверждающие развитие аутоиммунного процесса при РАС. Иммуногистохимическое исследование с антителами к IgA, IgM и IgG, С3с1-фрагменту комплемента, ФНО- α , к лимфоцитам CD4, CD8 и CD16 в неизмененном эпителии и при РАС показало наличие IgA, IgM, IgG, Cid-фрагмента комплемента и CD16 в зоне гидропических изменений и некроза кератиноцитов СОР. Наличие иммуноглобулинов, фрагмента комплемента С3d и натуральных киллеров в одной зоне (шиповатом слое многослойного плоского эпителия), по мнению авторов, свидетельствует об иммунокомплексном и Т-клеточном механизме разрушения кератиноцитов и подтверждает теорию приоритета иммунотоксического процесса при РАС. Обнаружен иммунный дисбаланс в виде снижения соотношения CD4/CD8 при всех формах РАС и повышение содержания ИЛ-8 и ФНО- α при фибринозной и glandулярной формах [41].

Ряд исследований посвящены изучению иммунного статуса больных с сочетанными поражениями ЖКТ и полости рта. Предполагается существование «общих антигенов» в слизистой оболочке пищеварительной системы, запускающих аутоиммунные реакции, приводящие к повреждению тканей полости рта, в ответ на воспаление слизистой оболочки желудка и кишечника [42].

Высокую частоту стоматита объясняют иммунологической реакцией, связанной с уменьшением секреции IgA околоушной слюнной железой у больных БК. Одной из причин афтозного стоматита считают дефицит витаминов группы В, в частности В₁₂, сопровождающийся энтеропатией с дефицитом фолатов и IgA [43]. Как указывают S. Kouybasi и соавт. [40], дефицит веществ, повышающих содержание гемоглобина в крови (железо, фолиевая кислота, витамин В₁₂), встречается у пациентов со стоматитом в 2 раза чаще, чем в контрольной группе.

Исследователи указывают на схожесть поражений слизистой оболочки полости рта и кишки при БК, характеризующихся отеком, трещинами и линейными язвами. При микроскопическом исследовании наблюдается гиперплазия лимфатических фолликулов, встречаются эпителиоидно-подобные, неказеозные гранулемы [44].

Среди исследователей наблюдается расхождение мнений в отношении специфических проявлений ВЗК в полости рта. Vegetирующий гнойный стоматит (*Pyostomatitis vegetans*) в отдельных публикациях расценивается как специфический маркер ВЗК, в других — не более чем возмож-

ный признак любого хронического заболевания ЖКТ [45].

Для описания оральных поражений, сходных с проявлениями БК по клиническим и гистологическим характеристикам, используется термин «орофациальный гранулематоз» (ОФГ), характеризующийся утолщением отдельных частей лица: губ, щек, век и лба. С. Girlich и соавт. [6] определяют ОФГ как первичное проявление БК, редкий синдром с хронической припухлостью губ в сочетании с изъязвлением и гиперпластическим гингивитом. Авторы считают гранулематозное поражение полости рта следствием иммунодефицитного состояния, подчеркивая необходимость дополнительного обследования для исключения поражения кишки.

Группа американских ученых обнаружила повышение CD3⁺ и CD4⁺T-клеток и снижение содержания ИЛ-4 внутри гранулемы, высокое содержание CD4⁺T-клеток и ЦК (ИФ-g, ИЛ-10, хемокинов) на фоне снижения уровня CD68⁺-макрофагов вне гранулемы. Авторы указывают на Th1-тип иммунного ответа и считают ОФГ болезнью Крона полости рта, подтверждая свое мнение иммунологическими исследованиями других гранулематозных заболеваний [46].

По мнению других авторов, ОФГ и БК являются разными заболеваниями. В крупном исследовании А.Р. Zbag и соавт. [47] обнаружили доминирование Th1 CD4⁺ при БК и Th2 CD4⁺ в биоптатах при ОФГ. При обследовании пациентов с ОФГ в 54 % наблюдений выявлены различные кишечные нарушения, и только у 2 из 19 пациентов обнаружены эндоскопические признаки БК.

Противоречивость мнений исследователей при интерпретации полученных фактов объясняется нерешенными вопросами этиологии и патогенеза ВЗК. Длительное время одни исследователи рассматривали патологические процессы в полости рта с точки зрения особой формы БК, другие авторы видели в этом лишь внекишечные проявления, наравне с внекишечными изменениями других органов [13, 18, 22, 48]. Новые данные о развитии заболеваний позволили определить позицию исследователей во взглядах на оральные проявления БК. В 2016 году первый консенсус Европейской Организации по изучению болезни Крона и колита (ЕССО) относительно внекишечных проявлений при ВЗК предложил считать афтозный стоматит особой локализацией БК [49].

Проведенные нами исследования показали, что поражение слизистой оболочки рта при БК имеет ряд признаков, позволяющих считать рецидивирующий афтозный стоматит фенотипическим проявлением БК. В слизистой оболочке рта при БК в 94,4 % наблюдений выявлены очаговые лимфоцитарные инфильтраты, аналогичные воспалительным инфильтратам слизистой оболочки кишечника при данном заболевании. С помощью иммуногистохимических методов при БК доказана общая активация клеточного звена иммунной

системы с вовлечением в воспалительный процесс слизистой оболочки рта, в то время как при язвенном колите воспаление ограничено толстой кишкой [50].

В настоящее время нет четкого понимания, на каком этапе заболевания развивается поражение кишечника с характерной для БК симптоматикой, если первичные проявления наблюдаются в челюстно-лицевой области. Исследователи сообщают о случаях, когда БК не была диагностирована в течение нескольких лет после появления симптомов в полости рта. Н. Williams и соавт. [20] представили данные о 29 пациентах с предполагаемой БК полости рта, находившихся под наблюдением в течение 6 лет. Только у 14 (48 %) из них выявлены поражения БК нижележащих отделов ЖКТ. У 9 (31 %) больных оральные симптомы наблюдались в течение 4 лет до момента постановки диагноза БК. G. Harikishan и соавт. [10] считают, что БК полости рта может быть первым или даже единственным проявлением заболевания.

Имеются различные мнения в отношении зависимости стоматологических заболеваний от активности ВЗК. По одним данным, обострение стома-

тологических заболеваний связано с обострением ВЗК, по другим — не зависит от активности процесса в ЖКТ. Ряд авторов указывают на высокую частоту и умеренную выраженность воспаления СОР при высокой активности БК [12, 22].

Связь патологических процессов в полости рта с заболеваниями внутренних органов, нарушениями обменных процессов и изменениями иммунного статуса не вызывает сомнений. Многообразие стоматологических заболеваний, неясность этиологии и патогенеза отдельных заболеваний ЖКТ, значительное сходство клинических проявлений различных нозологических форм диктуют необходимость комплексного подхода к диагностике указанных патологических состояний для разработки научно обоснованной системы рекомендаций по профилактике и лечению. Изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей поражения СОР при ВЗК необходимо для расширения представлений о патогенезе сочетанных заболеваний, разработки новых подходов к дифференциальной диагностике и повышения эффективности лечения заболеваний полости рта.

Литература / References

1. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011;15(228):14–49. [Grigorieva G.A., Meshalkina N.Yu. On the problem of systemic manifestations of inflammatory bowel diseases. Farmateka. 2011;15(228): 14–49 (In Rus.)].
2. Маев И.В., Базикян Э.А., Царев В.Н., Лукина Г.И., Мухина Е.В. Микрофлора полости рта с различной рН смешанной слюны у больных с кислотозависимыми заболеваниями. Медицина критических состояний. 2008;3:31–4. [Maev I.V., Bazikyan E.A., Tsarev V.N., Lukina G.I., Mukhina E.V. Oral microflora with different pH of mixed saliva in patients with acid-related diseases. Critical Medicine. 2008;3:31–4 (In Rus.)].
3. Logan R.M. Links between oral and gastrointestinal health. Curr Opin Support Palliat Care. 2010;4(1):31–5.
4. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. J Clin Exp Dent. 2017;9(10):1242–8.
5. Larsen S., Bendtzen K., Nielsen O.H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. Ann Med. 2010; 42(2):97–114.
6. Girlich C., Bogenrieder T., Palitzsch K.D., Schölmerich J., Lock G. Orofacial granulomatosis as initial manifestation of Crohn's disease: a report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2002;14(8):873–6.
7. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C., Perillo L., Dell'Ermo A., Cirillo N. Pyostomatitisvegetans: a review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(3):E114–7.
8. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белюсова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. Колопроктология. 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L., Belousova E.A., Shifrin O.S., Abdulganieva D.I. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn's disease. Coloproctology. 2017;2(60):7–29. (In Rus.)].
9. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: Where are we? J Gastroenterol Hepatol. 2015;30 Suppl 1:12–8.
10. Harikishan G., Reddy N.R., Prasad H., Anitha S. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. J Pharm. Bioallied Sci. 2012;4 (Suppl 2):S431–4.
11. Lourenço S.V., Hussein T.P., Bologna S.B., Sipahi A.M., Nico M.M. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(2):204–7.
12. Fatahzadeh M., Schwartz R.A., Kapila R., Rochford C. Orofacial Crohn's disease: an oral enigma. Acta Dermatovenerol Croat. 2009;17(4):289–300.
13. Лебеденко И.Ю., Маев И.В., Муляр Е.А. Проявление неспецифического язвенного колита и болезни Крона в полости рта. Российский стоматологический журнал. 2002;6:42–5. [Lebedenko I.Yu., Maev I.V., Mulyar E.A. Manifestation of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease in the oral cavity. Russian dental journal. 2002;6:42–5 (In Rus.)].
14. Nakajima S., Iijima H., Egawa S., Shinzaki S., Kondo J., Inoue T., Hayashi Y., Ying J., Mukai A., Akasaka T., Nishida T., Kanto T., Tsujii M., Hayashi N. Association of vitamin K deficiency with bone metabolism and clinical disease activity in inflammatory bowel disease. Nutrition. 2011;27(10):1023–8.
15. Bronner F. Mechanisms of intestinal calcium absorption. J Cell Biochem. 2003;88(2):387–93.
16. Fang Y., Hu C., Tao X., Wan Y., Tao F. Effect of vitamin K on bone mineral density: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Bone Miner Metab. 2012;30(1):60–8.
17. Galbraith S.S., Drolet B.A., Kugathasan S., Paller A.S., Esterly N.B. Asymptomatic inflammatory bowel disease presenting with mucocutaneous findings. Pediatrics. 2005;116(3):439–44.
18. Ardizzone S., Puttini P.S., Cassinotti A., Porro G.B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Dig Liver Dis. 2008;40, Suppl. 2:S253–9.
19. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases 2011. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2011;7(4):235–41.

20. Williams H., Walker D., Orchard T.R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):597–605.
21. Mortada I., Leone A., Gerges Geagea A., Mortada R., Matar C., Rizzo M., Hajj Hussein I., Massaad-Massade L., Jurjus A. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(3):817–21.
22. Lankarani K.B., Sivandzadeh G.R., Hassanpour S. Oral manifestation in inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2013;19(46):8571–9.
23. Burisch J., Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(8):942–51.
24. Adler J., Rangwalla S.A., Dwamena B.A., Higgins P.D. The prognostic power of the NOD2 genotype for complicated Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):699–712.
25. Frolkis A., Dieleman L.A., Barkema H.W., Panaccione R., Ghosh S., Fedorak R.N., Madsen K., Kaplan G.G.; Alberta IBD Consortium. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol.* 2013;27(3):18–24.
26. Deas D.E., Mackey S.A., McDonnell H.T. Systemic disease and periodontitis: manifestations of neutrophil dysfunction. *Periodontol.* 2000. 2003;32:82–104.
27. Singhal S., Dian D., Keshavarzian A., Fogg L., Fields JZ., Farhadi A. The role of oral hygiene in inflammatory bowel disease. *DigDisSci.* 2011;56(1):170–5.
28. Nagpal S., Acharya A.B., Thakur S.L. Periodontal disease and anemias associated with Crohn's disease. A case report. *N Y State Dent J.* 2012;78(2):47–50.
29. Ojha J., Cohen D.M., Islam N.M., Stewart C.M., Katz J., Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn's disease. *J Am Dent Assoc.* 2007;138(12):1574–81.
30. Brito F., Zaltman C., Carvalho A.T., Fischer R.G., Persson R., Gustafsson A., Figueredo C.M. Subgingival microflora in inflammatory bowel disease patients with untreated periodontitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013;25(2):239–45.
31. Осунова Ю.Л. Роль нарушений клеточной пролиферации и апоптоза в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013;3:449–53. [Osipova Yu. L. The role of violations of cell proliferation and apoptosis in the pathogenesis of inflammatory periodontal diseases in the background of gastroesophageal reflux disease. *Saratov Journal of Medical Scientific;* 2013;3:449–53 (In Rus.).]
32. Лепилин А.В., Осадчук М.А., Карабушина Я.Г. Патогенетические особенности воспалительных заболеваний пародонта при синдроме раздраженного кишечника. Успехи современного естествознания. 2003;8:99. [Lepilin A.V., Osadchuk M.A., Karabushina Ya. G. Pathogenetic features of inflammatory periodontal diseases in irritable bowel syndrome. *Successes of modern science.* 2003;8:99 (In Rus.).]
33. Guilarte M., Santos J., de Torres I., Alonso C., Vicario M., Ramos L., Martinez C., Casellas F., Saperas E., Malagelada J.R. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut.* 2007;56(2):203–9.
34. Pujari R., Vidya N. Mast cell density in oral submucous fibrosis: a possible role in pathogenesis. In: *J Health Sci (Qassim).* 2013;7(1):23–9.
35. Ganganna K., Shetty P., Shroff S.E. Collagen in histologic stages of oral submucous fibrosis: A polarizing microscopic study. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2012;16(2):162–6.
36. Walsh L.J. Mast cell and oral inflammation. *Crit. Rev. Oral Biol Med.* 2003;14(3):188–98.
37. Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Панфилова Е.Л., Вахрушина Е.В. Рецидивирующий афтозный стоматит — этиология, патогенез (часть I). *Стоматология.* 2010;1:71–4. [Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Panfilova E.L., Vakhrushina E.V. Recurrent aphthous stomatitis — etiology, pathogenesis (part I). *Dentistry* 2010; 1: 71–74 (In Rus.).]
38. Preeti L., Magesh K., Rajkumar K., Karthik R. Recurrent aphthous stomatitis. *J. Oral. Maxillofac. Pathol.* 2011;15(3):252–6.
39. Chavan M., Jain H., Diwan N., Khedkar S., Shete A., Durkar S. Recurrent aphthous stomatitis: a review. *J Oral Pathol Med.* 2012;41(8):577–83.
40. Koybasi S., Parlak A.H., Serin E., Yilmaz F., Serin D. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(4):229–32.
41. Рабинович О.Ф., Бабиченко И.И., Рабинович И.М., Ковязин В.А., Вахрушина Е.В. Иммуноморфология рецидивирующего афтозного стоматита. Архив патологии. 2012;2:23–5. [Rabinovich O.F., Babichenko I.I., Rabinovich I.M., Kovyazin V.A., Vakhrushina E.V. Immunomorphology of recurrent aphthous stomatitis. *Pathology Archive* 2012;2:23–5 (In Rus.).]
42. Бушueva Т.В., Ронь Г.И., Чернышева Н.Д. Роль цитокинов в развитии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Уральский медицинский журнал. 2010;8(73):9–10. [Bushueva T.V., Ron' G.I., Chernysheva N.D. The role of cytokines in the development of chronic recurrent aphthous stomatitis. *Ural Medical Journal.* 2010;8(73):9–10 (In Rus.).]
43. Duerksen D.R., Fallows G., Bernstein C.N. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition.* 2006;22(11–12):1210–3.
44. Lopez-Jornet P., Gomez-Garcia F., Camacho-Alonso F. Pyostomatitis vegetans. Clinical marker of ulcerative colitis. *N.-Y. State Dent J.* 2012;78(2):36–7.
45. Michailidou E., Arvanitidou S., Lombardi T., Kolokotronis A., Antoniadou D., Samson J. Oral lesions leading to the diagnosis of Crohn's disease: report on 5 patients. *Quintessence Int.* 2009;40(7):581–8.
46. Freydsottir J., Zhang S., Tilakaratne W.M., Fortune F. Oral biopsies from patients with orofacial granulomatosis with histology resembling Crohn's disease have a prominent Th1 environment. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13(4):439–45.
47. Zbar A.P., Ben-Horin S., Beer-Gabel M., Eliakim R. Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *J Crohns Colitis.* 2012;6(2):135–42.
48. Levine J.S., Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N.-Y.).* 2011;4(4):235–41.
49. Harbord M., Annese V., Vavricka S.R., Allez M., Barreiro-de Acosta M., Boberg K.M., Burisch J., De Vos M., De Vries A.M., Dick A.D., Juillerat P., Karlsen T.H., Koutroubakis I., Lakatos P.L., Orchard T., Papay P., Raine T., Reinshagen M., Thaci D., Tilg H., Carbonnel F. European Crohn's and Colitis Organisation. The First European Evidence-based Consensus on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239–54.
50. Робакидзе Н.С., Барановский А.Ю., Щукина О.Б., Киселева Е.Б. Дифференциально-диагностические критерии болезни Крона и язвенного колита по состоянию слизистой оболочки рта. Институт стоматологии. 2014;3(64):58–9. [Robakidze N. S., Baranovsky A. Yu., Schukina O. B., Kiseleva E. B. Differential diagnostic criteria for Crohn's disease and ulcerative colitis based on the state of the oral mucosa. *Institute of Dentistry.* 2014;3(64):58–59 (In Rus.).]

Сведения об авторах

Робакидзе Наталья Серафимовна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: rona24@list.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, д. 41.

Щукина Оксана Борисовна — доктор медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Научный руководитель Городского центра диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника, ГКБ № 31.

Контактная информация: burmao@gmail.com;
197110, г. Санкт-Петербург, пр-т. Динамо, д. 3.

Information about the authors

Natalia S. Robakidze* — Dr. Sci.(Med.), Assoc. Prof., Department of orthopedic dentistry, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: rona24@list.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

Oksana B. Shchukina — Dr. Sci.(Med.), Assoc. Prof., Department of General Practice, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Research supervisor, City Centre of Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease, City Clinical Hospital No. 31.

Contact information: burmao@gmail.com;
197110, Saint Petersburg, Dinamo ave., 3.

Поступила: 13.06.2019 Принята после доработки: 04.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 13.06.2019 Revised: 04.07.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author